

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 046773

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.04.22

(21) Номер заявки
202293550

(22) Дата подачи заявки
2021.06.10

(51) Int. Cl. C07D 519/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЯ ИМИДАЗОПИРИДАЗИНА, АКТИВНЫЕ В КАЧЕСТВЕ
ИНГИБИТОРОВ ALK2

(31) 63/038,410

(32) 2020.06.12

(33) US

(43) 2023.02.15

(86) PCT/US2021/036839

(87) WO 2021/252781 2021.12.16

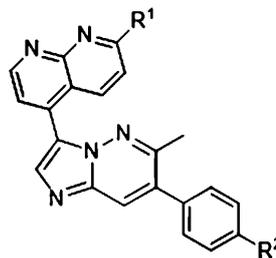
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ИНСАЙТ КОРПОРЕЙШН (US)

(72) Изобретатель:
Пань Цзюнь, Бай Юй, У Лянсин, Яо
Вэньцин (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) WO-A1-2018136634
COREY R. HOPKINS: "Inhibitors of the
bone morphogenetic protein (BMP) signaling
pathway: a patent review (2008-2015)", EXPERT
OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, vol.
26, no. 10, 4 August 2016 (2016-08-04), pages
1115-1128, XP055445439, GB ISSN: 1354-3776,
DOI: 10.1080/13543776.2016.1217330, the whole
document
WO-A1-2020132197

(57) Раскрыты соединения формулы (I), способы применения соединений для ингибирования активности ALK2 и фармацевтические композиции, содержащие такие соединения. Соединения полезны для лечения, профилактики или облегчения заболеваний или нарушений, связанных с активностью ALK2, таких как рак.



(I)

046773 B1

046773 B1

Перекрестная ссылка на родственные заявки

В настоящем изобретении испрашивается приоритет и преимущество по предварительной заявке № 63/038410, поданной 12 июня 2020 г. и озаглавленной "Соединения имидазопиридазина и способы их применения", которая включена в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Область техники, к которой относится изобретение

В настоящем изобретении представлены новые соединения, а также их композиции и способы применения. Соединения модулируют активность киназы-2, подобной рецептору активина (ALK2), и полезны при лечении различных заболеваний, включая рак.

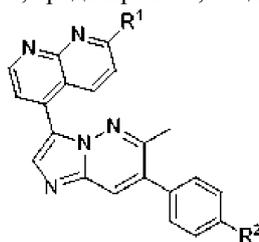
Уровень техники

Передача сигналов костного морфогенетического белка (BMP) принадлежит к надсемейству трансформирующих факторов роста бета (TGF- β), а сигнальные лиганды TGF- β включают более 25 различных лигандов: факторы роста и дифференцировки TGF- β , BMP и активины. Связывание лигандов BMP приводит к сборке тетрамерных рецепторных комплексов, состоящих из двух конститутивно активных рецепторных серин/треонинкиназ II типа (BMPRII, ACTRIIA или ACTRIIB), и активирует две серин/треонинкиназы рецепторов I типа (ALK1, ALK2, ALK3 или ALK6). Кроме того, активированные рецепторы I типа фосфорилируют белки SMAD 1/5/8, реагирующие на рецептор BMP, а активированные SMAD1/5/8, связанные с ко-SMAD4, перемещаются в ядро для регуляции транскрипции генов. (Ross, S.L., et al. Cell Metabolism 2012, 15, 905-917; Blobe, G.C., et al. New England Journal of Medicine 2000, 342, 1350-1358).

Рецептор активина киназы BMPR типа I (ACVR1) также называют активин-рецептор-подобной киназой-2 (ALK2). Он состоит из лиганд-связывающего внеклеточного домена и цитоплазматического домена с серин/треониновой специфичностью. Сообщалось, что ALK2 опосредует несколько заболеваний человека Massague, J., et al. Cell 2000, 103, 295-309; Taylor, K.R., et al. Cancer Research 2014, 74, 4565-4570). Было показано, что ALK2 и ALK3 играют важную роль в регулировании уровня гепсидина и влиянии на анемию при хронических заболеваниях (Andriopoulos, B., et al. Nature Genetics 2009 41, 482-487; Steinbicker, A.U., et al. Blood 2011, 118, 4224-4230; Steinbicker, A.U., et al. Blood 2011, 117, 4915-4923). Гепсидин представляет собой небольшой пептидный гормон, который в основном синтезируется в гепатоцитах и снижает как всасывание железа в двенадцатиперстной кишке, так и экспорт железа из моноцитов/макрофагов посредством связывания и индукции интернализации и деградации экспортера железа ферропортина (FPN1) (Theurl, I. et al. Haematologica 2011, 96, 1761-1769; Zhao, N., et al. Journal of Clinical Investigation 2013, 123, 2337-2343). Повышенные уровни гепсидина в сыворотке увеличивают накопление железа в ретикулоэндотелиальной системе и приводят к снижению доступности железа и ограниченному железом эритропоэзу. Неадекватно повышенная экспрессия гепсидина вызывает тяжелую функциональную железodefицитную анемию у людей и играет центральную роль в патофизиологии анемии при хронических заболеваниях (ACD) (Weiss, G. et al. New England Journal of Medicine 2005, 352, 1011-1023). Соответственно, существует потребность в новых соединениях, которые модулируют активность ALK2.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение обеспечивает, среди прочего, соединение формулы I:



I

или его фармацевтически приемлемую соль, причем составные переменные определены в данном документе.

В настоящем изобретении дополнительно представлено соединение, выбранное из 2-(1-этил-1H-имидазол-4-ил)-5-(6-метил-7-(4-((1R,5S)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-1,8-нафтиридина; 2-(4-(3-(7-(1-этил-1H-имидазол-4-ил)-1,8-нафтиридин-4-ил)-6-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-7-ил)бензил)-2-азабицикло[2.2.2]октана; 2-(4-метил-2H-1,2,3-триазол-2-ил)-5-(6-метил-7-(4-((1S,5R)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-1,8-нафтиридина; а также 2-(4-(6-метил-3-(7-(4-метил-2H-1,2,3-триазол-2-ил)-1,8-нафтиридин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-7-ил)бензил)-2-азабицикло[2.2.2]октана; или его фармацевтически приемлемая соль.

Настоящее описание относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение по настоящему описанию или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

В настоящем изобретении дополнительно предложен способ ингибирования активности ALK2,

включающий приведение ALK2 в контакт с соединением по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой солью.

В настоящем изобретении также представлены способы лечения рака и других заболеваний, включающие введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В настоящем изобретении также представлены способы лечения рака и других заболеваний, включающие введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, в комбинации с дополнительным терапевтическим средством

Настоящее описание относится к соединению по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для применения в терапии.

В настоящем изобретении дополнительно представлено применение соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного средства для применения в любом из терапевтических способов, описанных в настоящем документе.

Подробное описание изобретения

Соединения.

Настоящее описание относится к соединению формулы (I)



I

или его фармацевтически приемлемая соль, где

R¹ выбран из 1-этил-1H-имидазол-4-ила и 4-метил-2H-1,2,3-триазол-2-ила; и

R² выбран из (1R,5S)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ила и (2-азабицикло[2.2.2]октан-2-ил)метила.

В некоторых вариантах осуществления если R¹ представляет собой 4-метил-2H-1,2,3-триазол-2-ил, то R² не является (1R,5S)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-илом.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) выбрано из

2-(1-этил-1H-имидазол-4-ил)-5-(6-метил-7-(4-((1R,5S)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-1,8-нафтиридина;

2-(4-(3-(7-(1-этил-1H-имидазол-4-ил)-1,8-нафтиридин-4-ил)-6-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-7-ил)бензил)-2-азабицикло[2.2.2]октана; и

2-(4-(6-метил-3-(7-(4-метил-2H-1,2,3-триазол-2-ил)-1,8-нафтиридин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-7-ил)бензил)-2-азабицикло[2.2.2]октана.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) выбрано из

2-(1-этил-1H-имидазол-4-ил)-5-(6-метил-7-(4-((1R,5S)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-1,8-нафтиридина;

2-(4-(3-(7-(1-этил-1H-имидазол-4-ил)-1,8-нафтиридин-4-ил)-6-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-7-ил)бензил)-2-азабицикло[2.2.2]октана;

2-(4-(6-метил-3-(7-(4-метил-2H-1,2,3-триазол-2-ил)-1,8-нафтиридин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-7-ил)бензил)-2-азабицикло[2.2.2]октана; и

2-(4-метил-2H-1,2,3-триазол-2-ил)-5-(6-метил-7-(4-((1S,5R)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-1,8-нафтиридина.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению, которое представляет собой 2-(4-метил-2H-1,2,3-триазол-2-ил)-5-(6-метил-7-(4-((1S,5R)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-1,8-нафтиридин, или его фармацевтически приемлемой соли.

Кроме того, следует понимать, что некоторые признаки настоящего изобретения, которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов осуществления, также могут быть предоставлены в комбинации в одном варианте осуществления (в то время как варианты осуществления предназначены для объединения, как если бы они были написаны в многократно зависимой форме). И наоборот, различные признаки настоящего изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, также могут быть предоставлены по отдельности или в любой подходящей комбинации. Таким образом, предполагается, что в качестве признаков описанных вариантов осуществления соединения формулы (I) могут быть объединены в любую подходящую комбинацию.

Описанные в данном документе соединения могут быть асимметричными (например, иметь один или более стереоцентров). Все стереоизомеры, такие как энантиомеры и диастереомеры, являются пред-

полагаемыми, если не указано иное. Соединения по настоящему изобретению, которые содержат асимметрично замещенные атомы углерода, могут быть выделены в оптически активных или рацемических формах. В данной области известны способы получения оптически активных форм из оптически неактивных исходных материалов, такие как разделение рацемических смесей или стереоселективный синтез. Многие геометрические изомеры олефинов, двойные связи C=N и т.п. также могут присутствовать в соединениях, описанных в данном документе, и все такие стабильные изомеры рассматриваются в настоящем изобретении. Описаны цис- и транс-геометрические изомеры соединений по настоящему изобретению, которые могут быть выделены в виде смеси изомеров или в виде отдельных изомерных форм.

Разделение рацемических смесей соединений можно проводить посредством любого из многочисленных способов, известных в данной области. Один способ включает фракционную перекристаллизацию с использованием хиральной разделяющей кислоты, которая представляет собой оптически активную солеобразующую органическую кислоту. Подходящими разделяющими средствами для способов фракционной перекристаллизации являются, например, оптически активные кислоты, такие как формы D и L винной кислоты, диацетилвинная кислота, дибензоилвинная кислота, миндальная кислота, яблочная кислота, молочная кислота или различные оптически активные камфорсульфокилоты, такие как β -камфорсульфоановая кислота. Другие разделяющие средства, подходящие для способов фракционной кристаллизации, включают стереоизомерно чистые формы α -метилбензиламина (например, формы S и R или диастереомерно чистые формы), 2-фенилглицинола, норэфедрина, эфедрина, N-метилэфедрина, циклогексилэтиламина, 1,2-диаминоциклогексана и т.п.

Разделение рацемических смесей также можно проводить посредством элюирования на колонке, заполненной оптически активным разделяющим средством (например, динитробензоилфенилглицином). Подходящий состав элюирующего растворителя может быть определен специалистом в данной области.

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению имеют (R)-конфигурацию. В других вариантах соединения имеют (S)-конфигурацию. В соединениях с более чем одним хиральным центром каждый из хиральных центров в соединении может быть независимо (R) или (S), если не указано иное. Соединения с двумя хиральными центрами могут, например, иметь конфигурации (R, R), (R, S), (S, R) или (S, S).

Соединения по настоящему изобретению также включают таутомерные формы. Таутомерные формы возникают в результате замены одинарной связи соседней двойной связью вместе с сопутствующей миграцией протона. Таутомерные формы включают прототропные таутомеры, которые представляют собой изомерные состояния протонирования, имеющие одинаковую эмпирическую формулу и общий заряд. Примеры прототропных таутомеров включают пары кетон-енол, пары амид-имидовая кислота, пары лактам-лактим, пары енамин-имин и кольцевые формы, в которых протон может занимать два или более положения гетероциклической системы, например, 1Н- и 3Н-имидазол, 1Н-, 2Н- и 4Н-1,2,4-триазол, 1Н- и 2Н-изоиндол и 1Н- и 2Н-пиразол. Таутомерные формы могут находиться в равновесии или стерически замыкаться в одну форму посредством соответствующего замещения.

Соединения по настоящему изобретению могут также включать все изотопы атомов, встречающиеся в промежуточных или конечных соединениях. Изотопы включают атомы, имеющие одинаковый атомный номер, но разные массовые числа. Например, изотопы водорода включают тритий и дейтерий. Один или более составляющих атомов соединений по настоящему изобретению могут быть заменены или замещены изотопами атомов в естественном или неприродном изобилии. В некоторых вариантах осуществления соединения включает по меньшей мере один атом дейтерия. Например, один или более атомов водорода в соединении по настоящему изобретению могут быть заменены или замещены дейтерием. В некоторых вариантах осуществления соединения включает два или более атомов дейтерия. В некоторых вариантах осуществления соединения включает 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 атомов дейтерия. В данной области техники известны синтетические способы включения изотопов в органические соединения (Deuterium Labeling in Organic Chemistry by Alan F. Thomas (New York, N.Y., Appleton-Century-Crofts, 1971; The Renaissance of H/D Exchange by Jens Atzrodt, Volker Derdau, Thorsten Fey and Jochen Zimmermann, Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 7744-7765). Соединения, меченные изотопами, можно использовать в различных исследованиях, таких как ЯМР-спектроскопия, эксперименты относительно метаболизма и/или анализы.

Замена более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, может обеспечить определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например, увеличенным периодом полувыведения *in vivo* или уменьшенными требованиями к дозировке, и, следовательно, может быть предпочтительнее в некоторых обстоятельствах. (A. Kerekes et.al. J. Med. Chem. 2011, 54, 201-210; R. Xu et.al. J. Label Compd. Radiopharm. 2015, 55, 308-312).

Термин "соединение", используемый в данном документе, подразумевает включение всех стереоизомеров, геометрических изомеров, таутомеров и изотопов изображенных структур. Термин также относится к соединениям по настоящему изобретению, независимо способа их получения, например, посредством синтеза, посредством биологического процесса (например, метаболизма или превращения ферментов) или их комбинации.

