

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 046877

(13) B1

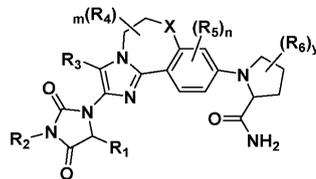
(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

- | | | |
|---------------------------------------|---------------|-------------------------------|
| (45) Дата публикации и выдачи патента | (51) Int. Cl. | <i>C07D 498/04</i> (2006.01) |
| 2024.04.27 | | <i>C07D 498/14</i> (2006.01) |
| (21) Номер заявки | | <i>C07D 519/00</i> (2006.01) |
| 202291358 | | <i>A61P 35/00</i> (2006.01) |
| (22) Дата подачи заявки | | <i>A61K 31/4188</i> (2006.01) |
| 2020.11.04 | | <i>A61K 31/4196</i> (2006.01) |
| | | <i>A61K 31/4162</i> (2006.01) |

(54) ИМИДАЗОЛИДИНОВОЕ СОЕДИНЕНИЕ, СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

- | | |
|--|---------------------|
| (31) 201911066776.2; 202011167875.2 | (56) CN-A-102762576 |
| (32) 2019.11.04; 2020.10.28 | CN-A-103562210 |
| (33) CN | CN-A-107995911 |
| (43) 2022.08.31 | |
| (86) PCT/CN2020/126359 | |
| (87) WO 2021/088839 2021.05.14 | |
| (71)(73) Заявитель и патентовладелец:
БЕТТА ФАРМАСЬЮТИКАЛС КО.,
ЛТД (CN) | |
| (72) Изобретатель:
Зу Хоусянь, Сун Сичжэ, Чэнь Кай, Лю
Сяньгион, Чэнь Цзе, Бянь Яцзянь,
Дин Лямин, Ван Цзябин (CN) | |
| (74) Представитель:
Гизатуллин Ш.Ф., Угрюмов В.М.,
Гизатуллина Е.М., Строкова О.В.,
Костюшенкова М.Ю., Джермакян Р.В.
(RU) | |

- (57) Имидазолидиноновое соединение, представленное формулой (I), или его стереоизомер, его геометрический изомер, или его таутомер, или его фармацевтически приемлемая соль, фармацевтическая композиция, содержащая соединение, способ его синтеза и его применение.



Формула (I)

046877 B1

046877 B1

Область, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к имидазолидиноновым соединениям, которые играют роль путем участия в регулировании множества процессов, таких как клеточная пролиферация, апоптоз, миграция и ангиогенез. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения, и применению указанных соединений для лечения заболевания, опосредованного PI3K.

Предпосылки создания изобретения

Путь PI3K является важным для регулирования внутриклеточной активности, такой как рост, пролиферация, выживание, дифференцировка, метастазирование и апоптоз. Он называется сигнальным путем PI3K/Akt/mTOR, поскольку PI3K, Akt и mTOR являются ключевыми белками в этом пути. В последние годы ингибитор PI3K находился в центре исследований противоопухолевых лекарственных средств.

После активации RTK или Ras PI3K катализирует фосфоинозитид-3,4-бисфосфат (PIP2) в фосфоинозитид-3,4,5-трифосфат (PIP3). PIP3 связывается с протеинкиназами, такими как Akt и 3-фосфоинозитид (PIP)-зависимая протеинкиназа (PDK), фосфорилирует и активирует Akt, а затем перемещает Akt из цитоплазмы в ядро. Активированный Akt дополнительно фосфорилирует нижележащие эффекторные субстраты, влияя на выживаемость клеток, клеточный цикл, рост и другие клеточные активности. (Ma K, Cheung SM, Marshall AJ etc., Cell Signal, 2008, 20:684-694). Следовательно, активация сигнального пути PI3K/Akt/mTOR может ингибировать клеточный апоптоз, повышать толерантность клеток, способствовать клеточной выживаемости, пролиферации и участвовать в ангиогенезе, способствовать росту опухоли и метастазированию.

Фосфатидилинозитол-3-киназа (PI3K) принадлежит к семейству липидкиназ, которое подразделяется на класс I, класс II и класс III на основе механизма активации и структурных особенностей (Vanhaesebroeck B, Waterfield MD; Exp Cell Res, 1999, 253:239-254). Наиболее изученными в настоящее время являются PI3K класса I. Далее PI3K класса I подразделяются на изоформы IA и IB, которые получают сигналы от рецепторной тирозинкиназы (RTK) и рецепторов, сопряженных с G-белком (GPCR), соответственно (Wu P, Liu T, Hu Y; Curr Med Chem, 2009, 16:916-930). PI3K класса IA включают три изоформы, обозначенные как PI3K α , PI3K β и PI3K δ , PI3K класса IB содержат только одну изоформу (PI3K γ). PI3K класса II делятся на три каталитические изоформы, обозначенные как PI3K ζ , PI3K ξ и PI3K η , на основе различной структуры C-конца. Однако мало что известно об их субстратах *in vivo*, и понимание их механизмов действия и специфической функции относительно ограничено. (Falasca M, T. Muffucci; Biochem Soc Trans, 2007, 35:211-214). PI3K класса III включают только один член, Vps34 (Vacuolar Protein Sorting 34), который действует в качестве калибратора на белковом уровне в регуляции нижележащих сигнальных каскадов mTOR (Schu P, Takegawa. K, Fry. M etc., Science, 1993, 260:88-91).

Из четырех изоформ PI3K класса I, PI3K α и PI3K β экспрессируются в различных органах, а PI3K δ и PI3K γ в основном распределяются в клетках костного мозга (Kong D, Yamori T; cancer Sci, 2008, 99:1734-1740). Изоформа PI3K α наиболее тесно связана с развитием опухоли, ген, кодирующий каталитическую субъединицу p110 α PI3K α , называется PIK3CA, и его мутация часто наблюдается в различных злокачественных новообразованиях, включая рак груди, толстой кишки, эндометрия, желудка, яичников и легкого и т.д. (Steelman. LS, Chappell. WH, Abrams. SLet al., Aging, 2011, 3:192-222). Аберрантная активация PI3K α повышающе регулирует и активирует сигнальный путь PI3K, который может способствовать гиперпролиферации клеток, избыточному росту и метастазированию, а затем формировать опухоль. Хотя другие три изоформы PI3K β , PI3K δ и PI3K γ играют роль в тромбозе, иммунной функции, аллергических и воспалительных реакциях, соответственно, они также важны для развития опухоли, влияя на каталитическую активность, физико-химические свойства, взаимодействия и распознавание.

Наиболее изученными ингибиторами PI3K на ранней стадии являются вортманнин и LY294002, которые играют важную роль в изучении физиологических функций и механизмов действия сигнального пути PI3K. Их называют ингибиторами PI3K первого поколения, которые обеспечивают важную основу для последующих исследований. На основе вортманнина и LY294002 было обнаружено второе поколение ингибиторов PI3K, таких как арилы морфолина, имидазопиридины и имидазохинолины, с новыми структурами, более высокими активностями и лучшими фармакокинетическими свойствами, что дает новую надежду на терапию опухолей. Десятки ингибиторов PI3K, проходящие клинические испытания, в основном включают пан-PI3K-ингибиторы, двойные ингибиторы PI3K/mTOR и ингибиторы, специфические для изоформы PI3K.

Алпелисиб (BYL719) является первым селективным ингибитором PI3K α , разработанным Novartis, с ингибирующей активностью в отношении p110 α при 5 нМ. Доклинические данные показывают, что BYL719 ингибирует фосфорилирование Akt, блокирует сигнальный путь PI3K и ингибирует пролиферацию клеток рака молочной железы, несущих мутации PIK3CA. (Dejan Juric etc., cancer Res, 2012, 72:1). Препарат одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) 24 мая 2019 г. для лечения женщин и мужчин в постменопаузе с прогрессирующим или метастатическим раком молочной железы HR+/HER2- с мутациями PIK3CA и прогрессированием заболевания во время или после режимов эндокринной терапии. В то же время предыдущие исследования

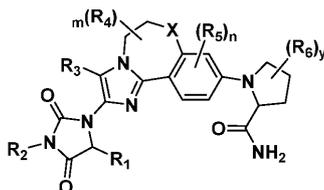
указывают на то, что PI3K α -специфический низкомолекулярный ингибитор демонстрирует многообещающие терапевтические эффекты при раке головы и шеи, раке яичников, трижды негативном раке молочной железы, HER2+ раке молочной железы и спектре синдромов избыточного роста, связанных с мутацией PIK3 CA (PROS). Расширение показаний препарата создаст огромные экономические и социальные выгоды.

Чтобы добиться лучшего эффекта в лечении опухоли, лучше соответствовать рынку и предоставить альтернативу для клинического использования, мы разработали ингибитор PI3K нового поколения с более высокой активностью, лучшими фармакокинетическими свойствами и меньшей токсичностью.

Краткое описание изобретения

Настоящее изобретение обеспечивает ряд имидазолидиноновых соединений в качестве ингибитора PI3K.

Настоящее изобретение относится к соединению формулы I или его стереоизомеру, геометрическому изомеру, таутомеру, фармацевтически приемлемой соли, сольвату, хелату, нековалентному комплексу или пролекарству:



Формула (I)

где

X выбран из O и S;

R₁ выбран из H или C₁₋₆-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими галогенами;

R₂ выбран из H, C₁₋₆-алкила, C₃₋₆-циклоалкила, C₃₋₆-гетероциклила, C₆₋₈-арила и C₅₋₈-гетероарила; где C₁₋₆-алкил, C₃₋₆-циклоалкил, C₃₋₆-гетероциклил, C₆₋₈-арил и C₅₋₈-гетероарил, каждый, необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, CN, -OH, C₁₋₆-алкила, C₁₋₆-галогеналкила и -NR_aR_b; и где C₃₋₆ гетероциклил содержит от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O или S, и C₅₋₈гетероарил содержит от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O или S;

R₃ выбран из H C₁₋₆-алкила и C₂₋₆-алкенила;

R₄ представляет собой H;

R₅ представляет собой H;

R₆ выбран из H, галогена, оксо, C₁₋₆-алкила, C₃₋₆-циклоалкила, C₆₋₈-арила, -OR_a, -NR_aR_b;

R_a и R_b независимо выбраны из H и C₁₋₆-алкила;

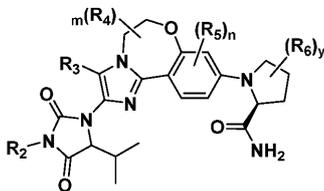
m выбран из 0, 1, 2, 3 и 4;

n выбран из 0, 1, 2 и 3;

y выбран из 0, 1, 2, 3, 4, 5 и 6.

Настоящее изобретение обеспечивает некоторые предпочтительные технические решения относительно соединения формулы (I) или его стереоизомера, геометрического изомера или таутомера.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) дополнительно представляет собой соединение формулы (V):



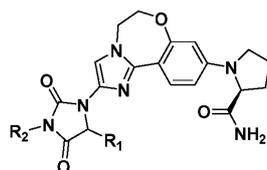
Формула (V).

где

R₁ выбран из C₁₋₆-алкила и C₁₋₆-галогеналкила;

R₂ выбран из H, C₁₋₆-алкила, C₃₋₆-циклоалкила, C₃₋₆-гетероциклила, C₆-арила и C₅₋₆-гетероарила; где C₁₋₆-алкил, C₃₋₆-циклоалкил, C₃₋₆-гетероциклил, C₆-арил и C₅₋₆-гетероарил, каждый, необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, -CN, -OH, -N-(CH₃)₂, C₁₋₆-алкила и C₁₋₆-галогеналкила.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) дополнительно представляет собой соединение формулы (VI):



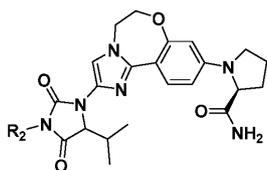
Формула (VI),

где

R₁ выбран из C₁₋₆-алкила и C₁₋₆-галогеналкила;

R₂ выбран из H, C₁₋₆-алкила, C₃₋₆-циклоалкила, C₃₋₆-гетероциклила, C₆-арила и C₅₋₆-гетероарила; где C₁₋₆-алкил, C₃₋₆-циклоалкил, C₃₋₆-гетероциклил, C₆-арил и C₃₋₆-гетероарил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, -CN, -OH, -N(CH₃)₂, C₁₋₆-алкила и C₁₋₆-галогеналкила.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) дополнительно представляет собой соединение формулы (VII):



Формула (VII),

где R₂ выбран из H, C₁₋₆-алкила, C₃₋₆-циклоалкила, C₃₋₆-гетероциклила, C₆-арила и C₅₋₆-гетероарила; и указанный R₂ необязательно замещен галогеном.

В некоторых вариантах осуществления R₂ выбран из -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CF₃, циклопропила, циклобутила, фенила и пиридила; где -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CF₃, циклопропил, циклобутил, фенил и пиридил, каждый, необязательно замещены галогеном.

В некоторых вариантах осуществления R₂ выбран из -CH₃, -CH(CH₃)₂, циклопропила, фенила и галогензамещенного фенила.

В некоторых вариантах осуществления R₂ выбран из -CH(CH₃)₂ и циклопропила.

