



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **128453** (13) **C2**

(51) МПК (2024.01)

C07D 413/14 (2006.01)**A61K 31/423** (2006.01)

A61P 35/00

A61P 37/00

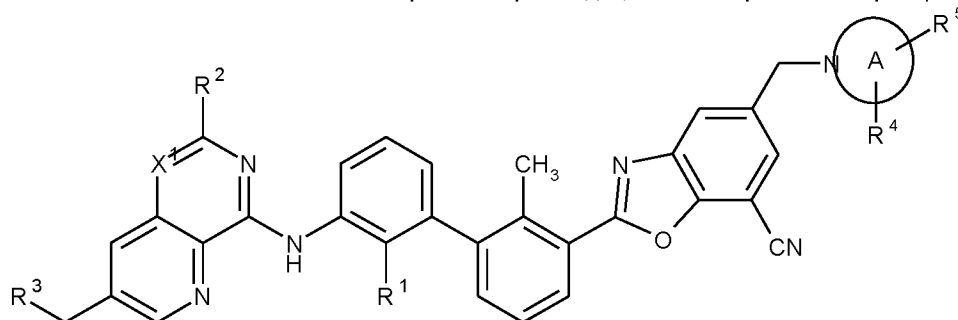
НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: a 2020 06934	(72) Винахідник(и): У Лянсін (US), Лі Цзинвей (US), Яо Веньцін (US)
(22) Дата подання заявки: 29.03.2019	(73) Володілець (володільці): ІНСАЙТ КОРПОРЕЙШН, 1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, Delaware 19803, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 18.07.2024	(74) Представник: Бочаров Максим Анатолійович, реєстр. №367
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 62/650,821, 62/687,964	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2017/087777 A1, 26.05.2017 WO 2018/026971 A1, 08.02.2018 WO 2018/119266 A1, 28.06.2018
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 30.03.2018, 21.06.2018	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US, US	
(41) Публікація відомостей про заявку: 07.04.2021, Бюл.№ 14	
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 17.07.2024, Бюл.№ 29	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/US2019/025036, 29.03.2019	

(54) ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ СПОЛУКИ ЯК ІМУНОМОДУЛЯТОРИ**(57) Реферат:**

Винахід стосується сполук формули (I), їх використання як імуномодуляторів і фармацевтичних композицій, що містять такі сполуки. Сполуки за винаходом застосовують для лікування, запобігання або полегшення хвороб або розладів, таких як рак або інфекції.



(I).

UA 128453 C2

Ця заявка витребує пріоритет за попередньою заявкою США № 62/650 821, поданою 30 березня 2018 р., і попередньою заявкою США № 62/687 964, поданою 21 червня 2018 р., кожна з яких повністю включена в цей документ шляхом посилання.

ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ

5 Ця заявка стосується фармацевтично активних сполук. В описі представлені сполуки, а також їх композиції та способи застосування. Сполуки модулюють взаємодію білок/білок PD-1/PD-L1 і корисні при лікуванні різних захворювань, включно з інфекційними захворюваннями і раком.

ПЕРЕДУМОВИ СТВОРЕННЯ ВІНАХОДУ

10 Імунна система відіграє важливу роль у контролі та викоріненні таких захворювань, як рак. Однак ракові клітини часто виробляють стратегії ухилення від імунної системи або пригнічення її, щоб сприяти своєму зростанню. Одним із таких механізмів є зміна експресії ко-стимулюючих і ко-інгібіторних молекул, які експресуються на імунних клітинах (Postow et al, J. Clinical Oncology 2015, 1-9). Блокування передачі сигналів інгібуючої імунної контрольної точки, як-от PD-1, виявилось багатобічним і ефективним методом лікування.

15 Програмована загибель клітин-1 (PD-1), також відома як CD279, являє собою рецептор клітинної поверхні, який експресується на активованих Т-клітинах, природних Т-клітинах-кілерах, В-клітинах і макрофагах (Greenwald et al, Annu. Rev. Immunol 2005, 23:515-548; Okazaki and Honjo, Trends Immunol 2006, (4):195-201). Він функціонує як внутрішня система негативного зворотного зв'язку, що запобігає активації Т-клітин, що в свою чергу знижує аутоімунітет і сприяє самотолерантності. Крім того, відомо, що PD-1 відіграє вирішальну роль в пригніченні антиген-специфічної відповіді Т-клітин при таких захворюваннях, як рак і вірусна інфекція (Sharpe et al, Nat Immunol 2007 8, 239-245; Postow et al, J. Clinical Oncol 2015, 1-9).

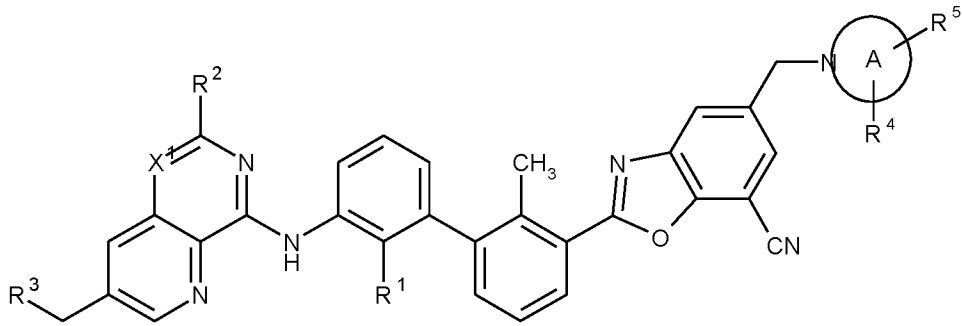
25 Структура PD-1 складається з позаклітинного варіабельного домену імуноглобуліну, за яким йдуть трансмембранна область і внутрішньоклітинний домен (Parry et al, Mol Cell Biol 2005, 9543-9553). Внутрішньоклітинний домен містить два сайти фосфорилування, розташованих в імунорецепторному інгібіторі на основі тирозину і мотив перемикавання на основі тирозину імунорецептора, який передбачає, що PD-1 негативно регулює сигнали, опосередковані рецептором Т-клітин. PD-1 має два ліганди, PD-L1 і PD-L2 (Parry et al, Mol Cell Biol 2005, 9543-9553; Latchman et al, Nat Immunol 2001, 2, 261-268), й вони розрізняються за патернами експресії. Білок PD-L1 активується на макрофагах і дендритних клітинах у відповідь на обробку ліпополісахаридом і GM-CSF, а також на Т-клітинах і В-клітинах при передачі сигналів Т-клітинного рецептора і В-клітинного рецептора. PD-L1 також високо експресується майже на всіх пухлинних клітинах, і експресія додатково збільшується після лікування IFN- γ (Iwai et al, PNAS 2002, 99(19):12293-7; Blank et al, Cancer Res 2004, 64(3):1140-5) Фактично, статус експресії PD-L1 в пухлині виявився прогностичним для декількох типів пухлин (Wang et al, Eur J Surg Oncol 2015; Huang et al, Oncol Rep 2015; Sabatier et al, Oncotarget 2015, 6(7): 5449-5464). Експресія PD-L2 навпаки більш обмежена й експресується в основному дендритними клітинами (Nakae et al, J Immunol 2006, 177:566-73). Лігування PD-1 з його лігандами PD-L1 і PD-L2 на Т-клітинах забезпечує сигнал, який інгібує продукцію IL-2 і IFN- γ , а також проліферацію клітин, індуковану при активації рецептора Т-клітин (Carter et al, Eur J Immunol 2002 32(3):634-43; Freeman et al, J Exp Med 2000, 192(7):1027-34). Механізм включає рекрутування фосфатаз SHP-2 або SHP-1 для інгібування передачі сигналів рецепторів Т-клітин, як-от фосфорилування Syk і Lck (Sharpe et al, Nat Immunol 2007, 8, 239-245). Активація сигнальної осі PD-1 також послаблює фосфорилування петлі активації PKC- θ , що необхідно для активації шляхів NF- κ і AP1, а також для продукції цитокінів, як-от IL-2, IFN- γ і TNF (Sharpe et al, Nat Immunol 2007, 8, 239-245; Carter et al, Eur J Immunol 2002, 32(3):634-43; Freeman et al, J Exp Med 2000, 192(7):1027-34)

40 Декілька ліній доказів із доклінічних досліджень на тваринах свідчать, що PD-1 і його ліганди негативно регулюють імунні відповіді. Було показано, що у мишей з дефіцитом PD-1 розвивається вовчаковий гломерулонефрит і дилатаційна кардіоміопатія (Nishimura et al, Immunity 1999, 11:141-151; Nishimura et al, Science 2001, 291:319-322). Використовуючи модель хронічної інфекції LCMV, було показано, що взаємодія PD-1/PD-L1 інгібує активацію, поширення і набуття ефекторних функцій вірус-специфічних Т-лімфоцитів CD8 (Barber et al, Nature 2006, 439, 682-7). Разом ці дані підтримують розвиток терапевтичного підходу до блокування PD-1-опосередкованого каскаду інгібіторної передачі сигналів з метою посилення або "порятунку" відповіді Т-клітин. Відповідно, існує потреба в нових сполуках, які блокують взаємодію білок/білок PD-1/PD-L1.

СУТНІСТЬ ВІНАХОДУ

У цьому описі, поміж іншим, запропонована сполука формули (I')

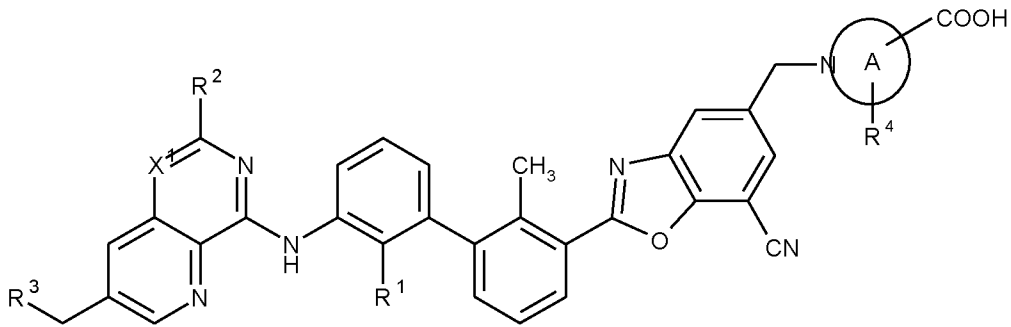
60



(I')

або її фармацевтично прийнятна сіль або стереоізомер, де складові змінні визначені тут.
У цьому описі також запропонована сполука Формули (I):

5



(I)

або її фармацевтично прийнятна сіль або стереоізомер, де складові змінні визначені тут.

10 Цей опис додатково забезпечує фармацевтичну композицію, що містить сполуку, розкрити в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, або її стереоізомер, і один або кілька фармацевтично прийнятних наповнювачів або носіїв.

У цьому описі також представлені способи інгібування взаємодії PD-1/PD-L1, зазначений спосіб включає введення пацієнту сполуки, розкритої в цьому документі, або її фармацевтично прийнятної солі або стереоізомеру.

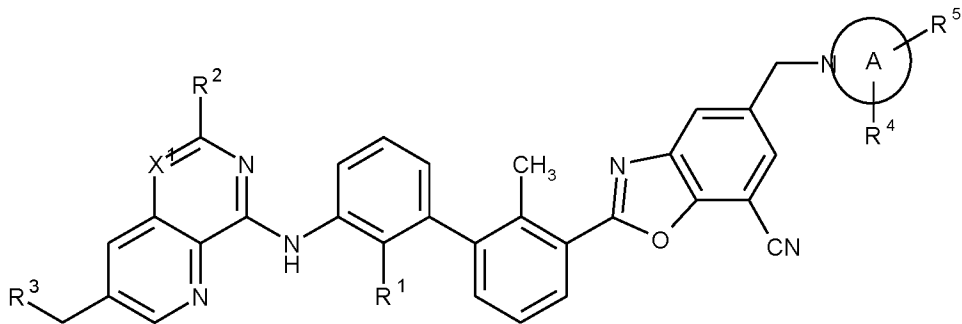
15 Цей опис додатково пропонує способи лікування захворювання або порушення, пов'язаного з інгібуванням взаємодії PD-1/PD-L1, зазначений спосіб включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки, описаної в цьому документі, або її фармацевтично прийнятної солі або стереоізомеру.

20 Цей опис додатково пропонує способи посилення, стимулювання та/або збільшення імунної відповіді у пацієнта, зазначений спосіб включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки, описаної в цьому документі, або її фармацевтично прийнятної солі або стереоізомеру.

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС

I. Сполуки

25 У цьому описі представлені, між іншим, , сполуки Формули (I'):



(I')

30 або їх фармацевтично прийнятна сіль або стереоізомер, де:
кілеце А являє собою азетидин, піролідиніл або піперидиніл;

X¹ являє собою СН або N;

R¹ являє собою метил або галоген;

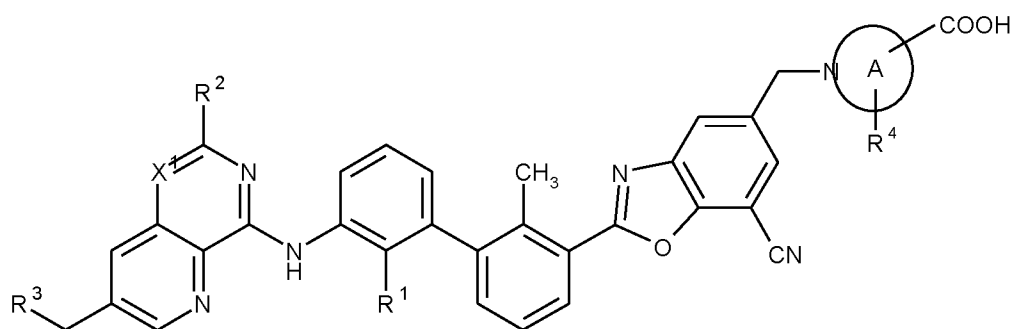
R² являє собою C₁₋₄ алкіл, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ галогеналкіл, C₁₋₄ галогеналкокси, C₃₋₆ циклоалкіл, C₃₋₆ циклоалкіл-C₁₋₂ алкіл-, ОН, NH₂, -NH-C₁₋₄ алкіл, -N (C₁₋₄ алкіл)₂, 4-6-членний гетероциклоалкіл або 4-6-членний гетероциклоалкіл-C₁₋₂ алкіл-, де 4-6-членний гетероциклоалкіл і 4-6-членний гетероциклоалкіл-C₁₋₂ алкіл- кожний має один або два гетероатоми в якості членів кільця, вибраних із О і N, і де C₁₋₄ алкіл, C₁₋₄ алкокси, C₃₋₆ циклоалкіл, C₃₋₆ циклоалкіл-C₁₋₂ алкіл-, -NH-C₁₋₄ алкіл, -N(C₁₋₄ алкіл)₂, 4-6-членний гетероциклоалкіл і 4-6-членний гетероциклоалкіл-C₁₋₂ алкіл- R² кожний необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з галогену, CN і ОН;

R³ вибраний з (R)-3-гідрокси-3-метилпіролідін-1-ілу, (S)-3-гідрокси-3-метилпіролідін-1-ілу, (R)-3-гідроксипіролідін-1-ілу, (S)-3-гідроксипіролідін-1-ілу, (R)-2-гідрокси-2-метил-етиламіну, (S)-2-гідрокси-2-метил-етиламіну, (R)-2-гідрокси-1-метил-етиламіну і (S)-2-гідрокси-1-метил-етиламіну; та

R⁴ являє собою Н або C₁₋₃ алкіл; та

R⁵ являє собою C(O)OH, C(O)N(CH₃)₂, C(O)NH(CH₃) або C(O)NH(CH₂)₂C(O)OH.

У деяких варіантах реалізації в цьому документі представлені сполуки Формули (I):



(I)

20

або їх фармацевтично прийнятна сіль або стереоізомер, де:

кільце А являє собою азетидин, піролідініл або піперидиніл;

X¹ являє собою СН або N;

R¹ являє собою метил або галоген;

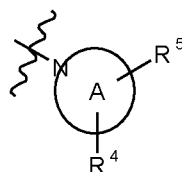
R² являє собою C₁₋₄ алкіл, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ галогеналкіл, C₁₋₄ галогеналкокси, C₃₋₆ циклоалкіл, C₃₋₆ циклоалкіл-C₁₋₂ алкіл-, ОН, NH₂, -NH-C₁₋₄ алкіл, -N (C₁₋₄ алкіл)₂, 4-6-членний гетероциклоалкіл або 4-6-членний гетероциклоалкіл-C₁₋₂ алкіл-, де 4-6-членний гетероциклоалкіл і 4-6-членний гетероциклоалкіл-C₁₋₂ алкіл- кожний має один або два гетероатоми в якості членів кільця, вибраних із О і N, і де C₁₋₄ алкіл, C₁₋₄ алкокси, C₃₋₆ циклоалкіл, C₃₋₆ циклоалкіл-C₁₋₂ алкіл-, -NH-C₁₋₄ алкіл, -N(C₁₋₄ алкіл)₂, 4-6-членний гетероциклоалкіл і 4-6-членний гетероциклоалкіл-C₁₋₂ алкіл- R² кожний необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з галогену, CN і ОН;

R³ вибраний з (R)-3-гідрокси-3-метилпіролідін-1-ілу, (S)-3-гідрокси-3-метилпіролідін-1-ілу, (R)-3-гідроксипіролідін-1-ілу, (S)-3-гідроксипіролідін-1-ілу, (R)-2-гідрокси-2-метил-етиламіну, (S)-2-гідрокси-2-метил-етиламіну, (R)-2-гідрокси-1-метил-етиламіну і (S)-2-гідрокси-1-метил-етиламіну; та

R⁴ являє собою Н або C₁₋₃ алкіл.

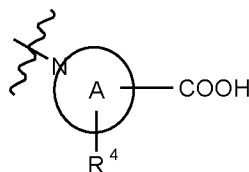
У деяких варіантах здійснення кільце А являє собою піролідиніл. У деяких варіантах здійснення кільце А являє собою піперидиніл. В інших варіантах здійснення кільце А являє собою піперидиніл.

40

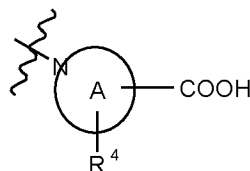


У деяких варіантах здійснення фрагмент вибраний з 4-карбоксіпіперидин-1-ілу, 3-карбоксіпіролідін-1-ілу, 3-метил-3-карбоксіпіролідін-1-ілу, 4-(N, N-диметиламінокарбоніл)піперидин-1-ілу, 4-(N-метиламінокарбоніл)піперидин-1-ілу, і 4-(2-карбоксіетиламінокарбоніл)піперидин-1-ілу, де хвиляста лінія вказує точку приєднання до решти молекули.

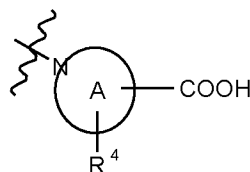
45



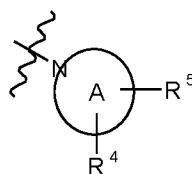
У деяких варіантах здійснення фрагмент вибраний з 4-
 карбоксипіперидин-1-ілу, 3-карбоксипіролідин-1-ілу, і 3-метил-3-карбоксипіролідин-1-ілу, де
 хвиляста лінія вказує точку приєднання до решти молекули.



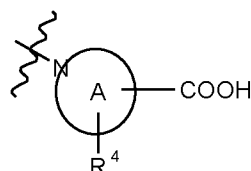
5 У деяких варіантах здійснення фрагмент являє собою 4-
 карбоксипіперидин-1-іл, де хвиляста лінія вказує місце приєднання до решти молекули.



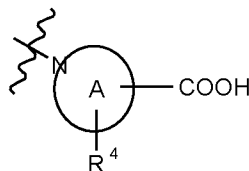
10 У деяких варіантах здійснення фрагмент являє собою 3-
 карбоксипіперидин-1-іл, де хвиляста лінія вказує місце приєднання до решти молекули. У
 деяких варіантах здійснення 3-карбоксипіролідин-1-іл являє собою (R)-3-карбоксипіролідин-1-іл.
 У деяких варіантах здійснення 3-карбоксипіролідин-1-іл являє собою (S)-3-карбоксипіролідин-1-іл.



У деяких варіантах здійснення фрагмент вибраний з 4-(N, N-
 диметиламінокарбоніл)піперидин-1-ілу, 4-(N-метиламінокарбоніл)піперидин-1-ілу і 4-(2-
 карбоксиетиламінокарбоніл)піперидин-1-ілу, де хвиляста лінія вказує точку приєднання до
 решти молекули.



15 У деяких варіантах реалізації фрагмент являє собою 3-метил-3-
 карбоксипіролідин-1-іл, де хвиляста лінія вказує точку приєднання до решти молекули. У деяких
 варіантах здійснення 3-метил-3-карбоксипіролідин-1-іл являє собою (R)-3-метил-3-
 карбоксипіролідин-1-іл. У деяких варіантах здійснення 3-метил-3-карбоксипіролідин-1-іл являє
 собою (S)-3-метил-3-карбоксипіролідин-1-іл.



20 У деяких варіантах здійснення фрагмент вибраний з 4-
 карбоксипіперидин-1-ілу, (R)-3-карбоксипіролідин-1-ілу, (S)-3-карбоксипіролідин-1-ілу, (R)-3-
 метил-3-карбоксипіролідин-1-ілу і (S)-3-метил-3-карбоксипіролідин-1-ілу, де хвиляста лінія
 вказує точку приєднання до решти молекули.

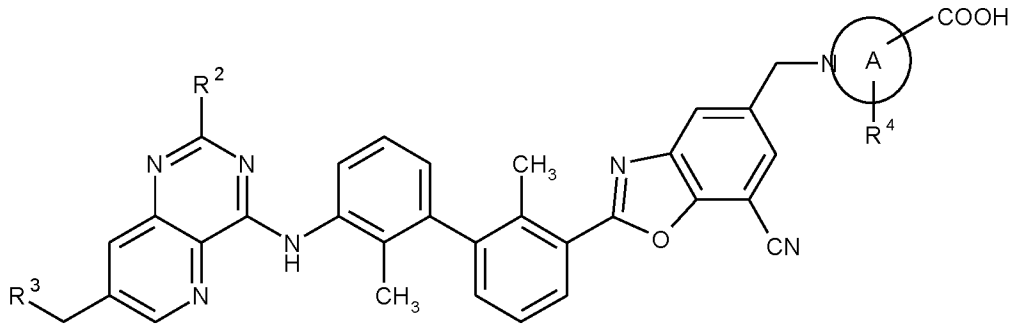
25 У деяких варіантах здійснення X^1 являє собою N. У деяких варіантах здійснення X^1 являє
 собою CH.

У деяких варіантах здійснення R^1 являє собою CH_3 або Cl. У деяких варіантах здійснення R^1
 являє собою CH_3 . У деяких варіантах здійснення R^1 являє собою галоген (наприклад, F, Cl або
 Br). У деяких варіантах здійснення R^1 являє собою Cl.

метил-етиламіно.

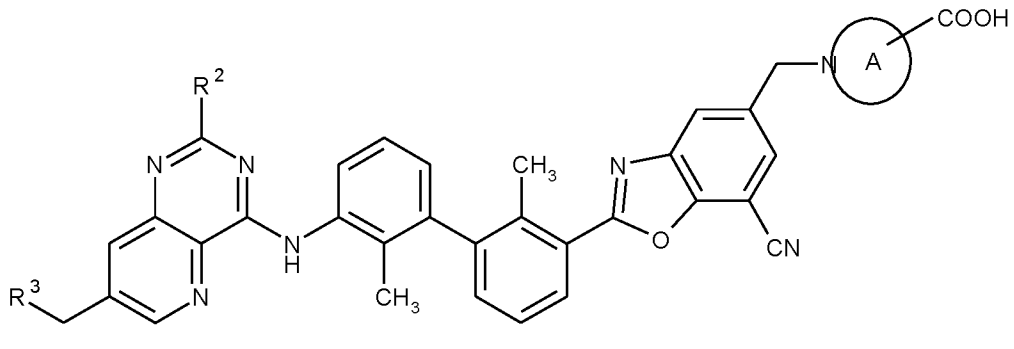
У деяких варіантах здійснення R^4 являє собою H або CH_3 . У деяких варіантах здійснення R^4 являє собою H. У деяких варіантах здійснення R^4 являє собою C_{1-3} алкіл, як-от CH_3 .

У деяких варіантах здійснення сполука, представлена в цьому документі, являє собою сполуку Формули II:



10 або її фармацевтично прийнятну сіль або стереоізомер, де R^2 , R^3 , R^4 і кільце A є такими, як описано тут.

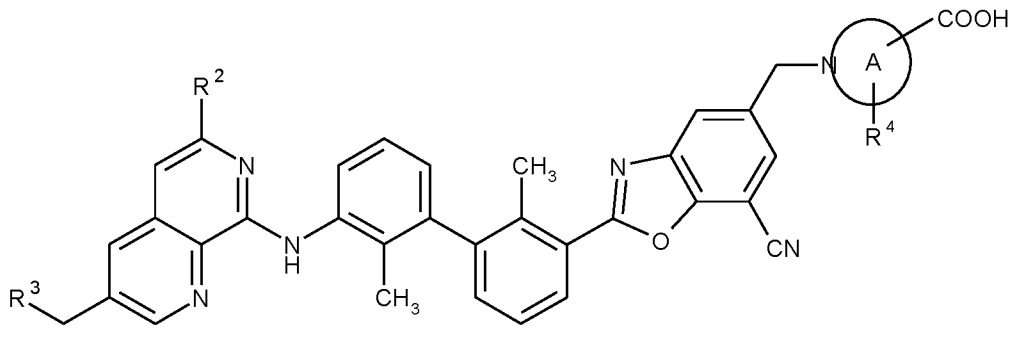
У деяких варіантах здійснення сполука, представлена в цьому документі, являє собою сполуку Формули III:



15 або її фармацевтично прийнятну сіль або стереоізомер, де R^2 , R^3 і кільце A є такими, як описано тут.

У деяких варіантах здійснення сполука, представлена в цьому документі, являє собою сполуку Формули IV:

20



25 або її фармацевтично прийнятну сіль або стереоізомер, де R^2 , R^3 , R^4 і кільце A є такими, як описано тут.

У деяких варіантах здійснення сполука, представлена в цьому документі, являє собою сполуку Формули V:

карбонова кислота; і

1-((7-ціано-2-(3'-(7-((3-гідроксипіролідин-1-іл)метил)-2-(трифторметил)піридо[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)бензо[d]оксазол-5-іл)метил)-3-метилпіролідин-3-карбонова кислота,

5 або її фармацевтично прийнятної солі або стереоізомеру.

У деяких варіантах здійснення сполука вибрана з такого:

1-((7-ціано-2-(3'-(2-(дифторметил)-7-((3-гідроксипіролідин-1-іл)метил)піридо[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)бензо[d]оксазол-5-іл)метил)піролідин-3-карбонова кислота;

10 1-((7-ціано-2-(3'-(2-(дифторметил)-7-((3-гідроксипіролідин-1-іл)метил)піридо[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)бензо[d]оксазол-5-іл)метил)-3-метилпіролідин-3-карбонова кислота;

1-((7-ціано-2-(3'-(2-(дифторметил)-7-((3-гідроксипіролідин-1-іл)метил)піридо[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)бензо[d]оксазол-5-іл)метил)-4-метилпіперидин-4-карбонова кислота;

15 1-((7-ціано-2-(3'-(2-(дифторметил)-7-((3-гідроксипіролідин-1-іл)метил)піридо[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)бензо[d]оксазол-5-іл)метил)-N, N-диметилпіперидин-4-карбоксамід;

1-((7-ціано-2-(3'-(2-(дифторметил)-7-((3-гідроксипіролідин-1-іл)метил)піридо[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)бензо[d]оксазол-5-іл)метил)-N-метилпіперидин-4-карбоксамід;

20 3-(1-((7-ціано-2-(3'-(2-(дифторметил)-7-((3-гідроксипіролідин-1-іл)метил)піридо[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)бензо[d]оксазол-5-іл)метил)піперидин-4-карбоксамід)пропанова кислота;

25 1-((7-ціано-2-(3'-(2-циклопропіл-7-((3-гідроксипіролідин-1-іл)метил)піридо[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)бензо[d]оксазол-5-іл)метил)піролідин-3-карбонова кислота;

1-((2-(3'-(2-аміно-7-((3-гідроксипіролідин-1-іл)метил)піридо[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)-7-ціанобензо[d]оксазол-5-іл)метил)піперидин-4-карбонова кислота;

30 1-((7-ціано-2-(3'-(2-(дифторметил)-7-((3-гідрокси-3-метилпіролідин-1-іл)метил)піридо[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)бензо[d]оксазол-5-іл)метил)піперидин-4-карбонова кислота;

1-((7-ціано-2-(3'-(2-(гідроксиметил)-7-((3-гідроксипіролідин-1-іл)метил)піридо[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)бензо[d]оксазол-5-іл)метил)піперидин-4-карбонова кислота;

1-((7-ціано-2-(3'-(3-((3-гідроксипіролідин-1-іл)метил)-6-метил-1,7-нафтиридин-8-іламіно)-2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)бензо[d]оксазол-5-іл)метил)піролідин-3-карбонова кислота; і

35 1-((7-ціано-2-(3'-(6-(дифторметил)-3-((3-гідроксипіролідин-1-іл)метил)-1,7-нафтиридин-8-іламіно)-2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)бензо[d]оксазол-5-іл)метил)-3-метилпіролідин-3-карбонова кислота,

або її фармацевтично прийнятної солі або стереоізомеру.

40 У деяких варіантах здійснення сполука вибрана з прикладів, представлених у цьому документі.

Крім того, слід розуміти, що певні особливості винаходу, які для ясності описані в контексті окремих варіантів здійснення, також можуть бути надані в комбінації в одному варіанті здійснення (в той час як варіанти здійснення призначені для об'єднання, як якщо б були записані в множинно залежних формах). Навпаки, різні ознаки винаходу, які для стислості описані в контексті одного варіанту здійснення, також можуть бути надані окремо або в будь-якій придатній субкомбінації. Таким чином передбачається, що ознаки, описані в варіантах здійснення сполук Формули (I), можуть бути об'єднані в будь-якій придатній комбінації.