Все соединения и их фармацевтически приемлемые соли могут быть обнаружены вместе с другими веществами, такими как вода и растворители (например, гидраты и сольваты), или могут быть выделены. В твердом состоянии описанные в данном документе соединения и их соли могут находиться в различных формах и могут, например, принимать форму сольватов, включая гидраты. Соединения могут находиться в любой форме твердого состояния, например, в виде полиморфа или сольвата, поэтому, если явно не указано иное, ссылки на соединения и их соли в описании следует понимать как охватывающие любую форму твердого состояния соединения.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения соединения по настоящему изобретению или их соли являются по существу изолированными. Под "по существу изолированным" подразумевается, что соединение, по меньшей мере частично или по существу отделено от среды, в которой оно было образовано или обнаружено. Частичное разделение может включать, например, композицию, обогащенную соединениями по настоящему изобретению. Существенное разделение может включать композиции, содержащие по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 97% или по меньшей мере около 99% по массе соединений по настоящему изобретению или их солей.

Фраза "фармацевтически приемлемый" используется в данном документе для обозначения тех соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые, в рамках здравого медицинского заключения, подходят для использования в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соизмеримых с разумным соотношением польза/риск.

Выражения "температура окружающей среды" и "комнатная температура", используемые в данном документе, понимаются в данной области и обычно относятся к температуре, например, к температуре реакции, то есть около температуры помещения, в котором проводится реакция, например, температуры от около 20°C до около 30°C.

Настоящее изобретение также включает фармацевтически приемлемые соли соединений, описанных в данном документе. Термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к производным раскрытых соединений, в которых исходное соединение модифицировано посредством превращения существующей кислотной или основной части в форму соли. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают без ограничения минеральные или органические кислые соли основных остатков, такие как амины; щелочные или органические соли кислотных остатков, такие как карбоновые кислоты; и т.п. Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению включают нетоксичные соли исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент, посредством обычных химических способов. Как правило, такие соли могут быть получены посредством реакции форм свободной кислоты или основания данных соединений со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе, или в их смеси; как правило, предпочтительны неводные среды, такие как простой эфир, этилацетат, спирты (например, метанол, этанол, изопропанол или бутанол) или ацетонитрил (MeCN). Списки подходящих солей можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th Ed., (Mack Publishing Company, Easton, 1985), p. 1418, Berge et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66(1), 1-19 и в Stahl et al., Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, (Wiley, 2002). В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, включают формы N-оксида.

Синтез.

Соединения по настоящему изобретению, включая их соли, могут быть получены с использованием известных способов органического синтеза и могут быть синтезированы в соответствии с любым из многочисленных возможных способов синтеза, таких как способы, показанные на схемах ниже.

Реакции получения соединений, представленных в настоящем документе, могут быть проведены в подходящих растворителях, которые может легко выбрать специалист в области органического синтеза. Подходящие растворители могут практически не реагировать с исходными материалами (реагентами), промежуточными продуктами или продуктами при температурах, при которых проводятся реакции, например, при температурах, которые могут находиться в диапазоне от температуры замерзания растворителя до температуры кипения растворителя. Данную реакцию можно проводить в одном растворителе или в смеси более чем одного растворителя. В зависимости от конкретной стадии реакции квалифицированный специалист может выбрать подходящие растворители для конкретной стадии реакции.

Получение соединений, представленных в настоящем документе, может включать защиту и снятие защиты различных химических групп. Необходимость защиты и снятия защиты, а также выбор подходящих защитных групп может легко определить специалист в данной области. Химию защитных групп можно найти, например, в T.W. Greene and P.G.M.

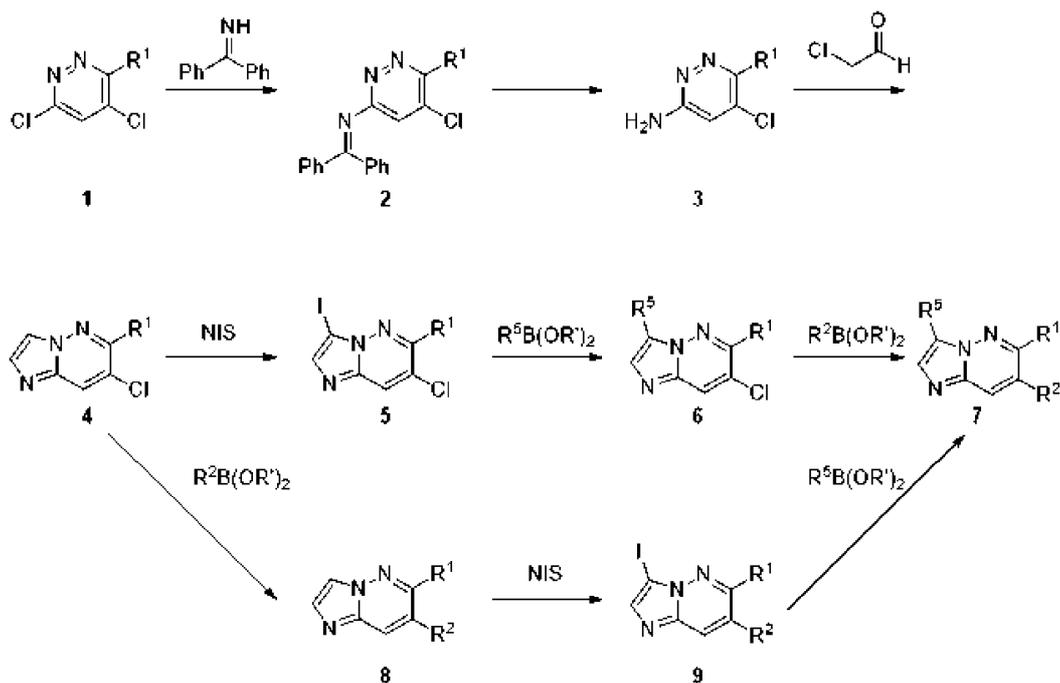
Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd. Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (1999), содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Реакции можно отслеживать посредством любого подходящего способа, известного в данной области. Например, образование продукта можно контролировать с использованием спектроскопических средств, таких как спектроскопия ядерного магнитного резонанса (например, ^1H или ^{13}C), инфракрасная спектроскопия, спектрофотометрия (например, УФ-видимая область) или масс-спектрометрия, или посредством хроматографии, такой как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) или тонкослойная хроматография (ТСХ).

Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть получены специалистом в данной области в соответствии со способами получения, известными в литературе, и в соответствии с различными возможными способами синтеза. Примеры способов синтеза для получения соединений по настоящему изобретению представлены на схемах ниже.

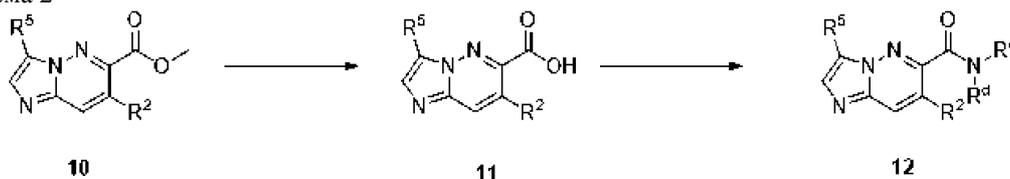
Ряд производных имидазо[1,2-*b*]пиридазина 7 можно получить по методике, представленной на схеме 1. Аминопиридазин 3 можно получить посредством каталитического аминирования палладием (Tetrahedron Lett. 1997, 38, 6367-6370) дихлорпиридазина 1 с дифенилметанимином с последующим гидролизом в кислых условиях. Циклоприсоединение аминопиридазина 3 с 2-хлорацетальдегидом дает имидазо[1,2-*b*]пиридазин 4, который можно превратить в соответствующий имидазо[1,2-*b*]пиридазин йодид 5 обработкой NIS. Сочетание по Судзуки (J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 14073-14075) с бороновой кислотой или сложным эфиром $\text{R}^5\text{B}(\text{OR}')_2$ обеспечивает соединение 6, которое можно преобразовать в необходимые производные 7 имидазо[1,2-*b*]пиридазина посредством дополнительного сочетания по Судзуки с подходящей бороновой кислотой или сложным эфиром $\text{R}^2\text{B}(\text{OR}')_2$. Альтернативно, сочетание Сузуки имидазо[1,2-*b*]пиридазина 4 с бороновой кислотой или эфиром $\text{R}^2\text{B}(\text{OR}')_2$ обеспечивает соединение 8, которое можно преобразовать в соединение 9 посредством обработки NIS. Йодид имидазо[1,2-*b*]пиридазина 9 может быть впоследствии преобразован в желаемые производные имидазо[1,2-*b*]пиридазина 7 путем сочетания Сузуки с подходящей бороновой кислотой или сложным эфиром $\text{R}^5\text{B}(\text{OR}')_2$.

Схема 1



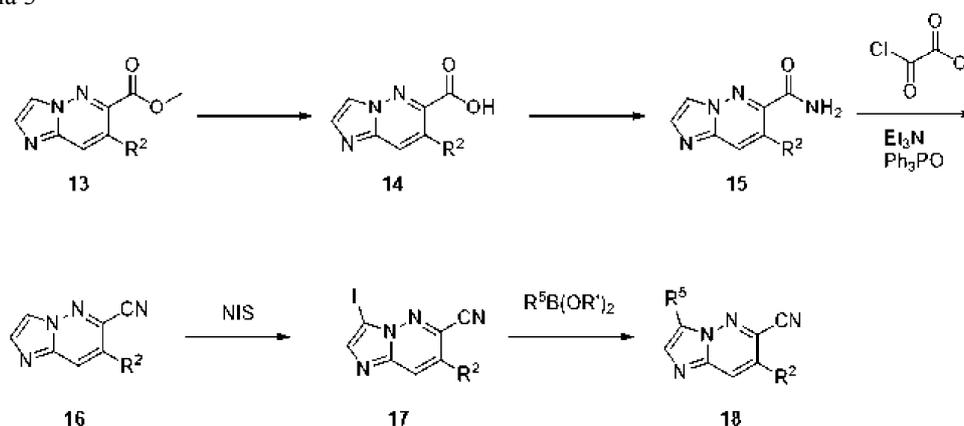
Ряд производных имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-карбоксиамида 12 можно получить в соответствии с процедурой, представленной на схеме 2. Метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-карбоксилат 10, полученные в соответствии с процедурой, указанной на схеме 1, можно преобразовать в соответствующие кислоты 11 посредством гидролиза. Кислота 11 впоследствии может быть преобразована в необходимые производные имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-карбоксиамида 12 посредством сочетания с соответствующим амином с использованием реагента сочетания амидирования, такого как без ограничения (бензотриазол-1-илокси)трис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат (BOP), (бензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфония гексафторфосфат (PyBOP), 1-[бис(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний-3-оксид-гексафторфосфат (HATU) или N,N,N',N'-тетраметил-O-(1H-бензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфат (HBTU).

Схема 2



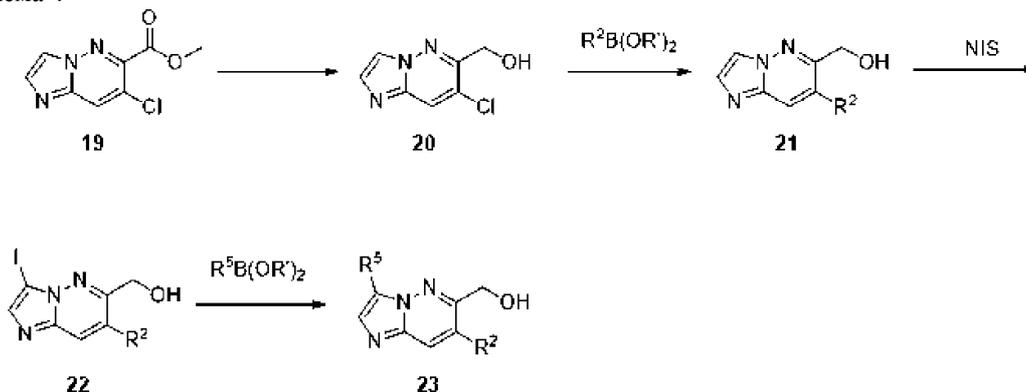
Ряд производных имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-карбонитрила 18 можно получить в соответствии с процедурой, представленной на схеме 3. Метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-карбоксилат 13, полученный в соответствии с процедурой, представленной на схеме 1, можно преобразовать в соответствующую кислоту 14 посредством гидролиза. Кислота 14 впоследствии может быть преобразована в имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-карбоксамид 15 посредством сочетания с хлоридом аммония с использованием реагента амидирующего сочетания, такого как HATU. Обработка соединения 15 оксалилхлоридом в присутствии триэтиламина и трифенилфосфиноксида может обеспечивать соединение 16, которое затем можно преобразовать в соответствующий йодид 17 посредством обработки NIS. Сочетание по Судзуки с подходящей бороновой кислотой или сложным эфиром $R^5B(OR')_2$ обеспечивает необходимые производные имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-карбонитрила 18.

Схема 3



Ряд производных имидазо[1,2-*b*]пиридазина 23 можно получить в соответствии с процедурой, представленной на схеме 4. Метил-7-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-карбоксилат 19, полученный в соответствии с процедурой, представленной на схеме 1, может быть преобразован в соответствующий спирт 20 посредством восстановления. Спирт 20 впоследствии может быть преобразован в соединение 21 посредством сочетания по Судзуки с бороновой кислотой или сложным эфиром $R^2B(OR')_2$. Обработка соединения 21 с использованием NIS обеспечивает соответствующий йодид 22, который можно преобразовать в необходимые производные имидазо[1,2-*b*]пиридазина 23 посредством сочетания по Судзуки с подходящей бороновой кислотой или сложным эфиром $R^5B(OR')_2$.

Схема 4



Настоящее изобретение будет более подробно описано с использованием конкретных примеров. Следующие примеры предложены для иллюстративных целей и никоим образом не предназначены для ограничения изобретения. Специалистам в данной области будет легко распознать множество некритических параметров, которые можно изменить или модифицировать для получения по существу таких же результатов. Соединения из примеров описаны ниже.

Способы использования.

Настоящее изобретение обеспечивает способ модулирования (например, ингибирования) активности ALK2 посредством контакта соединения по настоящему изобретению (или его соли) с ALK2. Приве-

дение в контакт можно осуществлять *in vivo* или *in vitro*. В некоторых вариантах осуществления способ ингибирования активности ALK2 включает, например, введение пациенту соединения, представленного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли. Соединения по настоящему изобретению можно использовать отдельно, в комбинации с другими средствами или способами лечения или в качестве адъюванта или неоадъюванта для лечения заболеваний или расстройств, в том числе рака. Для целей, описанных в данном документе, можно применять любое из соединений по настоящему изобретению, включая его любой вариант осуществления.