Настоящее изобретение обеспечивает наиболее предпочтительные технические решения в отношении соединения формулы (I) или его стереоизомера, геометрического изомера или таутомера, при этом соединения представляют собой следующие:

- 1) (2S)-1-(2-(5-изопропил-3-метил-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид;
- 2) (2S)-1-(2-(3-циклопропил-5-изопропил-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид;
- 3) (2S)-1-(2-(5-изопропил-2,4-диоксо-3-(2,2,2-трифторэтил)имидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид;
- 4) (2S)-1-(2-(3-(4-фторфенил)-5-изопропил-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид;
- 5) (2S)-1-(2-(5-циклопропил-3-метил-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид;
- 6) (2S)-1-(2-(3-циклобутил-5-изопропил-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид;
- 7) (2S)-1-(2-(3-этил-5-изопропил-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид;
- 8) (2S)-1-(2-(5-дифторметил-3-метил-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид;
- 9) (2S)-1-(2-(5-изопропил-2,4-диоксо-3-фенилимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид;
- 10) (S)-1-(2-((S)-5-изопропил-2,4-диоксо-3-фенилимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид;
- 11) (S)-1-(2-((R)-5-изопропил-2,4-диоксо-3-фенилимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид;
- 12) (2S)-1-(2-(5-изопропил-2,4-диоксо-3-(4-(трифторметил)фенил)имидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид;
- 13) (2S)-1-(2-(5-изопропил-2,4-диоксо-3-пропилимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид;
- 14) (2S)-1-(2-(3-циклопропил-5-изопропил-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)-2-метилпирролидин-2-карбоксамид;

- 15) (2S)-1-(2-(3-циклопропил-5-изопропил)-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]тиазепин-9-ил)-4,4-дифторпирролидин-2-карбоксамид;
- 16) (2S)-1-(2-(5-изопропил-3-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид;
- 17) (2S,4S)-4-амино-1-(2-(3-циклопропил-5-изопропил-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид;
- 18) (2S)-1-(2-(3-(2-фторфенил)-5-изопропил-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид;
- 19) (2S)-1-(2-(3-(4-хлорфенил)-5-изопропил-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид;
- 20) (2S)-4-(третбутоксн)-1-(2-(3-циклопропил-5-изопропил-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид;
- 21) (2S)-1-(2-(3-циклопропил-5-изопропил)-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)-4,4-диметилпирролидин-2-карбоксамид;
- 22) (2S)-1-(2-(3-(2,2-дифторэтил)-5-изопропил-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид;
- 23) (2S)-1-(2-(3,5-диизопропил-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид;
- 24) (2S)-1-(2-(3-циклопропил-5-изопропил)-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)-4-фенилпирролидин-2-карбоксамид;
- 25) (2S)-1-(2-(3-(3-хлор-5-цианофенил)-5-изопропил-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]тиазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид;
- 26) (2S)-1-(2-(3,5-диизопропил-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]тиазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид;
- 27) (2S)-1-(2-(3-азетидин-3-ил)-5-изопропил-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид;
- 28) (2S)-1-(2-(3-метил-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид;

- 29) (2S)-1-(2-(5-третбутил-3-метил-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид;
- 30) (S)-1-(2-((R)-3-(4-фторфенил)-5-изопропил-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид;
- 31) (S)-1-(2-((S)-3-(4-фторфенил)-5-изопропил-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид;
- 32) (2S)-1-(2-((5R)-3-циклопропил-5-изопропил-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид;
- 33) (2S)-1-(2-((5S)-3-циклопропил-5-изопропил-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид;
- 34) (2S)-1-(2-(3-(2-гидроксиэтил)-5-изопропил-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид;
- 35) (2S)-1-(2-(3-(2-фторэтил)-5-изопропил-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид;
- 36) (2S)-1-(2-(3-(2-(диметиламино)этил)-5-изопропил-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид;
- 37) (2S)-1-(2-(3-циклопропил-5-изопропил)-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]тиазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид;
- 38) (2S)-1-(2-(3-(6-фторпиридин-3-ил)-5-изопропил-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид;
- 39) (2S)-1-(2-(3-(5-фторпиридин-3-ил)-5-изопропил-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид;
- 40) (2S)-1-(2-(3-(3-циано-5-фторфенил)-5-изопропил-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид;
- 41) (2S)-1-(2-(3-(3-хлорпиримидин-2-ил)-5-изопропил-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид;
- 42) (2S)-1-(2-(3-циклопентил-5-изопропил-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид;
- 43) (2S)-1-(2-(3-(цианометил)-5-изопропил-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид;

- 44) (2S)-1-(2-(5-изопропил-3-метил-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]тиазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид;
- 45) (2S)-1-(2-(3-(2,2-дифторэтил)-5-изопропил-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]тиазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид;
- 46) (2S)-1-(2-(3-циклопропил-5-изопропил-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-3-винил-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид;
- 47) (2S)-1-(3-хлор-2-(3-циклопропил-5-изопропил-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид;
- 48) (2S)-1-(2-(3-циклопропил-5-(дифторметил)-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]тиазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид;
- 49) (2S,3S)-1-(2-(3-циклопропил-5-изопропил-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)-3-гидроксипирролидин-2-карбоксамид;
- 50) (2S)-1-(2-(3-циклопропил-5-изопропил-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-3-метил-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)-4-оксопирролидин-2-карбоксамид;
- 51) (2S)-4-циклогексил-1-(2-(3-циклопропил-5-изопропил-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид;
- 52) (2S)-1-(2-(3-циклопропил-5-изопропил-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]тиазепин-9-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид.

Настоящее изобретение также обеспечивает фармацевтическую композицию, где фармацевтическая композиция содержит терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения формулы (I) и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Настоящее изобретение дополнительно обеспечивает фармацевтическую композицию, где указанное соединение формулы (I) в композиции имеет массовое соотношение примерно 0,0001-10 с указанным вспомогательным веществом.

Настоящее изобретение обеспечивает применение соединения формулы (I) или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I), для изготовления лекарственного средства.

Настоящее изобретение дополнительно обеспечивает предпочтительные технические решения для указанного применения:

Предпочтительно лекарственное средство применяют для лечения, предупреждения, отсрочки или остановки начала или прогрессирования рака или метастазирования рака.

Предпочтительно лекарственное средство применяют для лечения рака.

Предпочтительно лекарственное средство применяют в качестве ингибитора Р1ЗК.

Предпочтительно лекарственное средство применяют для лечения заболевания, опосредованного Р1ЗК.

Предпочтительно Р1ЗК включает Р1ЗК α , Р1ЗК β , Р1ЗК δ и/или Р1ЗК γ .

Предпочтительно Р1ЗК представляет собой Р1ЗК α .

Предпочтительно заболевание, опосредованное Р1ЗК, представляет собой рак.

Предпочтительно рак выбирают из саркомы, рака предстательной железы, рака молочной железы, рака поджелудочной железы, рака желудочно-кишечного тракта, колоректального рака, рака щитовидной железы, рака печени, рака надпочечников, глиомы, рака эндометрия, меланомы, рака почки, рака мочевого пузыря, рака матки, рака влагалища, рака яичников, множественной миеломы, рака пищевода, лейкоза, рака головного мозга, рака полости рта и глотки, рака гортани, лимфомы, базально-клеточной карциномы, истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии.

Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или предупреждения заболевания, опосредованного Р1ЗК, при этом указанный способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I).

Предпочтительно в указанном выше способе указанный Р1ЗК включает Р1ЗК α , Р1ЗК β , Р1ЗК δ и/или Р1ЗК γ .

Предпочтительно в указанном выше способе указанный Р1ЗК представляет собой Р1ЗК α .

Предпочтительно в вышеуказанном способе указанное заболевание, опосредованное РІЗК, представляет собой рак.

Предпочтительно в указанном выше способе указанный рак представляет собой саркому, рак предстательной железы, рак молочной железы, рак поджелудочной железы, рак желудочно-кишечного тракта, колоректальный рак, рак щитовидной железы, рак печени, рак надпочечников, глиому, рак эндометрия, меланому, рак почки, рак мочевого пузыря, рак матки, рак влагалища, рак яичников, множественную миелому, рак пищевода, лейкоз, рак головного мозга, рак полости рта и глотки, рак гортани, лимфому, базально-клеточную карциному, истинную полицитемию, эссенциальную тромбоцитемию.

Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы (I) или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I), где указанный рак представляет собой саркому, рак предстательной железы, рак молочной железы, рак поджелудочной железы, рак желудочно-кишечного тракта, колоректальный рак, рак щитовидной железы, рак печени, рак надпочечников, глиому, рак эндометрия, меланому, рак почки, рак мочевого пузыря, рак матки, рак влагалища, рак яичников, множественную миелому, рак пищевода, лейкоз, рак головного мозга, рак полости рта и глотки, рак гортани, лимфому, базально-клеточную карциному, истинную полицитемию, эссенциальную тромбоцитемию.

Предпочтительно в указанном выше способе субъектом является человек.

Настоящее изобретение относится к соединению, используемому в качестве ингибитора РІЗК, и изготовлению лекарственного средства, включающего указанное соединение, для лечения и предупреждения заболевания, опосредованного РІЗК. Указанное соединение действует в качестве активного ингредиента и обладает характеристиками хорошего терапевтического эффекта, высокой селективности и высокой биодоступности. В качестве лекарственного средства, которое скоро появится на рынке, соединение обладает характеристиками низкой стоимости и удобного приема, что является более выгодным для широкого применения лекарственного средства и более эффективно помогает нуждающемуся субъекту преодолеть боль и улучшить качество его жизни.

Термины, используемые в настоящем изобретении, имеют следующие значения.

Используемый в настоящем документе термин "алкил", если не указано иное, включает насыщенные одновалентные углеводородные радикалы, имеющие прямые, разветвленные или циклические фрагменты. Например, алкил включает, но без ограничения, метил, этил, пропил, изопропил, циклопропил, N-бутил, изобутил, втор-бутил, третбутил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. Аналогично, C₁₋₄, как в C₁₋₄-алкиле, определяется как группа, имеющая 1, 2, 3 или 4 атома углерода в линейном, разветвленном или циклическом расположении.

Термин "циклоалкил" относится к циклической насыщенной одновалентной алкильной цепи. Аналогично, C₃₋₆, как в C₃₋₆-циклоалкил, определяется как группа, имеющая 3, 4, 5 или 6 атомов углерода в циклической насыщенной одновалентной алкильной цепи. Типичный циклоалкил включает, но без ограничения, циклопропан, циклобутан, циклопентан, или циклогексан и т.п.

Используемый в настоящем документе термин "гетероциклил", если не указано иное, относится к незамещенным или замещенным неароматическим 3-6-членным моноциклическим системам, содержащим атомы углерода и 1-3 атома, выбранные из N, O или S. При этом гетероатомы азота или серы могут быть необязательно окисленными, и гетероатом азота может быть необязательно кватернизован. Гетероциклическая группа может быть присоединена к любому гетероатому или атому углерода, что приводит к созданию стабильной структуры. Типичный гетероциклил включает, но без ограничения, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, оксопиперазинил, оксопиперидинил, оксоазепинил, азепинил, тетрагидрофуранил, диоксоланил, тетрагидроимидазолил, тетрагидропиазолил, тетрагидрооксазолил, тетрагидропиранил, морфолинил, тиоморфолинил, тиоморфолинсульфонил, тиаморфолинилсульфон и оксадиазолил.

Термин "галоген" относится к фтору (F), хлору (Cl), брому (Br) или йоду (I). Предпочтительно галоген означает фтор, хлор и бром.

Термин "галогено" относится к фтор-, хлор-, бром- или йод-группе.

Термин "замещенный" относится к группе, в которой один или несколько атомов водорода, каждый, независимо заменены одним и тем же заместителем или разными заместителями. Типичные заместители включают, но без ограничения, галоген, амина, гидроксил, циано, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, галоалкил, алкокси, арил, галоарил, арилалкил, арилалкенил, гетероциклил, циклоалкокси, алкиламино.

Используемый в настоящем документе термин "арил", если не указано иное, относится к незамещенной или замещенной моно- или полициклической кольцевой системе, содержащей атомы углерода в кольце. Предпочтительным арилом является фенил.

Используемый в настоящем документе термин "гетероарил", если не указано иное, представляет незамещенную или замещенную стабильную пяти-шестичленную моноциклическую ароматическую кольцевую систему или же незамещенную или замещенную девяти-десятичленную конденсированную гетероароматическую кольцевую систему или бициклическую гетероароматическую кольцевую систему,

которая состоит из атомов углерода и от одного до четырех гетероатомов, выбранных из N, O или S, и при этом гетероатомы азота или серы могут быть необязательно окислены, а гетероатом азота может быть необязательно кватернизован. Гетероарильная группа может быть присоединена к любому гетероатому или атому углерода, что приводит к созданию стабильной структуры. Примеры гетероарильных групп включают, но без ограничения, тиенил, фуранил, имидазолил, изоксазолил, оксазолил, пиразолил, пирролил, тиазолил, тиadiaзолил, триазаолил, пиридил, пиридазинил, индолил, азаиндолил, индазолил, бензимидазолил, бензофуранил, бензотиенил, бензизоксазолил, бензоксазолил, бензопиразолил, бензотиазолил, бензотиадиазолил, бензотриазаолил аденинил, хиолинил или изохиолинил.

Термин "соединение", используемый в настоящем изобретении, включает соединение, показанное в формуле (I), и его фармацевтически приемлемые формы, которые включают его соль, растворитель, нековалентный комплекс, хелат, тереоизомеры (включая диастереомеры, энантиомеры и рацематы), геометрические изомеры, изотопно-меченые соединения, таутомеры, пролекарство или любые смеси вышеуказанных соединений.

Термин "энантиомер" относится к паре стереоизомеров, которые не накладываются друг на друга и являются зеркальным отображением друг друга, а смесь 1:1 пары энантиомеров представляет собой "рацемическую" смесь. При указании стереохимии соединений по настоящему изобретению используют обычную систему RS. (Например, (1S, 2S) обозначает один стереоизомер известной относительной и абсолютной конфигурации с двумя хиральными центрами).

Термин "диастереомеры" представляет собой стереоизомеры, которые имеют по меньшей мере два асимметричных атома, но которые не являются зеркальными отображениями друг друга. Когда соединения представляют собой чистые энантиомеры, стереохимия каждого хирального углерода может быть обозначена R или S.

Выделенное соединение неизвестной абсолютной конфигурации может быть обозначено (+) или (-) в зависимости от направления вращения плоскополяризованного света (правого или левого) на длине волны D-линии натрия. Или выделенное соединение можно определить по времени удерживания соответствующих энантиомеров/диастереоизомеров для хиральной HPLC.

Специалистам в данной области известно, что соединения по настоящему изобретению содержат хиральные центры и, таким образом, могут существовать в различных изомерных формах. Если не указано иное, предполагается, что соединения по настоящему изобретению включают все такие возможные изомеры, включая рацемические смеси, оптически чистые формы и смеси изомеров в любом соотношении. Соединение по примеру формулы (VIII) включает соединение по примеру 2, соединение по примеру 32, соединение по примеру 33 и любое соотношение смесей по примеру 32 и примеру 33. Оптически активные (R)- и (S)-изомеры могут быть получены синтетически с использованием оптически активных исходных материалов, или получены с использованием хиральных реагентов, или разделены с использованием обычных методик (например, разделены на хиральной колонке SFC или HPLC).

"Фармацевтически приемлемый" относится к тем агентам, которые, как известно, могут быть использованы при лечении животных, в частности, человека.

Термин "композиция", используемый в настоящем документе, предназначен для охвата продукта, содержащего указанные ингредиенты в указанных количествах, а также любого продукта, который прямо или косвенно является результатом комбинаций указанных ингредиентов в указанных количествах. Соответственно, фармацевтические композиции, содержащие соединения по настоящему изобретению в качестве активного ингредиента, а также способы получения соединений по настоящему изобретению также являются частью настоящего изобретения. Кроме того, некоторые из кристаллических форм соединений могут существовать в виде полиморфов, и предполагается, что они включены в настоящее изобретение. Кроме того, некоторые из соединений могут образовывать сольваты с водой (т.е. гидраты) или с обычными органическими растворителями, и такие сольваты также входят в объем настоящего изобретения.