У різних місцях цього опису певні властивості сполук розкриті в групах або в діапазонах. Зокрема, передбачається, що таке розкриття включає кожен окрему підкомбінацію членів таких груп і діапазонів. Наприклад, термін "C₁₋₆ алкіл" спеціально призначений для індивідуального розкриття (без обмеження) метилу, етилу, C₃ алкілу, C₄ алкілу, C₅ алкілу і C₆ алкілу.

55 Термін "n-членний", де n являє собою ціле числом, зазвичай описує число атомів, які утворюють кільце у фрагменті, де число атомів, які утворюють кільце, дорівнює n. Наприклад, піперидин є прикладом 6-членного гетероциклоалкільного кільця, піразол є прикладом 5-членного гетероарильного кільця, піридин є прикладом 6-членного гетероарильного кільця і 1,2,3,4-тетрагідронафталін є прикладом 10-членною циклоалкільною групи.

60 У різних місцях цього опису можуть бути описані змінні, що визначають двовалентні зв'язуючі групи. Зокрема, передбачається, що кожний зв'язуючий замісник включає як пряму, так і зворотну форми зв'язуючого замісника. Наприклад, -NR(CR'R'')_n- включає як -NR(CR'R'')_n-, так і -(CR'R'')_nNR- і призначений для розкриття кожної з форм окремо. Якщо структура вимагає

зв'язуючої групи, змінні Маркуша, перераховані для цієї групи, вважаються зв'язуючими групами. Наприклад, якщо для структури потрібна зв'язуюча група і визначення групи Маркуша для цієї змінної перераховує "алкіл" або "арил", то мається на увазі, що "алкіл" або "арил" являє собою зв'язуючу алкіленову групу або ариленову групу відповідно.

5 Термін "заміщений" означає, що атом або група атомів формально заміщає гідроген в якості "замісника", приєднаного до іншої групи. Термін "заміщений", якщо не вказано інше, стосується будь-якого рівня заміщення, наприклад, моно-, ди-, три-, тетра- або пентазаміщення, де таке заміщення дозволено. Замісники вибрані незалежно, і заміщення може знаходитися в будь-якому хімічно доступному положенні. Слід розуміти, що заміщення в цьому атомі обмежено валентністю. Слід розуміти, що заміщення в цьому атомі призводить до хімічно стабільної молекули. Фраза "необов'язково заміщений" означає незаміщений або заміщений. Термін "заміщений" означає, що атом гідрогену видалений і замінений замісником. Один двовалентний замісник, наприклад, оксо, може замінювати два атоми гідрогену.

15 Термін " C_{n-m} " вказує діапазон, який включає в себе кінцеві точки, де n і m є цілими числами і вказують число атомів карбону. Приклади включають C_{1-4} , C_{1-6} тощо.

20 Термін "алкіл", який використовується окремо або в поєднанні з іншими термінами, стосується насиченої вуглеводневої групи, яка може бути нерозгалуженою або розгалуженою. Термін " C_{n-m} " стосується алкільної групи, яка має від n до m атомів карбону. Алкільна група формально відповідає алкану з одним C-H-зв'язком, заміненим точкою приєднання алкільної групи до решти сполуки. У деяких варіантах здійснення алкільна група містить від 1 до 6 атомів карбону, від 1 до 4 атомів карбону, від 1 до 3 атомів карбону або від 1 до 2 атомів карбону. Приклади алкільних фрагментів включають, але не обмежуються ними, хімічні групи, як-от метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, трет-бутил, ізобутил, втор-бутил; вищі гомологи, як-от 2-метил-1-бутил, н-пентил, 3-пентил, н-гексил, 1,2,2-триметилпропіл та їм подібні.

25 Термін "алкеніл", який використовується окремо або в поєднанні з іншими термінами, стосується лінійної або розгалуженої вуглеводневої групи, що відповідає алкільній групі, що має один або декілька подвійних карбон-карбонів зв'язків. Алкенільна група формально відповідає алкену з одним C-H-зв'язком, заміненим точкою приєднання алкенільної групи до решти сполуки. Термін " C_{n-m} алкіл" стосується алкенільної групи, яка має від n до m атомів карбону. У деяких варіантах реалізації алкенільний фрагмент містить від 2 до 6, від 2 до 4 або від 2 до 3 атомів карбону. Приклади алкенільних груп включають, але не обмежуються ними, етеніл, н-пропеніл, ізопропеніл, н-бутеніл, втор-бутеніл тощо.

30 Термін "алкініл", який використовується окремо або в поєднанні з іншими термінами, стосується лінійної або розгалуженої вуглеводневої групи, що відповідає алкільній групі, яка має одну або декілька потрійних карбон-карбонів зв'язків. Алкінільна група формально відповідає алкіну з одним C-H-зв'язком, заміненим точкою приєднання алкільної групи до решти сполуки. Термін " C_{n-m} " стосується алкінільної групи, яка має від n до m атомів карбону. Приклади алкінільних груп включають, але не обмежуються ними, етиніл, пропін-1-іл, пропін-2-іл, тощо. У деяких варіантах реалізації алкінільний фрагмент містить від 2 до 6, від 2 до 4 або від 2 до 3 атомів карбону.

40 Термін "алкілен", який використовується окремо або в поєднанні з іншими термінами, стосується двовалентної алкільної зв'язуючої групи. Алкіленова група формально відповідає алкану з двома C-H-зв'язками, заміненими точками приєднання алкіленової групи до решти сполуки. Термін " C_{n-m} алкініл" стосується алкіленової групи, яка має від n до m атомів карбону. Приклади алкіленових груп включають, але не обмежуються ними, етан-1,2-диіл, пропан-1,3-диіл, пропан-1,2-диіл, бутан-1,4-диіл, бутан-1,3-диіл, бутан-1,2-диіл, 2-метилпропан-1,3-диіл тощо.

45 Термін « алкокси », який використовується окремо або в комбінації з іншими термінами, стосується групи формули -O-алкіл, в якій алкільна група має значення, вказані вище. Термін " C_{n-m} алкокси" стосується алкоксигрупи, алкільна група якої має від n до m атомів карбону. Приклади алкоксигрупи включають метокси, етокси, пропокси (наприклад, н-пропокси та ізопропокси), трет-бутокси, тощо. У деяких варіантах реалізації алкільна група має від 1 до 6, від 1 до 4 або від 1 до 3 атомів карбону.

50 Термін "аміно" стосується групи формули $-NH_2$.

55 Термін "карбаміл" стосується групи формули $-C(O)NH_2$.

Термін "карбоніл", який використовується окремо або в поєднанні з іншими термінами, стосується $-C(=O)-$ групи, яка також може бути записана як $C(O)$.

Термін "ціано" або "нітрил" стосується групи формули $-C\equiv N$, яка також може бути записана як $-CN$.

60 Термін "галоген", який використовується окремо або в комбінації з іншими термінами,

стосується фтору, хлору, бромю і йоду. У деяких варіантах здійснення "галоген" стосується атому галогену, вибраного з F, Cl або Br. У деяких варіантах здійснення галогенні групи являють собою F.

5 Використовуваний тут термін "галогеналкіл" стосується алкільної групи, в якій один або декілька атомів гідрогену заміщені атомом галогену. Термін " C_{n-m} галогеналкіл" стосується C_{n-m} алкільної групи, яка має від n до m атомів карбону та щонайменше від одного до $\{2(n \text{ до } m)+1\}$ атомів галогену, які можуть бути однаковими або різними. У деяких варіантах здійснення атоми галогену являють собою атоми фтору. У деяких варіантах здійснення галогеналкільна група містить від 1 до 6 або від 1 до 4 атомів карбону. Приклади галогеналкільних груп включають 10 CF_3 , C_2F_5 , CHF_2 , CCl_3 , $CHCl_2$, C_2Cl_5 тощо. У деяких варіантах здійснення галогеналкільна група являє собою фторалкільну групу.

Термін "галогеналкокси", який використовується окремо або в поєднанні з іншими термінами, стосується групи формули -O-галогеналкіл, де галогеналкільна група має значення, вказані вище. Термін " C_{n-m} галогеналкокси" стосується галогеналкоксигрупи, алкільна група якої 15 має від n до m атомів карбону.

Приклади галогеналкоксигруп включають трифторметокси тощо. У деяких варіантах здійснення галогеналкоксигрупа має від 1 до 6, від 1 до 4 або від 1 до 3 атомів карбону.

Термін "оксо" стосується атома кисню як двовалентного замісника, який утворює карбонільну групу, коли він приєднаний до карбону, або приєднаний до гетероатому, який 20 утворює сульфоксидну або сульфонову групу, або N-оксидну групу. У деяких варіантах здійснення гетероциклічні групи можуть бути необов'язково заміщені 1 або 2 оксо (=O) замісниками.

Термін "сульфідо" стосується атома сульфуру як двовалентного замісника, який утворює тіокарбонільну групу (C=S) при приєднанні до карбону.

25 Термін "ароматичний" стосується карбоциклу або гетероциклу, що має одне або кілька поліненасичених кілець, які мають ароматичний характер (тобто, має $(4n+2)$ делокалізованих π (p) електронів, де n — ціле число).

Термін "арил", який використовується окремо або в поєднанні з іншими термінами, стосується ароматичної вуглеводневої групи, яка може бути моноциклічною або поліциклічною 30 (наприклад, мати 2 конденсовані кільця). Термін " C_{n-m} арил" стосується арильної групи, яка має від n до m атомів карбону в кільці. Арильні групи включають наприклад, феніл, нафтил, інданіл, інден тощо. У деяких варіантах здійснення арильні групи мають від 6 до приблизно 10 атомів карбону. У деяких варіантах здійснення арильні групи мають 6 атомів карбону. У деяких варіантах здійснення арильні групи мають 10 атомів карбону. У деяких варіантах здійснення арильна група являє собою феніл. У деяких варіантах здійснення арильна група являє собою 35 нафтил.

Використовуваний тут термін "гетероатом" включає бор, фосфор, сульфур, кисень і нітроген.

40 Термін "гетероарил" або "гетероароматичний", який використовується окремо або в поєднанні з іншими термінами, стосується моноциклічного або поліциклічного ароматичного гетероциклу, що має щонайменше один член гетероатомного кільця, вибраний з бору, фосфору, сульфуру, кисню і нітрогену. У деяких варіантах здійснення гетероарильне кільце має 1, 2, 3 або 4 члени кільця гетероатому, незалежно вибраних із сульфуру, кисню і нітрогену. У деяких варіантах здійснення будь-який утворюючий кільце N в гетероарильній частині може бути N-оксидом. У деяких варіантах здійснення гетероарил має 5-14 кільцевих атомів, включно з атомами карбону, і 1, 2, 3 або 4 гетероатомні члени кільця, незалежно вибраних із сульфуру, кисню і нітрогену. У деяких варіантах здійснення гетероарил має 5-14 або 5-10 кільцевих атомів, включно з атомами карбону, і 1, 2, 3 або 4 члени кільця гетероатому, незалежно вибраних із сульфуру, кисню і нітрогену. У деяких варіантах здійснення гетероарил має 5-6 кільцевих атомів і 1 або 2 гетероатомні члени в кільці, незалежно вибраних 50 із сульфуру, кисню і нітрогену. У деяких варіантах здійснення гетероарил являє собою п'ятичленне або шестичленне гетероарильне кільце. В інших варіантах здійснення гетероарил являє собою восьмичленне, дев'ятичленне або десятичленне конденсоване біциклічне гетероарильне кільце. Приклади гетероарильних груп включають, але не обмежуються ними, піридиніл (піридил), піримідиніл, піразиніл, піридазиніл, піроліл, піразоліл, азоліл, оксазоліл, тіазоліл, імідазоліл, фураніл, тіофеніл, хінолініл, ізохінолініл, нафтиридиніл (в тому числі 1,2-, 1,3-, 1,4-, 1,5-, 1,6-, 1,7-, 1,8-, 2,3- і 2,6-нафтиридин), індоліл, бензотіофеніл, бензофураніл, бензизоксазоліл, імідазо[1,2-b]тіазоліл, пуриніл, тощо.

П'ятичленне гетероарильне кільце являє собою гетероарильну групу, що має п'ять 60 кільцевих атомів, де один або декілька (наприклад, 1, 2 або 3) кільцевих атомів незалежно

вибрані з N, O і S. Приклади п'ятичленних кільцевих гетероарилів включають тієніл, фурил, піроліл, імідазоліл, тiazоліл, оксазоліл, піразоліл, ізотіазоліл, ізоксазоліл, 1,2,3-тріазоліл, тетразоліл, 1,2,3-тіадіазоліл, 1,2,3-оксадіазоліл, 1,2,4-тріазоліл, 1,2,4-тіадіазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,3,4-тріазоліл, 1,3,4-тіадіазоліл і 1,3,4-оксадіазоліл.

5 Шестичленне гетероарильне кільце являє собою гетероарильну групу, що має шість кільцевих атомів, де один або декілька (наприклад, 1, 2 або 3) кільцевих атоми незалежно вибрані з N, O і S. Приклади гетероарилів із шестичленним кільцем являють собою піридил, піразиніл, піримідиніл, тріазиніл і піридазиніл.

10 Термін "циклоалкіл", який використовується окремо або в поєднанні з іншими термінами, стосується неароматичної вуглеводневої кільцевої системи (моноциклічної, біциклічної або поліциклічної), включно з циклізованими алкільними і алкенільними групами. Термін "C_{n-m} циклоалкіл" стосується циклоалкілу, який має від n до m атомів карбону в кільці. Циклоалкільні групи можуть включати моно- або поліциклічні (наприклад, що мають 2, 3 або 4 конденсованих кільця) групи і спіроцикли. Циклоалкільні групи можуть мати 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 або 15 14 атомів карбону, які утворюють кільце (C₃₋₁₄). У деяких варіантах здійснення циклоалкільна група має від 3 до 14 членів, від 3 до 10 членів, від 3 до 6 членів у кільці, від 3 до 5 членів у кільці або від 3 до 4 членів у кільці. У деяких варіантах здійснення циклоалкільна група є моноциклічною. У деяких варіантах здійснення циклоалкільна група є моноциклічною або біциклічною. У деяких варіантах здійснення циклоалкільна група являє собою C₃₋₆-моноциклічну циклоалкільну групу. Утворюючі кільце атоми карбону циклоалкільної групи необов'язково можуть бути окислені з утворенням оксо- або сульфідогрупи. Циклоалкільні групи також включають циклоалкілідени. У деяких варіантах здійснення циклоалкіл являє собою циклопропіл, циклобутил, циклопентил або циклогексил. У визначення циклоалкілу також включені фрагменти, які мають одне або кілька ароматичних кілець, конденсованих (тобто, 25 мають спільний зв'язок) з циклоалкільним кільцем, наприклад, бензо- або тієнільні похідні циклопентану, циклогексану, тощо. Циклоалкільна група, яка містить конденсоване ароматичне кільце, може бути приєднана через будь-який кільцеутворюючий атом, включно з кільцеутворюючим атомом конденсованого ароматичного кільця. Приклади циклоалкільних груп включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентеніл, 30 циклогексеніл, циклогексадієніл, циклогептатрієніл, норборніл, норпініл, норкарніл, біцикло[1.1.1]пентаніл, біцикло[2.1.1]гексаніл тощо. У деяких варіантах здійснення циклоалкільна група являє собою циклопропіл, циклобутил, циклопентил або циклогексил.

Термін "гетероциклоалкіл", який використовується окремо або в поєднанні з іншими термінами, стосується неароматичного кільця або кільцевої системи, яка може необов'язково 35 містити одну або кілька алкеніленових груп в якості частини кільцевої структури, яка має щонайменше один гетероатомний член кільця, незалежно вибраний з бору, азоту, сульфору, оксигену і фосфору, і який має 4–14 кільцевих членів, 4–10 кільцевих членів, 4–7 кільцевих членів або 4–6 кільцевих членів. Термін "гетероциклоалкіл" включає моноциклічні 4-, 5-, 6- і 7-членні гетероциклоалкільні групи. Гетероциклоалкільні групи можуть включати моно-, або біциклічні, або поліциклічні (наприклад, що мають два або три конденсованих або місточкових 40 кільця) кільцеві системи або спіроцикли. У деяких варіантах здійснення гетероциклоалкільна група являє собою моноциклічну групу, що має 1, 2 або 3 гетероатоми, незалежно вибрані з нітрогену, сульфору і оксигену. Утворюючі кільце атоми карбону і гетероатоми гетероциклоалкільної групи можуть бути необов'язково окислені з утворенням оксо- або сульфідогрупи або іншого окисленого зв'язку (наприклад, C(O), S(O), C(S), S(O)₂, N-оксиду тощо) або атом азоту може бути кватернізований. Гетероциклоалкільна група може бути приєднана через кільцевий атом карбону або кільцевий гетероатом. У деяких варіантах здійснення гетероциклоалкільна група містить від 0 до 3 подвійних зв'язків. У деяких варіантах здійснення гетероциклоалкільна група містить від 0 до 2 подвійних зв'язків. У визначення гетероциклоалкілу також включені фрагменти, які мають одне або декілька ароматичних кілець, 45 конденсованих (тобто, які мають спільний зв'язок) з гетероциклоалкільним кільцем, наприклад, бензо- або тієнільні похідні піперидину, морфоліну, азепіну, тощо. Гетероциклоалкільна група, яка містить конденсоване ароматичне кільце, може бути приєднана через будь-який кільцеутворюючий атом, включно з кільцеутворюючим атомом конденсованого ароматичного 50 кільця. Приклади гетероциклоалкільних груп включають азетидин, азепаніл, дигідробензофураніл, дигідрофураніл, дигідропіраніл, морфоліно, 3-окса-9-азаспіро[5.5]ундеканіл, 1-окса-8-азаспіро[4.5]деканіл, піперидиніл, піперазиніл, оксопіперазиніл, піраніл, піролідиніл, хінуклідиніл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, 1,2,3,4-тетрагідрохінолініл, тропаніл, 4,5,6,7-тетрагідротіазолол[5,4-с]піридиніл і тіоморфоліно.

60 У певних місцях визначення або варіанти здійснення винаходу стосуються конкретних кілець

(наприклад, азетидинового кільця, піридинового кільця, тощо). Якщо не вказано інше, ці кільця можуть бути приєднані до будь-якого члена кільця за умови, що валентність атома не перевищена. Наприклад, азетидинове кільце може бути приєднано в будь-якому положенні кільця, тоді як азетидин-3-ільне кільце приєднано в 3-му положенні.

5 Описані в цьому документі сполуки можуть бути асиметричними (наприклад, мати один або декілька стереоцентрів). Всі стереоізомери, як-от енантіомери та діастереомери, призначені, якщо не вказано інше. Сполуки цього винаходу, які містять асиметрично заміщені атоми карбону, можуть бути виділені в оптично активних або рацемічних формах. Способи отримання оптично активних форм, виготовлених з оптично неактивних вихідних матеріалів, відомі в цій області, такі як розділення рацемічних сумішей або стереоселективний синтез. Багато геометричних ізомерів олефінів, подвійних зв'язків C=N тощо також можуть бути присутніми в сполуках, описаних у цьому документі, і всі такі стабільні ізомери розглядаються в цьому винаході. Цис- і транс-геометричні ізомери сполук за цим винаходом описані та можуть бути виділені як суміш ізомерів або у вигляді окремих ізомерних форм.

15 Розділення рацемічних сумішей сполук можна проводити будь-яким із численних способів, відомих у цій області. Один спосіб включає фракційну перекристалізацію з використанням хіральної розділяючої кислоти, яка є оптично активною солеутворюючою органічною кислотою. Придатними розділяючими агентами для способів фракційної перекристалізації є, наприклад, оптично активні кислоти, як-от D- і L-форми винної кислоти, діацетилвинної кислоти, дибензоїлвинної кислоти, мигдальної кислоти, яблучної кислоти, молочної кислоти або різні оптично активні камфорсульфонові кислоти, як-от β-камфорсульфонова кислота. Інші розділяючі агенти, придатні для способів фракційної кристалізації, включають стереоізомерно чисті форми α-метилбензиламіну (наприклад, S і R форми або діастереомерно чисті форми), 2-фенілгліцин, норефедрин, ефедрин, N-метилефедрин, циклогексилетиламін, 1,2-діаміноциклогексан тощо.

25 Розділення рацемічних сумішей можна також проводити елюванням на колонці, заповненій оптично активним розділяючим агентом (наприклад, динітробензоїлфенілгліцином). Придатна композиція розчинника для елювання може бути визначена фахівцем у цій галузі.

30 У деяких варіантах здійснення сполуки винаходу мають (R)-конфігурацію. В інших варіантах здійснення сполуки мають (S)-конфігурацію. У сполуках з більше ніж одним хіральним центром кожний з хіральних центрів у сполуці може бути незалежно (R) або (S), якщо не вказано інше.

35 Сполуки винаходу також включають таутомерні форми. Таутомерні форми виникають в результаті перестановки одинарного зв'язку на сусідній подвійний зв'язок разом із супутньою міграцією протону. Таутомерні форми включають прототропні таутомери, які є станами ізомерного протонування, що мають ту саму емпіричну формулу і загальний заряд. Приклади прототропних таутомерів включають кетон-енол, пари амід-імідна кислота, пари лактам-лактим, пари енамін-імін та кільцеві форми, в яких протон може займати два або більше положень гетероциклічної системи, наприклад, 1H- і 3H-імідазол, 1H-, 2H- і 4H-1,2,4-тріазол, 1H- і 2H-ізоіндол і 1H- і 2H-піразол. Таутомерні форми можуть бути в рівновазі або стерично заблокованими в одну форму шляхом відповідного заміщення.

45 Сполуки за цим винаходом також можуть включати всі ізотопи атомів, що зустрічаються в проміжних або кінцевих сполуках. Ізотопи включають атоми, які мають однаковий атомний номер, але різні масові числа. Наприклад, ізотопи гідрогену включають тритій і дейтерій. Один або декілька складових атомів сполук винаходу можуть бути замінені або заміщені ізотопами атомів у природній або неприродній кількості. У деяких варіантах здійснення сполука включає щонайменше один атом дейтерію. Наприклад, один або кілька атомів гідрогену в сполуці згідно з цим описом можуть бути замінені дейтерієм. У деяких варіантах здійснення сполука включає два або більше атомів дейтерію. У деяких варіантах реалізації сполука включає 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 або 12 атомів дейтерію. Синтетичні методи включення ізотопів в органічні сполуки відомі в цій області.

50 Термін "сполука", який використовується в цьому документі, включає всі стереоізомери, геометричні ізомери, таутомери і ізотопи зображених структур. Термін також призначений для позначення сполук винаходу, незалежно від того, як вони отримані, наприклад, синтетичним шляхом, за допомогою біологічного процесу (наприклад, метаболізму або перетворення ферменту) або їх комбінації.

55 Усі сполуки та їх фармацевтично прийнятні солі можуть бути виявлені разом з іншими речовинами, як-от вода та розчинники (наприклад, гідрати і сольвати), або можуть бути виділені. Перебуваючи в твердому стані, описані тут сполуки та їх солі можуть знаходитися в різних формах і можуть, наприклад, приймати форму сольватів, включно з гідратами. Сполуки 60 можуть бути в будь-якій твердій формі, як-от поліморф або сольват, тому, якщо чітко не

вказано інше, посилання в описі на сполуки та їх солі слід розуміти як таку, що включає будь-яку тверду форму сполуки.

У деяких варіантах здійснення сполуки винаходу або їх солі по суті ізольовані. "По суті ізольована" означає, що сполука щонайменше, частково або по суті відокремлена від навколишнього середовища, в якому вона утворилася або була виявлена. Часткове розділення може включати, наприклад, композицію, збагачену сполуками винаходу. Істотне розділення може включати композиції, що містять щонайменше близько 50 %, щонайменше близько 60 %, щонайменше близько 70 %, щонайменше близько 80 %, щонайменше близько 90 %, щонайменше близько 95 %, по щонайменше близько 97 % або щонайменше, приблизно 99 % за масою сполуки винаходу або її солі.

Фраза "фармацевтично прийнятний" використовується в цьому документі для позначення тих сполук, матеріалів, композицій та/або дозованих форм, які, в рамках раціонального медичного судження, придатні для використання в контакт з тканинами людей і тварин без надмірної токсичності, подразнення, алергічної реакції або іншої проблеми або ускладнення, пропорційних розумному співвідношенню користі/ризиків.

Вирази "температура навколишнього середовища" та "кімнатна температура", які використовуються тут, зрозумілі в цій області й зазвичай стосуються температури, наприклад, температури реакції, яка приблизно дорівнює температурі кімнати, в якій проводиться реакція, наприклад, температурі від близько 20 °C до близько 30 °C.

Цей винахід також включає фармацевтично прийнятні солі описаних тут сполук. Термін "фармацевтично прийнятні солі" стосується похідних описаних сполук, в яких вихідну сполуку модифікували шляхом перетворення існуючого кислотного або основного фрагмента в його сольову форму. Приклади фармацевтично прийнятних солей включають, але не обмежуються ними, солі мінеральних або органічних кислот з основними залишками, як-от аміни; лужні або органічні солі кислотних залишків, як-от карбонові кислоти, тощо. Фармацевтично прийнятні солі цього винаходу включають нетоксичні солі вихідної сполуки, утворені, наприклад, з нетоксичних неорганічних або органічних кислот. Фармацевтично прийнятні солі цього винаходу можна синтезувати з вихідної сполуки, яка містить основну або кислотну складову, звичайними хімічними методами. Зазвичай такі солі можуть бути отримані взаємодією вільних кислотних або основних форм цих сполук зі стехіометричною кількістю відповідної основи або кислоти у воді або в органічному розчиннику, або в їх суміші; зазвичай переважними є неводні середовища, як-от етер, етилацетат, спирти (наприклад, метанол, етанол, ізопропанол або бутанол) або ацетонітрил (MeCN). Списки придатних солей знаходяться в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th Ed., (Mack Publishing Company, Easton, 1985), p. 1418, Berge et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66(1), 1-19 and in Stahl et al., Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, (Wiley, 2002). У деяких варіантах здійснення описані тут сполуки включають форми N-оксидів.

II. Синтез

Сполуки цього винаходу, включно з їх солями, можуть бути отримані з використанням відомих методів органічного синтезу і можуть бути синтезовані згідно з будь-яким із багатьох можливих шляхів синтезу.

Реакції отримання сполук, описаних в цьому винаході, можна проводити у придатних розчинниках, які можуть бути легко вибрані фахівцем в області органічного синтезу. Придатні розчинники можуть бути по суті нереакційноздатними по відношенню до вихідних матеріалів (реагентів), проміжних сполук або продуктів при температурах, при яких проводяться реакції, наприклад, температурах, які можуть знаходитися в діапазоні від температури замерзання розчинника до температури кипіння розчинника. Ця реакція може бути здійснена в одному розчиннику або в суміші більше ніж одного розчинника. Залежно від конкретної стадії реакції кваліфікований фахівець може вибрати придатні розчинники для конкретної стадії реакції.

Отримання сполук, описаних у цьому винаході, може включати захист і зняття захисту з різних хімічних груп. Необхідність захисту та зняття захисту, а також вибір придатних захисних груп, може бути легко визначений фахівцем в даній області техніки. Описаний хімічний склад захисних груп, наприклад, in Kocienski, Protecting Groups, (Thieme, 2007); Robertson, Protecting Group Chemistry, (Oxford University Press, 2000); Smith et al., March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 6th Ed. (Wiley, 2007); Petrusson et al., "Protecting Groups in Carbohydrate Chemistry," J. Chem. Educ., 1997, 74(11), 1297; and Wuts et al., Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed., (Wiley, 2006).

Реакції можна спостерігати будь-яким придатним методом, відомим у цій області. Наприклад, утворення продукту можна контролювати за допомогою спектроскопічних засобів, як-от спектроскопія ядерного магнітного резонансу (наприклад, ¹H або ¹³C), інфрачервона

спектроскопія, спектрофотометрія (наприклад, УФ-видима), мас-спектрометрія або хроматографічні методи, як-от високоефективна рідинна тонкошарова хроматографія. (ВЕРХ) або тонкошарова хроматографія (ТШХ).

III. Застосування сполук

5 Сполуки за цим винаходом можуть інгібувати активність взаємодії білок/білок PD-1/PD-L1 і, таким чином, корисні при лікуванні захворювань і розладів, пов'язаних із активністю PD-1, а також захворювань і порушень, пов'язаних із PD-L1, включно з її взаємодією з іншими білками, як-от PD-1 і B7-1 (CD80). У деяких варіантах здійснення сполуки цього винаходу або їх фармацевтично прийнятні солі або стереоізомери корисні для терапевтичного введення для посилення, стимуляції та/або підвищення імунітету при раку, хронічній інфекції або сепсисі, включно з посиленням відповіді на вакцинацію. У деяких варіантах здійснення цей опис забезпечує спосіб інгібування взаємодії білок/білок PD-1/PD-L1. Спосіб включає введення індивіду або пацієнту сполуки Формули (I) або будь-якої з формул, як описано в цьому документі, або сполуки, зазначеної в будь-якому з пунктів формули винаходу і описаної в цьому документі, або фармацевтично прийнятної солі або їх стереоізомеру. Сполуки цього винаходу можна використовувати окремо, в комбінації з іншими агентами або терапіями або в якості ад'юванта або неоад'юванта для лікування захворювань або розладів, зокрема, раку або інфекційних захворювань. Для описаних тут застосувань може бути використана будь-яка зі сполук опису, включно з будь-якими її варіантами здійснення.