При миелофиброзе (MF) у значительной части пациентов развивается анемия и они становятся зависимыми от частых переливаний эритроцитарной массы (RBC) (Tefferi, A. et al. *Mayo Clinic Proceedings* 2012 87, 25-33). Было показано, что повышенные уровни гепсидина в сыворотке у пациентов с MF связаны с уровнями гемоглобина (Hb), повышенной потребностью в переливаниях эритроцитов и снижением выживаемости (Pardanani, A. et al. *American Journal of Hematology* 2013, 88, 312-316). Передача сигналов BMP играет центральную роль в индукции транскрипции гепсидина посредством активации передачи сигналов SMAD. В модели анемии у мышей специфичная для печени делеция ALK2 или ALK3 может блокировать индукцию продукции гепсидина и перегрузку железом (Steinbicker, A.U., et al. *Blood* 2011, 118, 4224-4230). Таким образом, ингибирование ALK2 может быть полезным в сочетании с руксолитинибом при лечении пациентов с MF, поскольку опосредованные гепсидином интернализация и разложение FPN1 могут не требовать действия JAK2 (Ross, S.L., et al. *Cell Metabolism* 2012, 15, 905-917). Ингибирование ALK2 может блокировать негативное влияние гепсидина на метаболизм железа и улучшить течение анемии у пациентов с MF (Asshoff, M. et al. *Blood* 2017, 129, 1823-1830).

Прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия (FOP) является редким генетическим заболеванием костей человека, и пациенты характеризуются внескелетным формированием кости посредством эндохондральной оссификации (Yu, P.B., et al. *Nature Medicine* 2008, 14, 1363-1369; Fukuda, T. et al. *Journal of Biological Chemistry* 2009 284, 7149-7156). 95% пациентов с FOP имеют точечные мутации в ACVR1/ALK2. Реагирующей мутацией для классического FOP является 617G>A (R206H) во внутриклеточном домене ALK2, богатом глицином и серином (GS) (Shen, Q. et al. *Journal of Clinical Investigation* 2009, 119, 3462-3472). Мутации ALK2 у пациентов с атипичным FOP также были обнаружены в других аминокислотах домена GS или домена протеинкиназы (Fukuda, T. et al. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2008, 377, 905-909). Было показано, что различные мутанты ALK2 конститутивно активируют передачу сигналов BMP без экзогенных лигандов BMP, и данные мутанты ALK2 могут передавать гораздо более сильные сигналы BMP при стимуляции лигандами (Van Dinther, M. et al. *Journal of Bone and Mineral Research* 2010, 25, 1208-1215).

Активирующие мутации в ALK2 также были идентифицированы в диффузных внутримостовых глиомах (DIPG), которые представляют собой высокоагрессивные глиальные новообразования вентральной части моста у детей. ALK2 был зарегистрирован как один из наиболее часто мутировавших генов в DIPG. Было обнаружено, что ALK2 несет несинонимичные гетерозиготные соматические мутации в 46 из 195 (24%) случаев по пяти конкретным остаткам. Пациенты с мутациями ALK2 были преимущественно женского пола (приблизительно 2:1), с началом заболевания в молодом возрасте (приблизительно 5 лет) и более длительным временем общей выживаемости (приблизительно 15 месяцев) по сравнению с IDPG дикого типа. Данные мутанты ALK2 высоко специфичны к DIPG, а ингибитор ALK2 LDN-19318917 приводит к значительному ингибированию жизнеспособности данных мутантных ALK2 клеток DIPG (Taylor, K.R. et al. *Nature Genetics* 2014, 46, 457-461; Buczkowicz, P. et al. *Nature Genetics* 2014, 46, 451-456).

Способ лечения заболевания или расстройства, связанного с экспрессией или активностью ALK2, может включать введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, предложенного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой рак. Примеры рака, поддающегося лечению с использованием соединений по настоящему изобретению, включают без ограничения рак костей, рак поджелудочной железы, рак кожи, рак головы или шеи, кожную или внутриглазную злокачественную меланому, рак матки, рак яичников, рак прямой кишки, рак анальной области, рак желудка, рак яичка, рак матки, рак фаллопиевых труб, карциному эндометрия, рак эндометрия, рак шейки матки, рак влагалища, рак вульвы, болезнь Ходжкина, неходжкинскую лимфому, рак пищевода, рак тонкой кишки, рак эндокринной системы, рак щитовидной железы, рак парашитовидной железы, рак надпочечников, саркому мягких тканей, рак уретры, рак полового члена, хронические или острые лейкозы, в том числе острый миелоидный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфолейкоз, солидные опухоли детского возраста, лимфоцитарную лимфому, рак мочевого пузыря, рак почки или уретры, рак почечной лоханки, новообразование центральной нервной системы (ЦНС), первичную лимфому ЦНС, опухоль ангиогенеза, опухоль оси позвоночника, глиому ствола головного мозга, аденому гипофиза, саркому Капоши, эпидермоидный рак, плоскоклеточный рак, Т-клеточную лимфому, рак, вызванный окружающей средой, включая рак, вызванный асбестом, и комбинации указанных видов рака.

В некоторых вариантах осуществления раковые заболевания, поддающиеся лечению соединениями

по настоящему изобретению, включают меланому (например, метастатическую злокачественную меланому), рак почки (например, светлоклеточную карциному), рак предстательной железы (например, гормонорезистентную аденокарциному предстательной железы), рак молочной железы, трижды негативный рак молочной железы, рак толстой кишки и рак легкого (например, немелкоклеточный рак легкого и мелкоклеточный рак легкого). Кроме того, настоящее изобретение включает рефрактерные или рецидивирующие злокачественные новообразования, рост которых можно ингибировать с использованием соединений по настоящему изобретению.

В некоторых вариантах осуществления рак, который поддается лечению с использованием соединений по настоящему изобретению, включает без ограничения солидные опухоли (например, рак предстательной железы, рак толстой кишки, рак пищевода, рак эндометрия, рак яичников, рак матки, рак почки, рак печени, рак поджелудочной железы, рак желудка, рак молочной железы, рак легкого, рак головы и шеи, рак щитовидной железы, глиобластома, саркому, рак мочевого пузыря и т. д.), гематологические виды рака (например, лимфому, лейкоз, такой как острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелогенный лейкоз (AML), хронический лимфолейкоз (CLL), хронический миелогенный лейкоз (CML), DLBCL, мангийно-клеточную лимфому, неходжкинскую лимфому (включая рецидивирующую или рефрактерную NHL и рецидивирующую фолликулярную), лимфому Ходжкина или множественную миелому) и комбинации указанных видов рака.

В некоторых вариантах осуществления заболевания и показания, которые поддаются лечению с использованием соединений по настоящему изобретению, включают без ограничения гематологический рак, саркому, рак легких, рак желудочно-кишечного тракта, рак мочеполового тракта, рак печени, рак кости, рак нервной системы, гинекологические виды рака и рак кожи.

Типичные гематологические виды рака включают лимфомы и лейкозы, такие как острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелогенный лейкоз (AML), острый промиелоцитарный лейкоз (APL), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелогенный лейкоз (CML), диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL), мангийно-клеточную лимфому, неходжкинскую лимфому (включая рецидивирующую или рефрактерную NHL и рецидивирующую фолликулярную), лимфому Ходжкина, миелолифферативные заболевания (например, первичный миелофиброз (PMF), истинную полицитемию (PV), эссенциальный тромбоцитоз (ET)), синдром миелодисплазии (MDS), Т-клеточную острую лимфобластную лимфому (Т-ALL), множественную миелому, кожную Т-клеточную лимфому, макроглобулинемию Вальденстрема, волосатоклеточную лимфому, хроническую миелогенную лимфому и лимфому Беркитта.

Примеры сарком включают хондросаркому, саркому Юинга, остеосаркому, рабдомиосаркому, ангиосаркому, фибросаркому, липосаркому, миксому, рабдомиому, рабдосаркому, фиброму, липому, гамматому и тератому. Примеры сарком также включают лимфосаркому и лейомиосаркому.

Примеры рака легкого включают немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), мелкоклеточный рак легкого, бронхогенную карциному (плоскоклеточную, недифференцированную мелкоклеточную, недифференцированную крупноклеточную, аденокарциному), альвеолярную (bronхиолярную) карциному, бронхиальную аденому, хондроматозную гамартому и мезотелиому. Примеры рака легких также включают павицеллюлярную и непавицеллюлярную карциному, бронхиальную аденому и плевропульмональную бластома.

Примеры рака желудочно-кишечного тракта включают рак пищевода (плоскоклеточный рак, аденокарциному, лейомиосаркому, лимфому), желудка (карциному, лимфому, лейомиосаркому), поджелудочной железы (экзокринную карциному поджелудочной железы, протоковую аденокарциному, инсулиному, глюкагоному, гастриному, карциноидные опухоли, випому), тонкой кишки (аденокарциному, лимфому, карциноидные опухоли, саркому Капоши, лейомиому, гемангиому, липому, нейрофибром, фиброму), толстой кишки (аденокарциному, тубулярную аденому, ворсинчатую аденому, гамартому, лейомиому) и колоректальный рак. Примеры рака желудочно-кишечного тракта также включают рак желчного пузыря и рак анального канала.

Примеры рака мочеполового тракта включают рак почки (аденокарциному, опухоль Вильмса [нефробластома]), мочевого пузыря и уретры (плоскоклеточный рак, переходо-клеточный рак, аденокарциному), предстательной железы (аденокарциному, саркому) и яичка (семиному, тератому, эмбриональную карциному, тератоканциному, хориокарциному, саркому, интерстициально-клеточный рак, фиброму, фиброаденому, аденоматоидные опухоли, липому). Примеры рака мочеполового тракта также включают почечно-клеточную карциному и уротелиальную карциному.

Примеры рака печени включают гепатому (гепатоцеллюлярную карциному), холангиокарциному, гепатобластома, ангиосаркому, гепатоцеллюлярную аденому и гемангиому.

Иллюстративные типы рака кости включают, например, остеогенную саркому (остеосаркому), фибросаркому, злокачественную фиброзную гистиоцитому, хондросаркому, саркому Юинга, злокачественную лимфому (ретикулярно-клеточную саркому), множественную миелому, злокачественную гигантоклеточную опухоль, хордому, остеохондрому (костно-хрящевые экзостозы), доброкачественную хондрому, хондробластома, хондромиксофиброму, остеоидную остеому и гигантоклеточные опухоли.

Примеры рака нервной системы включают рак черепа (остеому, гемангиому, гранулема, ксантому,

деформирующий остит), мозговых оболочек (менингиому, менингиосаркому, глиоматоз), головного мозга (астроцитому, медуллобластому, глиому, эпендимому, герминому (пинеалому), глиобластому, мультиформную глиобластому, олигодендроглиому, шванному, ретинобластому, врожденные опухоли) и спинного мозга (нейрофиброму, менингиому, глиому, саркому), а также нейробластома и болезнь Лермитта-Дюкло. Примеры рака нервной системы также включают нейроэктодермальные опухоли и опухоли шишковидной железы.

Типичные гинекологические виды рака включают рак матки (карциному эндометрия), шейки матки (карциному шейки матки, предопухолевую дисплазию шейки матки), яичников (карциному яичников (серозную цистаденокарциному, муцинозную цистаденокарциному, неклассифицированную карциному), гранулезно-текально-клеточные опухоли, опухоли из клеток Сертоли-Лейдига, дисгерминому, злокачественную тератому), вульвы (плоскоклеточный рак, внутриэпителиальную карциному, аденокарциному, фибросаркому, меланому), влагалища (светлоклеточный рак, плоскоклеточный рак, ботриоидную саркому (эмбриональную рабдомиосаркому) и фаллопиевых труб (карциному). Примеры рака нервной системы также включают нейроэктодермальные опухоли и опухоли шишковидной железы.

Примеры рака кожи включают меланому, базальноклеточную карциному, плоскоклеточную карциному, саркому Капоши, рак кожи из клеток Меркеля, родинки, диспластические невусы, липому, ангиому, дерматофиброму и келоиды. В некоторых вариантах осуществления заболевания и показания, которые поддаются лечению с использованием соединений по настоящему изобретению, включают без ограничения серповидноклеточную анемию (например, серповидноклеточную анемию), трижды негативный рак молочной железы (TNBC), миелодиспластические синдромы, рак яичка, рак желчных протоков, рак пищевода и уротелиальную карциному.

Примеры рака головы и шеи включают глиобластому, меланому, рабдосаркому, лимфосаркому, остеосаркому, плоскоклеточный рак, аденокарциному, рак полости рта, рак гортани, рак носоглотки, рак носа и околоносовых пазух, рак щитовидной железы и паращитовидной железы. Примеры рака головы и шеи также включают опухоли глаза, опухоли губ и рта и плоскоклеточный рак головы и шеи.

Соединения по настоящему изобретению также могут быть полезны для ингибирования метастазов опухоли. В некоторых вариантах осуществления соединения, представленные в настоящем документе, можно применять для лечения опухолей, продуцирующих PGE2 (например, опухоли со сверхэкспрессией Cox-2) и/или аденозин (опухоль со сверхэкспрессией CD73 и CD39). Сверхэкспрессия Cox-2 была обнаружена в ряде опухолей, таких как колоректальный рак, рак молочной железы, поджелудочной железы и легких, в которых она коррелирует с плохим прогнозом. Сообщалось о сверхэкспрессии Cox-2 в гематологических моделях рака, таких как RAJI (лимфома Беркитта) и U937 (острый промиелоцитарный лейкоз), а также в бластных клетках пациента. CD73 активируется в различных карциномах человека, включая карциномы толстой кишки, легких, поджелудочной железы и яичника. Важно отметить, что более высокие уровни экспрессии CD73 связаны с неоваскуляризацией, инвазивностью и метастазированием опухоли, а также с более коротким временем выживания пациентов при раке молочной железы.

Термины "индивидуум" или "пациент", используемые взаимозаменяемо, относятся к любому животному, включая млекопитающих, предпочтительно мышей, крыс, других грызунов, кроликов, собак, кошек, свиней, крупный рогатый скот, овец, лошадей или приматов, и наиболее предпочтительно людей.

Выражение "терапевтически эффективное количество" относится к количеству активного соединения или фармацевтического средства, которое вызывает биологический или лекарственный ответ в ткани, системе, животном, индивидууме или человеке, которое ищет исследователь, ветеринар, врач или другой клиницист.

Используемый в данном документе термин "лечащий" или "лечение" относится к одному или более из (1) ингибирования заболевания; например, ингибирования заболевания, состояния или расстройства у индивидуума, который испытывает или проявляет патологию или симптоматику заболевания, состояния или расстройства (т.е. остановку дальнейшего развития патологии и/или симптоматики); и (2) облегчения заболевания; например, облегчения заболевания, состояния или расстройства у индивидуума, который испытывает или проявляет патологию или симптоматику заболевания, состояния или расстройства (т.е. реверсирование патологии и/или симптоматики), такое как уменьшение тяжести заболевания.

Используемый в данном документе термин "приведение в контакт" относится к соединению указанных соединений в системе *in vitro* или в системе *in vivo* таким образом, что они находятся в достаточной физической близости для взаимодействия.