Термин "терапевтически эффективное количество" в настоящем изобретении относится к количеству соединения, которое является активным, когда его применяют для лечения и предупреждения или ингибирования по меньшей мере одного клинического симптома заболевания, состояния, симптома, признака и/или дискомфорта. Конкретное "терапевтически эффективное количество" будет варьироваться, поскольку соединение, способ введения, возраст пациента, вес пациента, тип заболевания или дискомфорта, подлежащего лечению, симптомы и тяжесть будут различаться. В любом случае подходящая дозировка будет очевидна для специалистов в данной области и может быть оценена с помощью обычного эксперимента.

Соединения по настоящему изобретению могут также существовать в виде фармацевтически приемлемых солей. Соли соединений по данному изобретению, предназначенные для применения в медицине, относятся к нетоксичным "фармацевтически приемлемым солям". Фармацевтически приемлемые солевые формы включают фармацевтически приемлемые кислые/анионные или основные/катионные соли. Фармацевтически приемлемая кислая/анионная соль обычно принимает форму, в которой основной азот протонирован неорганической или органической кислотой. Типичные органические или неорганические кислоты включают хлористоводородную, бромистоводородную, йодистоводородную, хлорную, серную,

азотную, фосфорную, уксусную, пропионовую, гликолевую, молочную, янтарную, малеиновую, фумаровую, яблочную, винную, лимонную, бензойную, миндальную, метансульфоновую, гидроксипропансульфоновую, бензолсульфоновую, щавелевую, памовую, 2-нафталинсульфоновую, *p*-толуолсульфоновую, циклогексансульфаминовую, салициловую, сахариную или трифторуксусную. Фармацевтически приемлемые основные/катионные соли включают, но без ограничения, соли алюминия, кальция, хлорпрокаина, холина, диэтанолamina, этилендиамина, лития, магния, калия, натрия и цинка.

В объем настоящего изобретения входят пролекарства соединений. Обычно такие пролекарства представляют собой функциональные производные соединений, которые легко превращаются *in vivo* в нужное соединение. Таким образом, в способах лечения по настоящему изобретению термин "введение" означает лечение различных описанных нарушений соединением, специально описанным в изобретении, или соединением, которое может быть специально не описано, но которое превращается в указанное соединение *in vivo* после введения субъекту. Типичные методики выбора и получения подходящих производных пролекарств описаны, например, в "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Предполагается, что определение любого заместителя или переменной в определенном месте молекулы не зависит от их определений в других местах этой молекулы. Понятно, что средний специалист в данной области может выбрать такие заместители и схемы замещения для соединений по настоящему изобретению, которые приводят к получению химически стабильных соединений, которые можно легко синтезировать методами, известными в данной области, а также методами, описанными далее в настоящем документе.

Когда соединение формулы I и его фармацевтически приемлемые соли существуют в форме сольватов или полиморфных форм, настоящее изобретение включает любые возможные сольваты и полиморфные формы. Тип растворителя, который образует сольват, особо не ограничивается при условии, что растворитель является фармакологически приемлемым. Например, можно использовать воду, этанол, пропанол, ацетон или т.п.

Термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к солям, полученным из фармацевтически приемлемых нетоксичных оснований или кислот. Когда соединение по настоящему изобретению является кислым, его соответствующую соль можно легко получить из фармацевтически приемлемых нетоксичных оснований, включая неорганические основания и органические основания. Соли, полученные из таких неорганических оснований, включают алюминий, аммоний, кальций, медь (ic и ous), трехвалентное железо, двухвалентное железо, литий, магний, марганец (ic и ous), калий, натрий, цинк и т.д. Особенно предпочтительными являются соли аммония, кальция, магния, калия и натрия. Соли, полученные из фармацевтически приемлемых органических нетоксичных оснований, включают соли первичных, вторичных и третичных аминов, а также циклических аминов и замещенных аминов, таких как встречающиеся в природе и синтезированные замещенные амины. Другие фармацевтически приемлемые органические нетоксичные основания, из которых могут быть образованы соли, включают ионообменные смолы, такие как, например, аргинин, бетаин, кофеин, холин, №,№-дибензилэтилендиамин, диэтиламин, 2-диэтиламиноэтанол, 2-диметиламиноэтанол, этаноламин, этилендиамин, N-этилморфолин, N-этилпиперидин, глюкозамин, глюкозамин, гистидин, гидрабамин, изопропиламин, лизин, метилглюкозамин, морфолин, пиперазин, пиперидин, полиаминовые смолы, прокаин, пурины, теобромин, триэтиламин, триметиламин, трипропиламин, трометамин и им подобные.

Если соединение по настоящему изобретению является основным, его соответствующая соль может быть легко получена из фармацевтически приемлемых нетоксичных кислот, включая неорганические и органические кислоты. Такие кислоты включают, например, уксусную, бензолсульфоновую, бензойную, камфорсульфоновую, лимонную, этансульфоновую, муравьиную, фумаровую, глюконовую, глутаминовую, бромистоводородную, хлористоводородную, изетионовую, молочную, малеиновую, яблочную, миндальную, метансульфоновую, муциновую, азотную, памовую, пантотеновую, фосфорную, янтарную, серную, винную, *p*-толуолсульфоновую и им подобные. Предпочтительными являются лимонная, бромистоводородная, муравьиная, хлористоводородная, малеиновая, фосфорная, серная и винная кислоты, особенно предпочтительными являются муравьиная и хлористоводородная кислоты. Поскольку соединения формулы I предназначены для фармацевтического применения, они предпочтительно представлены в достаточно чистом виде, например, с чистотой по меньшей мере 60%, более предпочтительно с чистотой по меньшей мере 75%, в особенности, с чистотой по меньшей мере 98% (% основаны на массе).

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению содержат соединение, представленное формулой I (или его фармацевтически приемлемую соль), в качестве активного ингредиента, фармацевтически приемлемый носитель и необязательно другие терапевтические ингредиенты или адъюванты. Композиции включают композиции, подходящие для перорального, ректального, местного и парентерального (включая подкожное, внутримышечное и внутривенное) введения, хотя наиболее подходящий путь в каждом конкретном случае будет зависеть от конкретного хозяина, а также характера и тяжести состояния, для которых активное вещество вводится. Фармацевтические композиции могут быть удобно представлены в единичной дозированной форме и приготовлены любым из способов, хорошо известных в области фармации.

На практике соединения, представленные формулой I, или их пролекарства, или метаболиты, или

фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению могут быть объединены в качестве активного ингредиента в однородной смеси с фармацевтическим носителем в соответствии с общепринятыми методами составления фармацевтических композиций. Носитель может принимать самые разнообразные формы в зависимости от формы препарата, желательного для введения, например, перорального или парентерального (включая внутривенное). Таким образом, фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть представлены в виде дискретных единиц, подходящих для перорального введения, таких как капсулы, облатки или таблетки, каждая из которых содержит предварительно определенное количество активного ингредиента. Кроме того, композиции могут быть представлены в виде порошка, в виде гранул, в виде раствора, в виде суспензии в водной жидкости, в виде неводной жидкости, в виде эмульсии масло-в-воде или в виде жидкой эмульсии вода-в-масле. В дополнение к общепринятым дозированным формам, указанным выше, соединение, представленное формулой I, или его фармацевтически приемлемую соль также можно вводить с помощью средств и/или устройств для доставки с контролируемым высвобождением. Композиции могут быть изготовлены с помощью любого из способов фармации. Как правило, такие способы включают стадию связывания активного ингредиента с носителем, который представляет собой один или несколько необходимых ингредиентов. Как правило, композиции изготавливают путем однородного и тщательного смешивания активного ингредиента с жидкими носителями или тонкоизмельченными твердыми носителями, или с теми и другими. Затем, если необходимо, продукту придают форму желаемого препарата.

Таким образом, фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут включать фармацевтически приемлемый носитель и соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль. Соединения формулы I или их фармацевтически приемлемые соли также могут быть включены в фармацевтические композиции в сочетании с одним или несколькими другими терапевтически активными соединениями.

Используемый фармацевтический носитель может представлять собой, например, твердый продукт, жидкость или газ. Примеры твердых носителей включают, например, лактозу, гипс, сахарозу, тальк, желатин, агар, пектин, арабийскую камедь, стеарат магния и стеариновую кислоту. Примеры жидких носителей включают сахарный сироп, арахисовое масло, оливковое масло и воду. Примеры газообразных носителей включают, например, двуокись углерода и азот. При получении композиций для пероральной лекарственной формы можно использовать любую подходящую фармацевтическую среду. Например, вода, гликоли, масла, спирты, ароматизаторы, консерванты, красители и т.п. могут быть использованы для изготовления пероральных жидких препаратов, таких как суспензии, эликсиры и растворы; в то же время, такие носители как крахмалы, сахара, микрокристаллическая целлюлоза, разбавители, гранулирующие агенты, смазывающие вещества, связующие вещества, разрыхлители и т.п., могут быть использованы для изготовления пероральных твердых препаратов, таких как порошки, капсулы и таблетки. Благодаря простоте их введения таблетки и капсулы являются предпочтительными пероральными единичными дозированными формами, в которых используются твердые фармацевтические носители. Необязательно, на таблетки может быть нанесено покрытие с помощью стандартных водных или неводных технологий.

Таблетка, содержащая композицию по данному изобретению, может быть изготовлена посредством прессования или формования, необязательно, вместе с одним или несколькими вспомогательными ингредиентами или адьювантами. Прессованные таблетки могут быть получены посредством прессования в соответствующей машине активного ингредиента в свободно сыпучей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно, смешанного со связующим веществом, смазывающим веществом, инертным разбавителем, поверхностно-активным веществом или разрыхлителем. Формованные таблетки могут быть изготовлены посредством формования в соответствующей машине смеси порошкообразного соединения, смоченного инертным жидким разбавителем. Каждая таблетка предпочтительно содержит от примерно 0,05 мг до примерно 5 г активного ингредиента, и каждое саше или каждая капсула предпочтительно содержит от примерно 0,05 мг до примерно 5 г активного ингредиента. Например, состав, предназначенный для перорального введения людям, может содержать от примерно 0,5 мг до примерно 5 г активного агента, составленного с подходящим и удобным количеством материала-носителя, которое может составлять от примерно 5 до примерно 95 процентов от общей массы композиции. Единичные дозированные формы обычно содержат от примерно 1 мг до примерно 2 г активного ингредиента, обычно 25 мг, 50 мг, 100 мг, 200 мг, 300 мг, 400 мг, 500 мг, 600 мг, 800 мг или 1000 мг.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению, пригодные для парентерального введения, могут быть получены в виде растворов или суспензий активных соединений в воде. Может включаться соответствующее поверхностно-активное вещество, такое как, например, гидроксипропилцеллюлоза. Дисперсии также могут быть изготовлены в глицерине, жидких полиэтиленгликолях и их смесях в маслах. Кроме того, может включаться консервант для предотвращения вредного роста микроорганизмов.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению, пригодные для применения в инъекциях, включают стерильные водные растворы или дисперсии. Кроме того, композиции могут находиться в форме стерильных порошков для последующего приготовления таких стерильных растворов или дисперсий для инъекций. Во всех случаях, конечная форма для инъекций должна быть стерильной и должна

быть эффективно текучей для простого набирания в шприц. Фармацевтические композиции должны быть стабильными в условиях производства и хранения; таким образом, предпочтительно, они должны консервироваться против загрязняющего действия микроорганизмов, таких как бактерии и грибы. Носитель может представлять собой растворитель или дисперсионную среду, содержащую, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль), растительные масла и их подходящие смеси.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут находиться в форме, пригодной для местного применения, такой как, например, аэрозоль, крем, мазь, лосьон, пудра и т.п. Кроме того, композиции могут находиться в форме, пригодной для применения в трансдермальных устройствах. Эти препараты могут быть изготовлены с использованием соединения, представленного формулой I по настоящему изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли посредством обычных способов обработки. Например, крем или мазь изготавливают посредством смешивания гидрофильного материала и воды вместе примерно с 5 мас.% до примерно 10 мас.% соединения с получением крема или мази, имеющих желаемую консистенцию.

Фармацевтические композиции по данному изобретению могут находиться в форме, пригодной для ректального введения, в которой носитель представляет собой твердый продукт. Предпочтительно, чтобы смесь формировала суппозитории с единичной дозой. Пригодные носители включают масло какао и другие материалы, обычно используемые в данной области. Суппозитории можно удобно формировать посредством, сначала, смешивания композиции с размягченным или расплавленным носителем (носителями) с последующим охлаждением и формованием в формах.

В дополнение к вышеупомянутым ингредиентам носителей, фармацевтические составы, описанные выше, могут содержать, при необходимости, один или несколько дополнительных ингредиентов носителей, таких как разбавители, буферы, ароматизаторы, связующие вещества, поверхностно-активные вещества, загустители, смазывающие вещества, консерванты (включая антиоксиданты) и т.п. Кроме того, могут быть включены другие адъюванты, чтобы сделать композицию изотоничной с кровью предполагаемого реципиента. Композиции, содержащие соединение, описанное формулой I, или его фармацевтически приемлемые соли, также могут быть получены в форме порошка или жидкого концентрата.

Примеры

В настоящем изобретении будут использованы следующие примеры для иллюстрации получения соединения формулы (I), но настоящее изобретение ими не ограничивается.

Следующие примеры предлагаются в иллюстративных целях, чтобы специалисты в данной области могли понять настоящее изобретение, но не предназначены для ограничения изобретения каким-либо образом. Если не указано иное, технические решения или способы в примерах в настоящих изобретениях являются общепринятыми. Если не указано иное, все части и проценты даны по массе, все температуры даны в градусах Цельсия по настоящему изобретению.