20 Сполуки винаходу інгібують взаємодію білок/білок PD-1/PD-L1, що призводить до блокади шляху PD-1. Блокада PD-1 може посилювати імунну відповідь на ракові клітини і інфекційні захворювання у ссавців, зокрема, людини. У деяких варіантах здійснення цей винахід забезпечує лікування індивідуума або пацієнта *in vivo* з використанням сполуки Формули (I) або її солі або стереоізомеру, так що зростання ракових пухлин інгібується. Сполуку Формули (I) або будь-якої з формул, як описано в цьому документі, або сполуку, вказану в будь-якому з пунктів формули винаходу і описано в цьому документі, або її сіль або стереоізомер, можна використовувати для інгібування зростання ракових пухлин. Альтернативно, сполуку Формули (I) або будь-якої з формул, як описано в цьому документі, або сполуку, вказану в будь-якому з пунктів формули винаходу і описану тут, або її сіль або стереоізомер, можна використовувати в поєднанні з іншими агентами або стандартними методами лікування раку, як описано нижче. В одному варіанті здійснення цей опис забезпечує спосіб інгібування зростання пухлинних клітин *in vitro*. Спосіб включає контактування пухлинних клітин *in vitro* зі сполукою Формули (I) або будь-якої з формул, як описано в цьому документі, або зі сполукою, викладеною в будь-якому з пунктів формули винаходу і описаною в цьому документі, або її сіллю або стереоізомером. В іншому варіанті здійснення цей опис забезпечує спосіб інгібування зростання пухлинних клітин у індивідуума або пацієнта. Спосіб включає введення індивідууму або пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки Формули (I) або будь-якої з формул, як описано тут, або сполуки, зазначеної в будь-якому з пунктів формули винаходу і описаної тут, або її солі або стереоізомеру.

40 У деяких варіантах здійснення в цьому документі представлений спосіб лікування раку. Спосіб включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки Формули (I) або будь-якої з формул, як описано в цьому документі, сполуки, вказаної в будь-якому з пунктів формули винаходу і описаної тут, або її солі. Приклади раку включають ті, зростання яких можна інгібувати за допомогою сполук опису, і ракові захворювання, зазвичай піддаються імунотерапії.

45 У деяких варіантах здійснення цього винаходу пропонується спосіб посилення, стимуляції та/або збільшення імунної відповіді у пацієнта. Спосіб включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки Формули (I) або будь-якої з формул, як описано в цьому документі, сполуки або композиції, зазначеної в будь-якому пункті формули винаходу, і описаних у цьому документі, або її солі.

50 Приклади ракових захворювань, які піддаються лікуванню із застосуванням сполук за цим винаходом, включають, але не обмежуються ними, рак кістки, рак підшлункової залози, рак шкіри, рак голови або шиї, шкірну або внутрішньоочну злоякісну меланому, рак матки, рак яєчників, рак прямої кишки, рак анальної області, рак шлунку, рак яєчка, рак матки, карциному маткових труб, карциному ендометрію, рак ендометрію, карциному шийки матки, карциному піхви, карциному вульви, хворобу Ходжкіна, неходжкінську лімфому, рак стравоходу, рак тонкої кишки, рак ендокринної системи, рак щитовидної залози, рак паращитовидної залози, рак наднирників, саркому м'яких тканин, рак уретри, рак статевого члена, хронічні або гострі лейкози, зокрема гострий мієлоїдний лейкоз, хронічний мієлоїдний лейкоз, гострий лімфобластний лейкоз, хронічний лімфоцитарний лейкоз, солідні пухлини дитячого віку,

лімфоцитарну лімфому, рак сечового міхура, рак нирки або сечовипускального каналу, карциному ниркової миски, новоутворення центральної нервової системи (ЦНС), первинну лімфому ЦНС, ангіогенез пухлини, пухлину хребта, гліому стовбура головного мозку, аденому гіпофізу, саркому Капоші, епідермоїдний рак, плоскоклітинний рак, Т-клітинну лімфому, рак, викликаний навколишнім середовищем, зокрема рак, викликаний азбестом, і комбінації зазначених видів раку. Сполуки винаходу також корисні для лікування метастатичного раку, особливо метастатичного раку, який експресує PD-L1.

У деяких варіантах здійснення раку, який піддається лікуванню сполуками цього опису, включає меланому (наприклад, метастатична злоякісна меланома, шкірна меланома), рак нирок (наприклад, світлоклітинний рак), рак простати (наприклад, гормонорезистентна аденокарцинома простати), рак молочної залози (наприклад, інвазивна карцинома), рак товстої кишки, рак легень (наприклад, недрібноклітинний рак легені та дрібноклітинний рак легені), плоскоклітинний рак голови та шиї (наприклад, плоскоклітинний рак голови та шиї), уротеліальний рак (наприклад, рак сечового міхура, нем'язовий інвазивний рак сечового міхура (NMIBC)) і рак з високою мікросателітною нестабільністю (MSI^{високий}). Крім того, опис включає рефрактерні або рецидивуючі злоякісні новоутворення, зростання яких може бути пригнічено за допомогою сполук опису.

У деяких варіантах реалізації винаходу рак, який піддається лікуванню із застосуванням сполук за цим винаходом, включає, але не обмежується ними, солідні пухлини (наприклад, рак простати, рак товстої кишки, рак стравоходу, рак ендометрію, рак яєчників, рак матки, рак нирки, рак печінки, рак підшлункової залози, рак шлунку, рак молочної залози, рак легень, рак голови та шиї, рак щитовидної залози, гліобластома, саркома, рак сечового міхура тощо), гематологічні злоякісні пухлини (наприклад, лімфома, лейкоз, як-от гострий лімфобластний лейкоз (ALL), гострий мієлоїдний лейкоз (AML), хронічний лімфоцитарний лейкоз (CLL), хронічний мієлоїдний лейкоз (CML), DLBCL, мантийноклітинна лімфома, неходжкінська лімфома (у тому числі рецидивуюча або рефрактерна НХЛ і рецидивуюча фолікулярна лімфома), лімфому Ходжкіна або множинна мієлома) та комбінації зазначених видів раку.

У деяких варіантах здійснення злоякісні пухлини, які піддаються лікуванню з використанням сполук цього винаходу, включають, але не обмежуються ними, холангіокарциному, рак жовчних проток, рак жовчних шляхів, потрійний негативний рак молочної залози, рабдоміосаркому, дрібноклітинний рак легень, лейоміосаркому, гепатоцелюлярну карциному, саркому Юїнга, рак головного мозку, пухлину головного мозку, астроцитому, нейробластому, нейрофіброму, базальноклітинну карциному, хондросаркому, епітеліоїдну саркому, рак ока, рак фаллопієвих труб, рак шлунково-кишкового тракту, пухлини строми шлунково-кишкового тракту, лейкоз волосяних клітин, інтестинальний рак, рак острівцевих клітин, рак губи, рак ротової порожнини, рак горла, рак гортані, рак губи, мезотеліому, рак шиї, рак порожнини носа, рак ока, меланому ока, рак таза, рак прямої кишки, нирково-клітинну карциному, рак слинний залоз, рак носових пазух, рак хребта, рак язика, тубулярну карциному, рак уретери і рак сечоводу.

У деяких варіантах здійснення сполуки цього опису можна використовувати для лікування серповидно-клітинного захворювання і серповидно-клітинної анемії.

У деяких варіантах здійснення захворювання і показання, які піддаються лікуванню з використанням сполук цього опису, включають, але не обмежуються ними, гематологічні ракові захворювання, саркоми, раки легень, раки шлунково-кишкового тракту, раки сечостатевих шляхів, раки печінки, раки кісток, раки нервової системи, гінекологічні раки і раки шкіри.

Приклади гематологічних видів раку включають лімфоми і лейкози, як-от гострий лімфобластний лейкоз (ALL), гострий мієлогенна лейкоз (AML), гострий промієлоцитарний лейкоз (APL), хронічний лімфоцитарний лейкоз (CLL), хронічний мієлогенний лейкоз (CML), дифузна В-клітинна крупноклітинна лімфома (DLBCL), лімфома з клітин мантиї, неходжкінська лімфома (зокрема, рецидивуюча або рефрактерна NHL і рецидивуюча фолікулярна лімфома), лімфома Ходжкіна, мієлопроліферативні захворювання (наприклад, первинний мієофіброз (PMF), істинна поліцитемія (PV) та есенціальний тромбоцитоз (ET)), синдром мієлодисплазії (MDS), Т-клітинна гостра лімфобластна лімфома (Т-ALL) і множинна мієлома (MM).

Приклади сарком включають хондросаркому, саркому Юїнга, остеосаркому, рабдоміосаркому, ангіосаркому, фібросаркому, ліпосаркому, міксому, рабдоміому, рабдосаркому, фіброму, ліпому, гарматому і тератому.

Приклади раку легень включають недрібноклітинний рак легені (NSCLC) (наприклад, плоскоклітинний NSCLC), дрібноклітинний рак легені, бронхогенну карциному (плоскоклітинну, недиференційовану дрібноклітинну, недиференційовану великоклітинну аденокарциному), альвеолярну (бронхіолярну) карциному, бронхіальну аденому, хондроматозну гамартрому і мезотеліому.

Приклади раків шлунково-кишкового тракту включають рак стравоходу (карцинома, плоскоклітинна карцинома, аденокарцинома, лейоміосаркома, лімфома), шлунка (карцинома, лімфома, лейоміосаркома, аденокарцинома), підшлункової залози (аденокарцинома проток, інсулінома, глюкагонома, гастринома, карциноїдні пухлини, віпома), тонкої кишки (аденокарцинома, лімфома, карциноїдні пухлини, саркома Капоші, лейоміома, гемангіома, ліпома, нейрофіброма, фіброма), товстої кишки (аденокарцинома, тубулярна аденома, ворсинчата аденома, гамартома, лейоміома) і рак кишечника (наприклад, колоректальна аденокарцинома).

Приклади раку сечостатевого шляху включають рак нирок (аденокарцинома, пухлина Вільма [нефробластома]), сечового міхура і уретри (плоскоклітинний рак, перехідно-клітинний рак, аденокарцинома), простати (аденокарцинома, саркома) і сім'яників (сеїнома, тератома, ембріональна карцинома, тератоканцерома, хоріокарцинома, саркома, інтерстиціально-клітинна карцинома, фіброма, фіброаденома, аденоматоїдні пухлини, ліпома). У деяких варіантах здійснення раку являє собою урологічний рак (наприклад, папілярний рак нирки, рак сім'яних клітин яєчка, хромобластна нирково-клітинна карцинома, світлоклітинна карцинома нирок або аденокарцинома простати).

Приклади раку печінки включають гепатому (гепатоцелюлярну карциному), холангіоканцерому, гепатобластома, ангіосаркому, гепатоцелюлярну аденому і гемангіому.

Приклади раку кісток включають, наприклад, остеогенну саркому (остеосаркома), фібросаркому, злоякісну фіброзну гістіоцитому, хондросаркому, саркому Юїнга, злоякісну лімфому (ретикулярно-клітинна саркома), множинну мієлому, хордому злоякісної гігантоклітинної пухлини, остеохондрому (остеохрящеві екзостози), доброякісну хондрому, хондробластома, хондроміксифіброму, кортикальний остеоїд і гігантоклітинні пухлини.

Приклади раку нервової системи включають рак черепа (остеома, гемангіома, гранульома, ксантома, деформуючий остит), мозкових оболонки (менінгіома, менінгіосаркома, гліоматоз), головного мозку (астроцитома, медуобластома, гліома, епендиміома, гермінома (пінеалома), гліобластоми мультиформної гліобластоми, олігодендрогліома, шваннома, ретинобластома, вроджені пухлини) і спинного мозку (нейрофіброма, менінгіома, гліома, саркома), а також нейробластома і хворобу Лермітта-Дюкло.

Приклади гінекологічних видів раку включають рак матки (карцинома ендометрію), шийки матки (карцинома шийки матки, передпухлинна дисплазія шийки матки), яєчників (карцинома яєчників (серозна цистаденокарцинома, серозна аденокарцинома, муцинозна цистаденокарцинома, неklasифікована карцинома), пухлини з гранульозних клітин, пухлини з клітин Сертолі-Лейдига, дисгермінома, злоякісна тератома), вульви (плоскоклітинна карцинома, інтраепітеліальна карцинома, аденокарцинома, фібросаркома, меланома), піхви (світлоклітинний рак, плоскоклітинний рак, ботріоїдна саркома (ембріональна рабдоміосаркома) і фаллопійєвих труб (карцинома).

Приклади раку шкіри включають меланому, базальноклітинну карциному, плоскоклітинну карциному (наприклад, плоскоклітинна карцинома шкіри), саркому Капоші, диспластичні невуси родимок, ліпому, ангіому, дерматофіброму і келоїди. У деяких варіантах здійснення захворювання і показання, які піддаються лікуванню з використанням сполук цього опису, включають, але не обмежуються ними, серповидноклітинну хворобу (наприклад, серповидноклітинну анемію), тричі негативний рак молочної залози (TNBC), мієлодиспластичні синдроми, рак яєчок, рак жовчних проток, рак стравоходу і уротеліальну карциному.

Блокада шляху PD-1 сполуками винаходу також може використовуватися для лікування інфекцій, як-от вірусні, бактеріальні, грибові та паразитарні інфекції. Цей опис забезпечує спосіб лікування інфекцій, як-от вірусні інфекції. Спосіб включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки Формули (I) або будь-якої з формул, як описано в цьому документі, сполуки, вказаної в будь-якому з пунктів формули винаходу і описаної в цьому документі, або її солі. Приклади вірусів, що викликають інфекції, які можна лікувати способами цього винаходу, включають, але не обмежуються ними, вірус імунодефіциту людини, вірус папіломи людини, вірус грипу, віруси гепатитів А, В, С або D, аденовірус, поксвірус, віруси простого герпесу, цитомегаловірус людини, вірус важкого гострого респіраторного синдрому, вірус Ебола і вірус кору. У деяких варіантах здійснення віруси, що викликають інфекції, які піддаються лікуванню способами за цим винаходом, включають в себе, але не обмежуються ними, гепатити (А, В або С), вірус герпесу (наприклад, VZV, HSV-1, HAV-6, HSV-II і CMV, вірус Епштейна-Барр), аденовірус, вірус грипу, флавівіруси, еховірус, риновірус, вірус Коксаки, коронавірус, респіраторно-синцитіальний вірус, вірус свинки, ротавірус, вірус кору, вірус краснухи, парвовірус, вірус коров'ячої віспи, вірус HTLV, вірус денге, вірус папіломи, вірус молюска, поліовірус, вірус сказу, вірус JC, вірус туберкульозу та арбовірусний енцефаліт.

Цей опис забезпечує спосіб лікування бактеріальних інфекцій. Спосіб включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки Формули (I) або будь-якої з формул, як описано в цьому документі, сполуки, вказаної в будь-якому з пунктів формули винаходу і описаної тут, або її солі. Необмежуючі приклади патогенних бактерій, що викликають інфекції, які можна лікувати способами цього винаходу, включають хламідії, рикетсіозні бактерії, мікобактерії, стафілококи, стрептококи, пневмококки, менінгококи і гонококи, клебсієлу, протей, сератію, псевдомонади, легіонелу, дифтерію, сальмонелу, бацилу, холеру, правець, ботулізм, сибірську виразку, чуму, лептоспіроз і бактерії хвороби Лайма.

У цьому описі запропонований спосіб лікування грибкових інфекцій. Спосіб включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки Формули (I) або будь-якої з формул, як описано в цьому документі, сполуки, вказаної в будь-якому з пунктів формули винаходу і описаної тут, або її солі. Необмежуючі приклади патогенних грибів, що викликають інфекції, які можна лікувати способами цього винаходу, включають *Candida* (*albicans*, *krusei*, *glabrata*, *tropicalis*, тощо), *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* (*fumigatus*, *niger*, тощо), *Genus Mucorales* (*mucor*, *absidia*, *rhizopus*), *Sporothrix schenckii*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Coccidioides immitis* і *Histoplasma capsulatum*.

Цей опис забезпечує спосіб лікування паразитарних інфекцій. Спосіб включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки Формули (I) або будь-якої з формул, як описано в цьому документі, сполуки, вказаної в будь-якому з пунктів формули винаходу і описаної тут, або її солі. Необмежуючі приклади патогенних паразитів, що викликають інфекції, які можна лікувати способами цього винаходу, включають *Entamoeba histolytica*, *Balantidium coli*, *Naegleria fowleri*, *Acanthamoeba* sp., *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium* sp., *Pneumocystis carinii*, *Plasmodium vivax*, *Babesia microti*, *Trypanosoma brucei*, *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania donovani*, *Toxoplasma gondii* та *Nippostrongylus brasiliensis*.

У цьому описі запропонований спосіб лікування нейродегенеративних захворювань або порушень. Спосіб включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки Формули (I) або будь-якої з формул, як описано в цьому документі, сполуки, вказаної в будь-якому з пунктів формули винаходу і описаної тут, або її солі. Необмежуючі приклади нейродегенеративних захворювань або порушень включають хворобу Альцгеймера, хворобу Паркінсона, хворобу Гантінгтона, пріонну хворобу, захворювання рухових нейронів, спиноцеребелярну атаксію і спинальну м'язову атрофію.

Вважають, що сполуки Формули (I) або будь-які їх варіанти здійснення, можуть мати задовільний фармакологічний профіль і багатообіцяючі біофармацевтичні властивості, як-от токсикологічний профіль, метаболізм і фармакокінетичні властивості, розчинність і проникність. Слід розуміти, що визначення відповідних біофармацевтичних властивостей знаходиться в межах компетенції фахівця в цій області, наприклад, визначення цитотоксичності в клітинах або інгібування певних мішеней або каналів для визначення потенційної токсичності.

Терміни "індивідуум" або "пацієнт", які використовуються взаємозамінно, стосуються будь-якої тварини, зокрема, ссавців, переважно мишей, щурів, інших гризунів, кроликів, собак, кішок, свиней, великої рогатої худоби, овець, коней або приматів, і найбільш переважно людей.

Фраза "терапевтично ефективна кількість" стосується кількості активної сполуки або фармацевтичного агента, яка викликає біологічну або лікарську відповідь в тканині, системі, тварині, індивідуумі або людині, якої домагається дослідник, ветеринар, лікар або інший клініцист.

Використовуваний тут термін "лікування" або "терапія" стосується одного або кількох із (1) інгібування захворювання; наприклад, інгібування захворювання, стану або розладу у індивідуума, який відчуває або демонструє патологію або симптоматику захворювання, стану або розладу (тобто, зупинку подальшого розвитку патології та/або симптоматики); і (2) полегшення захворювання; наприклад, полегшення захворювання, стану або розладу у індивідуума, який відчуває або демонструє патологію або симптоматику захворювання, стану або розладу (тобто, обернення патології та/або симптоматики), як-от зменшення тяжкості захворювання.

У деяких варіантах здійснення сполуки винаходу корисні для запобігання або зниження ризику розвитку будь-якого із захворювань, зазначених у цьому документі; наприклад, запобігання або зниження ризику розвитку захворювання, стану або розладу у індивідуума, який може бути схильний до захворювання, стану або розладу, але ще не відчуває або не проявляє патології або симптоматики захворювання.

Комбінована терапія

На зростання і виживання ракових клітин може впливати дисфункція декількох біологічних шляхів. Таким чином, може бути корисно комбінувати інгібітори різних механізмів, як-от

інгібітори ферментів, інгібітори передачі сигналу, інгібітори динаміки хроматину або модулятори імунних відповідей, для лікування таких станів. Націлювання на більше ніж один сигнальний шлях (або більше ніж одну біологічну молекулу, яка бере участь в цьому сигнальному шляху) може знизити ймовірність виникнення лікарської стійкості в популяції клітин або знизити токсичність лікування.

5
10
15
20
25
30
35
40

Сполуки цього винаходу можна використовувати в комбінації з одним або декількома терапевтичними засобами для лікування захворювань, як-от рак або інфекції. Приклади захворювань і показань, що піддаються лікуванню за допомогою комбінованої терапії, включають такі, що описані тут. Приклади раку включають солідні пухлини і не-солідні пухлини, як-от пухлина рідких тканин, раки крові. Приклади інфекцій включають вірусні інфекції, бактеріальні інфекції, грибкові інфекції або паразитарні інфекції. Наприклад, сполуки цього винаходу можна комбінувати з одним або декількома інгібіторами таких кіназ для лікування раку: Akt1, Akt2, Akt3, BCL2, CDK, TGF-βR, PKA, PKG, PKC, CaM-кіназа, фосфорилаза кіназа, MEKK, ERK, MAPK, mTOR, EGFR, HER2, HER3, HER4, INS-R, IDH2, IGF-1R, IR-R, PDGFαR, PDGFβR, PI3K (альфа, бета, гамма, дельта та множинний або вибірковий), CSF1R, KIT, FLK-II, KDR/FLK-1, FLK-4, flt-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, c-Met, PARP, Ron, Sea, TRKA, TRKB, TRKC, TAM кінази (Axl, Mer, Tyro3), FLT3, VEGFR/Flt2, Flt4, EphA1, EphA2, EphA3, EphB2, EphB4, Tie2, Src, Fyn, Lck, Fgr, Btk, Fak, SYK, FRK, JAK, ABL, ALK і B-Raf. У деяких варіантах здійснення сполуки цього опису можна комбінувати з одним або декількома з таких інгібіторів для лікування раку або інфекцій. Необмежуючі приклади інгібіторів, які можна комбінувати зі сполуками цього винаходу для лікування раку та інфекцій, включають інгібітор FGFR (FGFR1, FGFR2, FGFR3 або FGFR4, наприклад, пемігатиніб (INCY54828), INCB62079), інгібітор JAK (JAK1 та/або JAK2, наприклад, руксолітиніб, барицитиніб або ітацитиніб (INCB39110)), інгібітор IDO (наприклад, епакадостат, NLG919 або BMS-986205, MK7162), інгібітор LSD1 (наприклад, інгібітор INCB59872 та INCB60003), інгібітор TDO, інгібітор PI3K-дельта (наприклад, парсаклісіб (INCB50465) та INCB50797), інгібітор PI3K-гамма, як-от селективний інгібітор PI3K-гамма, інгібітор Pim (наприклад, INCB53914), інгібітор EGFR (також відомий як EгB-1 або HER-1; наприклад, ерлотиніб, гефітиніб, вандетаніб, орсимертиніб, цетуксимаб, нецитумумаб або панітумумаб), інгібітор VEGFR або блокатор шляху (наприклад, бевацизумаб, пазопаніб, сунітиніб, сорафеніб, акситиніб, регорафеніб, понатиніб, кабозантиніб, акситиніб, вандетаніб, рамуцирумаб, ленватиніб, зив-афліберцепт), інгібітор PARP (наприклад, олапариб, рукапариб, веліпариб, талазопариб або нірапариб), інгібітор CSF1R, тирозинкінази рецептора TAM (Tyro-3, Axl та Mer), антагоніст аденозинового рецептора (наприклад, антагоніст рецептора A2a/A2b), інгібітор HPK1, інгібітор хемокінового рецептора (наприклад, інгібітор CCR2 або CCR5), інгібітор фосфатази SHP1/2, інгібітор гістондеацетилази (HDAC), як-от інгібітор HDAC8, інгібітор ангіогенезу, інгібітор рецептора інтерлейкіна, інгібітори членів сімейства бромо та екстракінцевих (наприклад, інгібітори бромодомену або інгібітори BET, як-от INCB54329 та INCB57643), інгібітор аргінази (INCB001158), інгібітор PARP (як-от рукапариб або олапариб), ситраватиніб, комбінація B-Raf-інгібітор MEK-інгібітор (наприклад, енкарафеніб плюс бініметиніб, дабрафеніб плюс траметиніб або кобіметиніб плюс вемурафеніб) та антагоніст аденозинови рецепторів або їх комбінації.

У деяких варіантах здійснення сполуки цього опису можна комбінувати з агоністом TLR7 (наприклад, іміквімодом).

45
50
55
60

Сполуки за цим винаходом можна додатково використовувати в комбінації з іншими способами лікування раку, наприклад хіміотерапією, променевою терапією, спрямованою на пухлину терапією, ад'ювантною терапією, імунотерапією або хірургією. Приклади імунотерапії включають лікування цитокінами (наприклад, інтерферонами, GM-CSF, G-CSF, IL-2), імунотерапією CRS-207, протиракову вакцину, моноклональне антитіло, біспецифічне або мультиспецифічне антитіло, кон'югат антитіло з лікарським засобом, перенесення адоптивних Т-клітин, агоністи рецептора Toll, агоністи STING, агоністи RIG-I, онколітичну віротерапію та імуномодулюючі малі молекули, зокрема, талідомід або інгібітор JAK1/2, інгібітор PI3Kδ, тощо. Сполуки можна вводити в поєднанні з одним або декількома протираковими ліками, як-от хіміотерапевтичний засіб. Приклади хіміотерапевтичних засобів включають будь-який з: абарелікс, альдеслейкін, алемтузумаб, алітретиноїн, алопуринол, альтретамін, анастрозол, триоксид миш'яку, аспарагіназу, азацитидин, бевацизумаб, бексаротен, барицитиніб, блеоміцин, бортезоміб, бусульфан внутрішньовенно, бусульфан перорально, калустерон, капєцитабін, карбоплатин, кармустин, цетуксимаб, хлорамбуцил, цисплатин, кладрибін, клофарабін, циклофосфамід, цитарабін, дакарбазин, дактиноміцин, далтепарин натрію, дазатиніб, даунорубіцин, децитабін, денілейкін, денілейкін дифтитокс, дексразоксан, доцетаксел, доксорубіцин, дромостанолону пропіонат, екулізумаб, епірубіцин, ерлотиніб, естрамустин,

етопозид фосфат, етопозид, екземестан, фентанілцитрат, філграстим, флоксуридин, флударабін, фторурацил, фулвестрант, гефітиніб, гемцитабін, гемтузумаб озогаміцин, гозереліну ацетат, гістреліну ацетат, ібритумомаб тіуксетан, ідарубіцин, іфосфамід, мезилат іматинібу, інтерферон альфа 2а, іринотекан, лапатинібу дитозилат, леналідомід, летрозол, лейковорин, лейпролід ацетат, левамизол, ломустин, меклоретамін, мегестролу ацетат, мелфалан, меркаптопурин, метотрексат, метоксален, мітоміцин С, мітотан, мітоксантрон, нандролон фенпропіонат, неларабін, нофетумомаб, оксаліплатин, паклітаксел, памідронат, панітумумаб, пегаспаргаз, пегфілграстим, пеметрексед динатрію, пентостатин, піоброман, плікаміцин, прокарбазин, акрихін, расбуриказа, ритуксимаб, руксолітиніб, сорафеніб, стрептозоцин, сунітиніб, сунітиніб малеат, тамоксифен, темозоломід, теніпозид, тестолактон, талідомід, тіогуанін, тіотепа, топотекан, тореміфен, тозитумомаб, трастузумаб, третиноїн, урамустин, валрубіцин, вінбластин, вінкрисин, вінорелбін, вориностат і золедронат.

Інші протиракові засоби включають терапевтичні антитіла, як-от трастузумаб (герцептин), антитіла до костимулюючих молекул, як-от CTLA-4 (наприклад, іпіліумаб), 4-1BB (наприклад, урелумаб, утоміумаб), антитіла до PD-1 і PD-L1 або антитіла до цитокінів (IL-10, TGF- β тощо). Приклади антитіл до PD-1 та/або PD-L1, які можна комбінувати зі сполуками цього опису для лікування раку або інфекцій, як-от вірусні, бактеріальні, грибові та паразитарні інфекції, включають, але не обмежуються ними, ніволумаб, пембролізумаб, атезолізумаб, дурвалумаб, авелумаб і SHR-1210.

Сполуки цього винаходу можна використовувати в комбінації з одним або декількома інгібіторами імунних контрольних точок для лікування захворювань, як-от рак або інфекції. Типові інгібітори імунних контрольних точок включають інгібітори проти молекул імунних контрольних точок, як-от CBL-B, CD27, CD28, CD40, CD122, CD96, CD73, CD47, OX40, GITR, CSF1R, JAK, PI3K дельта, PI3K гамма, TAM, аргіназа, CD137 (також відомий як 4-1BB), ICOS, A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3, TIM3, TIGIT, CD112R, VISTA, PD-1, PD-L1 і PD-L2. У деяких варіантах здійснення молекула імунної контрольної точки являє собою молекулу стимулюючої контрольної точки, вибрану з CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40, GITR і CD137. У деяких варіантах здійснення молекула імунної контрольної точки являє собою молекулу інгібіторної контрольної точки, вибрану з A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4,IDO, KIR, LAG3, PD-1, TIM3 і VISTA. У деяких варіантах здійснення сполуки, представлені в цьому документі, можна використовувати в комбінації з одним або декілька агентами, вибраними з інгібіторів KIR, інгібіторів TIGIT, інгібіторів LAIR1, інгібіторів CD160, інгібіторів 2B4 та інгібіторів TGFR бета.

У деяких варіантах здійснення інгібітор молекули імунної контрольної точки являє собою антитіло проти PD1, антитіло проти PD-L1 або антитіло проти CTLA-4.

У деяких варіантах здійснення інгібітор молекули імунної контрольної точки являє собою інгібітор PD-1, наприклад, моноклональне антитіло проти PD-1. У деяких варіантах здійснення моноклональне антитіло проти PD-1 являє собою ніволумаб, пембролізумаб (також відомий як МК-3475), піділізумаб, SHR-1210, PDR001 або AMP-224. У деяких варіантах здійснення моноклональне антитіло проти PD-1 являє собою ніволумаб або пембролізумаб. У деяких варіантах здійснення антитіло проти PD1 являє собою пембролізумаб.

У деяких варіантах здійснення інгібітор молекули імунної контрольної точки являє собою інгібітор PD-L1, наприклад, моноклональне антитіло проти PD-L1. У деяких варіантах здійснення моноклональне антитіло проти PD-L1 являє собою BMS-935559, MEDI4736, MPDL3280A (також відомий як RG7446) або MSB0010718C. У деяких варіантах здійснення моноклональне антитіло проти PD-L1 являє собою MPDL3280A або MEDI4736.

У деяких варіантах здійснення інгібітор молекули імунної контрольної точки являє собою інгібітор CTLA-4, наприклад, антитіло проти CTLA-4. У деяких варіантах здійснення антитіло проти CTLA-4 являє собою іпіліумаб або тремеліумаб.

У деяких варіантах здійснення інгібітор молекули імунної контрольної точки являє собою інгібітор LAG3, наприклад, антитіло проти LAG3. У деяких варіантах здійснення антитіло проти LAG3 являє собою BMS-986016, LAG525 або INCAGN2385.

У деяких варіантах здійснення інгібітор молекули імунної контрольної точки являє собою інгібітор TIM3, наприклад, антитіло проти TIM3. У деяких варіантах здійснення антитіло проти TIM3 являє собою INCAGN2390, MBG453 або TSR-022.