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению полезны для предотвращения или снижения риска развития любого из упомянутых в данном документе заболеваний; например, предотвращение или снижение риска развития заболевания, состояния или расстройства у индивидуума, который может быть предрасположен к заболеванию, состоянию или расстройству, но еще не испытывает или не проявляет патологию или симптоматику заболевания.

Виды комбинированной терапии.

Одно или более дополнительных фармацевтических средств или способов лечения, таких как, например, противовирусные средства, химиотерапевтические средства или другие противораковые средства, иммуностимуляторы, иммунодепрессанты, облучение, противоопухолевые и противовирусные вак-

цины, цитокиновая терапия (например, IL2, GM-CSF и т.д.), и/или ингибиторы тирозинкиназы можно использовать в комбинации с соединениями, описанными в настоящем документе, для лечения заболеваний, расстройств или состояний, связанных с ALK2, или заболеваний или состояний, описанных в настоящем документе. Средства можно комбинировать с настоящими соединениями в одной лекарственной форме или средства можно вводить одновременно или последовательно в виде отдельных лекарственных форм.

I. Терапия иммунной контрольной точки.

В некоторых вариантах осуществления соединения, представленные в настоящем документе, можно использовать в комбинации с одним или более ингибиторами контрольных точек иммунного ответа для лечения рака, как описано в настоящем документе. Соединения по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с одним или более ингибиторами контрольных точек иммунного ответа. Типичные ингибиторы иммунных контрольных точек включают ингибиторы молекул иммунных контрольных точек, такие как CD20, CD28, CD39, CD40, CD122, CD96, CD73, CD47, GITR, CSF1R, JAK, PI3K дельта, PI3K гамма, TAM, аргиназа, CD137 (также известный как 4-1BB), ICOS, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3, TIM3, VISTA, TIGIT, PD-1, PD-L1 и PD-L2. В некоторых вариантах осуществления молекула контрольной точки иммунного ответа представляет собой молекулу стимулирующей контрольной точки, выбранную из CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40, GITR и CD137. В некоторых вариантах осуществления молекула контрольной точки иммунного ответа представляет собой молекулу контрольной точки ингибитора, выбранную из A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-1, TIM3, TIGIT и VISTA. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с одним или более средств, выбранных из ингибиторов KIR, ингибиторов TIGIT, ингибиторов LAIR1, ингибиторов CD160, ингибиторов 2B4 и бета-ингибиторов TGFR.

В некоторых вариантах осуществления соединения, представленные в настоящем документе, можно использовать в комбинации с одним или более агонистов молекул иммунных контрольных точек, например, OX40, CD27, GITR и CD137 (также известными как 4-1BB).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой антитело к PD1, антитело к PD-L1 или антитело к CTLA-4.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор PD-1, например, моноклональное антитело против PD-1. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело против PD-1 представляет собой ниволумаб, пембролизумаб (также известный как MK-3475), дурвалумаб (Imfinzi®), пидилизумаб, SHR-1210, PDR001, MGA012, PDR001, AB122 или AMP-224. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб или пембролизумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD1 представляет собой пембролизумаб. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело против PD-1 представляет собой MGA012. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело против PD-1 представляет собой MGA012. Другое(-ие) противораковое(-ые) средство(-а) включает(-ют) терапевтические средства на основе антител, такие как 4-1BB (например, урелумаб, утомилумаб). В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело против PD-1 представляет собой иплимумаб.

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению можно использовать в сочетании с INCB086550.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой антитело к PD1, антитело к низкомолекулярному PD-L1 или ингибитор антитела к CTLA-4. В некоторых вариантах осуществления низкомолекулярный ингибитор PD-L1 имеет IC₅₀ менее 1 мкМ, менее 100 нМ, менее 10 нМ или менее 1 нМ в анализе PD-L1, описанном в публикациях патентов США №№ US 20170107216, US 20170145025, US 20170174671, US 20170174679, US 20170320875, US 20170342060, US 20170362253, US 20180016260, US 20180057486, US 20180177784, US 20180177870, US 20180179179, US 20180179197, US 20180179201 и US 20180179202, каждая из которых для всех целей включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор PD-L1, например, моноклональное антитело против PD-L1. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело против PD-L1 представляет собой BMS-935559, MEDI4736, MPDL3280A (также известное как RG7446) или MSB0010718C. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело против PD-L1 представляет собой MPDL3280A или MEDI4736.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор PD-1 и PD-L1, например, моноклональное антитело против PD-1/PD-L1. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1/PD-L1 представляет собой MCLA-136.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор представляет собой MCLA-145.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CTLA-4, например, антитело против CTLA-4. В некоторых вариантах осуществления антитело против CTLA-4 представляет собой ипилимумаб, тремелимумаб, AGEN1884 или CP-675206.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CSF1R, например, антитело против CSF1R. В некоторых вариантах осуществления антитело против CSF1R представляет собой IMC-CS4 или RG7155.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор LAG3, например, антитело против LAG3. В некоторых вариантах осуществления антитело против LAG3 представляет собой BMS-986016, LAG525, IMP321, GSK2831781 или INCAGN2385.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор TIM3, например, антитело против TIM3. В некоторых вариантах осуществления антитело против TIM3 представляет собой INCAGN2390, MBG453 или TSR-022.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор GITR, например, антитело против GITR. В некоторых вариантах осуществления антитело против GITR представляет собой TRX518, MK-4166, INCAGN1876, MK-1248, AMG228, BMS-986156, GWN323 или MEDI1873.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой агонист OX40, например, антитело-агонист OX40 или слитый белок OX40L. В некоторых вариантах осуществления антитело против OX40 представляет собой MEDI0562, MEDI6469, MOXR-0916, PF-04518600, GSK3174998 или BMS-986178. В некоторых вариантах осуществления слитый белок OX40L представляет собой MEDI6383.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CD20, например, антитело против CD20. В некоторых вариантах осуществления антитело против CD20 представляет собой обинутузумаб или ритуксимаб.

Соединения по настоящему изобретению можно использовать в сочетании с биспецифическими антителами. В некоторых вариантах осуществления один из доменов биспецифического антитела нацелен на рецептор PD-1, PD-L1, CTLA-4, GITR, OX40, TIM3, LAG3, CD137, ICOS, CD3 или TGF β .

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению можно использовать в сочетании с одним или более ингибиторов метаболических ферментов. В некоторых вариантах осуществления ингибитор метаболического фермента представляет собой ингибитор IDO1, TDO или аргиназы. Примеры ингибиторов IDO1 включают эпакадостат, NLG919, BMS-986205, PF-06840003, IOM2983, RG-70099 и LY338196. Примером ингибитора аргиназы является CB-1158.

Как указано далее, дополнительные соединения, ингибиторы, средства и т.д. могут быть объединены с настоящим соединением в виде однократной или непрерывной лекарственной формы, или их можно вводить одновременно или последовательно в виде отдельных лекарственных форм.

II. Виды лечения рака.

На рост и выживание раковых клеток могут влиять многочисленные сигнальные пути. Таким образом, для лечения таких состояний целесообразно комбинировать различные ингибиторы ферментов/белков/рецепторов, демонстрирующие различные предпочтения в отношении мишеней, активность которых они модулируют. Примеры средств, которые можно комбинировать с соединениями по настоящему изобретению, включают ингибиторы пути PI3K-AKT-mTOR, ингибиторы пути Raf-MAPK, ингибиторы пути JAK-STAT, ингибиторы пути бета-катенина, ингибиторы пути notch, ингибиторы пути hedgehog, ингибиторы киназ Pim и ингибиторы белковых шаперонов и прогрессирования клеточного цикла. Воздействие более чем на один сигнальный путь (или более чем на одну биологическую молекулу, вовлеченную в данный сигнальный путь) может снизить вероятность возникновения лекарственной устойчивости в клеточной популяции и/или снизить токсичность лечения.

Соединения по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с одним или более других ингибиторов ферментов/белков/рецепторов для лечения заболеваний, таких как рак. Примеры рака включают солидные опухоли и жидкостные опухоли, такие как рак крови. Например, соединения по настоящему изобретению можно комбинировать с одним или более ингибиторов следующих киназ для лечения рака: Akt1, Akt2, Akt3, TGF- β R, Pim, PKA, PKG, PKC, CaM-киназа, киназа фосфоорилазы, MEKK, ERK, MAPK, mTOR, EGFR, HER2, HER3, HER4, INS-R, IGF-1R, IR-R, PDGF α R, PDGF β R, CSF1R, KIT, FLK-II, KDR/FLK-1, FLK-4, flt-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, HPK, c-Met, Ron, Sea, TRKA, TRKB, TRKC, FLT3, VEGFR/Flt2, Flt4, EphA1, EphA2, EphA3, EphB2, EphB4, Tie2, Src, Fyn, Lck, Fgr, Btk, Fak, SYK, FRK, JAK, ABL и B-Raf. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению можно комбинировать с одним или более из следующих ингибиторов для лечения рака. Неограничивающие примеры ингибиторов, которые можно комбинировать с соединениями по настоящему изобретению для лечения рака, включают ингибитор FGFR (FGFR1, FGFR2, FGFR3 или FGFR4, , например, AZD4547, BAY1187982, ARQ087, BGJ398, BIBF1120, TKI258, лутитаниб, довитиниб, TAS-120, JNJ-42756493, Debiol347, INCB54828, INCB62079 и INCB63904), ингибитор JAK или ингибитор Янус-киназы (JAK1 и/или JAK2, например, руксолитиниб, барицитиниб, тофацитиниб, INCB39110, CYT387, GLPG0634, лестауртиниб, пакритиниб, TG101348 или JAK1-селективный ингибитор), ингибитор IDO (например, эпакадостат и NLG919), ингибитор LSD1 (например, GSK2979552, INCB59872 и INCB60003),

ингибитор TDO, ингибитор PI3K-дельта (например, INCB50797 и INCB50465), ингибитор PI3K-гамма, такой как PI3K селективный ингибитор гамма-излучения, ингибитор CSF1R (например, PLX3397 и LY3022855), тирозинкиназы рецептора TAM (Tуго-3, Ax1 и Mer), ингибитор ангиогенеза, ингибитор рецептора интерлейкина, ингибиторы бромо- и экстратерминальных членов семейства (например, ингибиторы бромодомена или ингибиторы BET, такие как как OTX015, CPI-0610, INCB54329 и INCB57643) и антагонист рецептора аденозина или их комбинации. Ингибиторы FIDAC, такие как панобиностат и вориностат. Ингибиторы с-Met, такие как онартумзумаб, тивантиниб и INC-280. Ингибиторы ВТК, такие как ибрутиниб. Ингибиторы mTOR, такие как рапамицин, сиролимус, темсиролимус и эверолимус. Ингибиторы Raf, такие как вемурафениб и дабрафениб. Ингибиторы MEK, такие как траметиниб, селуметиниб и GDC-0973. Ингибиторы Hsp90 (например, танеспимицин), циклинзависимых киназ (например, палбоциклиб), PARP (например, олапариб) и киназ Pim (LGH447, INCB053914 и SGI-1776) также можно комбинировать с соединениями по настоящему изобретению.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор янус-киназы может включать руксолитиниб, тофацитиниб, барицитиниб, CYT387, GLPG0634, лестауртиниб, пакритиниб, TG101348 или селективный ингибитор JAK1.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор янус-киназы может включать тофацитиниб, барицитиниб, CYT387, GLPG0634, лестауртиниб, пакритиниб, TG101348 или селективный ингибитор JAK1.

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению можно комбинировать с одним или более ингибиторов янус-киназы (JAK) (JAK1 и/или JAK2, например, руксолитинибом, барицитинибом или итацитинибом). В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению можно комбинировать с одним или более ингибиторов JAK (JAK1 и/или JAK2, например, руксолитиниб, барицитиниб или итацитиниб) для лечения рака, такого как миелопролиферативные заболевания. Например, миелопролиферативное заболевание представляет собой миелофиброз. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению можно комбинировать с руксолитинибом или его фармацевтически приемлемой солью. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению можно комбинировать с руксолитинибом или его фармацевтически приемлемой солью для лечения миелопролиферативного заболевания, такого как миеофиброз.

Соединения по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с одним или более средств для лечения таких заболеваний, как рак. В некоторых вариантах осуществления средство представляет собой алкилирующее средство, ингибитор протеасом, кортикостероид или иммуномодулирующее средство. Примеры алкилирующего средства включают бендамустин, азотистый иприт, производные этиленимина, алкилсульфонаты, нитрозомочевины и триазены, урациловый иприт, хлорметин, циклофосфамид (Cytoxan™), ифосфамид, мелфалан, хлорамбуцил, пипоброман, триэтилен-меламин, триэтилендиофосфорамин, бусульфан, кармустин, ломустин, стрептозоцин, дакарбазин и темозоломид. В некоторых вариантах осуществления ингибитор протеасомы представляет собой карфилзомиб. В некоторых вариантах осуществления кортикостероид представляет собой дексаметазон (DEX). В некоторых вариантах осуществления иммуномодулирующее средство представляет собой леналидомид (LEN) или помалидомид (POM).