В примерах использованы следующие сокращения:

DCM: дихлорметан

DMF: N,N-диметилкарбондисульфид

DEA: N,N-диэтиламин

PE: петролейный эфир

EA: этилацетат

NIS: N-йодсукцинимид

LCMS или LC-MS: жидкостная хроматография-масс-спектрометрия

THF: тетрагидрофуран

DMSO: диметилсульфоксид

Et₃N или TEA: триэтиламин

HATU: 2-(7-азобензотриазол)-N,N,N',N'-тетраметилмочевина гексафторфосфат

Hex: n-гексан

h, hr или hrs: час

LiHMDS: бис(триметилсилил)амид лития

[PdCl₂ (dppf)]CH₂Cl₂: [1,1'-бис(дифенилфосфин)ферроцен]дихлорпалладий(II),

комплекс с дихлорметаном

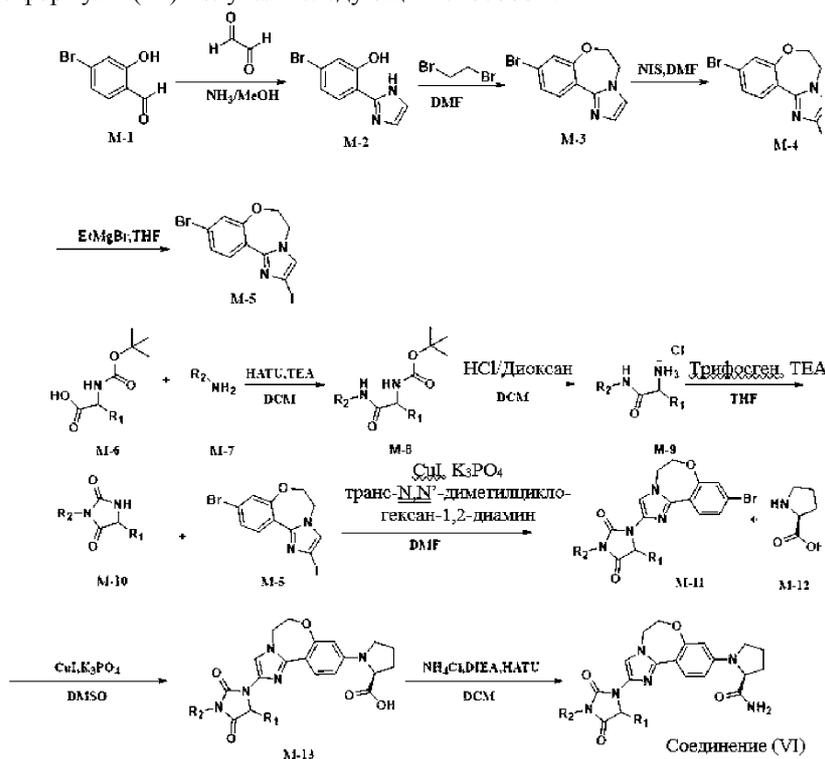
Woc: трет-бутоксикарбонил

мин: минута

rt или RT: комнатная температура.

Общий способ.

Соединение формулы (VI) получали следующим способом:



Получение промежуточного соединения М-5.

Стадия 1: синтез соединения М-2.

В одnogорлую колбу объемом 1000 мл добавляли 4-бром-2-гидроксибензальдегид (40 г) и MeOH (400 мл), при перемешивании на ледяной бане добавляли аммиак (136,50 г) и затем проводили реакцию на масляной бане при 35°C. Когда анализ LC-MS указал на завершение реакции, реакционную смесь концентрировали и разбавляли водой, экстрагировали EA четыре раза, а затем органические слои объединяли, сушили и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (PE:EA=3:1) и концентрировали с получением соединения М-2 (34,55 г).

LC-MS [M+H⁺]: 239.

Стадия 2: синтез соединения М-3.

Соединение М-2 (34,55 г), Cs₂CO₃ (133 г) и DMF (300 мл) добавляли в одnogорлую колбу объемом 1000 мл, перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут, и затем по каплям добавляли 1,2-дибромэтан (54,30 г), после завершения добавления смесь помещали в масляную баню при 80°C для кипячения с обратным холодильником. Когда анализ LC-MS указал на завершение реакции, реакционную смесь концентрировали и разбавляли водой, экстрагировали 3 раза EA, а затем органические слои объединяли, сушили, концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (PE:EA=70:30), концентрировали с получением соединения М-3 (21,37 г).

LC-MS [M+H⁺]: 265.

¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ 8.38 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.30-7.15 (m, 3H), 6.99 (s, 1H), 4.47-4.43 (m, 2H), 4.41-4.35 (m, 2H).

Стадия 3: синтез соединения М-4.

В одnogорлую колбу объемом 1000 мл добавляли соединение М-3 (21,37 г) и DMF (100 мл), перемешивали до растворения и по каплям добавляли NIS (50,78 г), растворенный в DMF (100 мл), после завершения добавления реакционную смесь помещали в масляную баню при 60°C и оставляли для протекания реакции в течение ночи. Когда анализ LC-MS указал на завершение реакции, в реакционную смесь добавляли воду, полученный осадок собирали вакуумной фильтрацией и осадок на фильтре сушили с получением соединения М-4 (35 г).

LC-MS [M+H⁺]: 517.

¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ 8.30 (d, J=8.6 Гц, 1H), 7.25-7.16 (m, 2H), 4.46-4.41 (m, 2H), 4.36-4.32 (m, 2H).

Стадия 4: синтез соединения М-5.

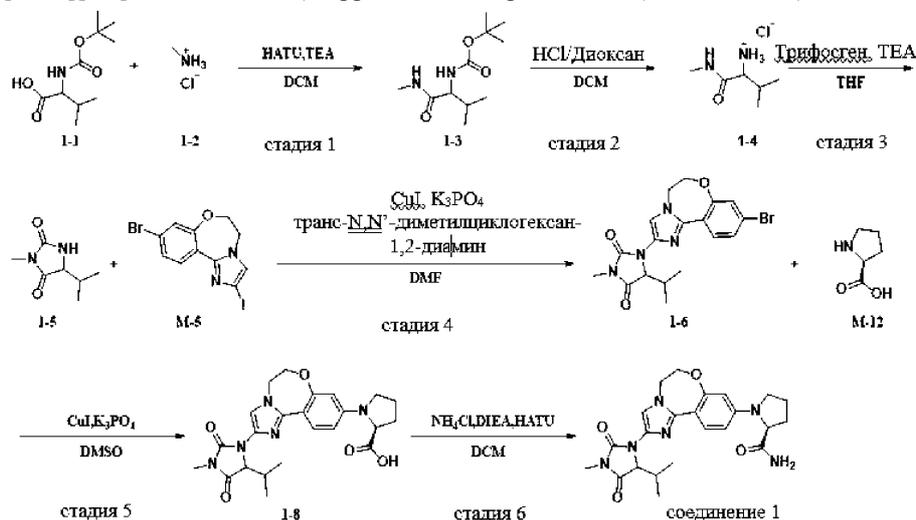
В трехгорлую колбу объемом 500 мл добавляли соединение М-4 (35 г) и THF (150 мл), по каплям добавляли 100 мл этилмагнийбромида (1M раствор в THF) при -40°C в защитной атмосфере азота, после завершения добавления реакционную смесь перемешивали при -40°C. Когда анализ LC-MS указал на

завершение реакции, реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония в ледяной бане, экстрагировали 3 раза EA, и затем органические слои объединяли, сушили, концентрировали с получением остатка, который суспендировали в метил-трет-бутиловом эфире, суспензию отфильтровывали посредством вакуумного отсасывания и осадок на фильтре сушили с получением соединения М-5 (19,8 г).

LC-MS $[M+H]^+$: 391.

1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.22 (d, $J=8.6$ Гц, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.31 -7.23 (m, 2H), 4.47 -4.39 (m, 4H).

Пример 1. Синтез (2S)-1-(2-(5-изопропил-3-метил-2,4-диоксиимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид (соединение 1).



Стадия 1: синтез соединения 1-3.

В трехгорлую колбу объемом 500 мл добавляли соединение 1-1 (9 г), соединение 1-2 (16,8 г), DCM (200 мл) и HATU (31,25 г), по каплям в ледяную баню добавляли TEA (50,21 г), после окончания добавления оставляли для протекания реакции при комнатной температуре. Когда анализ LC-MS указал на завершение реакции, реакцию гасили добавлением воды, органические слои отделяли, промывали водой, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (PE:EA=50:50) с получением соединения 1-3 (9,2 г).

LC-MS $[M+H]^+$: 131.

Стадия 2: синтез соединения 1-4.

К раствору соединения 1-3 (1,3 г) в дихлорметане (10 мл) добавляли HCl/диоксан (10 мл, 4,0 моль/л), перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали с получением соединения 1-4 (0,9 г), которое использовали в следующей реакции непосредственно без дополнительной очистки.

LC-MS $[M+H]^+$: 131.

Стадия 3: синтез соединения 1-5.

Соединение 1-4 (900 мг) и TEA (4,19 г) растворяли в THF (50 мл). Трифосген (802 мг) в THF (10 мл) медленно добавляли к реакционной смеси на ледяной бане, реакционную смесь естественным образом нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 ч. Когда анализ LC-MS указал на завершение реакции, реакцию гасили добавлением воды (5 мл), реакционную смесь концентрировали, экстрагировали и разделяли смесью дихлорметан/вода. Органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (PE:EA=1:1) с получением соединения 1-5 (732 мг).

LC-MS $[M+H]^+$: 157.

Стадия 4: синтез соединения 1-6.

Соединение 1-5 (177 мг), соединение М-5 (443 мг), CuI (64,75 мг), Транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамин (48,36 мг) и K_3PO_4 (721,68 мг) растворяли в DMF (5 мл), атмосферу трижды заменяли азотом, реакционную смесь нагревали до $110^\circ C$ и оставляли для протекания реакции в течение 2 ч. Когда анализ LC-MS указал на завершение реакции, реакционную смесь разбавляли EA (100 мл), промывали водой. Органические слои объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (PE:EA=70:30) с получением соединения 1-6 (350 мг).

LC-MS $[M+H]^+$: 419.

Стадия 5: синтез соединения 1-7.

В одногорлую колбу объемом 100 мл добавляли соединение 1-6 (350 мг), L-пролин (290 мг), K_3PO_4 (848 мг), CuI (79,8 мг) и DMSO (5 мл), реакционную смесь перемешивали при $120^\circ C$ в течение 3 ч в за-

щитной атмосфере азота. Когда анализ LC-MS указал на завершение реакции, реакционную смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали DMSO (3 мл), фильтрат использовали непосредственно на следующей стадии.

LC-MS $[M+H]^+$: 454.

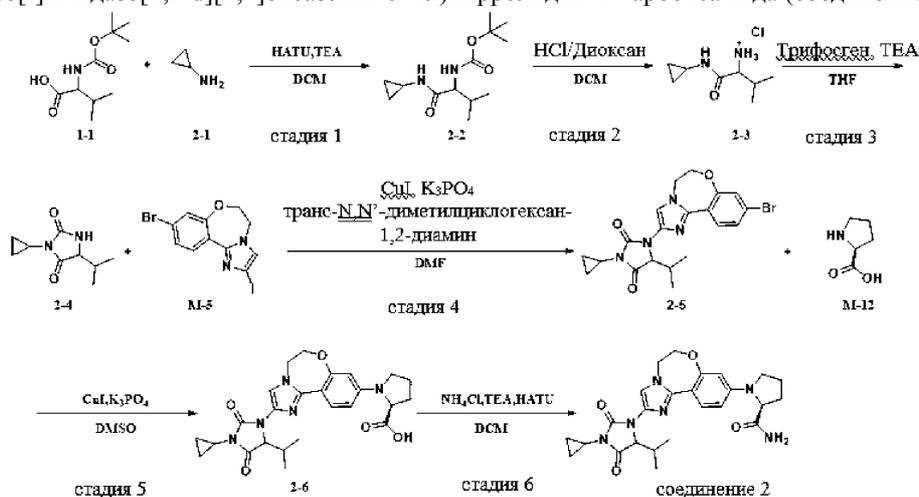
Стадия 6: синтез соединения 1.

К фильтрату, полученному на стадии 5, добавляли DCM (12 мл), NH_4Cl (445 мг) и DIEA (2,17 г) в защитной атмосфере азота, охлаждали до $0^\circ C$, к реакционной системе добавляли HATU (1,27 г) на ледяной бане, перемешивали при $0^\circ C$ в течение 20 мин. Когда анализ LC-MS указал на завершение реакции, реакционную смесь разбавляли DCM, промывали водой, органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (PE:EA=100:0-0:100) с получением соединения 1 (300 мг).

LC-MS $[M+H]^+$: 453.

1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.04 (d, $J=8.9$ Гц, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.32 (d, $J=8.7$ Гц, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.62-4.51 (m, 1H), 4.45-4.30 (m, 4H), 3.94 (d, $J=8.7$ Гц, 1H), 3.55 (t, $J=7.3$ Гц, 1H), 3.23 (q, $J=7.2$ Гц, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.68 (m, 1H), 2.26-2.12 (m, 1H), 1.96 (m, 3H), 1.16 (d, $J=7.0$ Гц, 3H), 0.74 (d, $J=6.8$ Гц, 3H).

Пример 2. Синтез (2S)-1-(2-(3-циклопропил-5-изопропил-2,4-диоксиимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксиамида (соединение 2).



Стадия 1: синтез соединения 2-2.

В одну горлую колбу объемом 250 мл добавляли соединение 1-1 (5,0 г), DCM (100 мл) и HATU (9,55 г) в защитной атмосфере азота, TEA (8,15 г), и в реакционную смесь в ледяной бане добавляли соединение 2-1 (1,45 г), оставляли для протекания реакции при комнатной температуре в течение 2 ч. Когда анализ LC-MS указал на завершение реакции, реакционную смесь концентрировали, разбавляли EA, промывали водой, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением соединения 2-2 (5,0 г), которое непосредственно использовали на следующей стадии.

LC-MS $[M+H]^+$: 157.

1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 7.91 (s, 1H), 6.54 (d, $J=9.0$ Гц, 1H), 3.69-3.58 (m, 1H), 2.65-2.55 (m, 1H), 1.88-1.80 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 0.79 (d, $J=6.0$ Гц, 6H), 0.62-0.58 (m, 2H), 0.42-0.30 (m, 2H).

Стадия 2: синтез соединения 2-3.

В одну горлую колбу объемом 250 мл добавляли соединение 2-2 (5 г), DCM (20 мл) и HCl/диоксан (20 мл, 4,0 моль/л), и оставляли для протекания реакции при комнатной температуре в течение 2 ч. Когда анализ LC-MS указал на завершение реакции, реакционную смесь концентрировали с получением соединения 2-3 (3,75 г).

LC-MS $[M+H]^+$: 157.

Стадия 3: синтез соединения 2-4.

В одну горлую колбу объемом 250 мл добавляли соединение 2-3 (2,0 г), DCM (50 мл) и TEA (4,20 г) в защитной атмосфере азота, к реакционной системе в ледяной бане добавляли трифосген (1,54 г), растворенный в DCM (50 мл), смесь перемешивали в ледяной бане в течение 2 ч. Когда анализ LC-MS указал на завершение реакции, реакцию гасили ледяной водой в ледяной бане, реакционную смесь концентрировали, экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным Na_2SO_4 , концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (PE:EA=100:0-50:50) с получением соединения 2-4 (810 мг).