У деяких варіантах здійснення інгібітор молекули імунної контрольної точки являє собою інгібітор GITR, наприклад, антитіло проти GITR. У деяких варіантах здійснення антитіло проти GITR являє собою TRX518, МК-4166, INCAGN1876, МК-1248, AMG228, BMS-986156, GWN323 або MEDI1873.

У деяких варіантах здійснення інгібітор молекули імунної контрольної точки являє собою інгібітор OX40, наприклад, антитіло проти OX40 або злитий білок OX40L. У деяких варіантах

здійснення антитіло проти OX40 являє собою MEDI0562, MOXR-0916, PF-04518600, GSK3174998 або BMS-986178. У деяких варіантах здійснення злитий білок OX40L являє собою MEDI6383.

5 Сполуки цього винаходу можуть додатково використовуватися в комбінації з одним або декількома протизапальними агентами, стероїдами, імунодепресантами або терапевтичними антитілами.

Сполуки Формули (I) або будь-якої з формул, описаних у цьому документі, сполука, зазначена в будь-якому з пунктів формули винаходу та описана в цьому документі, або її солі, можуть бути об'єднані з іншим імуногенним агентом, як-от ракові клітини, очищені пухлинні антигени (в тому числі рекомбінантні білки, пептиди і молекули вуглеводів), клітини та клітини, трансфіковані генами, які кодують імуностимулюючі цитокіни. Необмежуючі приклади пухлинних вакцин, які можуть бути використані, включають пептиди антигенів меланоми, як-от пептиди gp100, антигени MAGE, Trp-2, MART1 та/або тирозинкіназа, або пухлинні клітини, трансфіковані для експресії цитокіну GM-CSF.

15 Сполуки Формули (I) або будь-якої з формул, описаних у цьому документі, сполуку, зазначена в будь-якому з пунктів формули винаходу та описана в цьому документі, або її солі, можна використовувати в поєднанні з протоколом вакцинації для лікування раку. У деяких варіантах здійснення пухлинні клітини трансдукуються для експресії GM-CSF. У деяких варіантах здійснення протипухлинні вакцини включають білки вірусів, що викликають рак людини, як-от віруси папіломи людини (HPV), віруси гепатиту (HBV і HCV) і вірус саркоми герпесу Капоші (KHSV). У деяких варіантах здійснення сполуки цього опису можна використовувати в комбінації з пухлинним специфічним антигеном, як-от білки теплового шоку, виділені з самої пухлинної тканини. У деяких варіантах здійснення винаходу сполуки Формули (I) або будь-якої з формул, описаних у цьому документі, сполука, зазначена в будь-якому з пунктів формули винаходу і описана в цьому документі, або її солі, можуть бути об'єднані з імунізацією дендритних клітин для активації сильних протипухлинних відповідей.

Сполуки цього винаходу можна використовувати в комбінації з біспецифічними макроциклічними пептидами, які націлені на ефекторні клітини, що експресують Fc-альфа- або Fc гамма рецептор, у пухлинні клітини. Сполуки цього винаходу також можна комбінувати з макроциклічними пептидами, які активують імунну відповідь господаря.

Сполуки цього винаходу можна використовувати в комбінації з трансплантатом кісткового мозку для лікування різних пухлин кровотворного походження.

Сполуки Формули (I) або будь-якої з формул, описаних у цьому документі, сполука, зазначена в будь-якому з пунктів формули винаходу і описана в цьому документі, або її солі можуть застосовуватися в комбінації з вакцинами для стимуляції імунної відповіді на патогени, токсини і власні антигени. Приклади патогенів, для яких цей терапевтичний підхід може бути особливо корисний, включають патогени, проти яких на даний час не існує ефективної вакцини, або патогени, проти яких звичайні вакцини менш ніж повністю ефективні. До них належать, окрім іншого, ВІЛ, гепатит (A, B і C), грип, герпес, лямблії, малярія, лейшманія, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas Aeruginosa*.

45 Віруси, що викликають інфекції, які можна лікувати за допомогою способів за цим описом, включають, але не обмежуються ними, папіломавірус людини, вірус грипу, віруси гепатиту A, B, C або D, аденовірус, поксвірус, вірус простого герпесу, цитомегаловірус людини, вірус важкого гострого респіраторного синдрому, вірус Ебола, вірус кору, вірус герпесу (наприклад, VZV, HSV-1, HAV-6, HSV-II і CMV, вірус Епштейна-Барр), флавівіруси, еховірус, риновірус, вірус Коксакі, коронавірус, респіраторно-синцитіальний вірус, вірус епідемічного паротиту, ротавірус, вірус кору, вірус краснухи, парвовірус, вірус коров'ячої віспи, вірус HTLV, вірус денге, вірус папіломи, вірус молюсків, вірус поліомієліту, вірус сказу, вірус JC та вірус арбовірусного енцефаліту.

50 Патогенні бактерії, що викликають інфекції, які можна лікувати способами цього винаходу, включають, але не обмежуються ними, хламідії, рикетсіозні бактерії, мікобактерії, стафілококи, стрептококи, пневмококи, менінгококи і кококи, клебсієлу, протей, сератію, псевдомонади, легіонели, дифтерію, сальмонелу, бацилу, холеру, правець, ботулізм, сибірку, чуму, лептоспіроз і бактерії хвороби Лайма.

55 Патогенні гриби, що викликають інфекції, які можна лікувати способами цього винаходу, включають, але не обмежуються ними, *Candida* (*albicans*, *krusei*, *glabrata*, *tropicalis*, тощо), *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* (*fumigatus*, *niger*, тощо), Genus *Mucorales* (*mucor*, *absidia*, *rhizophus*), *Sporothrix schenckii*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Coccidioides immitis* і *Histoplasma capsulatum*.

60 Патогенні паразити, що викликають інфекції, які можна лікувати способами цього винаходу, включають, але не обмежуються ними, *Entamoeba histolytica*, *Balantidium coli*, *Naegleria fowleri*,

Acanthamoeba sp., *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium* sp., *Pneumocystis carinii*, *Plasmodium vivax*, *Babesia microti*, *Trypanosoma brucei*, *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania donovani*, *Toxoplasma gondi* і *Nippostrongylus brasiliensis*.

Коли пацієнтові вводять більше одного фармацевтичного агента, їх можна вводити одночасно, окремо, послідовно або в комбінації (наприклад, для більше ніж двох агентів).

IV. Композиція, лікарські форми і спосіб застосування

При використанні в якості фармацевтичних препаратів сполуки цього винаходу можна вводити у формі фармацевтичних композицій. Таким чином, цей опис забезпечує композицію, що містить сполуку Формули (I) або будь-яку з формул, як описано в цьому документі, сполуку, вказану в будь-якому з пунктів формули винаходу і описану тут, або її фармацевтично прийнятну сіль, або будь-який з її варіантів здійснення і принаймні один фармацевтично прийнятний носій або наповнювач. Ці композиції можуть бути приготовані способом, добре відомим у області фармацевтики, та можуть вводити різними шляхами залежно від того, чи показано місцеве або системне лікування, та від області, що підлягає лікуванню. Введення може бути місцевим (зокрема, трансдермальне, епідермальне, офтальмологічне та на слизові оболонки, включно з інтраназальним, вагінальним та ректальним введенням), легневим (наприклад, шляхом інгаляції або інсуфляції порошків або аерозолів, зокрема за допомогою небулайзера; інтратрахеально або інтраназально), перорально або парентерально. Парентеральне введення включає внутрішньовенну, внутрішньоартеріальну, підшкірну, внутрішньоочеревинну, внутрішньом'язову ін'єкцію або інфузію; або внутрішньочерепне, наприклад, інтратекальне або внутрішньошлуночкове введення. Парентеральне введення може здійснюватися у формі одноразової болюсної дози або може здійснюватися, наприклад, за допомогою перфузійного насоса безперервної дії. Фармацевтичні композиції для місцевого застосування можуть включати трансдермальні пластири, мазі, лосьйони, креми, гелі, краплі, супозиторії, спреї, рідини і порошки. Звичайні фармацевтичні носії, водні, порошкові або масляні основи, загусники тощо можуть бути необхідними або бажаними.

Цей винахід також включає фармацевтичні композиції, які містять в якості активного інгредієнта сполуку за цим винаходом або її фармацевтично прийнятну сіль в комбінації з одним або більше фармацевтично прийнятними носіями або наповнювачами. У деяких варіантах здійснення композиція підходить для місцевого застосування. Під час приготування композицій за цим винаходом активний інгредієнт зазвичай змішують з наповнювачем, розводять наповнювачем або заключають в такий носій, наприклад, в формі капсули, саше, паперу або іншого контейнера. Коли ексципієнт служить розчинником, він може бути твердим, напівтвердим або рідким матеріалом, який діє як зв'язуюча речовина, носій або середовище для активного інгредієнта. Таким чином, композиції можуть бути в формі таблеток, пігулок, порошків, пастилок, саше, облаток, еліксирів, суспензій, емульсій, розчинів, сиропів, аерозолів (у твердому або рідкому середовищі), мазей, що містять, наприклад, до 10 % від ваги активної сполуки, м'яких та твердих желатинових капсул, супозиторіїв, стерильних розчинів для ін'єкцій і стерильних упакованих порошків.

При приготуванні препарату активна сполука може бути подрібнена до отримання частинок придатного розміру перед об'єднанням з іншими інгредієнтами. Якщо активна сполука практично нерозчинна, її можна подрібнювати до розміру частинок менше 200 меш. Якщо активна сполука в значній мірі розчинна у воді, розмір частинок можна регулювати шляхом подрібнення, щоб забезпечити по суті однорідний розподіл в композиції, наприклад, близько 40 меш.

Сполуки за цим винаходом можуть бути подрібнені з використанням відомих процедур подрібнення, як-от мокре подрібнення, для отримання розміру частинок, що підходить для утворення таблеток і для інших типів препаратів. Дрібнодисперсні (наночастинки) препарати сполук винаходу можуть бути отримані способами, відомими в цій галузі, див, наприклад, WO 2002/000196.

Деякі приклади придатних ексципієнтів включають лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбіт, маніт, крохмаль, гуміарабік, фосфат кальцію, альгірати, трагакант, желатин, силікат кальцію, мікрокристалічну целюлозу, полівінілпіролідон, целюлозу, воду, сиропи і метилцелюлозу. Композиції можуть додатково включати: змашувальні агенти, як-от тальк, стеарат магнію та мінеральні масла; змочуючі агенти; емульгатори та суспендуючі агенти; консерванти, як-от метил- та пропілгідроксibenзоати; підсолонджувачі та ароматизатори. Композиції за винаходом можуть бути складені таким чином, щоб забезпечувати швидке, уповільнене або відстрочене вивільнення активного інгредієнта після введення пацієнтові з використанням процедур, відомих у цій області.

У деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція містить силікатизовану

мікрокристалічну целюлозу (SMCC) і щонайменше одну сполуку, описану в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль. У деяких варіантах здійснення силікатизована мікрокристалічна целюлоза містить близько 98 % мікрокристалічної целюлози і близько 2 % діоксиду кремнію за масою.

5 У деяких варіантах здійснення композиція являє собою композицію з уповільненим вивільненням, що містить щонайменше одну сполуку, описану в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль і щонайменше один фармацевтично прийнятний носій або наповнювач. У деяких варіантах здійснення композиція містить щонайменше одну сполуку, описану в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, і щонайменше один
10 компонент, вибраний з мікрокристалічної целюлози, моногідрату лактози, гідроксипропілметилцелюлози і поліетиленоксиду. У деяких варіантах здійснення композиція містить щонайменше одну сполуку, описану в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, а також мікрокристалічну целюлозу, моногідрат лактози і гідроксипропілметилцелюлозу. У деяких варіантах здійснення композиція містить щонайменше
15 одну сполуку, описану в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, а також мікрокристалічну целюлозу, моногідрат лактози і поліетиленоксид. У деяких варіантах здійснення композиція додатково містить стеарат магнію або діоксид кремнію. У деяких варіантах здійснення мікрокристалічна целюлоза являє собою Avicel PH102™. У деяких варіантах здійснення моногідрат лактози являє собою Fast-flo 316™. У деяких варіантах здійснення гідроксипропілметилцелюлоза являє собою гідроксипропілметилцелюлозу 2208 K4M (наприклад, Methocel K4M Premier™) та/або гідроксипропілметилцелюлозу 2208 K100LV (наприклад, Methocel K00LV™). У деяких варіантах здійснення поліетиленоксид являє собою поліетиленоксид WSR 1105 (наприклад, Polyox WSR 1105™).

У деяких варіантах здійснення для отримання композиції використовується процес вологої грануляції. У деяких варіантах здійснення для отримання композиції використовується процес сухої грануляції.

Композиції можуть бути складені у вигляді стандартної лікарської форми, кожна доза містить від близько 5 до близько 1000 мг (1 мг), частіше від близько 100 мг до близько 500 мг активного інгредієнта. У деяких варіантах здійснення кожна доза містить близько 10 мг активного інгредієнта. У деяких варіантах здійснення кожна доза містить близько 50 мг активного інгредієнта. У деяких варіантах здійснення кожна доза містить близько 25 мг активного інгредієнта. Термін "одичні лікарські форми" стосується фізично дискретних одиниць, придатних в якості одичних доз для людей та інших ссавців, кожна одиниця містить заздалегідь визначену кількість активного матеріалу, розраховану для отримання бажаного
35 терапевтичного ефекту, в поєднанні з придатним фармацевтичним наповнювачем.

Компоненти, які використовуються для приготування фармацевтичних композицій, мають високу чистоту й по суті не містять потенційно шкідливих домішок (наприклад, щонайменше національної харчової якості, зазвичай щонайменше аналітичної якості, а частіше щонайменше фармацевтичної якості). Зокрема, для вживання людиною композиція переважно проводиться або формулюється відповідно до стандартів належної виробничої практики, як визначено у відповідних правилах організації виробництва і контролю якості Управління США з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів. Наприклад, придатні композиції можуть бути стерильними та/або по суті ізотонічними та/або повністю відповідати всім правилам належної виробничої практики Управління США з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів.
45

Активна сполука може бути ефективною в широкому діапазоні доз і зазвичай вводиться в терапевтично ефективній кількості. Однак слід розуміти, що кількість сполуки, яка фактично вводиться, зазвичай визначається лікарем відповідно до обставин, включаючи стан, який необхідно лікувати, вибраний шлях введення, сполуку, що фактично вводиться, вік, вагу та реакцію окремого пацієнта, тяжкість симптомів пацієнта, тощо.
50

Терапевтична доза сполуки цього винаходу може варіюватися залежно, наприклад, від конкретного застосування, для якого проводять лікування, способу введення сполуки, здоров'я і стану пацієнта та медичного висновку лікуючого лікаря. Частка або концентрація сполуки за цим винаходом у фармацевтичній композиції може варіюватися залежно від низки факторів, включно з дозуванням, хімічними характеристиками (наприклад, гідрофобністю) та шляхом введення. Наприклад, сполуки за цим винаходом можуть бути представлені у водному фізіологічному буферному розчині, що містить від приблизно 0,1 до приблизно 10 % мас./об. сполуки для парентерального введення. Деякі типові діапазони доз складають від приблизно 1 мг/кг до приблизно 1 г/кг ваги тіла на добу. У деяких варіантах здійснення діапазон доз складає від приблизно 0,01 мг/кг до приблизно 100 мг/кг ваги тіла на добу. Дозування, ймовірно, буде
60

залежати від таких змінних, як тип і ступінь прогресування захворювання або порушення, загальний стан здоров'я конкретного пацієнта, відносна біологічна ефективність вибраної сполуки, склад допоміжної речовини і спосіб її введення. Ефективні дози можна екстраполювати з кривих доза-відповідь, отриманих з *in vitro* тест-систем або на моделях тварин.

5 Для приготування твердих композицій, як-от таблетки, основний активний інгредієнт змішують з фармацевтичним наповнювачем з утворенням твердої попередньої композиції, яка містить гомогенну суміш сполуки цього винаходу. При згадуванні цих попередніх композицій як гомогенних, активний інгредієнт зазвичай рівномірно диспергований по всій композиції, так що композицію можна легко розділити на однаково ефективні стандартні лікарські форми, як-от
10 таблетки, пігулки і капсули. Цю тверду попередню композицію потім розділяють на стандартні лікарські форми описаного вище типу, що містять, наприклад, від 0,1 до приблизно 1000 мг активного інгредієнта цього винаходу.

Таблетки або пігулки за цим винаходом можуть бути покриті оболонкою або складені іншим чином для отримання лікарської форми, що забезпечує перевагу пролонгованої дії. Наприклад,
15 таблетка або пігулка може містити компонент внутрішньої дози і компонент зовнішньої дози, причому останній перебуває в формі оболонки, що покриває перший. Два компоненти можуть бути розділені ентросолюбільним шаром, який слугує для запобігання дезінтеграції в шлунку та дозволяє внутрішньому компоненту проходити неушкодженим в дванадцятипалу кишку або затримуватися при вивільненні. Для таких ентросолюбільних шарів або покриттів можуть бути
20 використані різні матеріали, в тому числі низка полімерних кислот і суміші полімерних кислот з такими матеріалами, як шелак, цетиловий спирт і ацетат целюлози.

Рідкі форми, в які можуть бути включені солі та композиції за цим винаходом для перорального або ін'єкційного введення, включають в себе водні розчини, придатні ароматизовані сиропи, водні або масляні суспензії та ароматизовані емульсії з харчовими
25 маслами, як-от бавовняне масло, кунжутне масло, кокосове масло або арахісове масло, а також еліксири та аналогічні фармацевтичні носії.

Композиції для інгаляції або інсуфляції включають розчини та суспензії у фармацевтично прийнятних водних або органічних розчинниках або їх сумішах, а також порошки. Рідкі або
30 тверді композиції можуть містити відповідні фармацевтично прийнятні ексципієнти, описані вище. У деяких варіантах здійснення композиції вводяться пероральним або назальним респіраторним шляхом для місцевого або системного ефекту. Композиції можна наносити шляхом розпилення за допомогою інертних газів. Розчини для розпилення можна вдихати безпосередньо з пристрою для розпилювання, або пристрій для розпилення може бути
35 прикріплений до лицьової маски, намету або дихального апарату з періодичним позитивним тиском. Композиції у вигляді розчину, суспензії або порошку можна вводити перорально або назально за допомогою пристроїв, які забезпечують доставку композиції відповідним чином.

Композиції для місцевого застосування можуть містити один або декілька звичайних носіїв. У деяких варіантах здійснення мазі можуть містити воду та один або декілька гідрофобних носіїв, вибраних, наприклад, з рідкого парафіну, поліоксетиленалкілового етеру,
40 пропіленгліколю, білого вазеліну тощо. Носії для композицій кремів можуть бути на основі води в комбінації з гліцерином і одним або більшою кількістю інших компонентів, наприклад гліцерилмоностеаратом, ПЕГ-гліцерилмоностеаратом і цетилстеариловим спиртом. Гелі можуть бути складені з використанням ізопропілового спирту і води, відповідним чином в поєднанні з іншими компонентами, як-от, наприклад, гліцерин, гідроксиетилцелюлоза тощо. У деяких
45 варіантах здійснення композиції для місцевого застосування містять щонайменше приблизно 0,1, щонайменше приблизно 0,25, щонайменше приблизно 0,5, щонайменше приблизно 1, щонайменше приблизно 2 або щонайменше приблизно 5 мас. % сполуки за винаходом. Композиції для місцевого застосування можуть бути відповідним чином упаковані в тубики, наприклад, по 100 г, які необов'язково пов'язані з інструкціями з лікування вибраного показання,
50 наприклад псоріазу або іншого стану шкіри.

Кількість сполук або композицій, що вводяться пацієнтові, буде варіюватися залежно від того, що вводиться, від цілі введення, як-от профілактика або терапія, стану пацієнта, способу введення, тощо. У терапевтичних цілях композиції можна вводити пацієнту, який вже страждає
55 на захворювання, в кількості, достатній для виліковування або щонайменше часткового купірування симптомів захворювання та його ускладнень. Ефективні дози будуть залежати від хворобливого стану, який лікують, а також від судження лікуючого лікаря залежно від факторів, як-от тяжкість захворювання, вік, вага і загальний стан пацієнта, тощо.

Композиції, що вводяться пацієнтові, можуть перебувати у формі фармацевтичних композицій, описаних вище. Ці композиції можна стерилізувати звичайними методами
60 стерилізації або можна стерилізувати фільтруванням. Водні розчини можуть бути упаковані для

використання як є або ліофілізовані, при цьому ліофілізований препарат перед введенням об'єднують зі стерильним водним носієм. рН препаратів сполук зазвичай становить від 3 до 11, більш переважно від 5 до 9 і найбільш переважно від 7 до 8. Слід розуміти, що використання деяких з вищезазначених допоміжних речовин, носіїв або стабілізаторів призведе до утворення

5

фармацевтичних солей.

Терапевтична доза сполуки цього винаходу може варіюватися залежно, наприклад, від конкретного застосування, для якого проводять лікування, способу введення сполуки, здоров'я і стану пацієнта та медичного висновку лікуючого лікаря. Частка або концентрація сполуки за цим винаходом у фармацевтичній композиції може варіюватися залежно від низки факторів, включно з дозуванням, хімічними характеристиками (наприклад, гідрофобністю) та шляхом введення. Наприклад, сполуки за цим винаходом можуть бути представлені у водному фізіологічному буферному розчині, що містить від приблизно 0,1 до приблизно 10 % мас./об. сполуки для парентерального введення. Деякі типові діапазони доз складають від приблизно 1 мг/кг до приблизно 1 г/кг ваги тіла на добу. У деяких варіантах здійснення діапазон доз складає від приблизно 0,01 мг/кг до приблизно 100 мг/кг ваги тіла на добу. Дозування, ймовірно, буде залежати від таких змінних, як тип і ступінь прогресування захворювання або порушення, загальний стан здоров'я конкретного пацієнта, відносна біологічна ефективність вибраної сполуки, склад допоміжної речовини і спосіб її введення. Ефективні дози можна екстраполювати з кривих доза-відповідь, отриманих з *in vitro* тест-систем або на моделях тварин.

10

15

20

V. Мічені сполуки і методи аналізу

Сполуки цього опису можуть бути додатково корисні при дослідженні біологічних процесів в нормальних і аномальних тканинах. Таким чином, інший аспект цього винаходу стосується мічених сполук винаходу (радіоактивно-мічених, флуоресцентно-мічених тощо), які можуть бути корисні не тільки в методах візуалізації, але й в аналізах, як *in vitro*, так і *in vivo*, для локалізації та кількісного визначення PD-1 або PD-L1 в зразках тканини, включаючи людські, та для ідентифікації лігандів PD-L1 шляхом інгібування зв'язування міченої сполуки. Відповідно, цей винахід включає аналізи зв'язування PD-1/PD-L1, які містять такі мічені сполуки.

25

30

35

40

Цей винахід також включає ізотопно-заміщені сполуки згідно з описом. "Ізотопно-заміщена" сполука являє собою сполуку цього винаходу, в якій один або декілька атомів замінені або заміщені атомом, що має такий самий атомний номер, але іншу атомну масу або масове число, наприклад, атомна маса або масове число, відмінне від атомної маси або масового числа, які зазвичай зустрічаються в природі (тобто, що зустрічається в природі). Слід розуміти, що "радіоактивно мічена" сполука являє собою сполуку, яка включає принаймні один ізотоп, який є радіоактивним (наприклад, радіонуклід). Придатні радіонукліди, які можуть бути включені в сполуки за цим винаходом, включають, але не обмежуються ними, ^3H (що також позначається як T для тритію), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I та ^{131}I . Радіонуклід, включений в ці радіоактивно мічені сполуки, буде залежати від конкретного застосування цієї радіоактивно міченої сполуки. Наприклад, для мічення білка PD-L1 та конкурентних аналізів *in vitro* сполуки, які включають ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I , ^{35}S або взагалі будуть найбільш корисними. Для додатків радіозображень ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br або ^{77}Br зазвичай буде найбільш корисним.

У деяких варіантах здійснення радіонуклід вибраний з групи, що складається з ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S та ^{82}Br . Синтетичні методи включення радіоізоотопів в органічні сполуки відомі в цій області.

45

50

55

Зокрема, мічену сполуку цього винаходу можна використовувати в скринінговому аналізі для ідентифікації та/або оцінки сполук. Наприклад, нещодавно синтезовану або ідентифіковану сполуку (наприклад, тестовану сполуку), яка є міченою, можна оцінити на предмет її здатності зв'язувати білок PD-L1, відстежуючи зміну її концентрації при контакті з білком PD-L1 шляхом відстеження мічення. Наприклад, тестована сполука (мічена) може бути оцінена на предмет її здатності знижувати зв'язування іншої сполуки, яка, як відомо, зв'язується з білком PD-L1 (тобто стандартна сполука). Відповідно, здатність тестованої сполуки конкурувати зі стандартною сполукою за зв'язування з білком PD-L1 безпосередньо корелює з її афінністю зв'язування. Навпаки, в деяких інших аналізах скринінгу стандартна сполука мічена, а тестовані сполуки немічені. Відповідно, концентрацію міченої стандартної сполуки відстежують, щоб оцінити конкуренцію між стандартною сполукою і тестованою сполукою, і таким чином встановлюють відносну афінність зв'язування тестованої сполуки.

VI. Набори

Цей винахід також включає фармацевтичні набори, які можна використовувати, наприклад, для лікування або профілактики захворювань або порушень, пов'язаних з активністю PD-L1, включно з його взаємодією з іншими білками, як-от PD-1 і B7-1 (CD80), як-от рак або інфекції, які включають один або декілька контейнерів, що містять фармацевтичну композицію, яка містить

60

терапевтично ефективну кількість сполуки Формули (I), або будь-якого з їх варіантів здійснення. Такі набори можуть додатково включати в себе один або більше різних традиційних фармацевтичних компонентів набору, як-от, наприклад, контейнери з одним або більше фармацевтично прийнятними носіями, додаткові контейнери тощо, як буде очевидно фахівцям у цій області. У набір також можуть бути включені інструкції у вигляді вкладишів або етикеток із зазначенням кількості компонентів, що вводяться, інструкції із застосування та/або інструкції зі змішування компонентів.

У цьому документі можуть використовуватися такі скорочення: водн. (водний); ш (широкий); д (дублет); дд (дуплет дублетів); ДХМ (дихлорметан); ДМФ (N, N-диметилформамід); Et (етил); EtOAc (етилацетат); г (грам(и)); год. (година(и)); ВЕРХ (високоєфективна рідинна хроматографія); Гц (герци); J (константа взаємодії); РХМС (рідинна хроматографія – мас-спектрометрія); м (мультиплет); М (молярний); МС (мас-спектрометрія); Me (метил); MeCN (ацетонітрил); MeOH (метанол); мг (міліграм(и)); хв. (хвилини); мл (мілілітр(и)); ммоль (мілімоль (i)); нМ (наномолярний); ЯМР (спектроскопія ядерного магнітного резонансу); Ph (феніл); кТ (кімнатна температура), с (синглет); т (потрійний або третинний); TBS (трет-бутилдиметилсиліл); трет (третинний); тт (триплет трійок); TFA (трифтороцтова кислота); THF (тетрагідрофуран); мкг (мікрограм(и)); мкл (мікролітри); мкМ (мікромольний); % мас (масові відсотки).

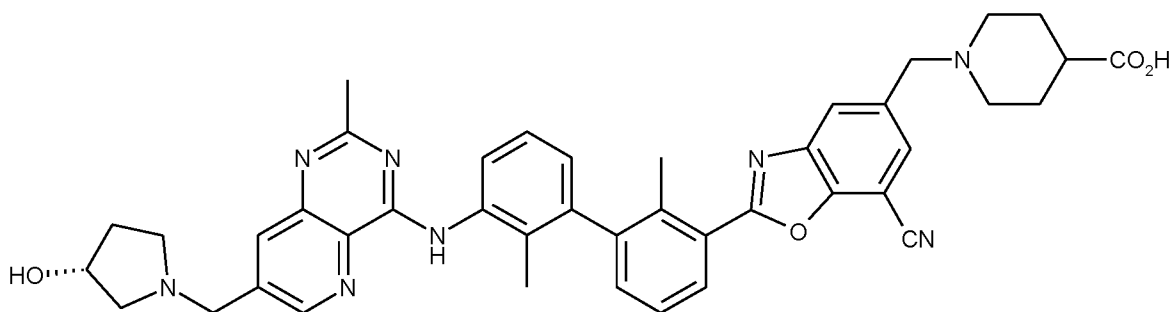
Винахід буде описаний більш детально на конкретних прикладах. Наведені нижче приклади пропонуються для ілюстративних цілей і жодним чином не призначені для обмеження винаходу. Спеціалісти в цій області легко розпізнають безліч некритичних параметрів, які можуть бути змінені або модифіковані для отримання практично тих самих результатів. Було виявлено, що сполуки прикладів інгібують активність взаємодії білок/білок PD-1/PD-L1 відповідно до щонайменше одного аналізу, описаного тут.

ПРИКЛАДИ

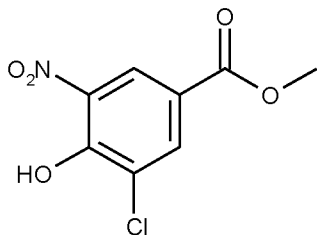
Нижче представлені експериментальні процедури для сполук цього винаходу. Препаративна РХМС з відкритим доступом. Очищення деяких із отриманих сполук проводили на системах масового фракціонування Waters. Базове налаштування обладнання, протоколи і управляюче програмне забезпечення для роботи цих систем докладно описані в літературі. Див., наприклад, Blom, "Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS", K. Blom, J. Combi. Chem., 2002, 4, 295-301; Blom et al., "Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification", J. Combi. Chem., 2003, 5, 670-83; and Blom et al., "Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", J. Combi. Chem., 2004, 6, 874-883.