Соединения по настоящему изобретению могут быть дополнительно использованы в сочетании с другими способами лечения рака, например, химиотерапией, лучевой терапией, терапией, нацеленной на опухоль, адьювантной терапией, иммунотерапией или хирургией. Примеры иммунотерапии включают лечение цитокинами (например, интерферонами, GM-CSF, G-CSF, IL-2), иммунотерапию CRS-207, противораковую вакцину, моноклональные антитела, перенос адоптивных Т-клеток, лечение Т-клетками CAR (химерный антигенный рецептор) в качестве бустера для активации Т-клеток, онколитическую виротерапию и иммуномодулирующие малые молекулы, включая талидомид или ингибитор JAK1/2 и т.п. Соединения можно вводить в комбинации с одним или более противораковых лекарственных средств, таких как химиотерапевтические средства. Примеры химиотерапевтических препаратов включают любой из следующих: абареликс, абиратерон, афатиниб, афлиберцепт, альдеслейкин, алемтузумаб, алитреиноин, аллопуринол, альтретамин, амсакрин, анастрозол, афидиколон, триоксид мышьяка, аспарагиназа, акситиниб, азацитидин, бевацизумаб, бексаротен, барицитиниб, бикалутаид, блемтузумаб, бортезомибумибомидин, бортезомицин, бусульфан внутривенно, бусульфан перорально, калуостерон, камптозар, капецитабин, карбоплатин, кармустин, цедираниб, цетуксимаб, хлорамбуцил, цисплатин, кладрибин, клофарабин, кризотиниб, циклофосфамид, цитарабин, дакарбазин, дакомитиниб, дактиномицин, далтепарин натрия, дазатиниб, дактиномицин, даунорубин, децитабин, дегареликс, денилейкин, денилейкин дифтитокс, дезоксикоформицин, дексразоксан, доцетаксел, доксорубин, дролоксафин, дромостанолон пропионат, экулизумаб, энзалутаид, эпидофиллотоксин, эпирубицин, эпотилоны, эрлотиниб, эстрамустин, этопозид фосфат, этопозид, экземестан, фентанил цитрат, филграстим, флоксуридин, флударабин, фторурацил, флутамид, фулвестрант, гифитиниб, гемцитабин, гемтузумаб озогамидин, гозерелина ацетат, гистрелина ацетат, ибритумомаб тиуксетан, идарубин, иделалисиб, ифосфамид, иматиниб мезилат, интерферон альфа 2a, иринотекан, лапатиниб дитозилат, леналидомид, летрозол, лейковорин, лейпролид ацетат, левамизол, ломустин, меклорэтамин, мегестрол ацетат, мелфалан, меркаптопурин, метот-

рексат, метоксален, митрамицин, митомицин С, митотан, митоксантрон, нандролон фенопропионат, навельбене, нецитумумаб, неларабин, нератиниб, нилотиниб, нилутамид, нофетумомаб, осерелин, оксалиплатин, паклитаксел, памидронат, панитумумаб, пазопаниб, пегаспаргаза, пегфилграстим, пеметрексед дисодиум, пентостатин, пиларалисиб, пипоброман, пликамицин, понатиниб, порфирмер, преднизон, прокарбазин, хинакрин, ранибизумаб, расбуриказе, регорафениб, релоксафин, ревлимид, ритуксимаб, руксолитиниб, сорафениб, стрептозоцин, сунитиниб, сунитиниб малеат, тамоксифен, тегафур, темозоломид, тенипозид, тестолактон, талидомид, тиогуанин, тиотепа, топотекан, торемифен, тоситумумаб, трастузумаб, третиноин, трипторелин, урациловая горчица, вальрубицин, вандетаниб, винбластин, винкристин, виндезин, винорелбин, вориностат и золедронат.

Другие противораковые средства включают терапевтические антитела, такие как трастузумаб (герцептин), антитела к костимулирующим молекулам, таким как CTLA-4 (например, ипилимумаб или тремелимумаб), 4-1BB, антитела к PD-1 и PD-L1 или антитела к цитокинам (IL-10, TGF- β и др.)- Примеры антител к PD-1 и/или PD-L1, которые можно комбинировать с соединениями по настоящему изобретению для лечения рака или инфекций, таких как вирусные, бактериальные, грибковые и паразитарные инфекции, включают без ограничения ниволумаб, пембролизумаб, MPDL3280A, MEDI-4736 и SHR-1210.

Другие противораковые средства включают ингибиторы киназ, связанных с клеточным пролиферативным расстройством. Данные киназы включают без ограничения Aurora-A, CDK1, CDK2, CDK3, CDK5, CDK7, CDK8, CDK9, киназы рецепторов эфрина, CHK1, CHK2, SRC, Yes, Fyn, Lck, Fer, Fes, Syk, Itk, Vmx, GSK3, JNK, PAK1, PAK2, PAK3, PAK4, PDK1, PKA, PKC, Rsk и SGK.

Другие противораковые средства также включают те, которые блокируют миграцию иммунных клеток, такие как антагонисты рецепторов хемокинов, включая CCR2 и CCR4.

Соединения по настоящему изобретению можно дополнительно использовать в комбинации с одним или более противовоспалительных средств, стероидами, иммунодепрессантами или терапевтическими антителами. Стероиды включают без ограничения 17-альфа-этинилэстрадиол, диэтилстилбестрол, тестостерон, преднизолон, флуоксиместерон, метилпреднизолон, метилтестостерон, преднизолон, триамцинолон, хлортрианизен, гидроксипрогестерон, аминоклотетимид и медроксипрогестеронацетат.

Соединения по настоящему изобретению также можно использовать в комбинации с лонафарнибом (SCH6636), тифарнибом (R115777), L778123, BMS 214662, тезацитабином (MDL 101731), SmL1, триапином, дидоксом, тримидоксом и амидоксом.

Описанные в данном документе соединения можно комбинировать с другим иммуногенным средством, таким как раковые клетки, очищенные опухолевые антигены (включая рекомбинантные белки, пептиды и молекулы углеводов), клетки и клетки, трансфицированные генами, кодирующими иммуностимулирующие цитокины. Неограничивающие примеры противоопухолевых вакцин, которые можно использовать, включают пептиды антигенов меланомы, такие как пептиды gp100, антигены MAGE, Trp-2, MART1 и/или тирозиназу, или опухолевые клетки, трансфицированные для экспрессии цитокина GM-CSF.

Описанные в данном документе соединения можно использовать в сочетании с протоколом вакцинации для лечения рака. В некоторых вариантах осуществления опухолевые клетки трансдуцируют для экспрессии GM-CSF. В некоторых вариантах осуществления противоопухолевые вакцины включают белки из вирусов, вызывающих рак человека, таких как вирусы папилломы человека (HPV), вирусы гепатита (HBV и HCV) и вирус саркомы герпеса Капоши (KHSV). В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению можно использовать в сочетании с опухолеспецифическим антигеном, таким как белки теплового шока, выделенные из самой опухолевой ткани. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, можно комбинировать с иммунизацией дендритных клеток для активации мощных противоопухолевых ответов.

Соединения по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с биспецифическими макроциклическими пептидами, которые нацелены на эффекторные клетки, экспрессирующие рецептор Fe альфа или Fe гамма, в опухолевые клетки. Соединения по настоящему изобретению также можно комбинировать с макроциклическими пептидами, которые активируют иммунную реакцию хозяина.

Соединения по настоящему изобретению можно использовать в сочетании с трансплантацией костного мозга для лечения различных опухолей гемопозитического происхождения.

Подходящие противовирусные средства, предполагаемые для применения в комбинации с соединениями по настоящему изобретению, могут включать нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (NRTI), ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (NNRTI), ингибиторы протеазы и другие противовирусные лекарственные средства.

Примеры подходящих NRTI включают зидовудин (AZT); диданозин (ddl); зальцитабин (ddC); ставудин (d4T); ламивудин (3TC); абакавир (1592U89); адефовир дипивоксил [бис(ПОМ)-PMEA]; лобукавир (BMS-180194); BCH-10652; эмитрицитабин [(-)-FTC]; бета-L-FD4 (также называемый бета-L-D4C или бета-L-2',3'-диклеокси-5-фторцитиден); DAPD, ((-)-бета-D-2,6,-диаминопуриндиоксолан); и лоденозин (FddA). Типичные подходящие NNRTI включают невирапин (BI-RG-587); делавирадин (BHAP, U-90152); эфавиренц (DMP-266); PNU-142721; AG-1549; MKC-442 (1-(этоксиметил)-5-(1-метилэтил)-6-(фенилметил)-(2,4(1H,3H)-пиримидиндион); и (+)-каланолид А (NSC-675451) и В. Типичные подходящие

ингибиторы протеазы включают саквинавир (Ro 31-8959); ритонавир (ABT-538); индинавир (МК-639); нелфинавир (AG-1343); ампренавир (141W94); лазинавир (BMS-234475); DMP-450; BMS-2322623; ABT-378; и AG-1 549. Другие противовирусные средства включают гидроксимочевину, рибавирин, IL-2, IL-12, пентафузид и Yissum Project No. 11607.

Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть объединены или последовательно с другими средствами против киназ мембранных рецепторов, особенно для пациентов, у которых развилась первичная или приобретенная устойчивость к нацеленной терапии. Данные терапевтические средства включают ингибиторы или антитела против EGFR, Her2, VEGFR, c-Met, Ret, IGFR1 или Flt-3 и против ассоциированных с раком слитых протеинкиназ, таких как Vcr-Abl и EML4-Alk. Ингибиторы EGFR включают гефитиниб и эрлотиниб, а ингибиторы EGFR/Her2 включают без ограничения дакомитиниб, афатиниб, лапитиниб и нератиниб. Антитела против EGFR включают без ограничения цетуксимаб, панитумумаб и нецитумумаб. Ингибиторы c-Met можно использовать в комбинации с раскрытым в данном документе соединением. К ним относятся онартумзумаб, тивантиниб и капматиниб. Средства против Abl (или Vcr-Abl) включают иматиниб, дазатиниб, нилотиниб и понатиниб, а средства против Alk (или EML4-ALK) включают кризотиниб.

Ингибиторы ангиогенеза могут быть эффективны при некоторых опухолях в сочетании с раскрытыми в данном документе соединениями. К ним относятся антитела против VEGF или VEGFR или ингибиторы киназы VEGFR. Антитела или другие терапевтические белки против VEGF включают бевацизумаб и афлиберцепт. Ингибиторы киназы VEGFR и другие ингибиторы ангиогенеза включают без ограничения сунитиниб, сорафениб, акситиниб, цедираниб, пазопаниб, регорафениб, бриваниб и вандетаниб.

Активация внутриклеточных сигнальных путей часто наблюдается при раке, и средства, воздействующие на компоненты данных путей, комбинируют со средствами, воздействующими на рецепторы, для повышения эффективности и снижения резистентности. Примеры средств, которые можно комбинировать с соединениями, описанными в настоящем документе, включают ингибиторы пути PI3K-AKT-mTOR, ингибиторы пути Raf-MAPK, ингибиторы пути JAK-STAT и ингибиторы белковых шаперонов и прогрессирования клеточного цикла.

Средства против киназы PI3 включают без ограничения топиларалисиб, иделалисиб, бупарлисиб. Ингибиторы mTOR, такие как рапамицин, сиролimus, темсиролimus и эверолимус, можно комбинировать с соединениями по изобретению. Другие подходящие примеры включают без ограничения вемурафениб и дабрафениб (ингибиторы Raf) и траметиниб, селуметиниб и GDC-0973 (ингибиторы MEK). Ингибиторы одного или более JAK (например, руксолитиниб, барицитиниб, тофацитиниб), Hsp90 (например, танеспимицин), циклинзависимых киназ (например, палбоциклиб), HDAC (например, панобиностат), PARP (например, олапариб) и протеасом (например, бортезомиб, карфилзомиб) также можно комбинировать с описанными в данном документе соединениями. В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK является селективным в отношении JAK1 по сравнению с JAK2 и JAK3.

Другие подходящие средства для применения в комбинации с соединениями, описанными в настоящем документе, включают химиотерапевтические комбинации, такие как дуплеты на основе платины, заменяемые при раке легкого и других солидных опухолях (цисплатин или карбоплатин плюс гемцитабин; цисплатин или карбоплатин плюс доцетаксел; цисплатин или карбоплатин плюс паклитаксел; цисплатин или карбоплатин плюс пеметрексед) или гемцитабин плюс частицы, связанные с паклитаксолом (AbraXane®).

Подходящие химиотерапевтические или другие противораковые средства включают, например, алкилирующие средства (включая без ограничения азотистые иприты, производные этиленимина, алкилсульфонаты, нитрозомочевины и триазены), такие как урациловый иприт, хлорметин, циклофосфамид (Cytoxan™), ифосфамид, мелфалан, хлорамбуцил, пипоброман, триэтилен-меламин, триэтилендиофосфорамин, бусульфид, кармустин, ломустин, стрептозоцин, дакарбазин и темозоломид.

Другие подходящие средства для применения в комбинации с соединениями, описанными в настоящем документе, включают стероиды, включая 17-альфа-этинилэстрадиол, диэтилстилбестрол, тестостерон, преднизон, флуоксиместерон, метилпреднизолон, метилтестостерон, преднизолон, триамцинолон, хлортрианизен, гидроксипрогестерон, аминоглутетимид и медроксипрогестеронацетат.

Другие подходящие средства для применения в комбинации с описанными в данном документе соединениями включают дакарбазин (DTIC), необязательно, наряду с другими химиотерапевтическими препаратами, такими как кармустин (BCNU) и цисплатин; "Дартмутский режим", состоящий из DTIC, BCNU, цисплатина и тамоксифена; комбинацию цисплатина, винбластина и DTIC; или темозоломид. Соединения, описанные в настоящем документе, также можно комбинировать с иммунотерапевтическими препаратами, включая цитокины, такие как интерферон-альфа, интерлейкин-2 и ингибиторы фактора некроза опухоли (TNF).

Подходящие химиотерапевтические или другие противораковые средства включают, например, антиметаболиты (включая без ограничения антагонисты фолиевой кислоты, аналоги пиримидина, аналоги пурина и ингибиторы аденозиндезаминазы), такие как метотрексат, 5-фторурацил, флоксурин, цитарабин, 6-меркаптопурин, 6-тиогуанин, флударабин фосфат, пентостатин и гемцитабин.

Подходящие химиотерапевтические или другие противораковые средства дополнительно включают, например, некоторые природные продукты и их производные (например, алкалоиды барвинка, противоопухолевые антибиотики, ферменты, лимфокины и эпиподофиллотоксины), такие как винбластин, винкристин, виндезин, блеомицин, дактиномицин, даунорубин, доксорубин, эпирубицин, идарубин, ага-С, паклитаксел (TAXOL™), митрамицин, дезоксикоформин, митомицин-С, L-аспарагиназа, интерфероны (особенно IFN- α), этопозид и тенипозид.

Другие цитотоксические средства включают навельбен, СРТ-11, анастрозол, летрозол, капецитабин, релоксафин, циклофосфамид, ифосфамид и дролоксафин.

Также подходящими являются цитотоксические средства, такие как эпидофиллотоксин; противоопухолевый фермент; ингибитор топоизомеразы; прокарбазин; митоксантрон; координационные комплексы платины, такие как цис-платин и карбоплатин; модификаторы биологического ответа; ингибиторы роста; антигормональные терапевтические средства; лейковорин; тегафур; и гемопозитические факторы роста.

Другие противораковые средства включают терапевтические антитела, такие как трастузумаб (герцептин), антитела к костимулирующим молекулам, таким как антитела CTLA-4, 4-1BB, PD-L1 и PD-1, или антитела к цитокинам (IL-10, TGF- β и др.).

Другие противораковые средства также включают те, которые блокируют миграцию иммунных клеток, такие как антагонисты рецепторов хемокинов, включая CCR2 и CCR4.

Другие противораковые средства также включают те, которые усиливают иммунную систему, такие как адьюванты или адоптивный перенос Т-клеток.