LC-MS $[M+H]^+$: 183/185.

1H ЯМР (500 МГц, Хлороформ- d) δ 6.28 (s, 1H), 3.85 (d, $J=3.6$ Гц, 1H), 2.66-2.48 (m, $J=3.7$ Гц, 1H), 2.25-2.15 (m, 1H), 1.03 (d, $J=6.5$ Гц, 3H), 0.98-0.91 (m, 4H), 0.88 (d, $J=7.0$ Гц, 3H).

Стадия 4: синтез соединения 2-5.

В однокорпусную колбу объемом 50 мл добавляли соединение 2-4 (431 мг), соединение М-5 (700 мг), DMF (10 мл), CuI (102 мг), транс-N,N-диметилциклогексан-1,2-диамин (77 мг) и K₃PO₄ (760 мг) в защитной атмосфере азота, реакционную смесь нагревали до 120°C и перемешивали в течение 2 ч. Когда анализ LC-MS указал на завершение реакции, реакционную смесь разбавляли EA, промывали водой, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (PE:EA=100:0-60:40) с получением соединения 2-5 (642 мг).

LC-MS [M+H]⁺: 445/447.

¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ 8.23 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.22 (d, J=8.7 Гц, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.63-4.59 (m, 1H), 4.51-4.38 (m, 2H), 4.36 (t, J=4.3 Гц, 2H), 2.79-2.71 (m, 1H), 2.68-2.60 (m, 1H), 1.24 (d, J=7.1 Гц, 3H), 1.02-0.94 (m, 4H), 0.81 (d, J=6.9 Гц, 3H).

Стадия 5: синтез соединения 2-6.

Соединение 2-5 (642 мг), соединение М-12 (415 мг), K₃PO₄ (919 мг) и DMSO (10 мл) добавляли в 30 мл микроволновый флакон, продували азотом, добавляли CuI (83 мг), реакционную смесь нагревали до 120°C и оставляли для протекания реакции в микроволновом реакторе в течение 1 ч. Когда анализ LC-MS указал на завершение реакции, реакционную смесь использовали непосредственно на следующей стадии.

LC-MS [M+H]⁺: 480.

Стадия 6: синтез соединения 2.

Реакционную смесь, полученную на стадии 5, добавляли в однокорпусную колбу объемом 50 мл, заменяли атмосферу азотом, добавляли DCM (10 мл), NH₄Cl (462 мг) и TEA (1,46 г), реакционную систему охлаждали до 0°C, добавляли HATU (3,28 г) в ледяной бане, реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Когда анализ LC-MS указал на завершение реакции, реакционную смесь разбавляли DCM, промывали водой, органические слои сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной Pre-HPLC (колонокка C18, H₂O:MeOH=95:5-50:50) с получением соединения 2 (85 мг).

LC-MS [M+H]⁺: 479.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.03 (d, J=9.0 Гц, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.32 (d, J=8.9 Гц, 1H), 6.03 (d, J=2.6 Гц, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.41 - 4.29 (m, 4H), 3.94 (d, J=8.8 Гц, 1H), 3.55 (t, J=8.1 Гц, 1H), 3.25-3.19 (m, 1H), 2.74 - 2.55 (m, 2H), 2.25-2.14 (m, 1H), 2.07-1.85 (m, 3H), 1.13 (d, J=7.0 Гц, 3H), 0.88 (d, J=7.2 Гц, 2H), 0.81 (d, J=3.9 Гц, 2H), 0.71 (d, J=6.8 Гц, 3H).

Стадия 7: получение соединения 32 и соединения 33.

В настоящих примерах соединение 32 (передний пик) и соединение 33 (задний пик) получали путем разделения соединения 2 на следующей хиральной колонке.

Условия HPLC на хиральной колонке.

Колонка	CHIRALPAK IA
Характеристики колонки	3 см × 25 см, 5 мкм
Объем вводимой пробы	4,0 мл
Подвижная фаза	(Hex:DCM =3:1):EtOH=50:50 (об./об.)
Скорость потока	35 мл/мин
Длина волны	УФ 220 нм
Температура	25°C
Раствор образца	EtOH:DCM=3:1(12,3 мг/мл)
Pre-HPLC	Prep-HPLC-flash

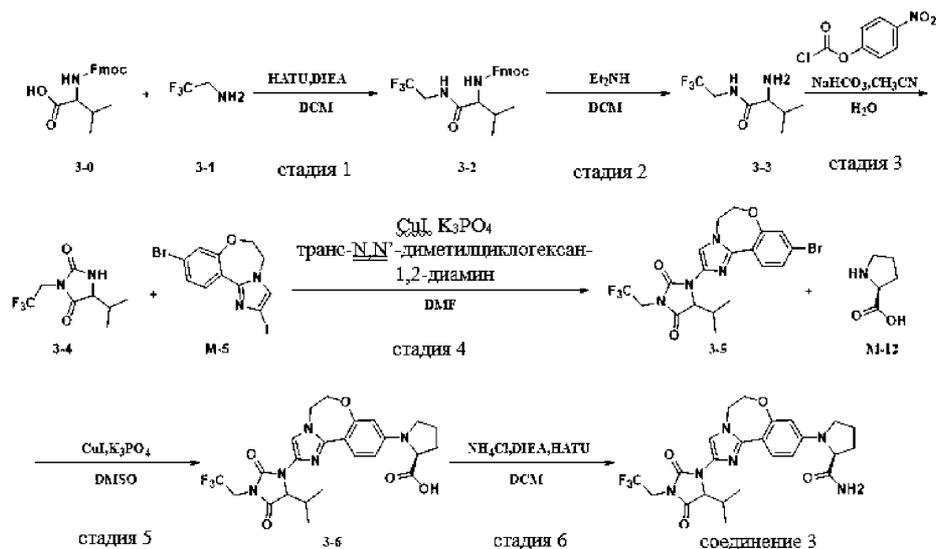
Соединение 32: LC-MS [M+H]⁺: 479.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.03 (d, J=9.0 Гц, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.32 (d, J=8.9 Гц, 1H), 6.03 (d, J=2.6 Гц, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.41 - 4.29 (m, 4H), 3.94 (d, J=8.8 Гц, 1H), 3.55 (t, J=8.1 Гц, 1H), 3.25-3.19 (m, 1H), 2.74-2.55 (m, 2H), 2.25-2.14 (m, 1H), 2.07-1.85 (m, 3H), 1.13 (d, J=7.0 Гц, 3H), 0.88 (d, J=7.2 Гц, 2H), 0.81 (d, J=3.9 Гц, 2H), 0.71 (d, J=6.8 Гц, 3H).

Соединение 33: LC-MS [M+H]⁺: 479.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.03 (d, J=9.0 Гц, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.32 (d, J=8.9 Гц, 1H), 6.03 (d, J=2.6 Гц, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.41 - 4.29 (m, 4H), 3.94 (d, J=8.8 Гц, 1H), 3.55 (t, J=8.1 Гц, 1H), 3.25-3.19 (m, 1H), 2.74 - 2.55 (m, 2H), 2.25-2.14 (m, 1H), 2.07-1.85 (m, 3H), 1.13 (d, J=7.0 Гц, 3H), 0.88 (d, J=7.2 Гц, 2H), 0.81 (d, J=3.9 Гц, 2H), 0.71 (d, J=6.8 Гц, 3H).

Пример 3. Синтез (2S)-1-(2-(5-изопропил-2,4-диоксо-3-(2,2,2-трифторэтил)имидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[2]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид (соединение 3).



Стадия 1: синтез соединения 3-2.

К раствору соединения 3-0 (2 г) и соединения 3-1 (583 мг) в DCM (100 мл) последовательно добавляли NATU (2,67 г) и DIEA (2,28 г), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Добавляли воду и реакционную смесь разделяли, концентрировали с получением остатка. К остатку добавляли EA (25 мл), и затем остаток промывали водой и насыщенным соевым раствором. Органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, концентрировали с получением 1,8 г продукта.

LC-MS [M+H]⁺: 421.

Стадия 2: синтез соединения 3-3.

К раствору соединения 3-2 (1,8 г), растворенного в DCM (10 мл), добавляли диэтиламин (10 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, и остаток очищали колоночной хроматографией с получением соединения 3-3 (0,70 г).

LC-MS [M+H]⁺: 199.

Стадия 3: синтез соединения 3-4.

В трехгорлую колбу объемом 50 мл добавляли соединение 3-3 (200 мг), CH₃CN (10 мл), NaHCO₃ (254 мг), атмосферу заменяли азотом 3 раза, добавляли п-нитрофенилхлорформиат (203 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. В реакционную систему добавляли воду (6 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, и остаток разбавляли EA, органические слои последовательно промывали водой, водным раствором карбоната калия и насыщенным соевым раствором, и сушили над безводным Na₂SO₄, концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (PE:EA=60:40) с получением соединения 3-4 (195 мг).

LC-MS [M+H]⁺: 225.

Стадия 4: синтез соединения 3-5.

Соединение 3-4 (138 мг), соединение M-5 (200 мг), CuI (39 мг), транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамин (29 мг), K₃PO₄ (326 мг) в DMF (5 мл), атмосферу 3 раза заменяли азотом, реакционную смесь нагревали до 110°C в течение 2 ч. По завершении реакции реакционную смесь разбавляли EA, промывали один раз водой и три раза насыщенным соевым раствором, органические слои сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (PE:EA=100:0-70:30) с получением соединения 3-5 (180 мг).

LC-MS [M+H]⁺: 487/489.

Стадия 5: синтез соединения 3-6.

В одногорлую колбу объемом 50 мл добавляли соединение 3-5 (117 мг), соединение M-12 (138 мг), K₃PO₄ (356 мг), CuI (46 мг) и DMSO (3 мл), атмосферу заменяли азотом 3 раза, реакционную смесь нагревали до 120°C и перемешивали в течение 3 ч. По завершении реакции реакционную смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали DMSO (3 мл), фильтрат использовали непосредственно на следующей стадии.

LC-MS [M+H]⁺: 522.

Стадия 6: синтез соединения 3.

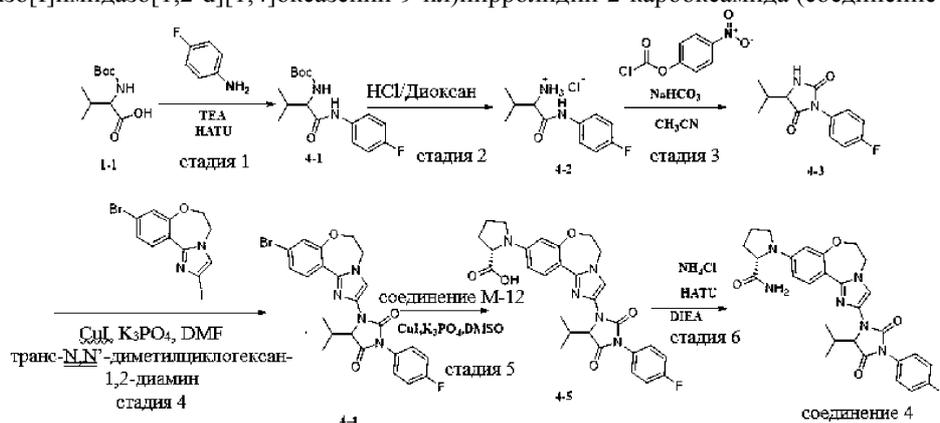
К фильтрату, полученному на стадии 5, в защитной атмосфере азота добавляли DCM (6 мл), NH₄Cl (127 мг), DIEA (613 мг), реакционную смесь охлаждали до 0°C, добавляли NATU (447 мг) порциями в ледяной бане, перемешивали при 0°C в течение 20 мин. После завершения реакции реакционную смесь

разбавляли дихлорметаном, промывали водой и насыщенным соевым раствором, органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной Pre-HPLC с получением соединения 3 (85 мг).

LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 521.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.05 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.33 (d, $J=9$ Гц, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.71 - 4.70 (m, 1H), 4.38 - 4.24 (m, 6H), 3.95 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 3.55 (t, $J=7.3$ Гц, 1H), 3.28-3.20 (m, 1H), 2.70 (brs, 1H), 2.25-2.15(m, 1H), 2.00-1.94(m, 3H), 1.17 (d, $J=7.0$ Гц, 3H), 0.75 (d, $J=7$ Гц, 3H).

Пример 4. Синтез (2S)-1-(2-(3-(4-фторфенил)-5-изопропил-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксиамида (соединение 4).



Стадия 1: синтез соединения 4-1.

К раствору соединения 1-1 (1,5 г) и п-фторанилина (921 мг) в DCM (50 мл) добавляли HATU (3,39 г) и DIEA (2,68 г). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой, разделяли, органические слои последовательно промывали 1N HCl, насыщенным водным раствором NaHCO_3 и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (EA/PE=0-30%) с получением соединения 4-1(2,1 г).

LC-MS $[\text{M}-\text{Woc}+\text{H}]^+$:211

Стадия 2: синтез соединения 4-2.

Соединение 4-1 (2,1 г) добавляли к раствору HCl/диоксан (10 мл, 4 M) и перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 4-2 (1,64 г), которое использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки.

LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$:211.

Стадия 3: синтез соединения 4-3.

В трехгорлую колбу объемом 50 мл добавляли соединение 4-2 (500 мг), CH_3CN (30 мл), NaHCO_3 (681 мг), атмосферу заменяли азотом 3 раза, добавляли п-нитрофенилхлорформиат (449 мг), перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли воду (18 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч.

По завершении реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который разбавляли EA (100 мл), органические слои последовательно промывали водой (50 мл), 5% водным раствором K_2CO_3 (50 мл) и насыщенным соевым раствором, разделяли, органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (EA/PE=0-40%) с получением соединения 4-3 (447 мг).

LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$:237.

Стадия 4: синтез соединения 4-4.

Соединение 4-3 (144 мг), соединение M-5 (200 мг), CuI (39 мг), транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамин (29 мг), K_3PO_4 (326 мг) растворяли в DMF (5 мл), атмосферу 3 раза заменяли азотом, реакционную смесь нагревали до 110°C и оставляли для протекания реакции в течение 2 ч. По завершении реакции для разбавления реакционной смеси добавляли EA (100 мл). Органические слои промывали водой (60 мл) и насыщенным соевым раствором (60 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (PE: EA= 100:0-70:30) с получением соединения 4-4 (215 мг).

LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 499.

Стадия 5: синтез соединения 4-5.