Приклад 1

(R)-1-((7-ціано-2-(3'-(7-((3-гідроксипіролідин-1-іл)метил)-2-метилпіридо[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)бензо[d]оксазол-5-іл)метил)піперидин-4-карбонова кислота

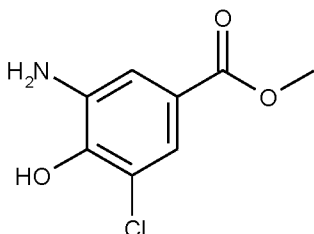


Етап 1: метил 3-хлоро-4-гідрокси-5-нітробензоат



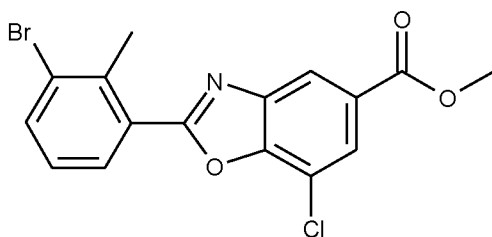
До розчину метил-3-хлор-4-гідроксибензоату (Alfa Aesar, # A512389: 10,0 г, 53,6 ммоль) в оцтовій кислоті (20,0 мл) додавали суміш оцтової кислоти (20,0 мл) і нітратної кислоти (4,72 мл, 112 ммоль) по краплях при 0 °С. Потім крижану баню видаляли й густу суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Потім до реакційної суспензії при 0 °С додавали рівний об'єм води. Суміш фільтрували і промивали холодною водою. Жовту тверду речовину отримували у вигляді бажаного продукту без додаткового очищення. РХ-МС розраховано для $C_8H_7ClNO_5$ (M+H)⁺: m/z=232,0; знайдено 232,0.

Етап 2: метил 3-аміно-5-хлоро-4-гідроксибензоат



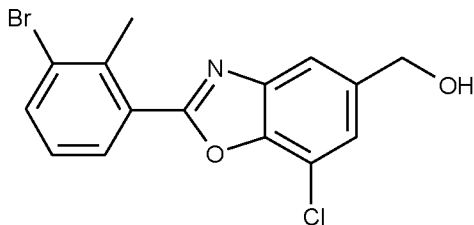
Метил 3-хлор-4-гідрокси-5-нітробензоат (2,08 г, 8,98 ммоль) гідрували при атмосферному тиску водню з використанням паладію на вугіллі (10 мас. %, 0,57 г, 0,539 ммоль) в етилацетаті (15 мл) протягом 1 год. Отриману суспензію фільтрували через шар целюти і промивали EtOAc, і розчинник видаляли при зниженому тиску, отримуючи неочищений продукт, який очищали хроматографією (елюючи сумішшю MeOH/ДХМ 0-10 %). РХ-МС розраховано для $C_8H_9ClNO_3$ (M+H)⁺: m/z=202,0; знайдено 202,0.

Етап 3: метил 2-(3-бromo-2-метилфеніл)-7-хлорбензо[d]оксазол-5-карбоксилат



Поміщали суміш метил-3-аміно-5-хлор-4-гідроксибензоату (1,04 г, 5,16 ммоль), 3-бром-2-метилбензальдегіду (AstaTech, # 52940: 0,98 г, 4,92 ммоль) в EtOH (25 мл) у флакон і перемішували при кімнатній температурі 1 год. Потім суміш концентрували. Залишок повторно розчиняли в метиленхлориді (25 мл) і додавали дихлордиціанохінон (1,12 г, 4,92 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі 30 хв. Реакційну суміш розбавляли хлористим метиленом і промивали водним розчином $Na_2S_2O_3$ і розчином $NaHCO_3$. Органічну фазу сушили над $MgSO_4$, фільтрували і фільтрат концентрували. Неочищений залишок використовували безпосередньо без додаткового очищення. РХ-МС розраховано для $C_{16}H_{12}BrClNO_3$ (M+H)⁺: m/z=380,0; знайдено 379,9.

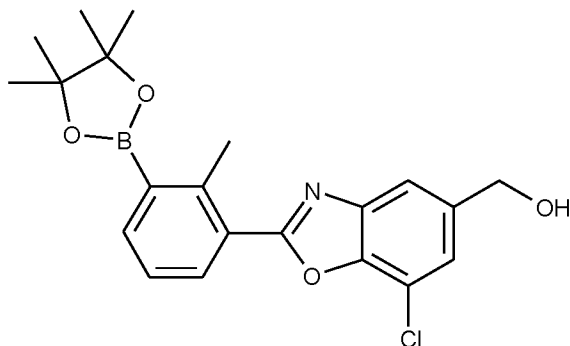
Етап 4: (2-(3-бromo-2-метилфеніл)-7-хлорбензил[d]оксазол-5-іл)метанол



До розчину метил 2-(3-бром-2-метилфеніл)-7-хлорбензил[d]оксазол-5-карбоксилату (395,0 мг, 1,04 ммоль) в ДХМ (10,0 мл) додавали діізобутилалюмінію гідрид в ДХМ (1,0 М, 2,08 мл, 2,08 ммоль) по краплях при -78 °С. Суміш повільно нагрівали до 0 °С. Потім суміш гасили EtOAc і ДХМ, а потім водним розчином солі Рочелла. Суміш інтенсивно перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Органічну фазу відокремлювали і сушили над $MgSO_4$ перед

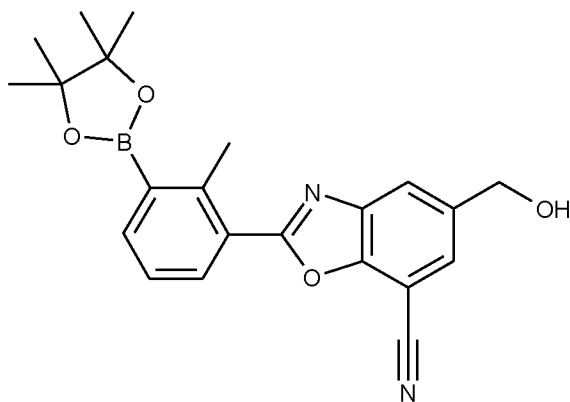
фільтрацією через короткий шар целіту для видалення твердих частинок. Фільтрат концентрували і очищали хроматографією (елюючи MeOH/ДХМ, 0-5 %). РХ-МС розраховано для $C_{15}H_{12}BrClNO_2$ (M+H)⁺: m/z=352,0; знайдено 352,0.

Етап 5: (7-хлоро-2-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)бензо[d]оксазол-5-іл)метанол



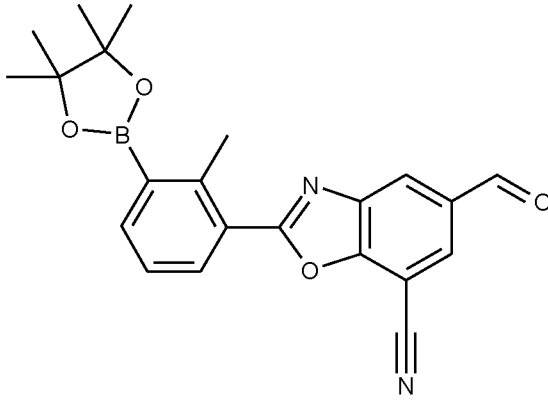
Суміш (2-(3-бром-2-метилфеніл)-7-хлорбензил[d]оксазол-5-іл)метанолу (113 мг, 0,322 ммоль), біс(пінаколато)дйборон (98 мг, 0,386 ммоль), адукт дихлор[1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладію (II) з дихлорметаном (26,3 мг, 0,032 ммоль) і безводний ацетат калію (79 мг, 0,804 ммоль) в 1,4-діоксані (3,5 мл) продували азотом і перемішували при 110° С протягом 2 годин. Неочищений продукт розбавляли ДХМ, а потім фільтрували через целіт. Фільтрат концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (елюючи EtOAc/гексаном, 0-40 %). РХ-МС розраховано для $C_{21}H_{24}BClNO_4$ (M+H)⁺: m/z=400,2; знайдено 400,2.

Етап 6: 5-(гідроксиметил)-2-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)бензо[d]оксазол-7-карбонітрил



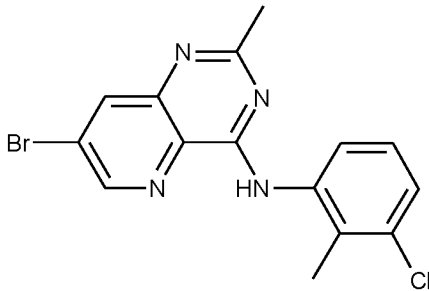
Перемішувана суміш (7-хлор-2-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)бензо[d]оксазол-5-іл) метанолу (1,08 г, 2,63 ммоль), ціанід цинку (0,253 г, 2,11 ммоль) і метансульфонато(2-ди-трет-бутилфосфіно-2',4',6'-три-і-пропіл-1,1'-біфеніл)(2'-аміно-1,1'-біфеніл-2-іл)паладій (II) (0,171 г, 0,211 ммоль) в ТГФ (5,27 мл) і воді (5,27 мл) при кімнатній температурі була дегазована і тричі заправлена N_2 . Її нагрівали при 90 °С протягом ночі. Гарячу реакційну суміш розбавляли ТГФ. Вона була охолоджена до кімнатної температури й відфільтрована для видалення нерозчинної твердої речовини. Фільтрат концентрували у вакуумі. Потім додавали ацетонітрил. Отриману суспензію фільтрували і промивали ацетонітрилом. Тверду речовину збирали і використовували безпосередньо на наступній стадії без додаткового очищення. РХ-МС розраховано для $C_{22}H_{24}BN_2O_4$ (M+H)⁺: m/z=391,2; знайдено: 391,2.

Етап 7: 5-форміл-2-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)бензо[d]оксазол-7-карбонітрил



До розчину 5-(гідроксиметил)-2-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)бензо[d]оксазол-7-карбонітрилу (1,51 г, 3,68 ммоль) в ДХМ (16,4 мл) і DMF (2,0 мл) додавали періодат Десса-Мартіна (2,49 г, 5,70 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. Неочищену суміш гасили насиченим $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ і насиченим NaHCO_3 . Суміш екстрагували ДХМ трічі. Органічну фазу об'єднували, сушили і фільтрували. Фільтрат концентрували. До залишку додавали діетиловий етер з утворенням суспензії, яку фільтрували з отриманням бажаного альдегіду. РХ-МС розраховано для $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{BN}_2\text{O}_4$ (M+H)⁺: m/z=389,2; знайдено 389,2.

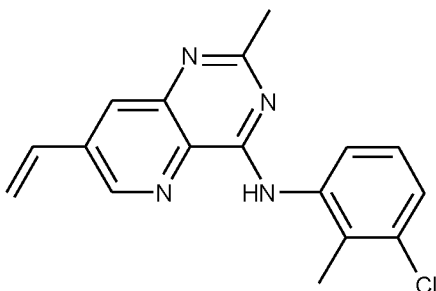
Етап 8: 7-бромо-N-(3-хлоро-2-метилфеніл)-2-метилпіrido[3,2-d]піримідин-4-амін



До суміші 7-бром-2-метилпіrido[3,2-d]піримідин-4-олу (Combi-Blocks, номер за каталогом ST-6117: 175 мг, 0,729 ммоль), хлориду бензилтріетиламонію (332 мг, 1,46 ммоль) і N, N-діетиламінію (174 мкл, 1,09 ммоль) в ацетонітрилі (3,6 мл) додавали фосфорилхлорид (408 мкл, 4,37 ммоль). Суміш перемішували при 90 °C протягом 2 годин. Потім реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Залишок використовували безпосередньо.

До вищевказаного залишку в 2-пропанолі (3,6 мл) додавали 3-хлор-2-метиланілін (113 мг, 0,800 ммоль) і метансульфонову кислоту (47,2 мкл, 0,727 ммоль). Суміш перемішували при 80 °C протягом 2 годин. Потім реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Суміш обережно гасили водн. розчином NaHCO_3 , екстрагували ДХМ. Об'єднані розчини ДХМ сушили над MgSO_4 і фільтрували. Фільтрат концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (0-70 % EtOAc/гексани). РХ-МС розраховано для $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{BrClN}_4$ (M+H)⁺: m/z=363,0; знайдено 363,0.

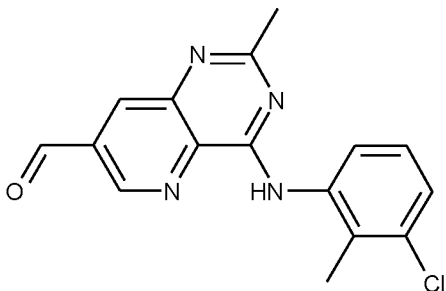
Етап 9: N-(3-хлоро-2-метилфеніл)-2-метил-7-вінілпіrido[3,2-d]піримідин-4-амін



30

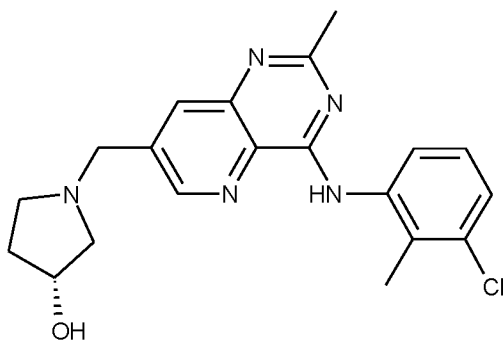
Суміш 7-бром-N-(3-хлор-2-метилфеніл)-2-метилпіrido[3,2-d]піримідин-4-аміну (250 мг, 0,687 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-вініл-1,3,2-діоксаборолану (159 мг, 1,03 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (79 мг, 0,069 ммоль) і фосфату калію (365 мг, 1,72 ммоль) в трет-бутанолі (3,4 мл) і воді (3,4 мл) продували N₂ і герметично закривали. Отриману суміш перемішували при 100 °С протягом 3 годин. Реакційну суміш охолоджували, потім екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розсолон, сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок використовували безпосередньо на наступній стадії без додаткового очищення. РХ-МС розраховано для C₁₇H₁₆ClN₄ (M+H)⁺: m/z=311,2; знайдено 311,2.

Етап 10: 4-(3-хлоро-2-метилфеніламіно)-2-метилпіrido[3,2-d]піримідин-7-карбальдегід



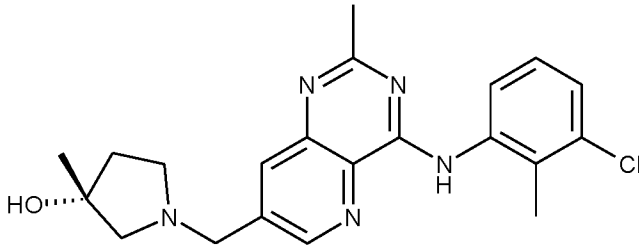
В ампулу завантажували N-(3-хлор-2-метилфеніл)-2-метил-7-вінілпіrido[3,2-d]піримідин-4-амін (214 мг, 0,689 ммоль), ТГФ (5,5 мл), мішалку і воду (1,4 мл). До цього розчину додавали періодат натрію (736 мг, 3,44 ммоль), а потім тетроксид осмію (4 % мас./мас. у воді, 270 мкл, 0,034 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1 год. реакцію гасили насиченим водним розчином тіосульфату натрію. Потім суміш екстрагували ДХМ, і об'єднані органічні шари промивали водою, розсолон, сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищений залишок використовували безпосередньо на наступній стадії без додаткового очищення. РХ-МС розраховано для C₁₆H₁₄ClN₄O (M+H)⁺: m/z=313,1; знайдено 313,1.

Етап 11: (R)-1-((4-(3-хлоро-2-метилфеніламіно)-2-метилпіrido[3,2-d]піримідин-7-іл)метил)піролідин-3-ол



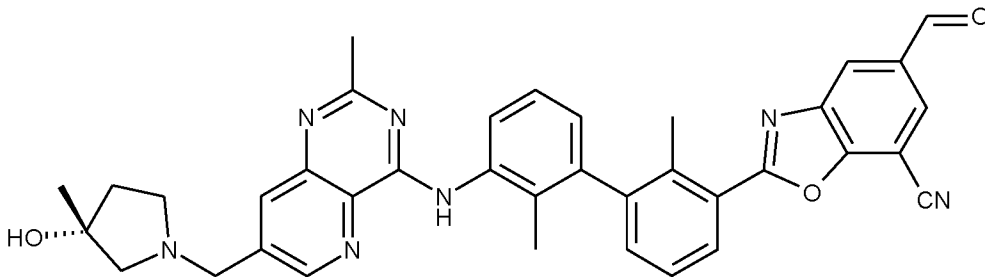
Суміш 4-((3-хлор-2-метилфеніл)аміно)-2-метилпіrido[3,2-d]піримідин-7-карбальдегіду (215 мг, 0,687 ммоль) і (R)-піролідин-3-олу (71,9 мг, 0,825 ммоль) в ДХМ (4,6 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Потім додавали триацетоксиборгідрид натрію (219 мг, 1,03 ммоль). Суміш додатково перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакцію гасили водним розчином NH₄OH, екстрагували ДХМ. Органічну фазу об'єднували і сушили над MgSO₄. Після фільтрації розчин ДХМ концентрували і залишок очищали флеш-хроматографією (0-12 % MeOH/ДХМ) з отриманням бажаного продукту. РХ-МС розраховано для C₂₀H₂₃ClN₅O (M+H)⁺: m/z=384,2; знайдено 384,2.

Етап 12: (R)-5-форміл-2-(3'-(7-((3-гідроксипіролідин-1-іл)метил)-2-метилпіrido[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)бензо[d]оксазол-7-карбонітрил



Цю сполуку отримували з використанням процедур, аналогічних описаним у Прикладі 1, Етап 11, із заміною (R)-піролідін-3-олу (R)-3-метилпіролідін-3-олом. РХ-МС розраховано для $C_{21}H_{25}ClN_5O$ (M+H)⁺: m/z=398,2; знайдено 398,2.

Етап 2: (R)-5-форміл-2-(3'-(7-((3-гідрокси-3-метилпіролідін-1-іл)метил)-2-метилпіrido[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)бензо[d]оксазол-7-карбонітрил



10

Цю сполуку отримували з використанням процедур, аналогічних описаним для Прикладу 1, Етап 12 із (R)-1-((4-(3-хлоро-2-метилфеніламіно)-2-метилпіrido[3,2-d]піримідин-7-іл)метил)-3-метилпіролідін-3-олом (Етап 1), замінюючи (R)-1-((4-(3-хлоро-2-метилфеніламіно)-2-метилпіrido[3,2-d]піримідин-7-іл)метил) піролідін-3-ол. РХ-МС розраховано для $C_{37}H_{34}N_7O_3$ (M+H)⁺: m/z=624,3; знайдено 624,3.

15

Етап 3: (R)-1-((7-ціано-2-(3'-(7-((3-гідрокси-3-метилпіролідін-1-іл)метил)-2-метилпіrido[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)бензо[d]оксазол-5-іл)метил)піперидин-4-карбонова кислота

20

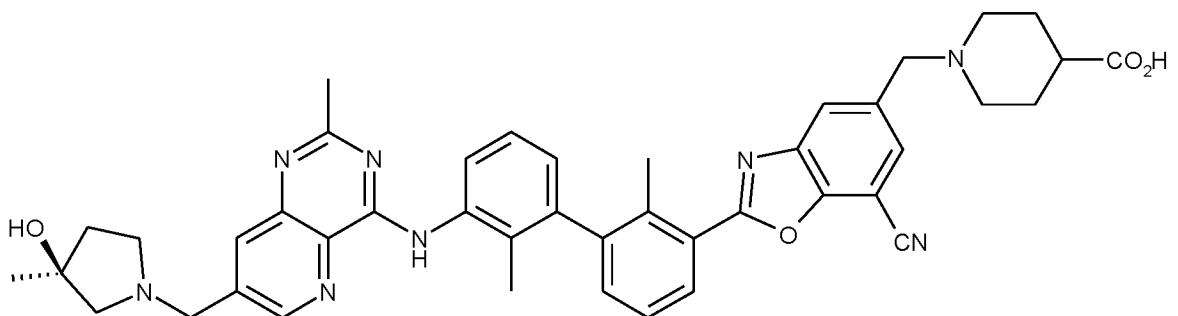
Цю сполуку отримували з використанням процедур, аналогічних описаним для Прикладу 1, Етап 13 із (R)-5-форміл-2-(3'-(7-((3-гідрокси-3-метилпіролідін-1-іл)метил)-2-метилпіrido[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)бензо[d]оксазол-7-карбонітрилом (Етап 2), замінюючи (R)-5-форміл-2-(3'-(7-((3-гідроксипіролідін-1-іл)метил)-2-метилпіrido[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)бензо[d]оксазол-7-карбонітрил. Реакційну суміш випаровували і залишок розбавляли MeOH, а потім очищали препаративною ВЕРХ (pH=2, ацетонітрил/вода + TFA) з отриманням бажаного продукту у вигляді солі TFA. РХ-МС розраховано для $C_{43}H_{45}N_8O_4$ (M+H)⁺: m/z=737,4; знайдено 737,4.

25

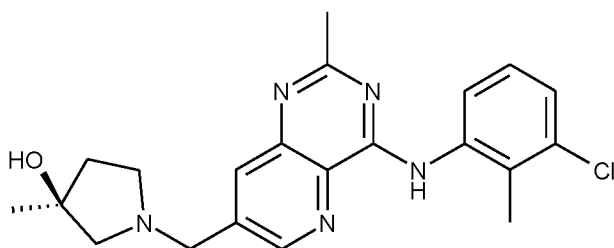
Приклад 3

30

(S)-1-((7-ціано-2-(3'-(7-((3-гідрокси-3-метилпіролідін-1-іл)метил)-2-метилпіrido[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)бензо[d]оксазол-5-іл)метил)піперидин-4-карбонова кислота



Етап 1: (S)-1-((4-(3-хлоро-2-метилфеніламіно)-2-метилпіrido[3,2-d]піримідин-7-іл)метил)-3-метилпіролідин-3-ол

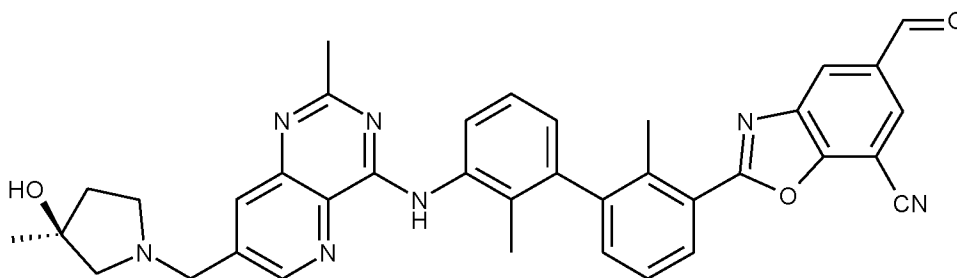


5

Цю сполуку отримували з використанням процедур, аналогічних описаним у Прикладі 1, Етап 11, із (S)-3-метилпіролідин-3-олом, замінюючи (R)-піролідин-3-ол. РХ-МС розраховано для $C_{21}H_{25}ClN_5O$ (M+H)⁺: m/z=398,2; знайдено 398,2.

Етап 2: (S)-5-форміл-2-(3'-(7-((3-гідрокси-3-метилпіролідин-1-іл)метил)-2-метилпіrido[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)бензо[d]оксазол-7-карбонітрил

10



Цю сполуку отримували з використанням процедур, аналогічних описаним для Прикладу 1, Етап 12 із (S)-1-((4-(3-хлоро-2-метилфеніламіно)-2-метилпіrido[3,2-d]піримідин-7-іл)метил)-3-метилпіролідин-3-олом (Етап 1), замінюючи (R)-1-((4-(3-хлоро-2-метилфеніламіно)-2-метилпіrido[3,2-d]піримідин-7-іл)метил)піролідин-3-ол. РХ-МС розраховано для $C_{37}H_{34}N_7O_3$ (M+H)⁺: m/z=624,3; знайдено 624,3.

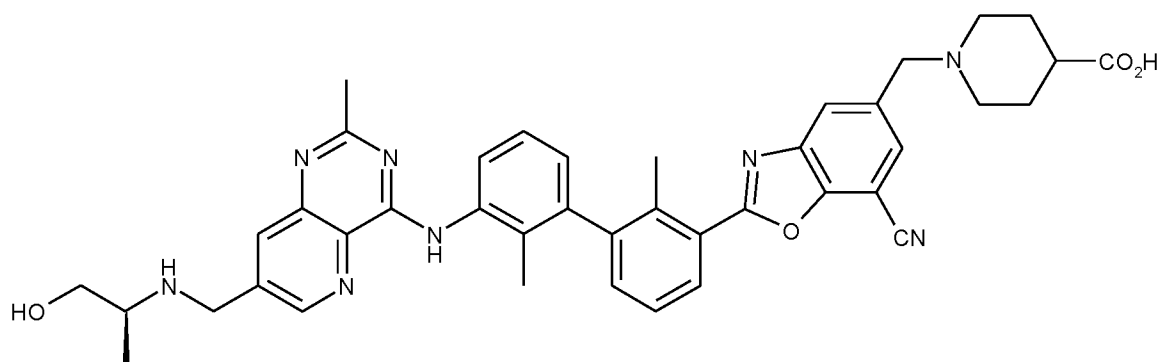
Етап 3: (S)-1-((7-ціано-2-(3'-(7-((3-гідрокси-3-метилпіролідин-1-іл)метил)-2-метилпіrido[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)бензо[d]оксазол-5-іл)метил)піперидин-4-карбонова кислота

Цю сполуку отримували з використанням процедур, аналогічних описаним для Прикладу 1, Етап 13 із (S)-5-форміл-2-(3'-(7-((3-гідрокси-3-метилпіролідин-1-іл)метил)-2-метилпіrido[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)бензо[d]оксазол-7-карбонітрилом (Етап 2), замінюючи

(R)-5-форміл-2-(3'-(7-((3-гідрокси-3-метилпіролідин-1-іл)метил)-2-метилпіrido[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)бензо[d]оксазол-7-карбонітрил. Реакційну суміш випарували і залишок розбавляли MeOH, а потім очищали препаративною ВЕРХ (pH=2, ацетонітрил/вода + TFA) з отриманням бажаного продукту у вигляді солі TFA. РХ-МС розраховано для $C_{43}H_{45}N_8O_4$ (M+H)⁺: m/z=737,4; знайдено 737,4.

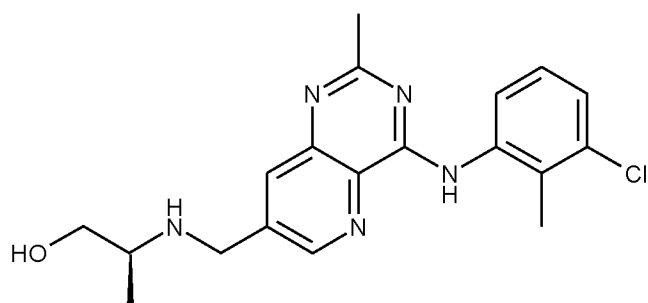
Приклад 4

(S)-1-((7-ціано-2-(3'-(7-((1-гідроксипропан-2-іламіно)метил)-2-метилпіrido[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)бензо[d]оксазол-5-іл)метил)піперидин-4-карбонова кислота



Етап 1: (S)-2-((4-(3-хлоро-2-метилфеніламіно)-2-метилпіридо[3,2-d]піримідин-7-іл)метиламіно)пропан-1-ол

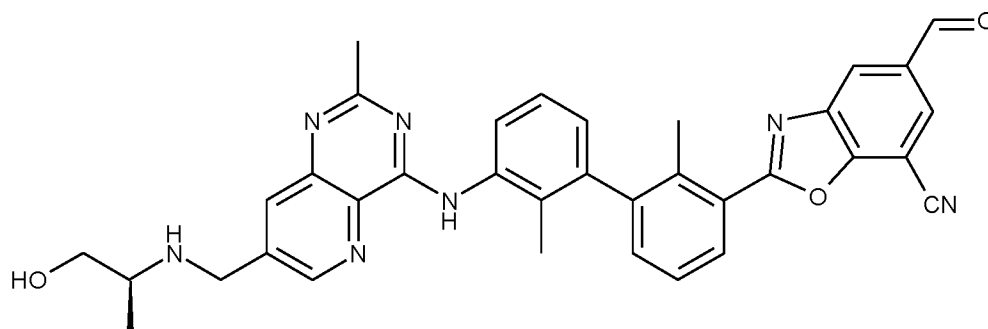
5



Цю сполуку отримували з використанням процедур, аналогічних описаним для Прикладу 1, Етап 11, із (S)-2-амінопропан-1-олом, замінюючи (R)-піролідін-3-ол. РХ-МС розраховано для $C_{19}H_{23}ClN_5O$ (M+H)⁺: m/z=372,2; знайдено 372,2.

10

Етап 2: (S)-5-форміл-2-(3'-(7-((1-гідроксипропан-2-іламіно)метил)-2-метилпіридо[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)бензо[d]оксазол-7-карбонітрил



15

Цю сполуку отримували з використанням процедур, аналогічних описаним для Прикладу 1, Етап 12 із (S)-2-((4-(3-хлоро-2-метилфеніламіно)-2-метилпіридо[3,2-d]піримідин-7-іл)метиламіно)пропан-1-олом (Етап 1), замінюючи (R)-1-((4-(3-хлоро-2-метилфеніламіно)-2-метилпіридо[3,2-d]піримідин-7-іл)метил)піролідін-3-ол. РХ-МС розраховано для $C_{35}H_{32}N_7O_3$ (M+H)⁺: m/z=598,3; знайдено 598,3.