Противораковые вакцины включают дендритные клетки, синтетические пептиды, ДНК-вакцины и рекомбинантные вирусы. В некоторых вариантах осуществления противоопухолевые вакцины включают белки из вирусов, вызывающих рак человека, таких как вирусы папилломы человека (HPV), вирусы гепатита (HBV и HCV) и вирус саркомы герпеса Капоши (KHSV). Неограничивающие примеры противоопухолевых вакцин, которые можно использовать, включают пептиды антигенов меланомы, такие как пептиды gp100, антигены MAGE, Trp-2, MART1 и/или тирозиназу, или опухолевые клетки, трансфицированные для экспрессии цитокина GM-CSF.

Соединения по настоящему изобретению можно использовать в сочетании с трансплантацией костного мозга для лечения различных опухолей гемопозитического происхождения.

Способы безопасного и эффективного введения большинства данных химиотерапевтических средств известны специалистам в данной области. Кроме того, их введение описано в стандартной литературе. Например, введение многих химиотерапевтических средств описано в "Physicians' Desk Reference" (PDR, например, издание 1996 г., Medical Economics Company, Монтвейл, Нью-Джерси), раскрытие которого включено в настоящий документ посредством ссылки, как если бы оно было изложено полностью.

Если пациенту вводят более одного фармацевтического средства, их можно вводить одновременно, по отдельности, последовательно или в комбинации (например, для более чем двух средств).

Состав, лекарственные формы и введение.

При использовании в качестве фармацевтических препаратов соединения по настоящему изобретению можно вводить в форме фармацевтических композиций. Таким образом, в настоящем изобретении представлена композиция, содержащая соединение формулы (I) или любую из формул, описанных в настоящем документе, указанное в любом из пунктов формулы изобретения и описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, или любой из вариантов его осуществления, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент. Фармацевтические композиции могут включать соединение, описанное в настоящем документе, и одно или более вторых терапевтических средств, описанных в настоящем документе. Например, второе терапевтическое средство представляет собой ингибитор JAK, такой как руксолитиниб. Композиции можно получить посредством способов, хорошо известными в области фармацевтики, и их можно вводить различными путями, в зависимости от того, показано ли местное или системное лечение, и от области, подлежащей лечению. Введение может быть местным (в том числе чрескожным, эпидермальным, офтальмологическим и через слизистые оболочки, включая интраназальное, вагинальное и ректальное введение), легочным (например, посредством ингаляции или вдывания порошков или аэрозолей, в том числе с использованием небулайзера; интратрахеально или интраназально), перорально или парентерально. Парентеральное введение включает внутривенное, внутриартериальное, подкожное, внутрибрюшинное, внутримышечное введение или инъекцию или инфузию; или внутричерепное, например, интратекальное или интравентрикулярное введение. Парентеральное введение может осуществляться в виде однократной болюсной дозы или может осуществляться, например, с использованием перфузионного насоса непрерывного действия. Фармацевтические композиции и составы для местного применения могут включать трансдермальные пластыри, мази, лосьоны, кремы, гели, капли, суппозитории, спреи, жидкости и порошки. Могут быть необходимы или желательны обычные фармацевтические носители, водные, порошкообразные или масляные основы, загустители и т.п.

Настоящее изобретение также включает фармацевтические композиции, которые содержат в качестве активного ингредиента соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль в сочетании с одним или более фармацевтически приемлемых носителей или эксципиентов. В некоторых вариантах осуществления композиция подходит для местного применения. При приготовлении композиций по настоящему изобретению активный ингредиент обычно смешивают со вспомогательным веществом, разбавляют вспомогательным веществом или заключают в такой носитель в форме, например, капсулы, саше, бумаги или другого контейнера. Если вспомогательное вещество выступает в качестве разбавителя, он может представлять собой твердый, полутвердый или жидкий материал, который действует в качестве несущей среды, носителя или среды для активного ингредиента. Таким образом, композиции могут быть в виде таблеток, пилюль, порошков, пастилок, саше, облаток, эликсиров, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (в виде твердой или жидкой среды), мазей, содержащих, например, до 10% по массе действующего вещества, мягких и твердых желатиновых капсул, суппозитория, стерильных растворов для инъекций и стерильных расфасованных порошков.

При получении состава активное соединение можно измельчить для получения частиц соответствующего размера перед объединением с другими ингредиентами. Если активное соединение по существу нерастворимо, его можно измельчить до размера частиц менее 200 меш. Если активное соединение в значительной степени растворимо в воде, размер частиц можно отрегулировать посредством измельчения для обеспечения в основном равномерного распределения в составе, например, около 40 меш.

Соединения по настоящему изобретению могут быть измельчены с использованием известных процедур измельчения, таких как мокрое измельчение, для получения размера частиц, подходящего для получения таблеток и других типов составов. Тонкодисперсные (нанодисперсные) препараты соединений по настоящему изобретению могут быть получены посредством способов, известных в данной области, см., например, WO 2002/000196.

В некоторых вариантах осуществления композиция представляет собой композицию с замедленным высвобождением, содержащую по меньшей мере одно соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

В некоторых вариантах осуществления для получения композиции используется процесс влажной грануляции. В некоторых вариантах осуществления для получения композиции используется процесс сухой грануляции.

Композиции могут быть получены в виде стандартной лекарственной формы. Термин "стандартные лекарственные формы" относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве разовых доз для людей и других млекопитающих, причем каждая единица содержит заранее определенное количество активного вещества, рассчитанное для получения необходимого терапевтического эффекта, в сочетании с подходящим фармацевтическим наполнителем.

Компоненты, используемые для составления фармацевтических композиций, имеют высокую чистоту и по существу не содержат потенциально вредных примесей (например, по меньшей мере национальный пищевой класс, как правило, по меньшей мере аналитический класс и, как правило, по крайней мере, фармацевтический класс). В частности, для потребления человеком композицию предпочтительно получают или составляют в соответствии со стандартами надлежащей производственной практики, как определено в применимых правилах Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США. Например, подходящие составы могут быть стерильными и/или по существу изотоническими и/или полностью соответствовать всем правилам надлежащей производственной практики Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США.

Активное соединение может быть эффективным в широком диапазоне доз и обычно вводится в терапевтически эффективном количестве. Тем не менее, следует понимать, что количество фактически вводимого соединения обычно определяется врачом в соответствии с соответствующими обстоятельствами, включая состояние, подлежащее лечению, выбранный путь введения, фактическое вводимое соединение, возраст, вес и реакция отдельного пациента, тяжесть симптомов у пациента и т.п.

Для получения твердых композиций, таких как таблетки, основной активный ингредиент смешивают с фармацевтическим эксципиентом с образованием твердой предварительно составленной композиции, содержащей гомогенную смесь соединения по настоящему изобретению. Если речь идет о данных предварительно составленных композициях как о гомогенных, активный ингредиент обычно равномерно распределен по всей композиции, так что композицию можно легко разделить на одинаково эффективные стандартные лекарственные формы, такие как таблетки, пилюли и капсулы. Затем данный твердый предварительный состав подразделяют на стандартные лекарственные формы описанного выше типа, содержащие, например, от около 0,1 до около 1000 мг активного ингредиента по настоящему изобретению.

Таблетки или пилюли по настоящему изобретению могут быть покрыты оболочкой или иным образом скомпонованы с получением лекарственной формы, обладающей преимуществом пролонгированного действия. Например, таблетка или пилюля могут содержать внутреннюю дозу и внешнюю дозу, при этом последняя имеет форму оболочки поверх первой. Два компонента могут быть разделены энтеросо-

любильным слоем, который служит для предотвращения распада в желудке и позволяет внутреннему компоненту пройти неповрежденным в двенадцатиперстную кишку или высвободиться с задержкой. Для таких энтеросолубильных слоев или покрытий можно использовать различные материалы, при этом такие материалы включают ряд полимерных кислот и смесей полимерных кислот с такими материалами, как шеллак, цетиловый спирт и ацетат целлюлозы.

Жидкие формы, в которые соединения и композиции по настоящему изобретению могут быть введены для перорального или инъекционного введения, включают водные растворы, подходящие ароматизированные сиропы, водные или масляные суспензии и ароматизированные эмульсии с пищевыми маслами, такими как хлопковое масло, кунжутное масло, кокосовое масло или арахисовое масло, а также эликсиры и аналогичные фармацевтические носители.

Композиции для ингаляции или инсуффляции включают растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых водных или органических растворителях или их смеси, а также порошки. Жидкие или твердые композиции могут содержать подходящие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, как описано выше. В некоторых вариантах осуществления композиции вводят пероральным или назальным путем для местного или системного действия. Композиции можно распылять с использованием инертных газов. Распыляемые растворы можно вдыхать непосредственно из распылителя или распылитель можно прикрепить к лицевой маске, палатке или дыхательному аппарату прерывистого действия с положительным давлением. Композиции в виде растворов, суспензий или порошков можно вводить перорально или назально из устройств, которые доставляют состав соответствующим образом.

Препараты для местного применения могут содержать один или более обычных носителей. В некоторых вариантах осуществления мази могут содержать воду и один или более гидрофобных носителей, выбранных из, например, жидкого парафина, алкилового эфира полиоксиэтилена, пропиленгликоля, белого вазелина и т.п. Композиции-носители кремов могут быть основаны на воде в сочетании с глицерином и одним или более других компонентов, например, моностеаратом глицерина, моностеаратом ПЭГ-глицерина и цетилстеариловым спиртом. Гели могут быть составлены с использованием изопропилового спирта и воды, подходящим образом в сочетании с другими компонентами, такими как, например, глицерин, гидроксипропилцеллюлоза и т.п.

Количество соединения или композиции, вводимой пациенту, будет варьировать в зависимости от того, что вводится, цели введения, такой как профилактика или терапия, состояния пациента, способа введения и т.п. В терапевтических целях композиции можно вводить пациенту, уже страдающему заболеванием, в количестве, достаточном для излечения или по меньшей мере частичного купирования симптомов заболевания и его осложнений. Эффективные дозы будут зависеть от заболевания, которое лечат, а также от суждения лечащего врача в зависимости от таких факторов, как тяжесть заболевания, возраст, вес и общее состояние пациента и т.п.

Композиции, вводимые пациенту, могут быть в форме фармацевтических композиций, описанных выше. Данные композиции могут быть стерилизованы посредством обычных способов стерилизации или могут быть подвергнуты стерилизующей фильтрации. Водные растворы могут быть упакованы для использования в чистом виде или лиофилизированы, при этом лиофилизированный препарат перед введением смешивают со стерильным водным носителем.

Терапевтическая доза соединения по настоящему изобретению может варьировать в зависимости, например, от конкретного применения, для которого проводится лечение, способа введения соединения, состояния здоровья и состояния пациента и суждения лечащего врача. Доля или концентрация соединения по настоящему изобретению в фармацевтической композиции может варьировать в зависимости от ряда факторов, включая дозировку, химические характеристики (например, гидрофобность) и способ введения. Дозировка, вероятно, зависит от таких переменных, как тип и степень прогрессирования заболевания или расстройства, общее состояние здоровья конкретного пациента, относительная биологическая эффективность выбранного соединения, состав наполнителя и способ его введения. Эффективные дозы можно экстраполировать из кривых доза-реакция, полученных в тест-системах *in vitro* или на животных моделях.

Меченые соединения и способы анализа.

Соединения по настоящему изобретению могут быть дополнительно использованы в исследованиях биологических процессов в нормальных тканях и тканях с патологией. Таким образом, другой аспект настоящего изобретения относится к флуоресцентному красителю, спиновой метке, тяжелым металлам или соединениям с радиоактивной меткой, представленным в настоящем документе, которые могут быть полезны не только в способах визуализации, но также в анализах как *in vitro*, так и *in vivo* для локализации и количественного определения белка ALK2 в образцах тканей, в том числе человека, и для идентификации лигандов ALK2 посредством ингибирования связывания меченого соединения. Соответственно, настоящее изобретение включает анализы связывания ALK2, которые содержат такие меченые соединения.

Настоящее изобретение дополнительно включает изотопно-замещенные соединения по настоящему изобретению. "Изотопно-замещенное" соединение представляет собой соединение по настоящему изобретению, в котором один или более атомов заменены или замещены атомом, имеющим такой же атом-

ный номер, но другую атомную массу или массовое число. Соединения по настоящему изобретению могут содержать изотопы в естественных количествах, встречающихся в природе. Соединения по настоящему изобретению также могут содержать изотопы в количествах, превышающих те, которые встречаются в природе, например, посредством синтетического включения изотопов с низким естественным содержанием в соединения по настоящему изобретению, так что они обогащены особенно полезным изотопом (например, ^2H и ^{13}C). Следует понимать, что "меченое радиоактивной меткой" соединение представляет собой соединение, которое включает по меньшей мере один радиоактивный изотоп (например, радионуклид), например, ^3H и ^{14}C . Подходящие радионуклиды, которые могут быть включены в соединения по настоящему изобретению, включают без ограничения ^3H (также обозначаемый как Т - тритий), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I и ^{131}I . Радионуклид, включенный в соединения, меченные радиоактивным изотопом, будет зависеть от конкретного применения данного соединения, меченного радиоактивным изотопом. В некоторых вариантах осуществления радионуклид выбран из группы, состоящей из ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S и ^{82}Br . Для мечения ALK2 *in vitro* и анализов конкуренции соединения, которые включают ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I или ^{35}S , обычно будут наиболее подходящими. Для применений в области радиовизуализации обычно наиболее пригодны ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br или ^{77}Br . Настоящее изобретение может дополнительно включать способы синтеза для включения радиоизотопов в соединения согласно настоящему изобретению. Способы синтеза для включения радиоизотопов в органические соединения хорошо известны в данной области, и специалист в данной области легко распознает способы, применимые к описанным соединениям.

Один или более составляющих атомов соединений, представленных в данном документе, могут быть заменены или замещены изотопами атомов в естественном или неприродном содержании. В некоторых вариантах осуществления соединение включает по меньшей мере один атом дейтерия. В некоторых вариантах осуществления соединение включает два или более атомов дейтерия. В некоторых вариантах осуществления соединение включает 1-2, 1-3, 1-4, 1-5 или 1-6 атомов дейтерия. В некоторых вариантах осуществления все атомы водорода в соединении могут быть заменены или замещены атомами дейтерия.

В данной области техники известны синтетические способы включения изотопов в органические соединения (Deuterium Labeling in Organic Chemistry by Alan F. Thomas (New York, N.Y., Appleton-Century-Crofts, 1971; The Renaissance of H/D Exchange by Jens Atzrodt, Volker Derdau, Thorsten Fey and Jochen Zimmermann, Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 7744-7765; The Organic Chemistry of Isotopic Labelling by James R. Hanson, Royal Society of Chemistry, 2011). Соединения, меченные изотопами, можно использовать в различных исследованиях, таких как ЯМР-спектроскопия, эксперименты относительно метаболизма и/или анализы.