Соединение 4-4 (120 мг), соединение M-12 (138 мг), K_3PO_4 (356 мг), CuI (46 мг) и DMSO (3 мл) добавляли в одnogорлую колбу объемом 100 мл, атмосферу заменяли азотом 3 раза, реакционную смесь нагревали до 120°C , перемешивали и оставляли для протекания реакции в течение 3 ч. По окончании

реакции реакционную смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали 3 мл DMSO, фильтрат использовали непосредственно на следующей стадии.

LC-MS $[M+H]^+$: 534.

Стадия 6: синтез соединения 4.

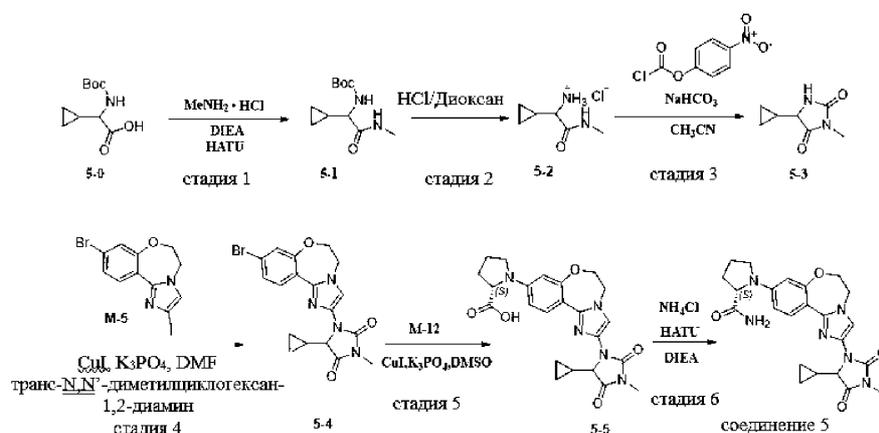
К фильтрату, полученному на стадии 5, добавляли DCM (12 мл), NH_4Cl (445 мг) и DIEA (2,17 г) в защитной атмосфере азота, реакционную смесь охлаждали до $0^\circ C$, порциями добавляли HATU (1,27 г) в ледяной бане, и перемешивали при $0^\circ C$ в течение 20 мин. По завершении реакции реакционную смесь разбавляли DCM (50 мл), органические слои промывали водой (40 мл) и насыщенным соевым раствором (40 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (PE:EA=100:0-0:100) с получением соединения 4 (89 мг).

LC-MS $[M+H]^+$: 533.

1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.08 (d, $J=8.9$ Гц, 1H), 7.45-7.41 (m, 3H), 7.38-7.35 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.34 (d, $J=8.9$ Гц, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.40-4.37 (m, 4H), 3.95 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 3.60-3.52 (m, 1H), 3.24 (q, $J=8.5, 7.7$ Гц, 1H), 2.75 (s, 1H), 2.26-2.14 (m, 1H), 2.00-1.93 (m, 3H), 1.22 (d, $J=7.1$ Гц, 3H), 0.88 (d, $J=6.8$ Гц, 3H).

Соединение 30 и соединение 31 получали в соответствии с методиками, аналогичными методикам, описанным на стадии 7 в примере 2.

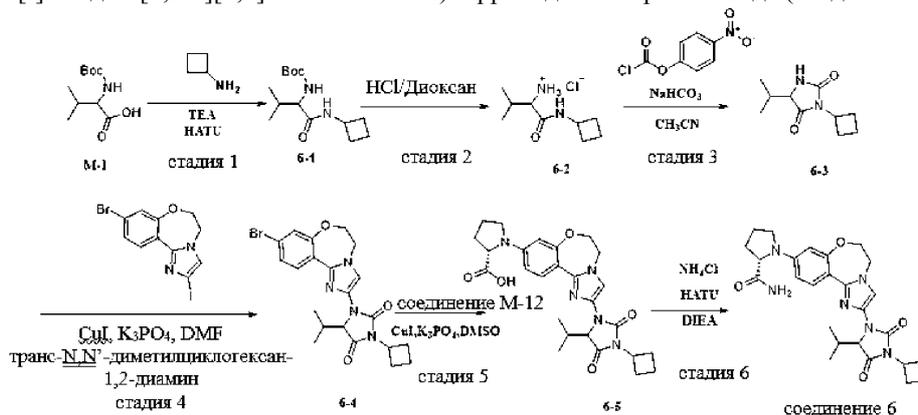
Пример 5. Синтез (2S)-1-(2-(5-циклопропил-3-метил-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксиамида (соединение 5).



Путем замены соединения 1-1 соединением 5-0 и п-фторанилина гидрохлоридом метиламина получили соединение 5, следуя методикам, аналогичным описанным в примере 4.

LC-MS $[M+H]^+$: 451.

Пример 6. Синтез (2S)-1-(2-(3-циклобутил-5-изопропил-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксиамида (соединение 6).



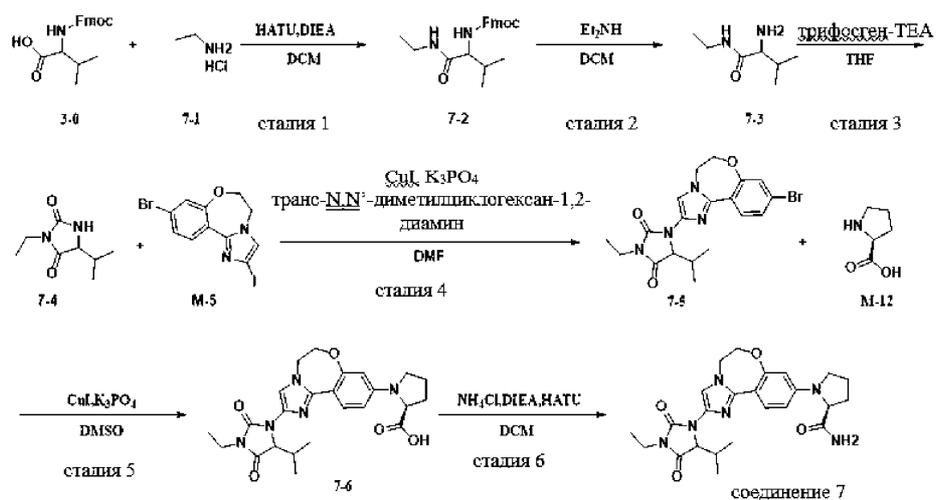
Путем замены п-фторанилин на циклобутиламин соединение 6 получали, следуя методикам, аналогичным описанным в примере 4.

LC-MS $[M+H]^+$: 493.

1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.04 (d, $J=9$ Гц, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.32 (d, $J=9$ Гц, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.52 - 4.48 (m, 1H), 4.37 - 4.35 (m, 4H), 3.94 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 3.55 (t, $J=7$ Гц, 1H), 3.23 (q, $J=7.2$ Гц, 1H), 2.80-2.65 (m, 3H), 2.14-2.12 (m, 3H), 1.96-1.94 (m, 3H), 1.79-1.71 (m, 3H), 1.15 (d, $J=7$ Гц, 3H), 0.74 (d, $J=6.5$ Гц, 3H).

Пример 7. Синтез (2S)-1-(2-(3-этил-5-изопропил-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробен-

зо[f]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксоамида (соединение 7).

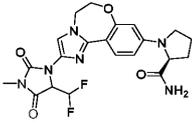
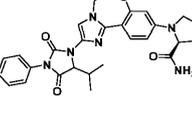
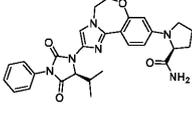
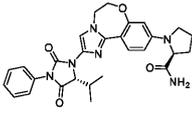
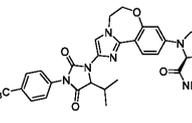
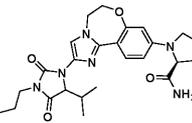


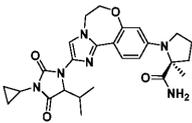
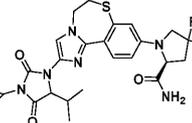
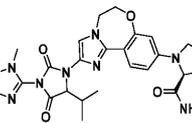
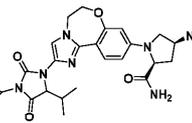
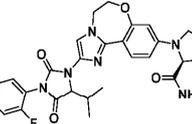
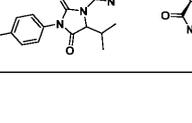
Путем замены соединения 3-1 соединением 7-1, соединение 7 получали, следуя методикам, аналогичным описанным в примере 3.

LC-MS $[M+H]^+$: 467.

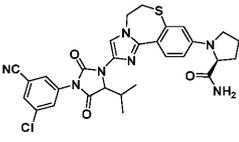
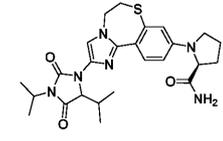
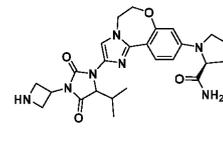
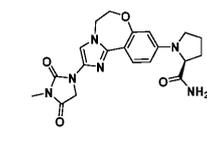
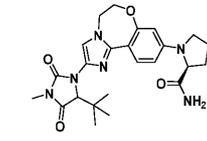
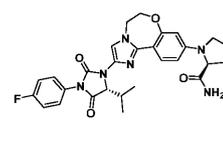
Соединения в табл. 1 получали в соответствии с протоколами синтеза, изложенными в примерах 1-7, с использованием соответствующих исходных материалов и подходящих реагентов.

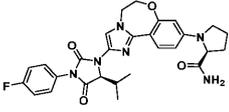
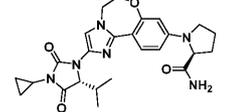
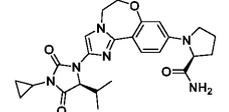
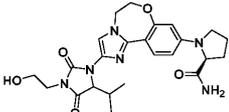
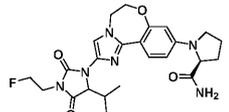
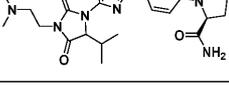
Таблица 1

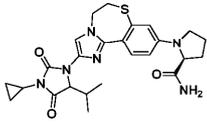
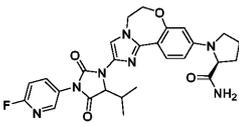
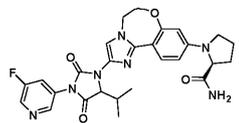
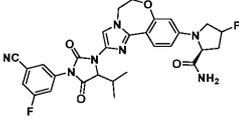
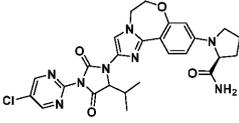
№	Структура	Химическое название	LCMS[M+H] ⁺
прим			
8		(2S)-1-(2-(5-дифторметил-3-метил-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид	461
9		(2S)-1-(2-(5-изопропил-2,4-диоксо-3-фенилимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид	515
10		(S)-1-(2-((S)-5-изопропил-2,4-диоксо-3-фенилимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид	515
11		(S)-1-(2-((R)-5-изопропил-2,4-диоксо-3-фенилимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид	515
12		(2S)-1-(2-(5-изопропил-2,4-диоксо-3-(4-(трифторметил)фенил)-имидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид	583
13		(2S)-1-(2-(5-изопропил-2,4-диоксо-3-пропилимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид	481

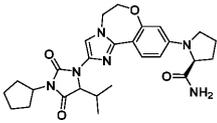
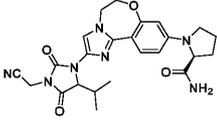
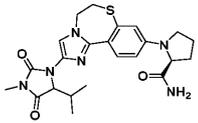
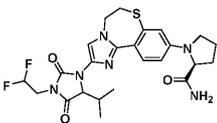
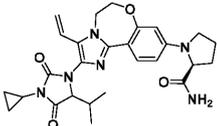
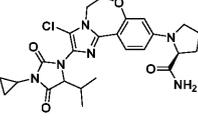
14		(2S)-1-(2-(3-циклопропил -5-изопропил)-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d] [1,4]оксазепин-9-ил)-2-метилпирролидин-2-карбоксамид	493
15		(2S)-1-(2-(3-циклопропил -5-изопропил)-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d] [1,4]тиазепин-9-ил)-4,4-дифторпирролидин-2-карбоксамид	531
16		(2S)-1-(2-(5-изопропил-3-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил))-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d] [1,4]оксазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид	520
17		(2S,4S)-4-амино-1-(2-(3-циклопропил -5-изопропил)-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d] [1,4]оксазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид	494
18		(2S)-1-(2-(3-(2-фторфенил)-5-изопропил)-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d] [1,4]оксазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид	533
19		(2S)-1-(2-(3-(4-хлорфенил)-5-изопропил)-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d] [1,4]оксазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид	549

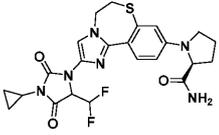
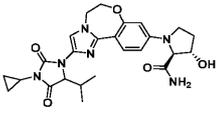
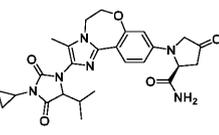
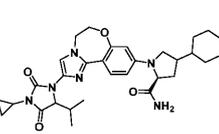
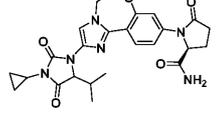
		дигидробензо[f]имидазо[1,2-d] [1,4] оксазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид	
20		(2S)-4-(третбутоксн)-1-(2-(3-циклопропил-5-изопропил-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f] имидазо [1,2-d] [1,4]оксазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид	551
21		(2S)-1-(2-(3-циклопропил-5-изопропил)-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d] [1,4]оксазепин-9-ил)-4,4-диметилпирролидин-2-карбоксамид	507
22		(2S)-1-(2-(3-(2,2-дифторэтил)-5-изопропил-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d] [1,4]оксазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид	503
23		(2S)-1-(2-(3,5-диизопропил-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d] [1,4] оксазепин- 9-ил)пирролидин-2-карбоксамид	481
24		(2S)-1-(2-(3-циклопропил-5-изопропил)-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d] [1,4]оксазепин-9-ил)-4-фенилпирролидин-2-карбоксамид	555

25		(2S)-1-(2-(3-(3-хлор-5-цианофенил)-5-изопропил-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[<i>f</i>]имидазо[1,2- <i>d</i>] [1,4]тиазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид	590
26		(2S)-1-(2-(3,5-диизопропил-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[<i>f</i>]имидазо[1,2- <i>d</i>] [1,4]тиазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид	497
27		(2S)-1-(2-(3-азетидин-3-ил)-5-изопропил-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[<i>f</i>]имидазо[1,2- <i>d</i>] [1,4]оксазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид	494
28		(2S)-1-(2-(3-метил-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[<i>f</i>]имидазо[1,2- <i>d</i>] [1,4]оксазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид	411
29		(2S)-1-(2-(5-третбутил-3-метил-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[<i>f</i>]имидазо[1,2- <i>d</i>] [1,4]оксазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид	467
30		(S)-1-(2-((R)-3-(4-фторфенил)-5-изопропил-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[<i>f</i>]имидазо[1,2- <i>d</i>] [1,4]оксазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид	533