20

Етап 3: (S)-1-((7-ціано-2-(3'-(7-((1-гідроксипропан-2-іламіно)метил)-2-метилпіридо[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)бензо[d]оксазол-5-іл)метил)піперидин-4-карбонова кислота

Цю сполуку отримували з використанням процедур, аналогічних описаним для Прикладу 1, Етап 13 із (S)-5-форміл-2-(3'-(7-((1-гідроксипропан-2-іламіно)метил)-2-метилпіридо[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)бензо[d]оксазол-7-карбонітрилом (Етап 2), замінюючи

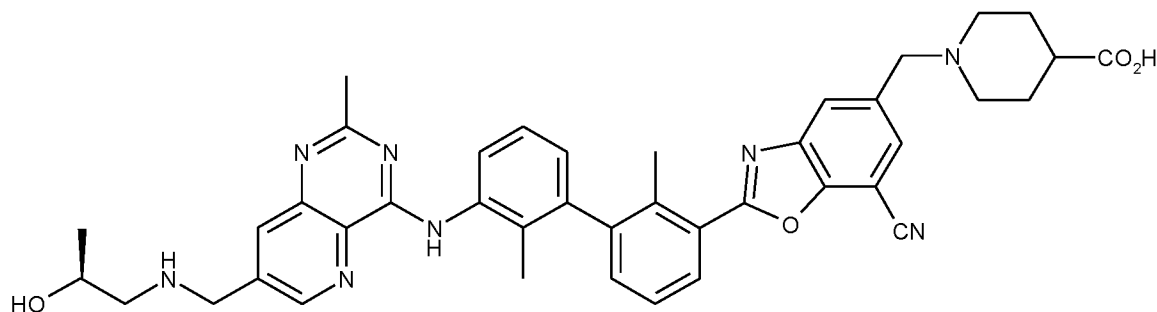
25

(R)-5-форміл-2-(3'-(7-((3-гідроксипіролідін-1-іл)метил)-2-метилпіридо[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)бензо[d]оксазол-7-карбонітрил. Реакційну суміш випаровували і залишок розбавляли MeOH, а потім очищали препаративною ВЕРХ (рН=2,

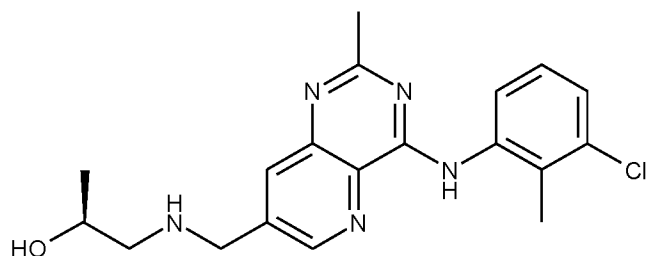
ацетонітрил/вода + TFA) з отриманням бажаного продукту у вигляді солі TFA. РХ-МС розраховано для $C_{41}H_{43}N_8O_4$ (M+H)⁺: m/z=711,3; знайдено 711,3.

Приклад 5

5 (S)-1-((7-ціано-2-(3'-(7-((2-гідроксипропіламіно)метил)-2-метилпіrido[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)бензо[d]оксазол-5-іл)метил)піперидин-4-карбонова кислота

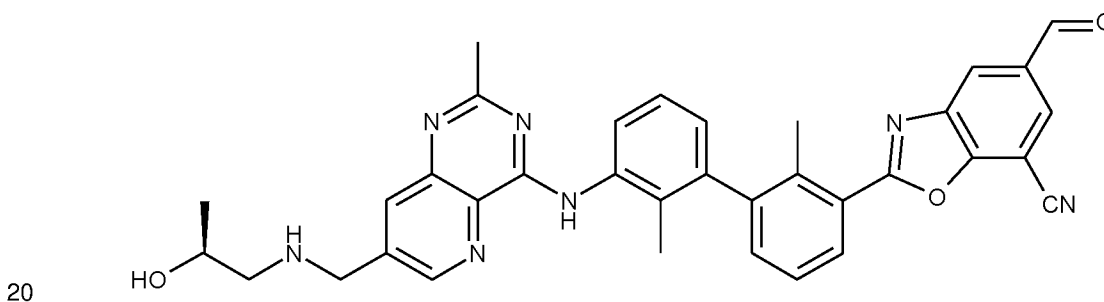


10 Етап 1: (S)-1-((4-(3-хлоро-2-метилфеніламіно)-2-метилпіrido[3,2-d]піримідин-7-іл)метиламіно)пропан-2-ол



15 Цю сполуку отримували з використанням процедур, аналогічних описаним у Прикладі 1, Етап 11, із (S)-1-амінопропан-2-олом, замінюючи (R)-піролідин-3-ол. РХ-МС розраховано для $C_{19}H_{23}ClN_5O$ (M+H)⁺: m/z=372,2; знайдено 372,2.

Етап 2: (S)-5-форміл-2-(3'-(7-((2-гідроксипропіламіно)метил)-2-метилпіrido[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)бензо[d]оксазол-7-карбонітрил



20 Цю сполуку отримували з використанням процедур, аналогічних описаним для Прикладу 1, Етап 12 з (S)-1-((4-(3-хлоро-2-метилфеніламіно)-2-метилпіrido[3,2-d]піримідин-7-іл)метиламіно)пропан-2-олом (Етап 1), замінюючи (R)-1-((4-(3-хлоро-2-метилфеніламіно)-2-метилпіrido[3,2-d]піримідин-7-іл)метил)піролідин-3-ол. РХ-МС розраховано для $C_{35}H_{32}N_7O_3$ (M+H)⁺: m/z=598,3; знайдено 598,3.

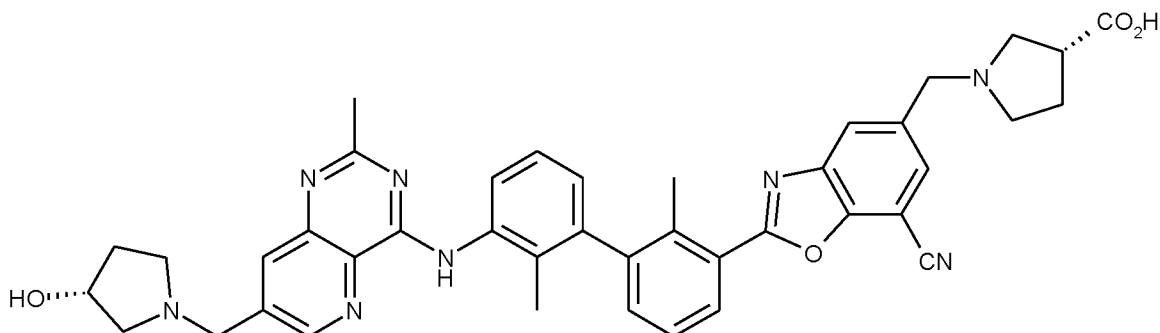
Етап 3: (S)-1-((7-ціано-2-(3'-(7-((2-гідроксипропіламіно)метил)-2-метилпіrido[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)бензо[d]оксазол-5-іл)метил)піперидин-4-карбонова кислота

30 Цю сполуку отримували з використанням процедур, аналогічних описаним для Прикладу 1, Етап 13 із (S)-5-форміл-2-(3'-(7-((2-гідроксипропіламіно)метил)-2-метилпіrido[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)бензо[d]оксазол-7-карбонітрилом (Етап 2), замінюючи (R)-5-форміл-2-(3'-(7-((3-гідроксипіролідин-1-іл)метил)-2-метилпіrido[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)бензо[d]оксазол-7-карбонітрил. Реакційну суміш випаровували і залишок розбавляли MeOH, а потім очищали препаративною ВЕРХ (pH=2, ацетонітрил/вода + TFA) з

отриманням бажаного продукту у вигляді солі TFA. РХ-МС розраховано для $C_{41}H_{43}N_8O_4$ (M+H)⁺: m/z=711,3; знайдено 711,3.

Приклад 6

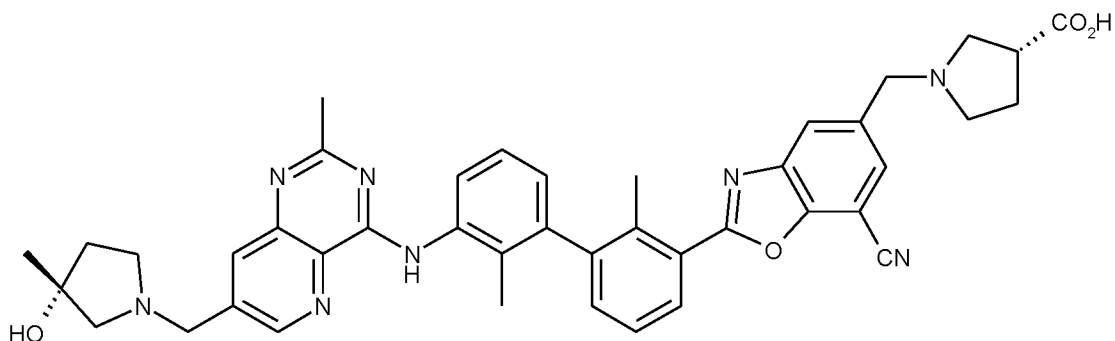
(R)-1-((7-ціано-2-(3'-(7-(((R)-3-гідроксипіролідин-1-іл)метил)-2-метилпіrido[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)бензо[d]оксазол-5-іл)метил)піролідин-3-карбонова кислота



Суміш (R)-5-форміл-2-(3'-(7-(((3-гідроксипіролідин-1-іл)метил)-2-метилпіrido[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-2,2'-диметил[1,1'-біфеніл]-3-іл) бензо[d]оксазол-7-карбонітрил (Приклад 1, Етап 12: 16 мг, 0,026 ммоль), (R)-піролідин-3-карбонова кислота (6,0 мг, 0,052 ммоль) і триетиламін (7,3 мкл, 0,052 ммоль) в ДХМ (500 мкл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Потім додавали триацетоксиборгідрид натрію (16,69 мг, 0,079 ммоль). Суміш додатково перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакційну суміш розбавляли MeOH, потім очищали препаративною ВЕРХ (рН=2, ацетонітрил/вода + TFA) з отриманням бажаного продукту у вигляді солі TFA. РХ-МС розраховано для $C_{41}H_{41}N_8O_4$ (M+H)⁺: m/z=709,3; знайдено 709,3.

Приклад 7

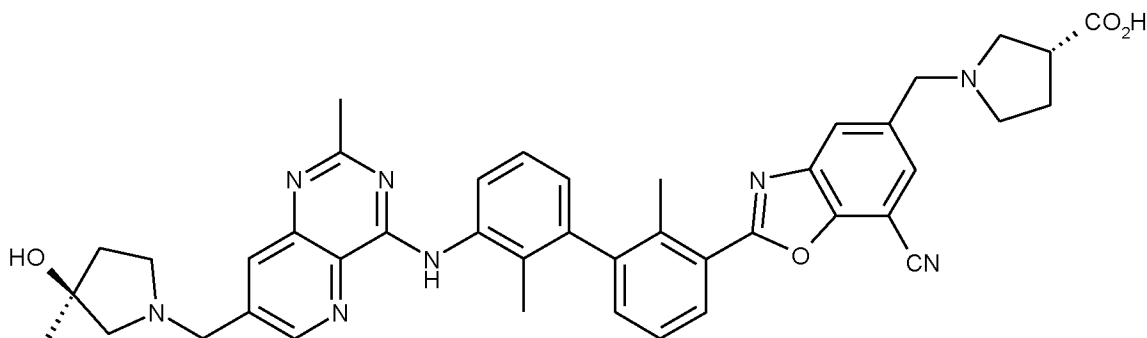
(R)-1-((7-ціано-2-(3'-(7-(((R)-3-гідрокси-3-метилпіролідин-1-іл)метил)-2-метилпіrido[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)бензо[d]оксазол-5-іл)метил)піролідин-3-карбонова кислота



Цю сполуку отримували з використанням процедур, аналогічних описаним для Прикладу 6 з (R)-5-форміл-2-(3'-(7-(((3-гідрокси-3-метилпіролідин-1-іл)метил)-2-метилпіrido[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)бензо[d]оксазол-7-карбонітрилом (Приклад 2, Етап 2), замінюючи (R)-5-форміл-2-(3'-(7-(((3-гідроксипіролідин-1-іл)метил)-2-метилпіrido[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-2,2'-диметил[1,1'-біфеніл]-3-іл)бензо[d]оксазол-7-карбонітрил. Реакційну суміш випарували і залишок розбавляли MeOH, а потім очищали препаративною ВЕРХ (рН=2, ацетонітрил/вода + TFA) з отриманням бажаного продукту у вигляді солі TFA. РХ-МС розраховано для $C_{42}H_{43}N_8O_4$ (M+H)⁺: m/z=723,3; знайдено 723,3.

Приклад 8

(R)-1-((7-ціано-2-(3'-(7-(((S)-3-гідрокси-3-метилпіролідин-1-іл)метил)-2-метилпіrido[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)бензо[d]оксазол-5-іл)метил)піролідин-3-карбонова кислота

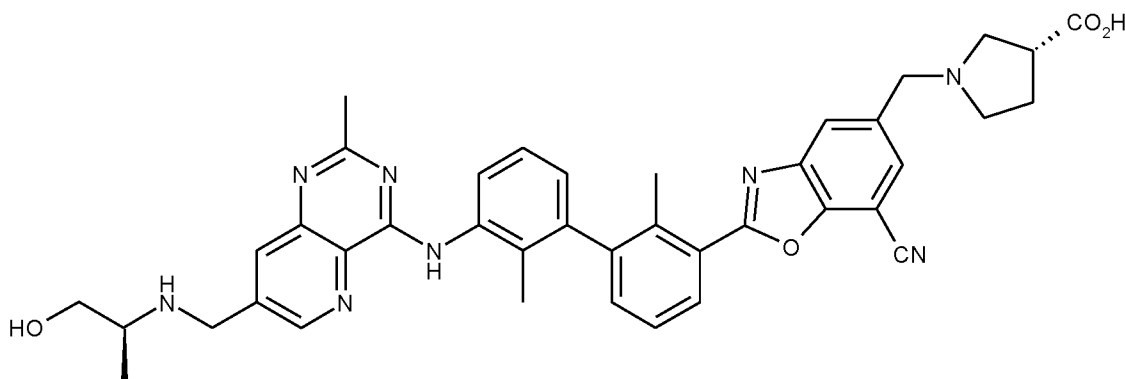


Цю сполуку отримували з використанням процедур, аналогічних описаним для Прикладу 6 з (S)-5-форміл-2-(3'-(7-((3-гідрокси-3-метилпіролідин-1-іл)метил)-2-метилпіrido[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)бензо[d]оксазол-7-карбонітрилом (Приклад 3, Етап 2), замінюючи (R)-5-форміл-2-(3'-((7-((3-гідроксипіролідин-1-іл)метил)-2-метилпіrido[3,2-d]піримідин-4-іл)аміно)-2,2'-диметил-[1,1'-біфеніл]-3-іл)бензо[d]оксазол-7-карбонітрил. Реакційну суміш випаровували і залишок розбавляли MeOH, а потім очищали препаративною ВЕРХ (pH=2, ацетонітрил/вода + TFA) з отриманням бажаного продукту у вигляді солі TFA. РХ-МС розраховано для $C_{42}H_{43}N_8O_4$ (M+H)⁺: m/z=723,3; знайдено 723,3.

Приклад 9

(R)-1-((7-ціано-2-(3'-(7-(((S)-1-гідроксипропан-2-іламіно)метил)-2-метилпіrido[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)бензо[d]оксазол-5-іл)метил)піролідин-3-карбонова кислота

15

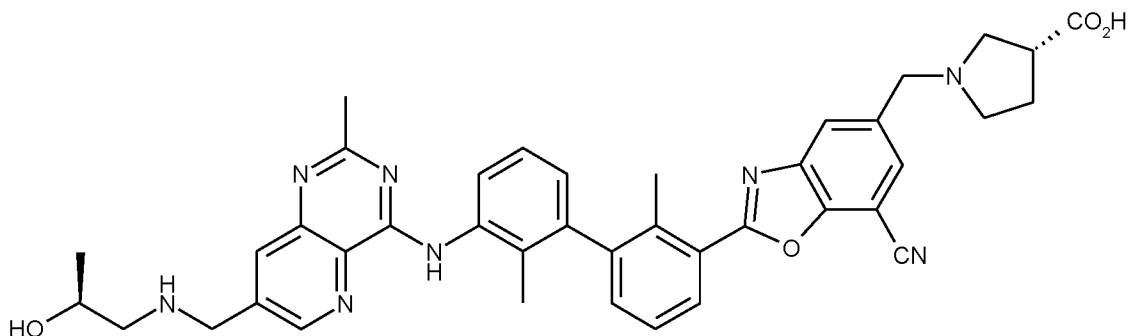


Цю сполуку отримували з використанням процедур, аналогічних описаним для Прикладу 6 з (S)-5-форміл-2-(3'-(7-((1-гідроксипропан-2-іламіно)метил)-2-метилпіrido[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)бензо[d]оксазол-7-карбонітрилом (Приклад 4, Етап 2), замінюючи (R)-5-форміл-2-(3'-((7-((3-гідроксипіролідин-1-іл)метил)-2-метилпіrido[3,2-d]піримідин-4-іл)аміно)-2,2'-диметил[1,1'-біфеніл]-3-іл)бензо[d]оксазол-7-карбонітрил. Реакційну суміш випаровували і залишок розбавляли MeOH, а потім очищали препаративною ВЕРХ (pH=2, ацетонітрил/вода + TFA) з отриманням бажаного продукту у вигляді солі TFA. РХ-МС розраховано для $C_{40}H_{41}N_8O_4$ (M+H)⁺: m/z=697,3; знайдено 697,3.

25

Приклад 10

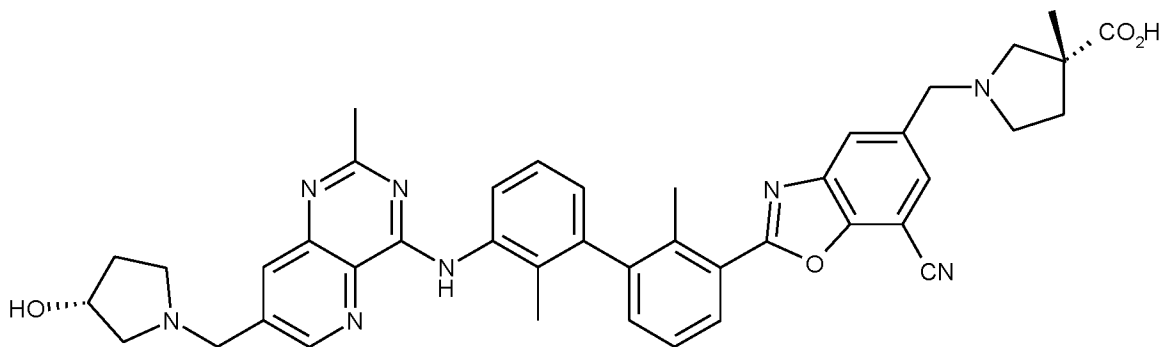
(R)-1-((7-ціано-2-(3'-(7-(((S)-2-гідроксипропіламіно)метил)-2-метилпіrido[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)бензо[d]оксазол-5-іл)метил)піролідин-3-карбонова кислота



Цю сполуку отримували з використанням процедур, аналогічних описаним для Прикладу 6 з
 5 (S)-5-форміл-2-(3'-(7-((2-гідроксипропіламіно)метил)-2-метилпіридо[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-
 2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)бензо[d]оксазол-7-карбонітрилом (Приклад 5, Етап 2), замінюючи (R)-
 5-форміл-2-(3'-((7-((3-гідроксипіролідин-1-іл)метил)-2-метилпіридо[3,2-d]піримідин-4-іл)аміно)-
 2,2'-диметил[1,1'-біфеніл]-3-іл)бензо[d]оксазол-7-карбонітрил. Реакційну суміш випарувували і
 залишок розбавляли MeOH, а потім очищали препаративною ВЕРХ (pH=2, ацетонітрил/вода +
 10 TFA) з отриманням бажаного продукту у вигляді солі TFA. РХ-МС розраховано для C₄₀H₄₁N₈O₄
 (M+H)⁺: m/z=697,3; знайдено 697,3.

Приклад 11

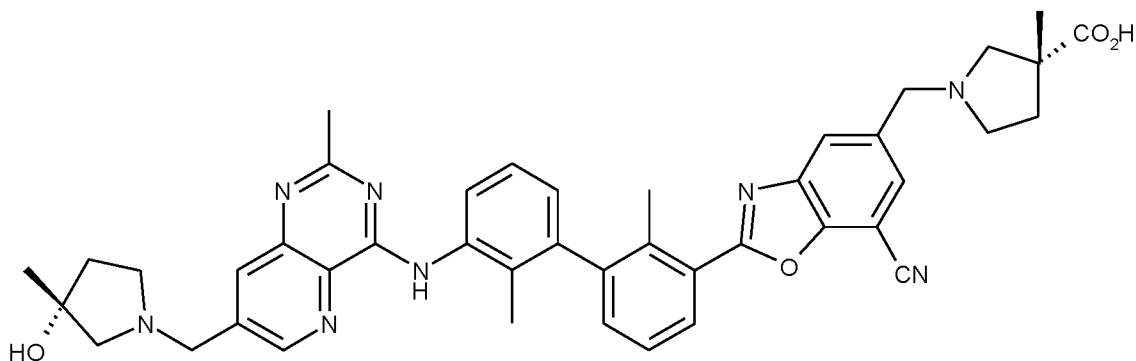
(R)-1-((7-ціано-2-(3'-(7-(((R)-3-гідроксипіролідин-1-іл)метил)-2-метилпіридо[3,2-d]піримідин-4-
 іламіно)-2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)бензо[d]оксазол-5-іл)метил)-3-метилпіролідин-3-карбонова
 15 кислота



Суміш (R)-5-форміл-2-(3'-((7-((3-гідроксипіролідин-1-іл)метил)-2-метилпіридо[3,2-d]піримідин-
 4-іл)аміно)-2,2'-диметил[1,1'-біфеніл]-3-іл)бензо[d]оксазол-7-карбонітрил (Приклад 1, Етап 12: 16
 20 мг, 0,026 ммоль), (R)-3-метилпіролідин-3-карбоної кислоти (6,8 мг, 0,052 ммоль) і
 триетиламіну (7,3 мкл, 0,052 ммоль) в ДХМ (500 мкл) перемішували при кімнатній температурі
 протягом 2 год. Додавали триацетоксиборгідрид натрію (16,7 мг, 0,079 ммоль). Суміш додатково
 перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакційну суміш розбавляли MeOH,
 25 потім очищали препаративною ВЕРХ (pH=2, ацетонітрил/вода + TFA) з отриманням бажаного
 продукту у вигляді солі TFA. РХ-МС розраховано для C₄₂H₄₃N₈O₄ (M+H)⁺: m/z=723,3; знайдено
 723,3. ¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 9,87 (с, 1H), 8,77 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,15 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,10
 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,90 – 7,81 (м, 2H), 7,55 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,44 (д, J=6,9 Гц, 1H), 7,36 (т, J=7,8
 Гц, 1H), 7,06 (д, J=7,3 Гц, 1H), 4,21 (дт, J=6,3, 3,6 Гц, 1H), 3,87 – 3,80 (м, 1H), 3,79 – 3,72 (м, 2H),
 30 3,72 – 3,66 (м, 1H), 2,92 (д, J=9,1 Гц, 1H), 2,71 (дд, J=9,6, 6,1 Гц, 1H), 2,65 (к, J=8,0 Гц, 1H), 2,62 –
 2,54 (м, 2H), 2,48 – 2,46 (м, 6H), 2,46 – 2,43 (м, 1H), 2,38 (дд, J=9,6, 3,5 Гц, 1H), 2,33 – 2,26 (м,
 2H), 2,05 – 1,99 (м, 1H), 1,98 (с, 3H), 1,60 – 1,50 (м, 2H), 1,24 (с, 3H).

Приклад 12

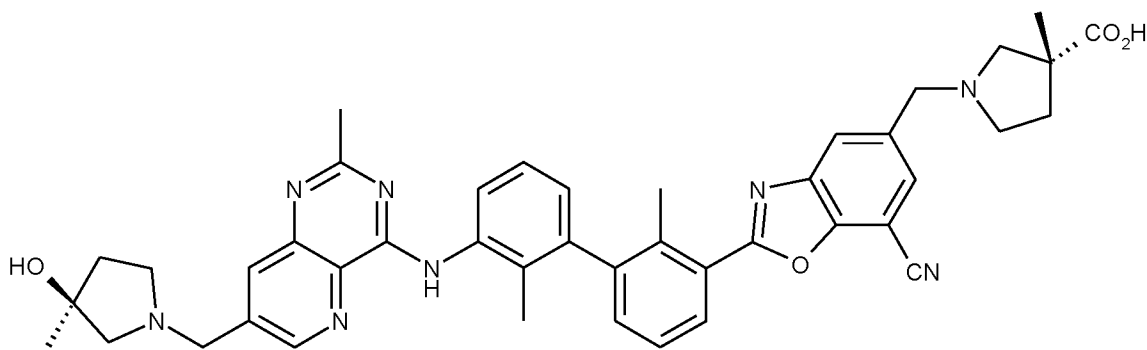
(R)-1-((7-ціано-2-(3'-(7-(((R)-3-гідрокси-3-метилпіролідин-1-іл)метил)-2-метилпіридо[3,2-
 35 d]піримідин-4-іламіно)-2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)бензо[d]оксазол-5-іл)метил)-3-метилпіролідин-3-
 карбонова кислота



Цю сполуку отримували з використанням процедур, аналогічних описаним для Прикладу 11 з (R)-5-форміл-2-(3'-(7-((3-гідрокси-3-метилпіролідін-1-іл)метил)-2-метилпіrido[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)бензо[d]оксазол-7-карбонітрилом (Приклад 2, Етап 2), замінюючи (R)-5-форміл-2-(3'-(7-((3-гідроксипіролідін-1-іл)метил)-2-метилпіrido[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-2,2'-диметил[1,1'-біфеніл]-3-іл)бензо[d]оксазол-7-карбонітрил. Реакційну суміш випаровували і залишок розбавляли MeOH, а потім очищали препаративною ВЕРХ (pH=2, ацетонітрил/вода + TFA) з отриманням бажаного продукту у вигляді солі TFA. РХ-МС розраховано для $C_{43}H_{45}N_8O_4$ (M+H)⁺: m/z=737,4; знайдено 737,4.

Приклад 13

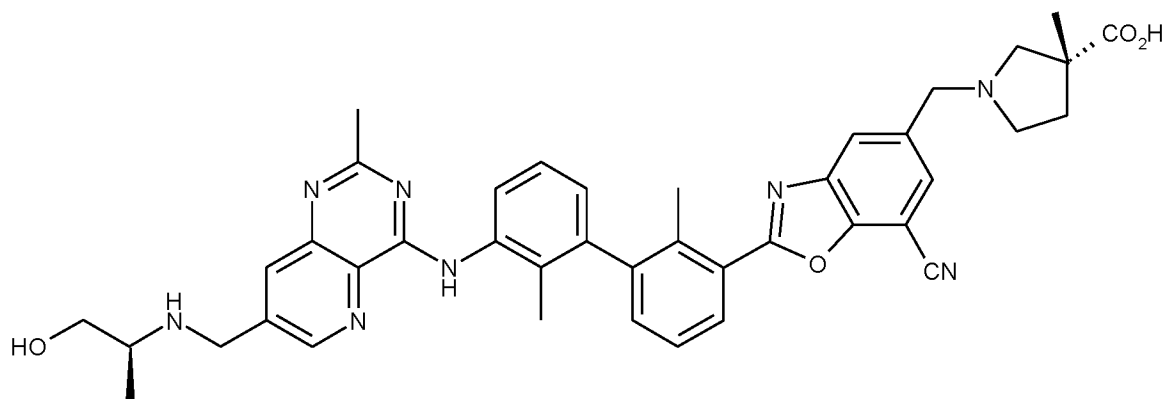
(R)-1-((7-ціано-2-(3'-(7-(((S)-3-гідрокси-3-метилпіролідін-1-іл)метил)-2-метилпіrido[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)бензо[d]оксазол-5-іл)метил)-3-метилпіролідін-3-карбонова кислота



Цю сполуку отримували з використанням процедур, аналогічних описаним для Прикладу 11 з (S)-5-форміл-2-(3'-(7-((3-гідрокси-3-метилпіролідін-1-іл)метил)-2-метилпіrido[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)бензо[d]оксазол-7-карбонітрилом (Приклад 3, Етап 2), замінюючи (R)-5-форміл-2-(3'-(7-((3-гідроксипіролідін-1-іл)метил)-2-метилпіrido[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-2,2'-диметил-[1,1'-біфеніл]-3-іл)бензо[d]оксазол-7-карбонітрил. Реакційну суміш випаровували і залишок розбавляли MeOH, а потім очищали препаративною ВЕРХ (pH=2, ацетонітрил/вода + TFA) з отриманням бажаного продукту у вигляді солі TFA. РХ-МС розраховано для $C_{43}H_{45}N_8O_4$ (M+H)⁺: m/z=737,4; знайдено 737,4.

Приклад 14

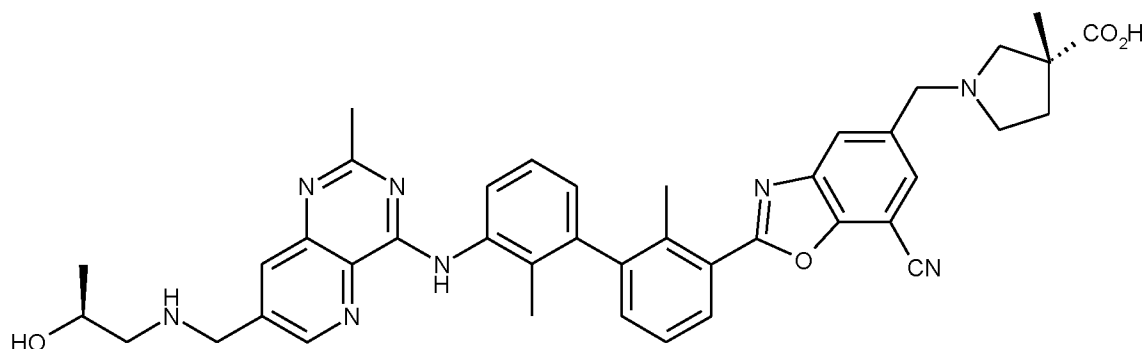
(R)-1-((7-ціано-2-(3'-(7-(((S)-1-гідроксипропан-2-іламіно)метил)-2-метилпіrido[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)бензо[d]оксазол-5-іл)метил)-3-метилпіролідін-3-карбонова кислота



5 Цю сполуку отримували з використанням процедур, аналогічних описаним для Прикладу 11
 з (S)-5-форміл-2-(3'-(7-((1-гідроксипропан-2-іламіно)метил)-2-метилпіридо[3,2-d]піримідин-4-
 іламіно)-2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)бензо[d]оксазол-7-карбонітрилом (Приклад 4, Етап 2),
 замінюючи (R)-5-форміл-2-(3'-(7-((3-гідроксипіролідин-1-іл)метил)-2-метилпіридо[3,2-
 d]піримідин-4-іл)аміно)-2,2'-диметил[1,1'-біфеніл]-3-іл)бензо[d]оксазол-7-карбонітрил. Реакційну
 суміш випаровували і залишок розбавляли MeOH, а потім очищали препаративною ВЕРХ
 10 (рН=2, ацетонітрил/вода + TFA) з отриманням бажаного продукту у вигляді солі TFA. РХ-МС
 розраховано для C₄₁H₄₃N₈O₄ (M+H)⁺: m/z=711,3; знайдено 711,3.