Замена более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, может дать определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например, увеличение периода полувыведения *in vivo* или снижение требований к дозировке, и, следовательно, может быть предпочтительным в некоторых обстоятельствах (см., например, A. Kerekes et. al. J. Med. Chem. 2011, 54, 201-210; R. Xu et. al. J. Label Compd. Radiopharm. 2015, 58, 308-312). В частности, замена в одном или более участках метаболизма может обеспечить одно или более терапевтических преимуществ. В частности, меченое соединение по настоящему изобретению можно использовать в анализе скрининга для идентификации и/или оценки соединений. Например, вновь синтезированное или идентифицированное соединение (т.е. испытываемое соединение), на которое нанесена метка, может быть оценено на его способность связывать белок ALK2 путем отслеживания изменения его концентрации при контакте с ALK2 посредством отслеживания метки. Например, испытываемое соединение (с нанесенной меткой) можно оценить на его способность снижать связывание другого соединения, о котором известно, что оно связывается с белком ALK2 (т.е. стандартное соединение). Соответственно, способность испытываемого соединения конкурировать со стандартным соединением за связывание с белком ALK2 прямо коррелирует с его аффинностью связывания. И наоборот, в некоторых других скрининговых анализах на стандартное соединение нанесена метка, а на испытываемые соединения не нанесена. Соответственно, отслеживают концентрацию меченого стандартного соединения для оценки конкуренции между стандартным соединением и испытываемым соединением, и таким образом устанавливают относительную аффинность связывания испытываемого соединения.

Наборы.

Настоящее изобретение также включает фармацевтические наборы, пригодные, например, для лечения или профилактики заболеваний или нарушений, связанных с активностью ALK2, таких как рак или инфекции, которые включают один или более контейнеров, содержащих фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество соединения формулы I или любой из его вариантов осуществления. Такие наборы могут дополнительно включать один или более различных обычных компонентов фармацевтических наборов, таких как, например, контейнеры с одним или более фармацевтически приемлемых носителей, дополнительных контейнеров и т. д., как будет очевидно специалистам в данной области. Инструкции в виде вкладышей или этикеток с указанием количества вводимых компонентов, рекомендации по применению и/или рекомендации по смешиванию компонентов

также могут быть включены в набор.

Настоящее изобретение будет более подробно описано с использованием конкретных примеров. Следующие примеры предложены для иллюстративных целей и никоим образом не предназначены для ограничения изобретения. Специалистам в данной области будет легко распознать множество некритических параметров, которые можно изменить или модифицировать для получения по существу таких же результатов. Было обнаружено, что соединения примеров ингибируют активность ALK2 в соответствии по меньшей мере с одним описанным в данном документе анализом.

Примеры

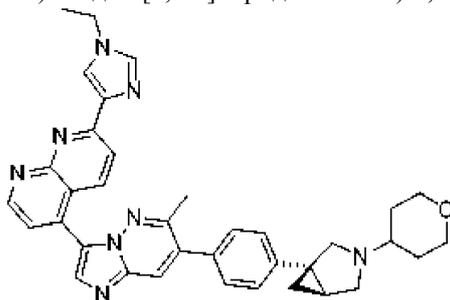
Экспериментальные процедуры для соединений по настоящему изобретению представлены ниже. Подготовительную очистку некоторых полученных соединений посредством ЖХ-МС проводили на системах масс-направленного фракционирования Waters. Настройка основного оборудования, протоколы и управляющее программное обеспечение для работы данных систем подробно описаны в литературе. См., например, "Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS", K. Blom, J. Combi. Chem., 4, 295 (2002); "Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification", K. Blom, R. Sparks, J. Doughty, G. Everlof, T. Haque, A. Combs, J. Combi. Chem., 5, 670 (2003); и "Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Combi. Chem., 6, 874-883 (2004). Разделенные соединения обычно подвергали аналитической жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии (ЖХ-МС) для проверки чистоты в следующих условиях: прибор; Agilent 1100 series, ЖХ/МСД, Колонка: Waters Sunfire™ C₁₈, размер частиц 5 мкм, 2,1×5,0 мм, Буферы: подвижная фаза А: 0,025% TFA в воде и подвижная фаза В: ацетонитрил, градиент от 2% до 80% В за 3 мин при скорости потока 2,0 мл/мин.

Некоторые из полученных соединений также разделяли в препаративном масштабе посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии с обращенной фазой (ОФ-ВЭЖХ) с МС-детектором или флэш-хроматографии (силикагель), как указано в примерах. Типичные условия колонки для препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии с обращенной фазой (ОФ-ВЭЖХ) являются следующими:

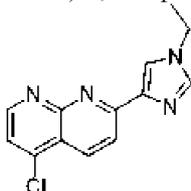
pH 2, очистки: Waters Sunfire™ C₁₈, размер частиц 5 мкм, колонка 30×100 мм, элюирование подвижной фазой А: 0,1% TFA (трифторуксусной кислоты) в воде и подвижной фазой В: ацетонитрилом; скорость потока составляла 60 мл/мин, градиент разделения был оптимизирован для каждого соединения с использованием протокола оптимизации метода для конкретных соединений, как описано в литературе [см. "Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874-883 (2004)].

pH 10, очистки: Waters XBridge C₁₈, размер частиц 5 мкм, колонка 30×100 мм, элюирование подвижной фазой А: 0,15% NH₄OH в воде и подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока составляла 60 мл/мин., градиент разделения был оптимизирован для каждого соединения с использованием протокола оптимизации способа для конкретных соединений, как описано в литературе [см. "Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874-883 (2004)].

Пример 1. 2-(1-этил-1H-имидазол-4-ил)-5-(6-метил-7-(4-((1R,5S)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-1,8-нафтиридина;



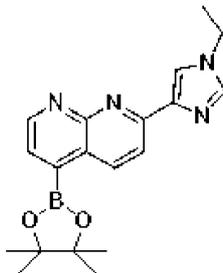
Стадия 1: 5-хлор-2-(1-этш-1H-имидазол-4-ил)-1,8-нафтиридин



Во флакон с завинчивающейся крышкой, оснащенный магнитной мешалкой, добавляли 2,5-дихлор-1,8-нафтиридин (956,8 мг, 4,81 ммоль), 1-этил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-имидазол (1048 мг, 4,72 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (1117 мг, 0,966 ммоль) и карбонат цезия (4788 мг, 14,70 ммоль). Флакон закрывали с тефлоновой прокладкой, вакуумировали и запол-

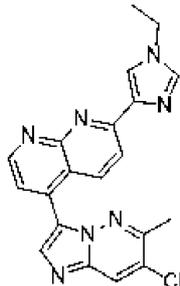
няли азотом (данный процесс повторяли в общей сложности три раза). С использованием шприца добавляли 1,4-диоксан (20,0 мл), а затем воду (3,0 мл). Смесь перемешивали при 70°C в течение 6 ч. После охлаждения при комнатной температуре смесь концентрировали. Остаток очищали на силикагеле (40 г, 0-100% EtOAc в CH₂Cl₂, затем 15% MeOH в CH₂Cl₂) с получением целевого продукта в виде твердого вещества желтого цвета (394,2 мг, 32%). ЖХМС рассчитана для C₁₃H₁₂ClN₄ (M+H)⁺ масса/заряд=259,1; найденное значение 259,1.

Стадия 2: 2-(1-этил-1H-имидазол-4-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,8-нафтиридин



В пробирку с завинчивающейся крышкой, снабженную магнитной мешалкой, добавляли 4,4,5,5,4',4',5',5'-октаметил-[2,2']би[[1,3,2]диоксабороланил] (515,0 мг, 2,028 ммоль), ацетат калия (496,8 мг, 5,06 ммоль), 5-хлор-2-(1-этил-1H-имидазол-4-ил)-1,8-нафтиридин (394,2 мг, 1,524 ммоль) и аддукт дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) с дихлорметаном (258 мг, 0,315 ммоль). Флакон закрывали с тефлоновой прокладкой, вакуумировали и заполняли азотом (данный процесс повторяли в общей сложности три раза). С использованием шприца добавляли 1,4-диоксан (12,0 мл). Смесь перемешивали при 105°C в течение 16 ч. После охлаждения при комнатной температуре смесь фильтровали. Фильтрат использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС рассчитана для C₁₉H₂₄BN₄O₂ (M+H)⁺ масса/заряд=351,2; найденное значение 351,2.

Стадия 3: 5-(7-хлор-6-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-2-(1-этил-1H-имидазол-4-ил)-1,8-нафтиридин



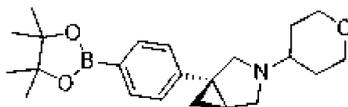
Во флакон с завинчивающейся крышкой, снабженный магнитной мешалкой, добавляли 7-хлор-3-йод-6-метилимидазо[1,2-b]пиридазин (497,4 мг, 1,695 ммоль), аддукт дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) с дихлорметаном (253 мг, 0,310 ммоль) и карбонатом цезия (1987 мг, 6,10 ммоль). Флакон закрывали с тефлоновой прокладкой, вакуумировали и заполняли азотом (данный процесс повторяли в общей сложности три раза). С использованием шприца добавляли раствор 2-(1-этил-1H-имидазол-4-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,8-нафтиридина (534 мг, 1,525 ммоль, см. стадию 2 выше) в 1,4-диоксане (12,0 мл), а затем воду (3,0 мл). Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали на силикагеле (40 г, 0-100% EtOAc в CH₂Cl₂, затем 0-15% MeOH в CH₂Cl₂) с получением целевого продукта в виде твердого вещества (341,3 мг, 57%). ЖХМС рассчитана для C₂₀H₁₇ClN₇ (M+H)⁺ масса/заряд=390,1; найденное значение 390,1.

Стадия 4: (1R,5S)-1-(4-бромфенил)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан



К раствору (1R,5S)-1-(4-бромфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексана (354,4 мг, 1,488 ммоль, Affinity Research Chemicals) в дихлорэтано (20,0 мл) добавляли триацетоксиборгидрид натрия (534,7 г, 2,52 ммоль) и уксусной кислоты (330 мкл, 5,76 ммоль), а затем тетрагидро-4H-пиран-4-он (318,6 мг, 3,18 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь промывали 2M K₂CO₃ (водн.). Отделенный органический слой сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют. Остаток очищали на силикагеле (20 г, 0-100% EtOAc в DCM) с получением целевого продукта в виде бесцветного масла (398,3 мг, 83%). ЖХМС рассчитана для C₁₆H₂₁BrNO (M+H)⁺ масса/заряд=322,1; найденное значение 322,1.

Стадия 5: (1R,5S)-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан

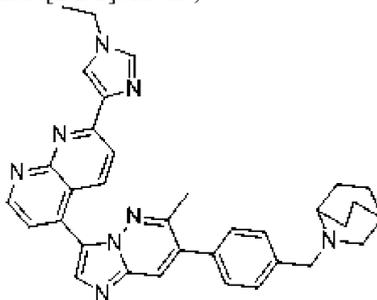


В пробирку с завинчивающейся крышкой, снабженную магнитной мешалкой, добавляли 4,4,5,5,4',4',5',5'-октаметил-[2,2']би[[1,3,2]диоксабороланил] (318,8 мг, 1,255 ммоль), ацетат калия (316,6 мг, 3,23 ммоль), (7R,5S)-1-(4-бромфенил)-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан (298,7 мг, 0,927 ммоль) и дихлорметановый аддукт дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) (115,1 мг, 0,141 ммоль). Флакон закрывали с тефлоновой прокладкой, вакуумировали и заполняли азотом (данный процесс повторяли в общей сложности три раза). С использованием шприца добавляли 1,4-диоксан (12,0 мл). Смесь перемешивали при 105°C в течение 16 ч. После охлаждения при комнатной температуре смесь фильтровали. Фильтрат использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС рассчитана для C₂₂H₃₃BNO₃ (M+H)⁺ масса/заряд=370,3; найденное значение 370,2.

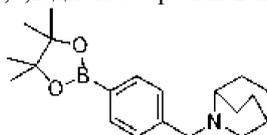
Стадия 6: 2-(1-этил-1Н-имидазол-4-ш)-5-(6-метил-7-(4-((1R,5S)-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)фенил)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)-1,8-нафтиридина.

В пробирку с завинчивающейся крышкой, снабженную магнитной мешалкой, добавляли 5-(7-хлор-6-метилимидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)-2-(1-этил-1Н-имидазол-4-ил)-1,8-нафтиридин (277,2 мг, 0,711 ммоль), (1R,5S)-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан (342 мг, 0,926 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфин-(2'-аминобифенил-2-ил)(хлор)палладий (1:1) (XPhos Pd G2, 84 мг, 0,107 ммоль) и карбонат цезия (846,7 мг, 2,60 ммоль). Флакон закрывали с тефлоновой прокладкой, вакуумировали и заполняли азотом (данный процесс повторяли в общей сложности три раза). С использованием шприца добавляли 1,4-диоксан (20,0 мл), а затем воду (2,0 мл). Смесь нагревали при 80°C в течение 6 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли MeOH и очищали посредством препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрил/вода, содержащий 0,1% TFA, при скорости потока 60 мл/мин.) с получением необходимого продукта в виде его соли TFA. ЖХ-МС рассчитано для C₃₆H₃₇N₈O (M+H)⁺: масса/заряд=597,3; найденное значение: 597,3. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,78 (s, 1H), 9,27 (d, J=4,7 Гц, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,63 (наложение, 2H), 8,32 (s, 1H), 8,20 (d, J=8,7 Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,07 (d, J=4,7 Гц, 1H), 7,57 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,47 (d, J=8,4 Гц, 2H), 4,26 (q, J=7,3 Гц, 2H), 4,11 (m, 1H), 3,98 (m, 2H), 3,77 (наложение, 2H), 3,62 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,27 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,34 (m, 1H), 2,03 (dd, J=48,7, 12,3 Гц, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,51 (t, J=7,3 Гц, 3H), 1,42 (m, 1H), 1,25 (m, 1H).

Пример 2. 2-(4-(3-(7-(1-этил-1Н-имидазол-4-ил)-1,8-нафтиридин-4-ил)-6-метилимидазо[1,2-б]пиридазин-7-ил)бензил)-2-азабицикло[2.2.2]октана;



Стадия 1: 2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) бензил)-2-азабицикло[2.2.2]октан



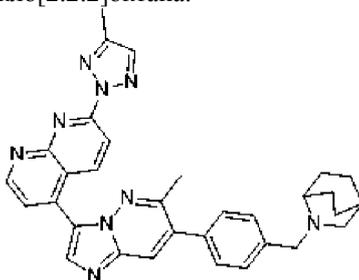
К смеси 2-(4-(бромметил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (304,1 мг, 1,024 ммоль), Cs₂CO₃ (1060,2 мг, 3,25 ммоль) и 2-азабицикло[2.2.2]октана (161,8 мг, 1,455 ммоль) добавляли 1,4-диоксан (10,0 мл). Смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали. Фильтрат использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС рассчитана для C₂₀H₃₁BNO₂ (M+H)⁺ масса/заряд=328,2; найденное значение 328,2.