31		(S)-1-(2-((S)-3-(4-фторфенил)-5-изопропил-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид	533
32		(2S)-1-(2-((5R)-3-циклопропил-5-изопропил-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид	479
33		(2S)-1-(2-((5S)-3-циклопропил-5-изопропил-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид	479
34		(2S)-1-(2-(3-(2-гидроксиэтил)-5-изопропил-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид	483
35		(2S)-1-(2-(3-(2-фторэтил)-5-изопропил-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид	485
36		(2S)-1-(2-(3-(2-(диметиламино)этил)-5-изопропил-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-	510

		дигидробензо[f]имидазо[1,2-d] [1,4]оксазепин-9-ил)пирролидин-2- карбоксамид	
37		(2S)-1-(2-(3-циклопропил -5- изопропил)-2,4- диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6- дигидробензо[f]имидазо[1,2-d] [1,4]тиазепин-9-ил)пирролидин-2- карбоксамид	495
38		(2S)-1-(2-(3-(6-фторпиридин-3-ил)- 5-изопропил-2,4- диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6- дигидробензо[f]имидазо[1,2-d] [1,4]оксазепин-9-ил)пирролидин-2- карбоксамид	534
39		(2S)-1-(2-(3-(5-фторпиридин-3-ил)- 5-изопропил-2,4- диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6- дигидробензо[f]имидазо[1,2-d] [1,4]оксазепин-9-ил)пирролидин-2- карбоксамид	534
40		(2S)-1-(2-(3-(3-циано-5-фторфенил)- 5-изопропил-2,4- диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6- дигидробензо[f]имидазо[1,2-d] [1,4]оксазепин-9-ил)-4- фторпирролидин-2-карбоксамид	576
41		(2S)-1-(2-(3-(3-хлорпиримидин-2- ил)-5-изопропил-2,4- диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6- дигидробензо[f]имидазо[1,2-d] [1,4]оксазепин-9-ил)пирролидин-2- карбоксамид	551

42		(2S)-1-(2-(3-циклопентил-5-изопропил-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид	507
43		(2S)-1-(2-(3-(цианометил)-5-изопропил-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид	478
44		(2S)-1-(2-(5-изопропил-3-метил-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]тиазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид	469
45		(2S)-1-(2-(3-(2,2-дифторэтил)-5-изопропил-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]тиазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид	519
46		(2S)-1-(2-(3-циклопропил-5-изопропил-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-3-винил-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид	505
47		(2S)-1-(3-хлор-2-(3-циклопропил-5-изопропил-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид	513

		дигидробензо[f]имидазо[1,2-d] [1,4]оксазепин-9-ил)пирролидин-2- карбоксамид	
48		(2S)-1-(2-(3-циклопропил -5- (дифторметил)-2,4- диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6- дигидробензо[f]имидазо[1,2-d] [1, 4]тиазепин-9-ил)пирролидин-2- карбоксамид	503
49		(2S,3S)-1-(2-(3-циклопропил -5- изопропил-2,4- диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6- дигидробензо[f]имидазо[1,2-d] [1,4]оксазепин-9-ил)-3-гидрокси пирролидин-2-карбоксамид	495
50		(2S)-1-(2-(3-циклопропил -5- изопропил-2,4- диоксоимидазолидин-1-ил)-3- метил-5,6- дигидробензо[f]имидазо[1,2-d] [1,4]оксазепин-9-ил)-4- охопирролидин-2-карбоксамид	507
51		(2S)-4-циклогексил-1-(2-(3- циклопропил-5-изопропил-2,4- диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6- дигидробензо[f]имидазо[1,2-d] [1,4]оксазепин-9-ил)пирролидин-2- карбоксамид	561
52		(2S)-1-(2-(3-циклопропил -5- изопропил-2,4- диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6- дигидробензо[f]имидазо[1,2-d] [1,4] тиазепин-9-ил)-5-оксопирролидин- 2-карбоксамид	509
		2-карбоксамид	

Все рацемические соединения в табл. 1 могут быть синтезированы с использованием соответствующих хиральных сырьевых материалов с получением соответствующих энантиомеров, или энантиомеры разделяли на хиральной колонке в основном в соответствии со способом, описанным в примере 2, стадия 7.

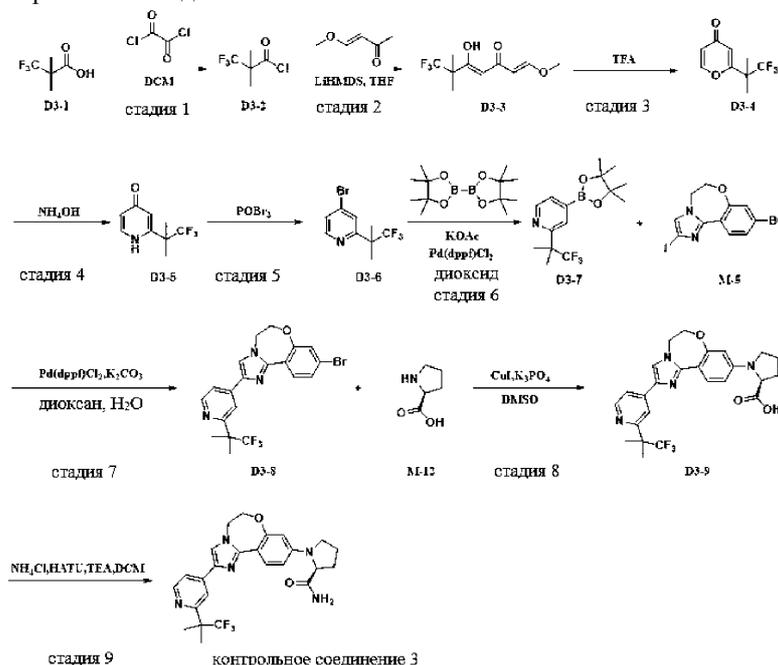
Контрольное соединение.

Таблица 2

Пример	Название соединения	Структура
1	(2S)-1-(2-((4R)-4-метил-2-оксооксазолидин-3-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид	
2	(2S)-1-(2-((2R)-2-(гидроксиметил)-5-оксопирролидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид	
3	(2S)-1-(2-(2-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)пиридин-4-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид	

Контрольное соединение 1 (пример 102 в WO 2017001658) и контрольное соединение 2 получали в соответствии с протоколами синтеза, изложенными в WO 2017001658, с использованием соответствующих исходных материалов, промежуточных соединений и агентов. Способ получения контрольного соединения 3 заключается в следующем.

Получение контрольного соединения 3.



Стадия 1: синтез соединения D3-2.

Соединение D3-1 (2000 г) и оксалилхлорид (2019 г) растворяли в дихлорметане (8 л). К реакционной смеси медленно добавляли DMF (5 мл) и кипятили с обратным холодильником в течение 6 ч. Реакционную систему концентрировали с получением 2245 г суспензии, содержащей твердое вещество желтого цвета, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия 2: синтез соединения D3-3.

К раствору 4-метокси-3-бутен-2-она (642 г) в безводном THF (16 л) по каплям добавляли 6,42 л LiHMDS (1 моль/л), растворенного в THF, при -78°C . После перемешивания при -78°C в течение 2 ч суспензию, полученную на стадии 1, растворенную в THF (1 л), медленно добавляли в реакционную систему, перемешивали при -78°C в течение 1-2 ч, реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Полученную реакционную смесь использовали непосредственно на сле-

дующей стадии.

LC-MS [M+H]⁺: 239.

Стадия 3: синтез соединения D3-4.

Реакционную смесь, полученную на стадии 2, гасили добавлением воды (500 мл) в ледяной бане, и затем добавляли трифторуксусную кислоту (50 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. По окончании реакции реакцию смесь концентрировали и экстрагировали EA. Органические слои промывали рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (Hex/EA 100:1-10:1) с получением коричневого твердого вещества. Коричневое твердое вещество промывали смешанным растворителем HEX и EA (объемное соотношение 50:1), реакцию смесь отфильтровывали путем отсасывания, фильтрат собирали и концентрировали с получением соединения D3-4 (395 г).

LC-MS [M+H]⁺: 207.

¹H ЯМР (MeOD-d₆): 1.59 (s, 6H), 6.39-6.41 (m, 1H), 6.53-6.54 (m, 1H), 8.12-8.14 (m, 1H).

Стадия 4: синтез соединения D3-5.

Соединение D3-4 (395 г) добавляли к 2 л аммиака (30%), перемешивали и кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали, концентрировали с получением 343,00 г соединения D3-5, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

LC-MS [M+H]⁺: 206.

Стадия 5: синтез соединения D3-6.

Смесь соединения D3-5 (343 г) и оксидбромида фосфора (966,68 г) нагревали до 120°C и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду, пока она горячая. Добавляли бикарбонат натрия для доведения pH до нейтрального, реакцию смесь экстрагировали EA. Органические слои сушили и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (Hex/EA= 100:1) с получением соединения D3-6 (305 г).

LC-MS [M+H]⁺: 269.

¹H ЯМР (MeOD-d₆): 1.59 (s, 6H), 7.52-7.54 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.41-8.42(m, 1H).

Стадия 6: синтез соединения D3-7.

Бис(пинаколато)диборан (710,45 мг), соединение D3-6 (500 мг), ацетат калия (1,88 г), [PdCl₂(dppf)]CH₂Cl₂ (152,32 мг) и диоксан (20 мл) добавляли в одnogорлую колбу в защитной атмосфере азота, реакция протекала на масляной бане при 90°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (Hex/EA=3:1) с получением соединения D3-7 (450 мг).

LC-MS [M+H]⁺: 316.

Стадия 7: синтез соединения D3-8.

В одnogорлую колбу в защитной атмосфере азота добавляли [PdCl₂(dppf)]CH₂Cl₂ (233,22 мг), карбонат калия (394,70 мг), соединение D3-7 (450 мг), соединение M-5 (586,25 мг), диксон (3 мл) и H₂O (0,5 мл), кипятили с обратным холодильником в масляной бане при 70°C в течение 15 ч. Реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (PE:EA=50:50) с получением соединения D3-8 (130 мг).

LC-MS [M+H]⁺: 452.

Стадия 8: синтез соединения D3-9.

Соединение D3-9 получали в соответствии с протоколами синтеза, изложенными на стадии 5 в примере 2.

LC-MS [M+H]⁺: 487.

Стадия 9: синтез контрольного соединения 3.

Контрольное соединение 3 получали в соответствии с протоколами синтеза, изложенными на стадии 6 в примере 2.

LC-MS [M+H]⁺: 486.

Фармакологический эксперимент.

Следующие эксперименты показали, что предпочтительные соединения по настоящему изобретению эффективно ингибируют киназные активности PI3Kα *in vitro*. Антипролиферативные активности против опухолевых клеток, несущих мутанты PI3Kα, и фармакокинетический профиль предпочтительного соединения по настоящему изобретению лучше, чем у контрольного соединения со значительным превосходством.

Пример А: эксперимент с киназами.

Киназы PI3Kα, PI3Kβ, PI3Kγ подвергаются ферментативным реакциям со своими субстратами АТФ и PIP₂:3PS, при этом количество продукта, детектированного с помощью агента ADP-Glo и метода люминесценции, использовали для отражения ферментативных активностей PI3Kα, PI3Kβ, PI3Kγ (конечная концентрация АТФ составляет 10 мкМ). Вышеуказанные способы использовали для тестирования ингибирующей активности определенного соединения по настоящему изобретению в отношении киназы PI3Kα, PI3Kβ и PI3Kγ.

Метод.

Агент: основной киназный буфер (pH 7,5); растворы киназ PI3K α , PI3K β , PI3K γ ; растворы PIP2:3PS и АТР; набор ADP-Glo (содержащий 10 мМ MgCl₂).

При этом состав буфера: 50 мМ HEPES (pH 7,2-7,5), 3 мМ MgCl₂, 1 мМ EGTA, 0,03% CHAPS, 100 мМ NaCl, 2 мМ DTT;

Подготовка соединения: тестируемое соединение разбавляли до определенной концентрации 100%DMSO.

Методика.

1) Белковый раствор PI3K α , PI3K β или PI3K γ наносили на 384-луночный аналитический планшет (6008280, PerkinElmer) и центрифугировали при 1000 об/мин в течение 1 мин.

2) Тестируемое соединение, DMSO в качестве отрицательного контроля или BYL719 в качестве положительного контроля вносили на вышеупомянутый 384-луночный аналитический планшет с киназой, центрифугировали при 1000 об/мин в течение 1 мин и инкубировали при 25°C в течение 15 мин.

3) Раствор PIP2:3PS&АТР добавляли в вышеупомянутый 384-луночный аналитический планшет, центрифугировали при 1000 об/мин в течение 1 мин, инкубировали при 25°C в течение 60 мин.

4) 5 мкл агента ADP-Glo (содержащего 10 мМ MgCl₂) переносили в 384-луночный аналитический планшет, центрифугировали при 1000 об/мин в течение 1 мин, инкубировали при 25°C в течение 40 мин.

5) 10 мкл детектирующего агента переносили в 384-луночный аналитический планшет, центрифугировали при 1000 об/мин в течение 1 мин, инкубировали при 25°C в течение 40 мин.

6) Значение RLU (относительная единица люминесценции) измеряли с помощью многофункционального планшетного ридера Envision. Значение RLU использовали для характеристики степени реакции между ферментом и субстратом, и расчета значения IC₅₀.

7) Анализ данных.

Степень ингибирования соединения (% инг)=(RLU отрицательного контроля -RLU тестируемого соединения)/(RLU отрицательного контроля - RLU положительного контроля) * 100%

Величину IC₅₀ (половина ингибирующей концентрации) соединения получали с использованием следующей формулы нелинейной подгонки:

$Y = \text{минимальная степень ингибирования} + (\text{максимальная степень ингибирования} - \text{минимальная степень ингибирования}) / (1 + 10^{-(\text{LogIC}_{50} - X) * \text{Наклон}})$; где X представляет собой логарифм концентрации тестируемого соединения, Y представляет собой степень ингибирования тестируемого соединения (% инг).

Результаты некоторых примеров по настоящему изобретению показаны в табл. 3. В указанной таблице А представляет значение IC₅₀ ≤ 5 нМ; В представляет значение IC₅₀, равное 5~20 нМ; С представляет значение IC₅₀, равное 300~600 нМ; D представляет значение IC₅₀ > 600 нМ.