Приклад 15

15 (R)-1-((7-ціано-2-(3'-(7-(((S)-2-гідроксипропіламіно)метил)-2-метилпіридо[3,2-d]піримідин-4-
 іламіно)-2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)бензо[d]оксазол-5-іл)метил)-3-метилпіролідин-3-карбонова
 кислота



20 Цю сполуку отримували з використанням процедур, аналогічних описаним для Прикладу 11
 з (S)-5-форміл-2-(3'-(7-((2-гідроксипропіламіно)метил)-2-метилпіридо[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-
 2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)бензо[d]оксазол-7-карбонітрилом (Приклад 5, Етап 2), замінюючи (R)-
 5-форміл-2-(3'-(7-((3-гідроксипіролідин-1-іл)метил)-2-метилпіридо[3,2-d]піримідин-4-іл)аміно)-
 2,2'-диметил[1,1'-біфеніл]-3-іл)бензо[d]оксазол-7-карбонітрил. Реакційну суміш випаровували і
 залишок розбавляли MeOH, а потім очищали препаративною ВЕРХ (рН=2, ацетонітрил/вода +
 25 TFA) з отриманням бажаного продукту у вигляді солі TFA. РХ-МС розраховано для C₄₁H₄₃N₈O₄
 (M+H)⁺: m/z=711,3; знайдено 711,3.

Приклад 16

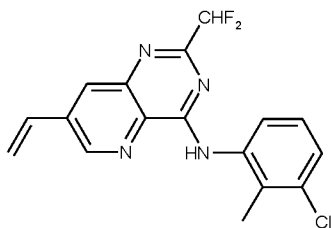
30 (R)-1-((7-ціано-2-(3'-(2-(дифторметил)-7-((3-гідроксипіролідин-1-іл)метил)піридо[3,2-
 d]піримідин-4-іламіно)-2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)бензо[d]оксазол-5-іл)метил)піперидин-4-
 карбонова кислота

мкл, 4,08 ммоль) в ацетонітрилі (13,6 мл) додавали фосфорилхлорид (1,52 мл, 16,3 ммоль). Суміш перемішували при 75 °С протягом 2 годин. Потім реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску.

5 До розчину 3-хлор-2-метиланіліну (409 мг, 2,89 ммоль) і 7-бром-4-хлор-2-(дифторметил)піrido[3,2-d]піримідину (залишок вище) в 2-пропанолі (14,4 мл) додавали метансульфонову кислоту (188 мкл, 2,89 ммоль). Суміш перемішували при 80 °С протягом 2 годин. Потім реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Суміш обережно гасили водним розчином NaHCO_3 . Осад фільтрували, промивали водою і сушили на повітрі. Тверді речовини використовувалися безпосередньо на наступному етапі. РХ-МС розраховано для

10 $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{BrClF}_2\text{N}_4$ (M+H)⁺: m/z=399,0; знайдено 399,0.

Етап 4: N-(3-хлоро-2-метилфеніл)-2-(дифторметил)-7-вінілпіrido[3,2-d]піримідин-4-амін

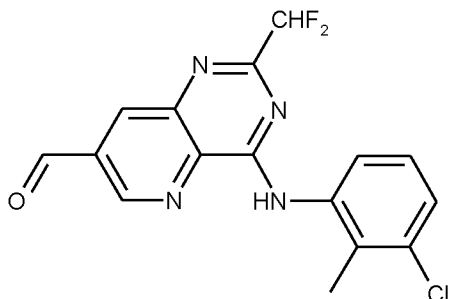


15 Суміш 7-бром-N-(3-хлор-2-метилфеніл)-2-(дифторметил)піrido[3,2-d]піримідин-4-аміну (841 мг, 2,10 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-вініл-1,3,2-діоксаборолану (537 мкл, 3,16 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (243 мг, 0,21 ммоль) і фосфату калію (1117 мг, 5,26 ммоль) в трет-бутанолі (7,0 мл) і воді (7,0 мл) продували N_2 і потім перемішували при 100 °С протягом 3 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Реакційну суміш розбавляли

20 водою і екстрагували ДХМ. Органічний шар сушили над MgSO_4 , фільтрували і концентрували з отриманням неочищеного залишку, який очищали флеш-хроматографією (0-30 % EtOAc/ДХМ). РХ-МС розраховано для $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ClF}_2\text{N}_4$ (M+H)⁺: m/z=347,1; знайдено 347,1.

Етап 5: 4-(3-хлоро-2-метилфеніламіно)-2-(дифторметил)піrido[3,2-d]піримідин-7-карбальдегід

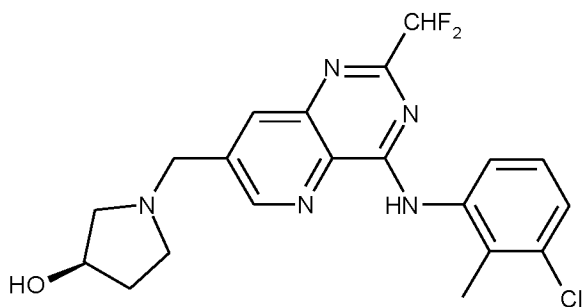
25



В ампулу завантажували N-(3-хлор-2-метилфеніл)-2-(дифторметил)-7-вінілпіrido[3,2-d]піримідин-4-амін (195 мг, 0,562 ммоль), ТГФ (4,5 мл), мішалку і воду (1,1 мл). До цього розчину додавали перйодат натрію (601 мг, 2,81 ммоль), а потім тетроксид осмію (4 % мас./мас. у воді, 221 мкл, 0,028 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1 год. реакцію гасили насиченим водним розчином тіосульфату натрію. Потім суміш екстрагували ДХМ, і об'єднані органічні шари промивали водою, розсоллом, сушили над MgSO_4 , фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищений залишок використовували безпосередньо на наступній

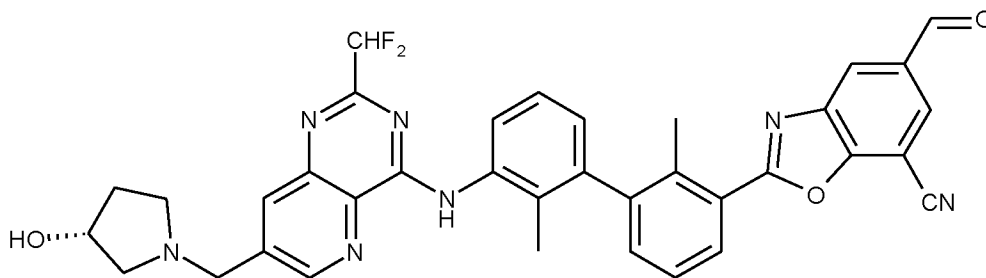
35 стадії без додаткового очищення. РХ-МС розраховано для $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClF}_2\text{N}_4\text{O}$ (M+H)⁺: m/z=349,1; знайдено 349,1.

Етап 6: (R)-1-((4-(3-хлоро-2-метилфеніламіно)-2-(дифторметил)піrido[3,2-d]піримідин-7-іл)метил)піролідин-3-ол



5 Суміш 4-((3-хлор-2-метилфеніл) аміно)-2-(дифторметил)піридо[3,2-d]піримідин-7-карбальдегіду (101 мг, 0,290 ммоль) і (R)-піролідин-3-олу (30,3 мг, 0,348 ммоль) в ДХМ (1931 мкл) перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Потім додавали триацетоксиборгідрид натрію (92 мг, 0,434 ммоль). Суміш додатково перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакцію гасили водним розчином NH₄OH та екстрагували ДХМ. Органічну фазу об'єднували і сушили над MgSO₄. Після фільтрації розчин ДХМ концентрували до залишку, який очищали флеш-хроматографією (0-12 % MeOH/ДХМ). РХ-МС розраховано для C₂₀H₂₁ClF₂N₅O (M+H)⁺: m/z=420,1; знайдено 420,2.

10 Етап 7: (R)-2-(3'-(2-(дифторметил)-7-((3-гідроксипіролідин-1-іл)метил)піридо[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)-5-формілбензо[d]оксазол-7-карбонітрил



15 Суміш (R)-1-((4-((3-хлоро-2-метилфеніл) аміно)-2-(дифторметил)піридо[3,2-d] піримідин-7-іл) метил) піролідин-3-олу (34,4 мг, 0,082 ммоль), 5-форміл-2-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)бензо[d]оксазол-7-карбонітрилу (Приклад 1, Етап 7: 35 мг, 0,090 ммоль), хлоро(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію(II) (6,5 мг, 8,2 мкмоль) і фосфату калію (43,5 мг, 0,205 ммоль) у воді (140 мкл) і 1,4-діоксані (690 мкл) була очищена N₂, а потім запечатана. Реакційну суміш перемішували при 20 100 °C протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Реакційну суміш розбавляли ДХМ і H₂O. Шари були розділені. Водний шар тричі екстрагували ДХМ. Органічний шар сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували з отриманням неочищеного залишку, який використовували безпосередньо на наступній стадії без додаткового очищення. РХ-МС розраховано для C₃₆H₃₀F₂N₇O₃ (M+H)⁺: m/z=646,2; знайдено 646,3.

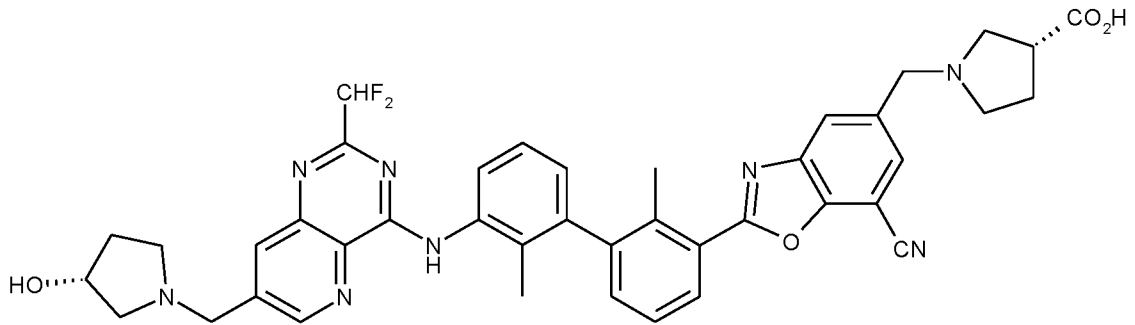
25 Етап 8: (R)-1-((7-ціано-2-(3'-(2-(дифторметил)-7-((3-гідроксипіролідин-1-іл)метил)піридо[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)бензо[d]оксазол-5-іл)метил)піперидин-4-карбонова кислота

30 Суміш (R)-2-(3'-((2 (дифторметил)-7-((3-гідроксипіролідин-1-іл)метил)піридо[3,2-d]піримідин-4-іл)аміно)-2,2'-диметил-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-5-формілбензо[d]оксазол-7-карбонітрилу (9,5 мг, 0,015 ммоль) і трет-бутил піперидин-4-карбоксилату (5,45 мг, 0,029 ммоль) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Потім додавали триацетоксиборгідрид натрію (9,36 мг, 0,044 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Потім до суміші 35 додавали трифтороцтову кислоту (300 мкл) і перемішували протягом 30 хвилин. Леткі речовини випарювали і залишок розбавляли MeOH, а потім очищали препаративною ВЕРХ (pH=2, ацетонітрил/вода + TFA) з отриманням бажаного продукту у вигляді солі TFA. РХ-МС розраховано для C₄₂H₄₁F₂N₈O₄ (M+H)⁺: m/z=759,3; знайдено 759,6. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ 10,63 (с, 1H), 9,13 (с, 1H), 8,52 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,39 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,19 (дд, J=7,9, 1,5 Гц, 1H), 8,11 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,64 (дд, J=8,1, 1,3 Гц, 1H), 7,59 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,49 (дд, J=7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,41 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,16 (дд, J=7,6, 1,3 Гц, 1H), 6,74 (т, J=54,5 Гц, 1H), 4,85-4,65 (м, 2H), 4,58-4,40 (м, 3H), 3,74-3,00 (м, 8H), 2,78-2,54 (м, 1H), 2,50 (с, 3H), 2,32-1,91 (м, 5H), 1,95 (с, 3H), 1,79-1,67 (м, 1H).

Приклад 17

(R)-1-((7-ціано-2-(3'-(2-(дифторметил)-7-(((R)-3-гідроксипіролідин-1-іл)метил)піридо[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)бензо[d]оксазол-5-іл)метил)піролідин-3-карбонова кислота

5



Цю сполуку отримували з використанням процедур, аналогічних описаним для Прикладу 6 з (R)-2-(3'-((2(дифторметил)-7-((3-гідроксипіролідин-1-іл)метил)піридо[3,2-d]піримідин-4-іл)аміно)-2,2'-диметил-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-5-формілбензо[d]оксазол-7-карбонітрилом (Приклад 16, Етап 7), замінюючи (R)-5-форміл-2-(3'-((7-(((3-гідроксипіролідин-1-іл)метил)-2-метилпіридо[3,2-d]піримідин-4-іл)аміно)-2,2'-диметил[1,1'-біфеніл]-3-іл)бензо[d]оксазол-7-карбонітрил. Реакційну суміш випаровували і залишок розбавляли MeOH, а потім очищали препаративною ВЕРХ (рН=2, ацетонітрил/вода + TFA) з отриманням бажаного продукту у вигляді солі TFA. РХ-МС розраховано для $C_{41}H_{39}F_2N_8O_4$ (M+H)⁺: m/z=745,3; знайдено 745,3.

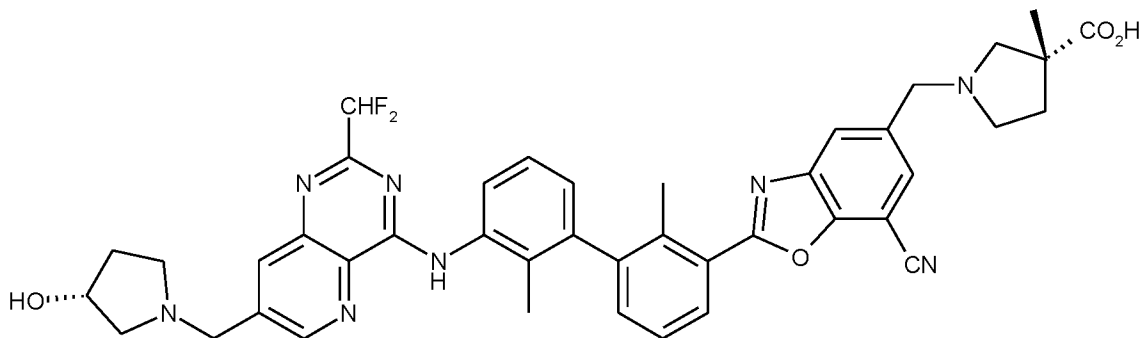
10

15

Приклад 18

(R)-1-((7-ціано-2-(3'-(2-(дифторметил)-7-(((R)-3-гідроксипіролідин-1-іл)метил)піридо[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)бензо[d]оксазол-5-іл)метил)-3-метилпіролідин-3-карбонова кислота

20



Цю сполуку отримували з використанням процедур, аналогічних описаним для Прикладу 11 з (R)-2-(3'-((2(дифторметил)-7-((3-гідроксипіролідин-1-іл)метил)піридо[3,2-d]піримідин-4-іл)аміно)-2,2'-диметил-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-5-формілбензо[d]оксазол-7-карбонітрилом (Приклад 16, Етап 7), замінюючи (R)-5-форміл-2-(3'-((7-(((3-гідроксипіролідин-1-іл)метил)-2-метилпіридо[3,2-d]піримідин-4-іл)аміно)-2,2'-диметил[1,1'-біфеніл]-3-іл)бензо[d]оксазол-7-карбонітрил. Реакційну суміш випаровували і залишок розбавляли MeOH, а потім очищали препаративною ВЕРХ (рН=2, ацетонітрил/вода + TFA) з отриманням бажаного продукту у вигляді солі TFA. РХ-МС розраховано для $C_{42}H_{41}F_2N_8O_4$ (M+H)⁺: m/z=759,3; знайдено 759,6.

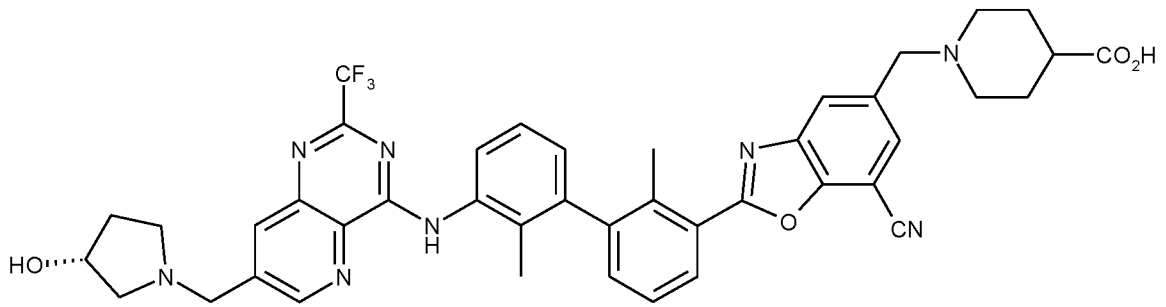
25

30

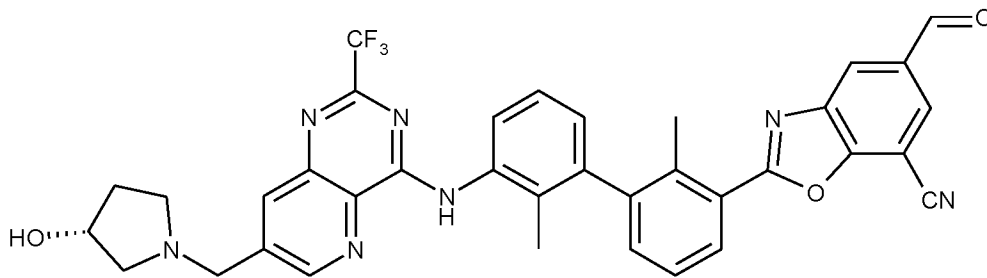
Приклад 19

(R)-1-((7-ціано-2-(3'-(7-((3-гідроксипіролідин-1-іл)метил)-2-(трифторметил)піридо[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)бензо[d]оксазол-5-іл)метил)піперидин-4-карбонова кислота

35



5
 Этап 1: (R)-5-форміл-2-(3'-(7-((3-гідроксипіролідин-1-іл)метил)-2-(трифторметил)піrido[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)бензо[d]оксазол-7-карбонітрил



10
 Цю сполуку отримували з використанням процедур, аналогічних методикам (Етап 1-7), описаним у Прикладі 16, з трифтороцтовим ангідридом замість 2,2-дифтороцтового ангідриду на Етапі 1. РХ-МС розраховано для $C_{36}H_{29}F_3N_7O_3$ (M+H)⁺: m/z=664,2; знайдено 664,2.

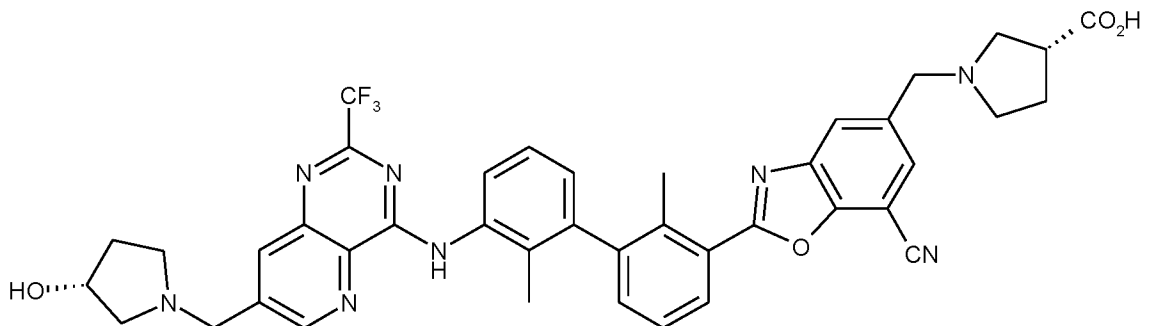
Етап 2: (R)-1-((7-ціано-2-(3'-(7-((3-гідроксипіролідин-1-іл)метил)-2-(трифторметил)піrido[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)бензо[d]оксазол-5-іл)метил)піперидин-4-карбонова кислота

15
 Цю сполуку отримували з використанням процедур, аналогічних описаним для Прикладу 1, Этап 13 з (R)-5-форміл-2-(3'-(7-((3-гідроксипіролідин-1-іл)метил)-2-(трифторметил)піrido[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)бензо[d]оксазол-7-карбонітрилом (Етап 1), замінюючи

20
 (R)-5-форміл-2-(3'-(7-((3-гідроксипіролідин-1-іл)метил)-2-метилпіrido[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)бензо[d]оксазол-7-карбонітрил. Реакційну суміш випаровували і залишок розбавляли MeOH, а потім очищали препаративною ВЕРХ (pH=2, ацетонітрил/вода + TFA) з отриманням бажаного продукту у вигляді солі TFA. РХ-МС розраховано для $C_{42}H_{40}F_3N_8O_4$ (M+H)⁺: m/z=777,3; знайдено 777,3.

Приклад 20

25
 (R)-1-((7-ціано-2-(3'-(7-(((R)-3-гідроксипіролідин-1-іл)метил)-2-(трифторметил)піrido[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)бензо[d]оксазол-5-іл)метил)піролідин-3-карбонова кислота



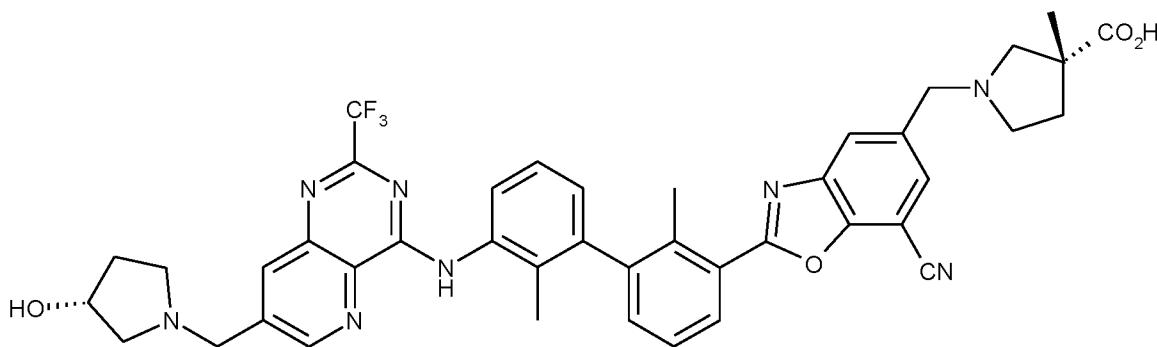
30
 Цю сполуку отримували з використанням процедур, аналогічних описаним для Прикладу 6 з (R)-5-форміл-2-(3'-(7-((3-гідроксипіролідин-1-іл)метил)-2-(трифторметил)піrido[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)бензо[d]оксазол-7-карбонітрилом (Приклад 19, Этап 1), замінюючи

(R)-5-форміл-2-(3'-(7-((3-гідроксипіролідин-1-іл)метил)-2-метилпіrido[3,2-

d]піримідин-4-іламіно)-2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)бензо[d]оксазол-7-карбонітрил. Реакційну суміш випаровували і залишок розбавляли MeOH, а потім очищали препаративною ВЕРХ (pH=2, ацетонітрил/вода + TFA) з отриманням бажаного продукту у вигляді солі TFA. РХ-МС розраховано для $C_{41}H_{38}F_3N_8O_4$ (M+H)⁺: m/z=763,3; знайдено 763,3.

5 Приклад 21

(R)-1-((7-ціано-2-(3'-(7-(((R)-3-гідроксипіролідин-1-іл) метил)-2-(трифторметил)піrido[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)бензо[d]оксазол-5-іл)метил)-3-метилпіролідин-3-карбонова кислота



10

Цю сполуку отримували з використанням процедур, аналогічних описаним для Прикладу 11 з (R)-5-форміл-2-(3'-(7-(((3-гідроксипіролідин-1-іл)метил)-2-(трифторметил)піrido[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)бензо[d]оксазол-7-карбонітрилом (Приклад 19, Етап 1), замінюючи (R)-5-форміл-2-(3'-(7-(((3-гідроксипіролідин-1-іл)метил)-2-метилпіrido[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)бензо[d]оксазол-7-карбонітрил. Реакційну суміш випаровували і залишок розбавляли MeOH, а потім очищали препаративною ВЕРХ (pH=2, ацетонітрил/вода + TFA) з отриманням бажаного продукту у вигляді солі TFA. РХ-МС розраховано для $C_{42}H_{40}F_3N_8O_4$ (M+H)⁺: m/z=777,3; знайдено 777,3.

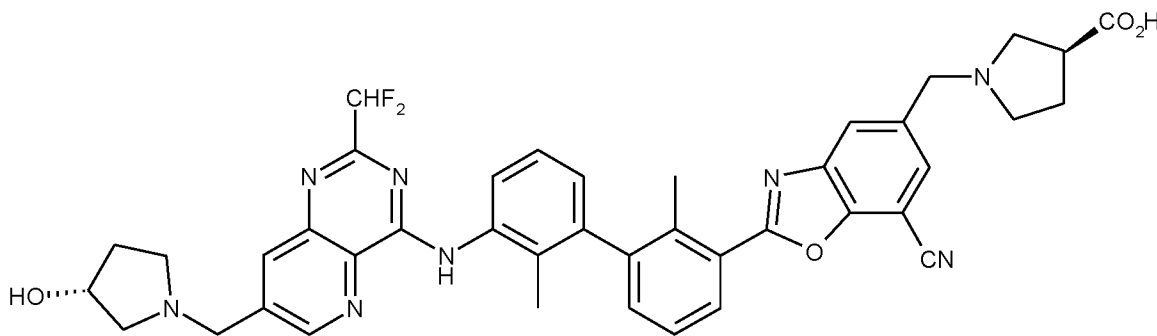
15

20

Приклад 22

(S)-1-((7-ціано-2-(3'-(2-(дифторметил)-7-(((R)-3-гідроксипіролідин-1-іл)метил)піrido[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)бензо[d]оксазол-5-іл)метил)піролідин-3-карбонова кислота

25



30

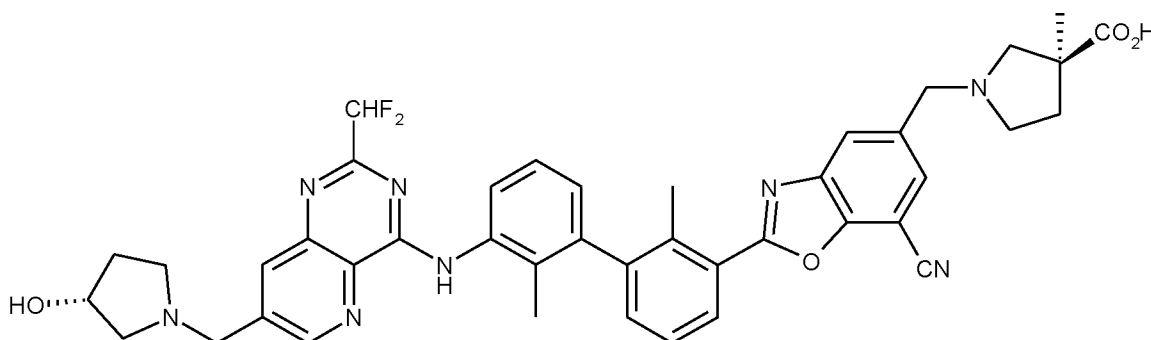
35

Цю сполуку отримували з використанням процедур, аналогічних описаним для Прикладу 6 з (S)-піролідин-3-карбоною кислотою, замінюючи (R)-піролідин-3-карбонову кислоту, і (R)-2-(3'-((2-(дифторметил)-7-(((3-гідроксипіролідин-1-іл)метил)піrido[3,2-d]піримідин-4-іл)аміно)-2,2'-диметил[1,1'-біфеніл]-3-іл)-5-формілбензо[d]оксазол-7-карбонітрилом (Приклад 16, Етап 7), замінюючи (R)-5-форміл-2-(3'-((7-(((3-гідроксипіролідин-1-іл)метил)-2-метилпіrido[3,2-d]піримідин-4-іл)аміно)-2,2'-диметил[1,1'-біфеніл]-3-іл)бензо[d]оксазол-7-карбонітрил. Реакційну суміш випаровували і залишок розбавляли MeOH, а потім очищали препаративною ВЕРХ (pH=2, ацетонітрил/вода + TFA) з отриманням бажаного продукту у вигляді солі TFA. РХ-МС розраховано для $C_{41}H_{39}F_2N_8O_4$ (M+H)⁺: m/z=745,3; знайдено 745,3.