Стадия 2: 2-(4-(3-(7-(1-этил-1Н-имидазол-4-ил)-1,8-нафтиридин-4-ил)-6-метилимидазо[1,2-б]пиридазин-7-ил)бензил)-2-азабицикло[2.2.2]октана;

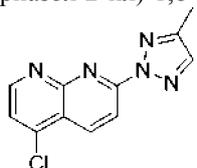
В пробирку с завинчивающейся крышкой, снабженную магнитной мешалкой, добавляли 5-(7-хлор-

6-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-2-(1-этил-1H-имидазол-4-ил)-1,8-нафтиридин (257,9 мг, 0,662 ммоль), дидиклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфин-(2'-аминобифенил-2-ил)(хлор)палладий (1:1) (XPhos Pd G2, 78,1 мг, 0,099 ммоль) и карбонат цезия (780,0 мг, 2,394 ммоль). Флакон закрывали с тефлоновой прокладкой, вакуумировали и заполняли азотом (данный процесс повторяли в общей сложности три раза). Добавляли раствор 2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-2-азабицикло[2.2.2]октана (335 мг, 1,024 ммоль) в 1,4-диоксане (20,0 мл), а затем дегазированную воду (2,0 мл, 111 ммоль). Смесь нагревали при 80°C в течение 6 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли MeOH и очищали посредством препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрил/вода, содержащий 0,1% TFA, при скорости потока 60 мл/мин) с получением необходимого продукта в виде его соли TFA. ЖХМС рассчитана для C₃₄H₃₅N₈ (M+H)⁺: масса/заряд=555,3; найденное значение 555,3. ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 9,41 (br, 1H), 9,26 (d, J=4,6 Гц, 1H), 8,78 (br, 1H), 8,61 (d, J=8,7 Гц, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,20 (наложение, 2H), 8,05 (d, J=4,6 Гц, 1H), 7,75 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,68 (d, J=8,0 Гц, 2H), 4,48 (m, 2H), 4,24 (q, J=7,3 Гц, 2H), 3,35 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,31 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,79-1,57 (наложение, 5H), 1,50 (t, J=7,3 Гц, 3H).

Пример 3. 2-(4-(6-Метил-3-(7-(4-метил-2H-1,2,3-триазол-2-ил)-1,8-нафтиридин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-7-ил)бензил)-2-азабицикло[2.2.2]октана.

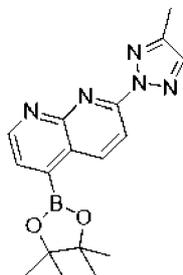


Стадия 1: 5-хлор-2-(4-метил-2H-1,2,3-триазол-2-ил)-1,8-нафтиридин



В круглодонную колбу на 100 мл, снабженную магнитной мешалкой, загружали 4-метил-2H-1,2,3-триазол (ЕНАМИН, 1 г, 12,03 ммоль), Cs₂CO₃ (7,82 г, 24,07 ммоль) и 5-хлор-2-(4-метил-2H-1,2,3-триазол-2-ил)-1,8-нафтиридин (1,61 г, 6,55 ммоль, выход 54,5%). В данную колбу добавляли 60 мл ацетонитрила. Колбу закрывали резиновой прокладкой и добавляли 65 мл ацетонитрила. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Полученный раствор разбавляли CH₂Cl₂ (100 мл), фильтровали через целит, а затем концентрировали. Остаток очищали на силикагеле (50 г, 0-100% EtOAc в CH₂Cl₂) с получением целевого продукта в виде пенистого твердого вещества желтого цвета (1,61 г, выход 55%). ЖХМС рассчитана для C₁₁H₉ClN₅ (M+H)⁺ масса/заряд=246,1; найденное значение 246,1.

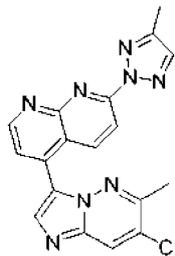
Стадия 2: 2-(4-метил-2H-1,2,3-триазол-2-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,8-нафтиридин



В круглодонную колбу на 100 мл загружали смесь 5-хлор-2-(4-метил-2H-1,2,3-триазол-2-ил)-1,8-нафтиридина (1,61 г, 6,55 ммоль), ацетат калия (1,286 г, 13,11 ммоль), бис(пинаколато)дибор (2,496 г, 9,83 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂.DCM (0,532 г, 0,655 ммоль). Колбу герметизировали, вакуумировали и снова заполняли азотом (всего данный процесс повторяли 3 раза). В данную колбу добавили 60 мл дегазированного 1,4-диоксана. Смесь нагревали до 100°C в течение 16 ч. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли 100 мл DCM, а затем фильтровали через целит. Затем фильтрат концентрировали, получая неочищенный продукт, который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС рассчитана для C₁₇H₂₁BN₅O₂ (M+H)⁺: масса/заряд=338,2; найденное значение: 338,1.

Стадия 3: 5-(7-хлор-6-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-2-(4-метил-2H-1,2,3-триазол-2-ил)-1,8-

нафтиридин

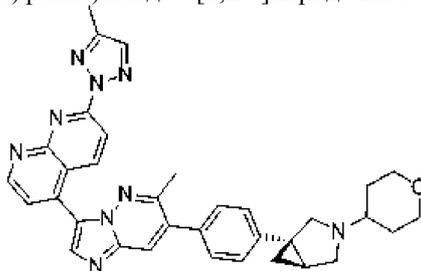


В круглодонную колбу на 100 мл, снабженную магнитной мешалкой, загружали 2-(4-метил-2H-1,2,3-триазол-2-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,8-нафтиридин (1,608 г, 4,77 ммоль), 7-хлор-3-йод-6-метилимидазо[1,2-б]пиридазин (1 г, 3,41 ммоль), Pd(dppf)Cl₂DCM (0,692 г, 0,852 ммоль) и Cs₂CO₃ (3,88 г, 11,93 ммоль). Колбу герметизировали, вакуумировали и снова заполняли азотом (всего данный процесс повторяли 3 раза). В данную колбу добавляли 40 мл дегазированного 1,4-диоксана и 10 мл дегазированной воды. Смесь нагревали до 80°C в течение 3 ч. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли DCM, затем фильтровали через целит и концентрировали. Остаток очищали на силикагеле (50 г, 0-100% EtOAc в CH₂Cl₂, затем 0-15% MeOH в CH₂Cl₂) с получением целевого продукта в виде коричневого твердого вещества (0,68 г, 53%). ЖХМС рассчитана для C₁₈H₁₄ClN₈ (M+H)⁺ масса/заряд=377,1; найденное значение 377,1.

Стадия 4: 2-(4-(6-метил-3-(7-(4-метил-2H-1,2,3-триазол-2-ил)-1,8-нафтиридин-4-ил) имидазо[1,2-б]пиридазин-7-ил)бензил)-2-азабицикло[2.2.2]октана.

Данное соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в примере 2, стадия 6, с использованием 5-(7-хлор-6-метилимидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)-2-(4-метил-2H-1,2,3-триазол-2-ил)-1,8-нафтиридин вместо 5-(7-хлор-6-метилимидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)-2-(1-этил-1H-имидазол-4-ил)-1,8-нафтиридина в качестве исходного материала. ЖХМС рассчитана для C₃₂H₃₂N₉ (M+H)⁺: масса/заряд=542,3; найденное значение: 542,4. ¹H ЯМР (соль TFA, 600 МГц, DMSO- d₆) δ 9,53 (s, 1H), 9,29 (d, J=4,5 Гц, 1H), 8,70 (d, J=9,0 Гц, 1H), 8,36-8,28 (m, 2H), 8,20 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,07 (d, J=4,6 Гц, 1H), 7,76 (d, J=8,1 Гц, 2H), 7,69 (d, J=8,1 Гц, 2H), 4,55-4,50 (m, 1H), 4,46 (dd, J=13,0, 5,4 Гц, 1H), 3,38-3,29 (m, 2H), 3,09 (dd, J=11,7, 4,7 Гц, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,32 (brs, 1H), 2,07-1,99 (m, 1H), 1,95 (s, 1H), 1,84 (t, J=11,3 Гц, 1H), 1,79-1,58 (m, 5H).

Пример 4. 2-(4-Метил-2H-1,2,3-триазол-2-ил)-5-(6-метил-7-(4-((1S,5R)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)фенил)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)-1,8-нафтиридина.



Данное соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в примере 1 (стадия 6), с использованием 5-(7-хлор-6-метилимидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)-2-(4-метил-2H-1,2,3-триазол-2-ил)-1,8-нафтиридин вместо 5-(7-хлор-6-метилимидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)-2-(1-этил-1H-имидазол-4-ил)-1,8-нафтиридина в качестве исходного материала. ЖХМС рассчитана для C₃₄H₃₄N₉O (M+H)⁺: масса/заряд=584,3; найденное значение: 584,3.

Пример А. Анализ ALK2 HTRF.

ALK2 (конец 147 аминокислот) был получен от BPS biosciences. Ферментативный анализ проводили в белых 384-луночных полистироловых планшетах в конечном объеме 8 мкл. Ингибиторы серийно разбавляли в DMSO и добавляли в лунки планшета перед добавлением других компонентов реакции. Анализы проводили при 25°C в буфере для анализа (50 mM HEPES, pH 7,0, 10% глицерина, 0,01% Brij50, 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA, 5 mM DTT и 0,01% BSA), содержащем 50 нМ LANCE Ultra ULight™-ДНК пептид топоизомеразы 2-альфа (Perkin Elmer TRF0130) и 3 мкМ АТФ. Конечная концентрация DMSO в анализе составляла 1%, а концентрация фермента для ALK2 составляла 0,5 нМ. Реакциям давали возможность протекать в течение 2 ч. для ALK2, после чего реакцию гасили добавлением EDTA в конечной концентрации 20 mM вместе с 1,5 нМ антитела LANCE Ultra Europium-anti-phospho-DNA Topoisomerase 2-alpha (Thr1342) (Perkin Elmer TRF0218). Реакцию инкубировали при 25°C в течение 1 ч. и считывали на считывающем устройстве для планшетов PHERAstar FS (BMG Labtech). Определение IC₅₀ проводили посредством подгонки процентной контрольной активности к логарифму концентрации ингибитора с использованием программного обеспечения IDBS XLFit и GraphPad Prism 5.0.

Соединения по настоящему изобретению, как показано в примерах, показали значения IC₅₀ в сле-

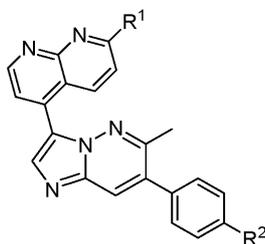
дующих диапазонах: += $IC_{50} \leq 1$ нМ; ++= 1 нМ < $IC_{50} \leq 5$ нМ; +++= 5 нМ < $IC_{50} \leq 100$ нМ, ++++= $IC_{50} > 100$ нМ.

Пример №	ALK2 IC_{50} (нМ)
1	+
2	+
3	+
4	+

Различные модификации настоящего изобретения, в дополнение к описанным в данном документе, будут очевидны для специалистов в данной области из предшествующего описания. Такие модификации также входят в объем прилагаемой формулы изобретения. Каждая ссылка, включая без ограничения все патенты, патентные заявки и публикации, цитируемые в настоящем изобретении, полностью включена в настоящее описание посредством ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I:



I

или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 выбран из 1-этил-1H-имидазол-4-ила и 4-метил-2H-1,2,3-триазол-2-ила; и

R^2 выбран из (1R,5S)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ила и (2-азабицикло[2.2.2]октан-2-ил)метила.

2. Соединение по п.1, отличающееся тем, что соединение формулы I выбрано из:

2-(1-этил-1H-имидазол-4-ил)-5-(6-метил-7-(4-((1R,5S)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-1,8-нафтиридина;

2-(4-(3-(7-(1-этил-1H-имидазол-4-ил)-1,8-нафтиридин-4-ил)-6-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-7-ил)бензил)-2-азабицикло[2.2.2]октана; и

2-(4-(6-метил-3-(7-(4-метил-2H-1,2,3-триазол-2-ил)-1,8-нафтиридин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-7-ил)бензил)-2-азабицикло[2.2.2]октана или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п.1, отличающееся тем, что соединение представляет собой 2-(1-этил-1H-имидазол-4-ил)-5-(6-метил-7-(4-((1R,5S)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-1,8-нафтиридин или его фармацевтически приемлемую соль.

4. Соединение по п.1, отличающееся тем, что соединение представляет собой 2-(4-(3-(7-(1-этил-1H-имидазол-4-ил)-1,8-нафтиридин-4-ил)-6-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-7-ил)бензил)-2-азабицикло[2.2.2]октан или его фармацевтически приемлемую соль.

5. Соединение по п.1, отличающееся тем, что соединение представляет собой 2-(4-(6-метил-3-(7-(4-метил-2H-1,2,3-триазол-2-ил)-1,8-нафтиридин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-7-ил)бензил)-2-азабицикло[2.2.2]октан или его фармацевтически приемлемую соль.

6. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

7. Способ ингибирования активности ALK2, включающий приведение ALK2 в контакт с соединением по любому из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемой солью.

8. Способ ингибирования активности ALK2, включающий введение пациенту соединения по любому из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемой соли.

9. Способ лечения заболевания или расстройства, связанного с экспрессией или активностью ALK2, который включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемой соли.

10. Способ лечения рака у пациента, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемой соли.

11. Способ лечения рака у пациента, который включает введение пациенту терапевтически эффек-

тивного количества соединения по любому из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемой соли в сочетании с дополнительным терапевтическим средством.

12. Способ по п.11, отличающийся тем, что терапевтическое средство представляет собой ингибитор Янус-киназы.

13. Способ по п.12, отличающийся тем, что терапевтическое средство представляет собой руксолитиниб.

14. Способ лечения миелопролиферативных заболеваний у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора Янус-киназы или его фармацевтически приемлемой соли.

15. Способ лечения миелопролиферативных заболеваний у пациента, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемой соли и руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли.

16. Соединение, которое представляет собой 2-(4-метил-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)-5-(6-метил-7-(4-((1S,5R)-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-1,8-нафтиридин или его фармацевтически приемлемую соль.

17. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п.16 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

18. Способ ингибирования активности ALK2, включающий приведение ALK2 в контакт с соединением по п.16 или его фармацевтически приемлемой солью.

19. Способ лечения заболевания или нарушения, связанного с экспрессией или активностью ALK2, который включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по п.16 или его фармацевтически приемлемой соли.

20. Способ лечения рака у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по п.16 или его фармацевтически приемлемой соли.