Таблица 3

Пример	IC ₅₀ соединения к PI3K (нМ)		
	α	β	γ
Пример 1	A	D	D
Пример 2	A	D	C
Пример 3	A	/	/
Пример 4	B	D	D
Пример 5	B	/	/
Пример 6	B	/	/
Пример 7	B	/	/
Пример 9	B	/	/
Пример 23	A	/	/
Пример 32	A	C	C
Пример 33	A	D	D

Примечание: "/" означает не тестировано.

Как показано в табл. 3, соединение, обеспеченное настоящим изобретением, обладает благоприятными ингибирующими активностями в отношении киназы PI3K α и хорошей селективностью в отношении изоформ PI3K β и PI3K γ , что позволяет избежать потенциальных неблагоприятных эффектов, вызванных многоцелевым ингибированием.

Пример В: анализ клеточной пролиферации.

Метод. Антипролиферативные эффекты некоторых соединений по настоящему изобретению на опухолевые клетки человека MCF-7 и HGC27 оценивали с помощью анализа CellTiter Glo.

Метод детекции: клетки MCF-7 суспендировали в культуральной среде DMEM, концентрацию клеток в которой доводили до 25000 клеток/мл; клетки HGC27 суспендировали в культуральной среде RPMI-1640, концентрацию клеток в которой доводили до 5000 клеток/мл. 100 мкл клеточной суспензии наносили на 96-луночный аналитический планшет и помещали в CO₂-инкубатор на ночь. Тестируемые соединения растворяли в DMSO и выполняли 3-кратные серийные разведения с получением 10 различных концентраций. Полученные 10 различных концентраций тестируемого соединения или отрицательный контроль переносили в лунку, содержащую 100 мкл культуральной среды, соответственно, инкубировали при 37°C, 5% CO₂, клетки HGC27 инкубировали в течение 96 ч, клетки MCF-7 инкубировали в течение 120 ч. Затем в вышеупомянутый 96-луночный аналитический планшет вносили 100 мкл агента CellTiter-Glo, инкубировали при комнатной температуре в течение 10 мин, чтобы обеспечить стабильный сигнал люминесценции. Прибор VICTOR TM X5 использовали для записи RLU (относительная единица люминесценции), а затем рассчитывали значения IC₅₀.

Степень ингибирования для соединения (% инг) = 100% - (RLU в присутствии тестируемого соединения - RLU пустого контроля) / (RLU отрицательного контроля - RLU пустого контроля) * 100%

Отрицательный контроль: DMSO.

Пустой контроль: пустая культуральная среда без соединения или клеток.

Величину IC₅₀ (полумаксимальная ингибирующая концентрация) соединения получали с использованием следующей формулы нелинейной подгонки:

$Y = \text{минимальная степень ингибирования} + (\text{максимальная степень ингибирования} - \text{минимальная степень ингибирования}) / (1 + 10^{-(\text{LogIC}_{50} - X) * \text{Наклон}})$; где X: логарифм концентрации тестируемого соединения; Y: степень ингибирования тестируемого соединения (% инг).

Данные эксперимента представлены в табл. 4 и табл. 5.

Таблица 4

Значение IC₅₀ для соединений по примерам на клетках MCF

Пример	IC ₅₀ (мкМ) соединения на клетках MCF
Контрольное соединение 1	0,444
Контрольное соединение 2	0,549
Контрольное соединение 3	0,519
Пример 1	0,176
Пример 2	0,070
Пример 5	0,373
Пример 9	0,142
Пример 23	0,074
Пример 28	0,468
Пример 32	0,107
Пример 33	0,047

Таблица 5

Значение IC₅₀ для соединений по примерам на клетках HGC-27

Пример	IC ₅₀ (мкМ) соединения на клетках HGC-27
Контрольное соединение 1	1,579
Контрольное соединение 3	2,067
Пример 2	0,361
Пример 5	4,071
Пример 28	3,921
Пример 32	0,415
Пример 33	0,267

Из приведенной выше таблицы видно, что соединения, обеспеченные в настоящем изобретении, обладают более высокими активностями ингибирования клеточной пролиферации для клеточных линий, несущих точечные мутации P13K α , чем контрольные соединения, и обладают более высокими противоопухолевыми эффектами в той же концентрации. Таким образом, можно ожидать, что соединение, обеспеченное настоящим изобретением, будет являться ингибитором P13K α -киназы, обладающим более высокими противоопухолевыми эффектами.

Пример С: фармакокинетический тест.

Метод: 42 самца крыс SD, вес: 150-300 г. Случайным образом разделяли на 7 групп, по 6 крыс в каждой группе. Из 6 крыс в каждой группе трем вводили однократно внутривенно 2 мг/мл соединения по примерам, трем другим вводили внутрижелудочно 10 мг/мл соединения по примерам, кровь собирали из глазничного венозного сплетения в определенные моменты времени, плазму отделяли и хранили в холодильнике при температуре -80°C для последующего использования.

Белок полученной плазмы осаждали ацетонитрилом, супернатант экстрагировали и смешивали с водой в соотношении 1:1, отбирали 10 мкл для детекции методом LC-MS/MS и рассчитывали среднее значение. Результаты представлены в табл. 6.

Таблица 6

Результаты фармакокинетического теста соединений по примерам

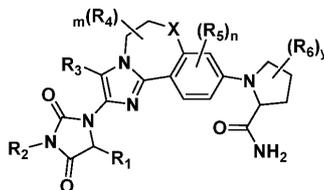
№ Соединения	Внутривенная инъекция		Желудочный зонд		
	Доза (мг/кг)	CL (мл/мин/кг)	Доза (мг/кг)	C _{max} (нг/мл)	AUC (ч*нг/мл)
Контрольное соединение 1	2	16,6	10	1963	7882
Пример 2	2	1,98	10	4340	52993
Пример 4	2	4,75	10	2690	29080
Пример 23	2	8,76	10	1833	18563
Пример 32	2	1,5	10	5033	66414
Пример 33	2	11,1	10	1597	19832

Согласно соответствующей статистике (Kola I, Landis J. Nat Rev Drug Discov. 2004 Aug;3(8):711-5.), в начале 1990-х годов около 40% лекарственных средств-кандидатов не прошли клинические испытания вследствие плохой фармакокинетики/биодоступности, поэтому фармакокинетика/биодоступность играет очень важную роль в клинических испытаниях лекарственных средств-кандидатов.

Вышеприведенная таблица показывает, что соединения, обеспеченные настоящим изобретением, обладают неожиданно более высоким пероральным воздействием и более низким клиренсом *in vivo* по сравнению с контрольными соединениями, что приводит к более высокому системному воздействию в той же дозе. Соединение по настоящему изобретению достигает таких же противоопухолевых эффектов при более низком уровне дозы, тем самым снижая вероятность рисков токсичности и безопасности, а также повышая лекарственную пригодность соединения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или его стереоизомер, геометрический изомер или таутомер, или его фармацевтически приемлемая соль



Формула (I)

где

X выбран из O и S;

R₁ выбран из H или C₁₋₆-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими галогенами;

R₂ выбран из H, C₁₋₆-алкила, C₃₋₆-циклоалкила, C₃₋₆-гетероциклила, C₆₋₈-арила и C₅₋₈-гетероарила;

где C₁₋₆-алкил, C₃₋₆-циклоалкил, C₃₋₆-гетероциклил, C₆₋₈-арил и C₅₋₈-гетероарил, каждый, необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, CN, -OH,

C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -галогеналкила и $-NR_aR_b$; и

где C_{3-6} -гетероцикл ил содержит от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O или S, и C_{5-8} -гетероарил содержит от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O или S;

R_3 выбран из H, C_{1-6} -алкила и C_{2-6} -алкенила;

R_4 представляет собой H;

R_5 представляет собой H;

R_6 выбран из H, галогена, оксо, C_{1-6} -алкила, C_{3-6} -циклоалкила, C_{6-8} -арила, $-OR_a$, $-NR_aR_b$;

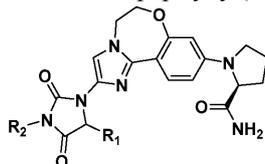
R_a и R_b независимо выбраны из H и C_{1-6} -алкила;

m выбран из 0, 1, 2, 3 и 4;

n выбран из 0, 1, 2 и 3;

u выбран из 0, 1, 2, 3, 4, 5 и 6.

2. Соединение по п.1 или его стереоизомер, геометрический изомер или таутомер, или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение имеет формулу (V):



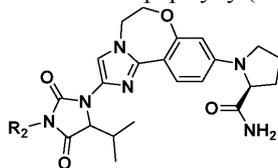
Формула (V),

где

R_1 выбран из C_{1-6} -алкила и C_{1-6} -галогеналкила;

R_2 выбран из H, C_{1-6} -алкила, C_{3-6} -циклоалкила, C_{3-6} -гетероциклила, C_6 -арила и C_{5-6} -гетероарила; где C_{1-6} -алкил, C_{3-6} -циклоалкил, C_{3-6} -гетероцикл ил, C_6 -арил и C_{5-6} -гетероарил, каждый, необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-CN$, $-OH$, $-N(CH_3)_2$, C_{1-6} -алкила и C_{1-6} -галогеналкила.

3. Соединение по п.1 или его стереоизомер, геометрический изомер или таутомер, или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение имеет формулу (VII):



Формула (VII)

где R_2 выбран из H, C_{1-6} -алкила, C_{3-6} -циклоалкила, C_{3-6} -гетероциклила, C_6 -арила и C_{5-6} -гетероарила; и указанный R_2 необязательно замещен галогеном.

4. Соединение по любому из пп.1-3 или его стереоизомер, геометрический изомер или таутомер, или его фармацевтически приемлемая соль, где R_2 выбран из $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CF_3$, циклопропила, циклобутила, фенила и пиридила; где $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CF_3$, циклопропил, циклобутил, фенил и пиридил, каждый, необязательно замещены галогеном.

5. Соединение по любому из пп.1-4 или его стереоизомер, геометрический изомер или таутомер, или его фармацевтически приемлемая соль, где R_2 выбран из $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, циклопропила, фенила и галогензамещенного фенила.

6. Соединение по любому из пп.1-5, или его стереоизомер, геометрический изомер или таутомер, или его фармацевтически приемлемая соль, где R_2 выбран из $-CH(CH_3)_2$ и циклопропила.

7. Соединение по п.1 или его стереоизомер, геометрический изомер или таутомер, или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение выбрано из следующего:

1) (2S)-1-(2-(5-изопропил-3-метил-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид;

2) (2S)-1-(2-(3-циклопропил-5-изопропил-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид;

3) (2S)-1-(2-(5-изопропил-2,4-диоксо-3-(2,2,2-трифторэтил)имидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид;

4) (2S)-1-(2-(3-(4-фторфенил)-5-изопропил-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид;

5) (2S)-1-(2-(5-циклопропил-3-метил-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид;

6) (2S)-1-(2-(3-циклобутил-5-изопропил-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид;

7) (2S)-1-(2-(3-этил-5-изопропил-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид;

- 39) (2S)-1-(2-(3-(5-фторпиридин-3-ил)-5-изопропил-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид;
- 40) (2S)-1-(2-(3-(3-циано-5-фторфенил)-5-изопропил-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид;
- 41) (2S)-1-(2-(3-(3-хлорпиримидин-2-ил)-5-изопропил-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид;
- 42) (2S)-1-(2-(3-циклопентил-5-изопропил-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид;
- 43) (2S)-1-(2-(3-(цианометил)-5-изопропил-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид;
- 44) (2S)-1-(2-(5-изопропил-3-метил-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]тиазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид;
- 45) (2S)-1-(2-(3-(2,2-дифторэтил)-5-изопропил-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]тиазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид;
- 46) (2S)-1-(2-(3-циклопропил-5-изопропил-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-3-винил-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид;
- 47) (2S)-1-(3-хлор-2-(3-циклопропил-5-изопропил-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид;
- 48) (2S)-1-(2-(3-циклопропил-5-(дифторметил)-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]тиазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид;
- 49) (2S,3S)-1-(2-(3-циклопропил-5-изопропил-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)-3-гидроксипирролидин-2-карбоксамид;
- 50) (2S)-1-(2-(3-циклопропил-5-изопропил-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-3-метил-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)-4-оксопирролидин-2-карбоксамид;
- 51) (2S)-4-циклогексил-1-(2-(3-циклопропил-5-изопропил-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)пирролидин-2-карбоксамид; и
- 52) (2S)-1-(2-(3-циклопропил-5-изопропил-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]тиазепин-9-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид.

8. Фармацевтическая композиция, которая содержит терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения по любому из пп.1-7 или его стереоизомера, геометрического изомера или таутомера, или его фармацевтически приемлемой соли, и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

9. Фармацевтическая композиция по п.8, в которой массовое соотношение указанного соединения или его стереоизомера, геометрического изомера или таутомера, или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества составляет 0,0001-10.

10. Способ лечения или предупреждения заболевания, опосредованного РІЗК, включающий введение указанному субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-7 или фармацевтической композиции по п.8 или 9, где заболевание представляет собой рак.

11. Способ по п.10, где РІЗК включают РІЗК α , РІЗК β , РІЗК δ и/или РІЗК γ .

12. Способ по п.10, где РІЗК представляет собой РІЗК α .

13. Способ по п.10, в котором рак представляет собой саркому, рак предстательной железы, рак молочной железы, рак поджелудочной железы, рак желудочно-кишечного тракта, колоректальный рак, рак щитовидной железы, рак печени, рак надпочечников, глиому, рак эндометрия, меланому, рак почки, рак мочевого пузыря, рак матки, рак влагалища, рак яичников, множественную миелому, рак пищевода, лейкоз, рак головного мозга, рак полости рта и глотки, рак гортани, лимфому, базально-клеточную карциному, истинную полицитемию, эссенциальную тромбоцитемию.

14. Способ лечения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-7 или фармацевтической композиции по п.8 или 9, где рак представляет собой саркому, рак предстательной железы, рак молочной железы, рак поджелудочной железы, рак желудочно-кишечного тракта, колоректальный рак, рак щитовидной железы, рак печени, рак надпочечников, глиому, рак эндометрия, меланому, рак почки, рак мочевого пузыря, рак матки, рак влагалища, рак яичников, множественную миелому, рак пищевода, лейкоз, рак головного мозга, рак полости рта и глотки, рак гортани, лимфому, базально-клеточную карциному, истинную полицитемию, эссенциальную тромбоцитемию.

15. Способ по п.14, где субъектом является человек.