Приклад 23

(S)-1-((7-ціано-2-(3'-(2-(дифторметил)-7-(((R)-3-гідроксипіролідин-1-іл)метил)піrido[3,2-

d]піримідин-4-іламіно)-2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)бензо[d]оксазол-5-іл)метил)-3-метилпіролідин-3-карбонова кислота



5

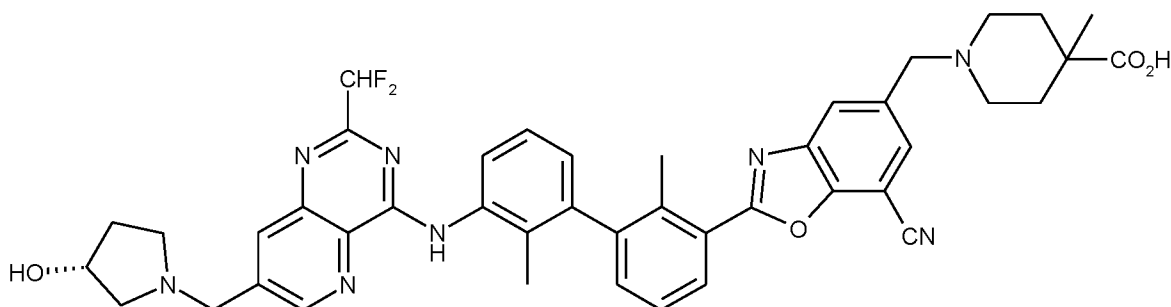
Цю сполуку отримували з використанням процедур, аналогічних описаним для Прикладу 6 з (S)-3-метилпіролідин-3-карбоною кислотою, замінюючи (R)-піролідин-3-карбоною кислотою і (R)-2-(3'-((2-(дифторметил)-7-((3-гідроксипіролідин-1-іл)метил)піридо[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-2,2'-диметил-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-5-формілбензо[d]оксазол-7-карбонітрилом (Приклад 16, Етап 7), замінюючи (R)-5-форміл-2-(3'-((7-((3-гідроксипіролідин-1-іл)метил)-2-метилпіридо[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-2,2'-диметил[1,1'-біфеніл]-3-іл)бензо[d]оксазол-7-карбонітрил. Реакційну суміш випаровували і залишок розбавляли MeOH, а потім очищали препаративною ВЕРХ (рН=2, ацетонітрил/вода + TFA) з отриманням бажаного продукту у вигляді солі TFA. РХ-МС розраховано для $C_{42}H_{41}F_2N_8O_4$ (M+H)⁺: m/z=759,3; знайдено 759,3.

10

15

Приклад 24

(R)-1-((7-ціано-2-(3'-((2-(дифторметил)-7-((3-гідроксипіролідин-1-іл)метил)піридо[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)бензо[d]оксазол-5-іл)метил)-4-метилпіперидин-4-карбонова кислота



20

Цю сполуку отримували з використанням процедур, аналогічних описаним у Прикладі 16, з трет-бутил-4-метилпіперидин-4-карбоксілатом, замінюючи трет-бутилпіперидин-4-карбоксілат на Етапі 8. Реакційну суміш випаровували і залишок розбавляли MeOH, а потім очищали препаративною ВЕРХ (рН=2, ацетонітрил/вода + TFA) з отриманням бажаного продукту у вигляді солі TFA. РХ-МС розраховано для $C_{43}H_{43}F_2N_8O_4$ (M+H)⁺: m/z=773,3; знайдено 773,3.

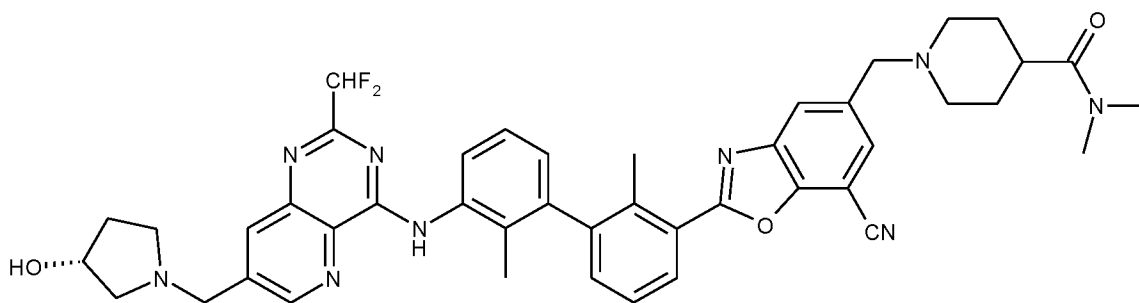
25

Приклад 25

(R)-1-((7-ціано-2-(3'-((2-(дифторметил)-7-((3-гідроксипіролідин-1-іл)метил)піридо[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)бензо[d]оксазол-5-іл)метил)-N,N-диметилпіперидин-4-карбоксамід

30

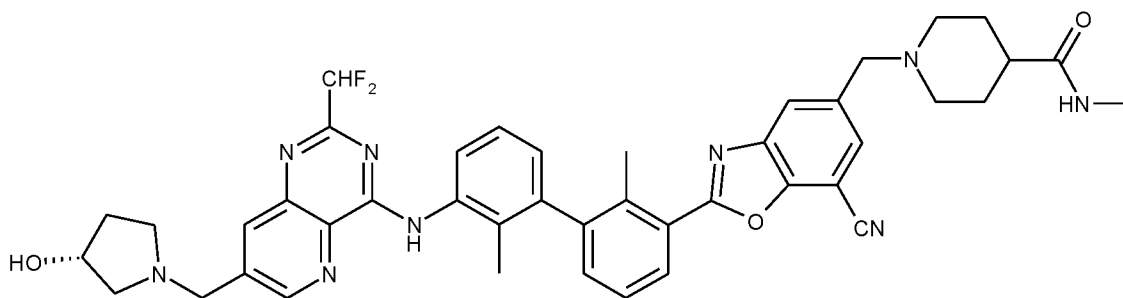
N-



До розчину (R)-1-((7-ціано-2-(3'-(2-(дифторметил)-7-((3-гідроксипіролідин-1-іл)метил)піридо[3,2-d]піримідин-4-іл)аміно)-2,2'-диметил[1,1'-біфеніл]-3-іл)бензо[d]оксазол-5-іл)метил)піперидин-4-карбонової кислоти (Приклад 16: 7,0 мг, 9,22 мкмоль), диметиламіну (2,0 М в метанолі, 0,014 мл) і N, N-диізопропілетиламіну (5 мкл, 0,028 ммоль) в ДМФ (0,3 мл) додавали НАТУ (7,0 мг, 0,018 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 2 год. реакційну суміш розбавляли MeOH і потім очищали препаративною ВЕРХ (pH=2, ацетонітрил/вода + TFA) з отриманням бажаного продукту у вигляді солі TFA. РХ-МС розраховано для $C_{44}H_{46}F_2N_9O_3$ (M+H)⁺: m/z=786,4; знайдено 786,4.

Приклад 26

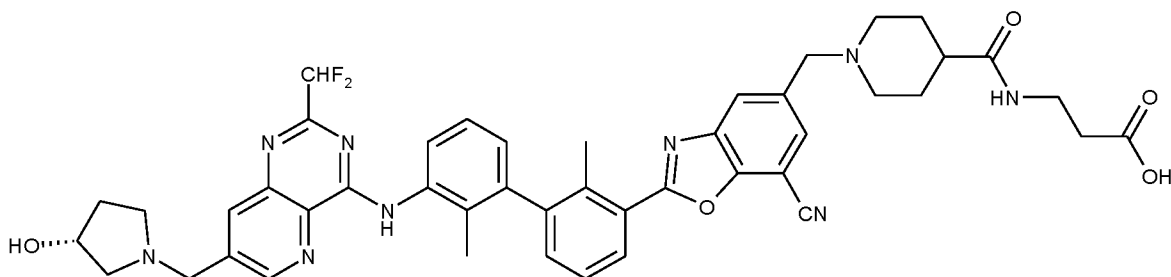
(R)-1-((7-ціано-2-(3'-(2-(дифторметил)-7-((3-гідроксипіролідин-1-іл)метил)піридо[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)бензо[d]оксазол-5-іл)метил)-N-метилпіперидин-4-карбоксамід



Цю сполуку отримували з використанням процедур, аналогічних описаним у Прикладі 25, із заміною розчину диметиламіну розчином метиламіну. Реакційну суміш розбавляли MeOH і потім очищали препаративною ВЕРХ (pH=2, ацетонітрил/вода + TFA) з отриманням бажаного продукту у вигляді солі TFA. РХ-МС розраховано для $C_{43}H_{44}F_2N_9O_3$ (M+H)⁺: m/z=772,4; знайдено 772,3.

Приклад 27

(R)-3-(1-((7-ціано-2-(3'-(2-(дифторметил)-7-((3-гідроксипіролідин-1-іл)метил)піридо[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)бензо[d]оксазол-5-іл)метил)піперидин-4-карбоксамід)пропанова кислота



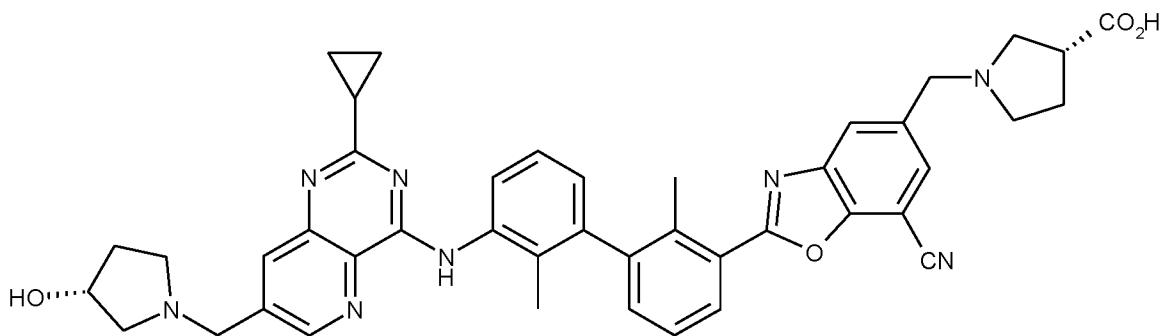
30

Цю сполуку отримували з використанням процедур, аналогічних описаним у Прикладі 25, з трет-бутил-3-амінопропаноатом, замінюючи розчин диметиламіну. Після утворення амідного зв'язку реакційну суміш обробляли трифтороцтовою кислотою (0,5 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Потім реакційну суміш концентрували, повторно

розчиняли в MeOH і потім очищали препаративною ВЕРХ (pH=2, ацетонітрил/вода + TFA) з отриманням бажаного продукту у вигляді солі TFA. РХ-МС розраховано для $C_{45}H_{46}F_2N_9O_5$ $(M+H)^+$: $m/z=830,4$; знайдено 830,3.

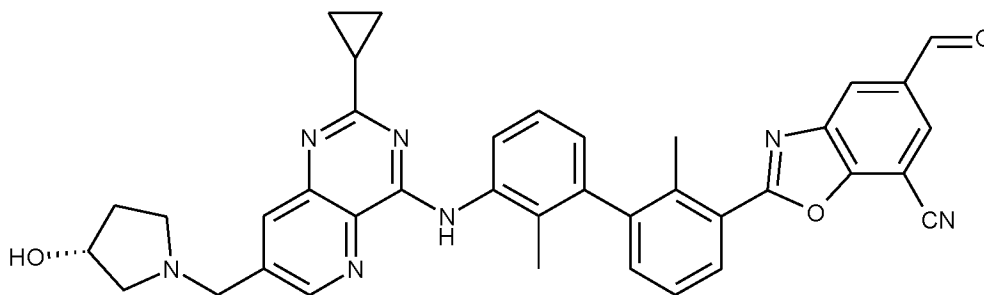
Приклад 28

- 5 (R)-1-((7-ціано-2-(3'-(2-циклопропіл-7-(((R)-3-гідроксипіролідин-1-іл)метил)піридо[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)бензо[d]оксазол-5-іл)метил)піролідин-3-карбонова кислота



10

Етап 1: (R)-2-(3'-(2-циклопропіл-7-(((R)-3-гідроксипіролідин-1-іл)метил)піридо[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)-5-формілбензо[d]оксазол-7-карбонітрил



15

Цю сполуку отримували з використанням процедур (Етап 1-7), аналогічних описаним у Прикладі 16, з ангідридом циклопропанкарбонової кислоти замість ангідриду 2,2-дифтороцтової кислоти на Етапі 1. РХ-МС розраховано для $C_{38}H_{34}N_7O_3$ $(M+H)^+$: $m/z=636,3$; знайдено 636,4.

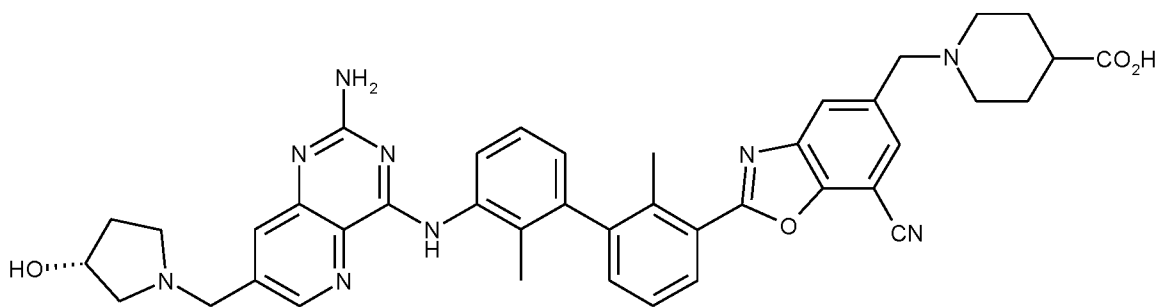
- 20 Етап 2: (R)-1-((7-ціано-2-(3'-(2-циклопропіл-7-(((R)-3-гідроксипіролідин-1-іл)метил)піридо[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)бензо[d]оксазол-5-іл)метил)піролідин-3-карбонова кислота

- 25 Цю сполуку отримували з використанням процедур, аналогічних описаним для Прикладу 6 з (R)-2-(3'-(2-циклопропіл-7-(((R)-3-гідроксипіролідин-1-іл)метил)піридо[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)-5-формілбензо[d]оксазол-7-карбонітрилом (Етап 1), замінюючи (R)-5-форміл-2-(3'-(7-(((R)-3-гідроксипіролідин-1-іл)метил)-2-метилпіридо[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)бензо[d]оксазол-7-карбонітрил. Реакційну суміш випаровували і залишок розбавляли MeOH, а потім очищали препаративною ВЕРХ (pH=2, ацетонітрил/вода + TFA) з отриманням бажаного продукту у вигляді солі TFA. РХ-МС розраховано для $C_{43}H_{43}N_8O_4$ $(M+H)^+$: $m/z=735,3$; знайдено 735,3.

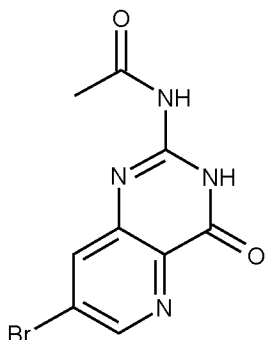
30

Приклад 29

(R)-1-((2-(3'-(2-аміно-7-(((R)-3-гідроксипіролідин-1-іл)метил)піридо[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)-7-ціанобензо[d]оксазол-5-іл)метил)піперидин-4-карбонова кислота



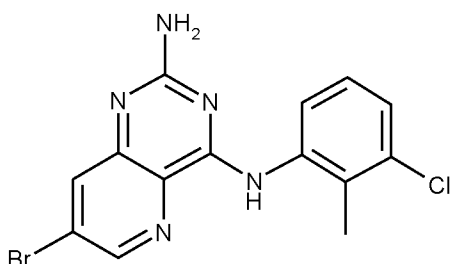
Етап 1: N-(7-бром-4-оксо-3,4-дигідропіридо[3,2-d]піримідин-2-іл)ацетамід



5

Суміш 3-аміно-5-бромпіколінамід (1,88 г, 8,70 ммоль) і гідрохлориду карбамімідхлориду (1,30 г, 11,31 ммоль) в сульфолані (5,44 мл) і диметилсульфоні (5,44 мл) перемішували в закритому флаконі при 165 °С протягом 5 год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш обережно розбавляли водою з утворенням суспензії. Осад збирали фільтруванням та промивали водою. Тверду речовину сушили на повітрі й використовували безпосередньо без додаткового очищення. Суміш зазначеної вище твердої речовини (685 мг, 2,84 ммоль) і оцтового ангідриду (13,4 мл) перемішували при 115 °С протягом 8 годин. Після охолодження до кімнатної температури суміш розбавляли ДХМ і промивали водою. Органічний шар сушили над $MgSO_4$, фільтрували і концентрували з отриманням неочищеного матеріалу, який використовували безпосередньо на наступній стадії. РХ-МС розраховано для $C_9H_8BrN_4O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=283,0$; знайдено 283,0.

Етап 2: 7-бром-N⁴-(3-хлор-2-метилфеніл)піридо[3,2-d]піримідин-2,4-діамін

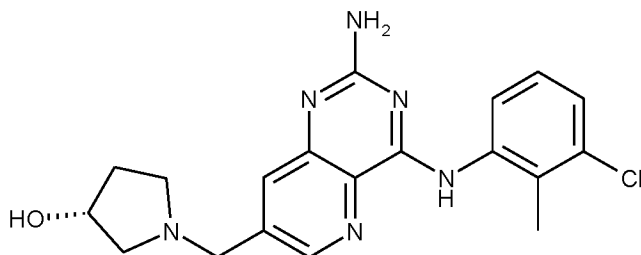


20

До суміші N-(7-бром-4-оксо-3,4-дигідропіридо[3,2-d]піримідин-2-іл)ацетаміду (201 мг, 0,710 ммоль), хлориду бензилтріетиламонію (323 мг, 1,420 ммоль) і N, N-діетиланіліну (169 мкл, 1,065 ммоль) в ацетонітрилі (3,5 мл) додавали $POCl_3$ (397 мкл, 4,26 ммоль). Суміш перемішували при 75 °С протягом 2 годин. Потім реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску.

До розчину 3-хлор-2-метиланіліну (100 мг, 0,710 ммоль) і N-(7-бром-4-хлорпіридо[3,2-d]піримідин-2-іл)ацетаміду (залишок вище) в 2-пропанолі (3549 мкл) додавали метансульфоновою кислоту (46,1 мкл, 0,710 ммоль). Суміш перемішували при 80 °С протягом 2 годин. Потім реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Суміш обережно гасили водним розчином $NaHCO_3$. Осад фільтрували, промивали водою і сушили на повітрі. Тверді речовини використовувалися безпосередньо на наступному етапі. РХ-МС розраховано для $C_{14}H_{12}BrClN_5$ ($M+H$)⁺: $m/z=364,0$; знайдено 364,0.

Етап 3: (R)-1-((2-аміно-4-(3-хлоро-2-метилфеніламіно)піридо[3,2-d]піримідин-7-іл)метил)піролідин-3-ол

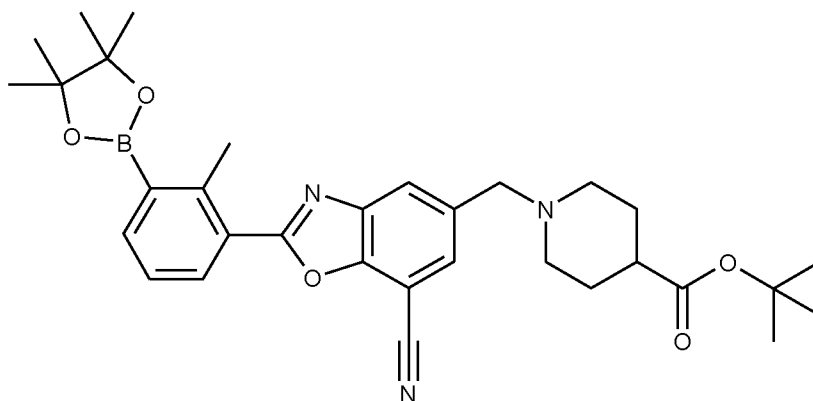


5

Цю сполуку було отримано з використанням аналогічних процедур (Етап 4-6), описаних для Прикладу 16 з 7-бромо-N⁴-(3-хлоро-2-метилфеніл)піридо[3,2-d]піримідин-2,4-діаміном, замінюючи 7-бромо-N-(3-хлоро-2-метилфеніл)-2-(дифторметил)піридо[3,2-d]піримідин-4-амін на Етапі 4. РХ-МС розраховано для C₁₉H₂₂ClN₆O (M+H)⁺: m/z=385,2; знайдено 385,2.

10

Етап 4: трет-бутил 1-((7-ціано-2-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)бензо[d]оксазол-5-іл)метил)піперидин-4-карбоксилат



15

Суміш 5-форміл-2-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)бензо[d]оксазол-7-карбонітрилу (Приклад 1, Етап 7: 684 мг, 1,76 ммоль) і трет-бутилпіперидин-4-карбоксилату (392 мг, 2,11 ммоль) в ДХМ (7,0 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Потім додавали триацетоксидборгідрид натрію (560 мг, 2,64 ммоль). Суміш додатково перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакцію гасили водним розчином NH₄OH та екстрагували ДХМ. Органічну фазу об'єднували і сушили над MgSO₄. Після фільтрації розчин ДХМ концентрували до залишку, який очищали флеш-хроматографією (0-20 % EtOAc/гексани). РХ-МС розраховано для C₃₂H₄₁BN₃O₅ (M+H)⁺: m/z=558,3; знайдено 558,3.

20

25

Етап 5: (R)-1-((2-(3'-(2-аміно-7-((3-гідроксипіролідин-1-іл)метил)піридо[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)-7-ціанобензо[d]оксазол-5-іл)метил)піперидин-4-карбонова кислота

30

Суміш (R)-1-((2-аміно-4-((3-хлор-2-метилфеніл)аміно)піридо[3,2-d]піримідин-7-іл)метил)піролідин-3-олу (33,9 мг, 0,088 ммоль), трет-бутил 1-((7-ціано-2-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)бензо[d]оксазол-5-іл)метил)піперидин-4-карбоксилату (54 мг, 0,097 ммоль), хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію(II) (6,9 мг, 8,8 мкмоль) і фосфату калію (46,7 мг, 0,22 ммоль) у воді (150 мкл) і 1,4-діоксані (750 мкл) продували N₂ і потім перемішували при 100° С протягом 3 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Реакційну суміш розбавляли ДХМ і H₂O. Шари були розділені. Водний шар тричі екстрагували ДХМ. Органічний шар об'єднували, сушили над MgSO₄, фільтрували й концентрували, отримуючи неочищений залишок. Залишок розчиняли в ДХМ (1 мл) і обробляли трифтороцтовою кислотою (1,0 мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 30 хв реакційну суміш упарювали і залишок розбавляли MeOH, а потім очищали препаративною ВЕРХ (pH=2, ацетонітрил/вода + TFA) з отриманням бажаного продукту у вигляді солі TFA. РХ-МС розраховано для C₄₁H₄₂N₉O₄ (M+H)⁺: m/z=724,3; знайдено 724,4.

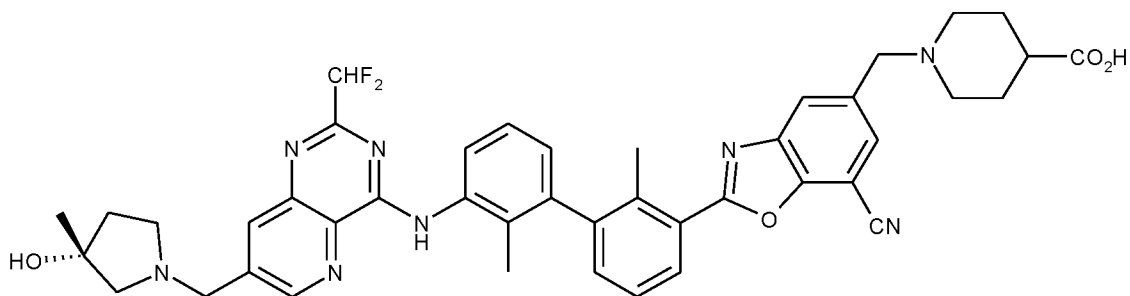
35

40

Приклад 30

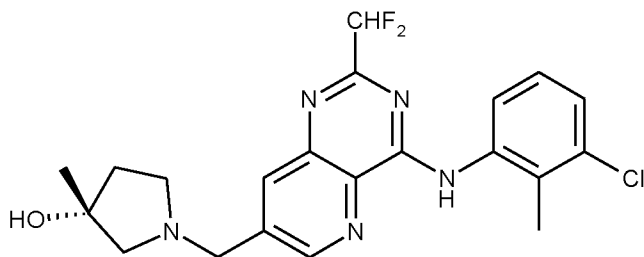
(R)-1-((7-ціано-2-(3'-(2-(дифторметил)-7-((3-гідрокси-3-метилпіролідин-1-іл)метил)піrido[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)бензо[d]оксазол-5-іл)метил)піперидин-4-карбонова кислота

5



Етап 1: (R)-1-((4-(3-хлоро-2-метилфеніламіно)-2-(дифторметил)піrido[3,2-d]піримідин-7-іл)метил)-3-метилпіролідин-3-ол

10



Цю сполуку отримували з використанням процедур, аналогічних описаним у Прикладі 16, Етап 6, із заміною (R)-піролідин-3-олу (R)-3-метилпіролідин-3-олом. РХ-МС розраховано для $C_{21}H_{23}ClF_2N_5O$ (M+H)⁺: m/z=434,2; знайдено 434,2.

15

Етап 2: (R)-1-((7-ціано-2-(3'-(2-(дифторметил)-7-((3-гідрокси-3-метилпіролідин-1-іл)метил)піrido[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)бензо[d]оксазол-5-іл)метил)піперидин-4-карбонова кислота

20

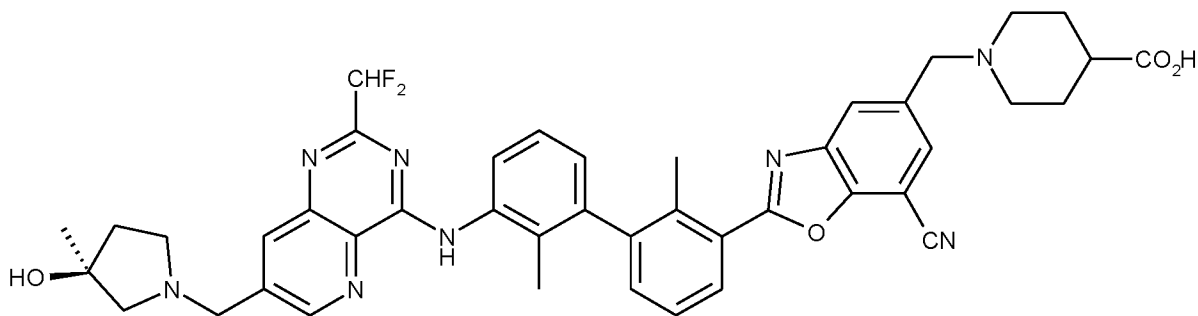
Цю сполуку отримували з використанням процедур, аналогічних описаним для Прикладу 29 з (R)-1-((4-(3-хлоро-2-метилфеніламіно)-2-(дифторметил)піrido[3,2-d]піримідин-7-іл)метил)-3-метилпіролідин-3-олом (Етап 1), замінюючи (R)-1-((2-аміно-4-(3-хлоро-2-метилфеніламіно)піrido[3,2-d]піримідин-7-іл)метил)піролідин-3-ол на Етапі 5. Реакційну суміш випаровували і залишок розбавляли MeOH і потім очищали препаративною ВЕРХ (pH=2, ацетонітрил/вода + TFA) з отриманням бажаного продукту у вигляді солі TFA... РХ-МС розраховано для $C_{43}H_{43}F_2N_8O_4$ (M+H)⁺: m/z=773,3; знайдено 773,3.

25

Приклад 31

(S)-1-((7-ціано-2-(3'-(2-(дифторметил)-7-((3-гідрокси-3-метилпіролідин-1-іл)метил)піrido[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)бензо[d]оксазол-5-іл)метил)піперидин-4-карбонова кислота

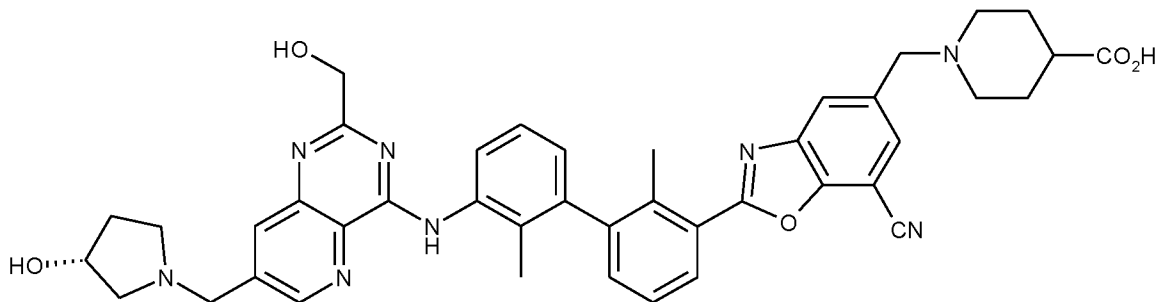
30



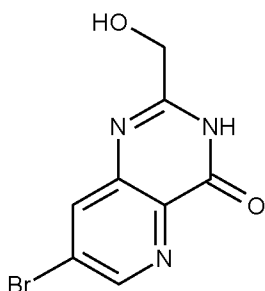
Цю сполуку отримували з використанням процедур, аналогічних описаним у Прикладі 30, з (S)-3-метилпіролідин-3-олом замість (R)-3-метилпіролідин-3-олу. Реакційну суміш випаровували і залишок розбавляли MeOH, а потім очищали препаративною ВЕРХ (pH=2, ацетонітрил/вода + TFA) з отриманням бажаного продукту у вигляді солі TFA. РХ-МС розраховано для C₄₃H₄₃F₂N₈O₄ (M+H)⁺: m/z=773,3; знайдено 773,3.

Приклад 32

(R)-1-((7-ціано-2-(3'-(2-(гідроксиметил)-7-((3-гідроксипіролідин-1-іл)метил)піридо[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)бензо[d]оксазол-5-іл)метил)піперидин-4-карбонова кислота



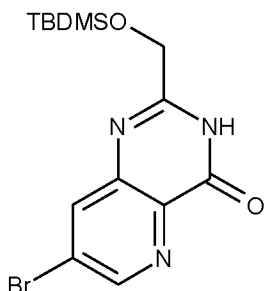
Етап 1: 7-бром-2-(гідроксиметил)піридо[3,2-d]піримідин-4(3H)-он



До розчину 3-аміно-5-бромпіколінамідю (142 мг, 0,657 ммоль) в ТГФ додавали 2-хлор-2-оксоетилацетат (90 мг, 0,66 ммоль) при 0 °С. Суміш перемішували при кімнатній температурі, поки РХМС не покаже завершення реакції. Потім до суміші повільно додавали воду. Осад фільтрували і збирали, промивали невеликою кількістю води і CH₃CN. Після сушіння на повітрі тверду речовину використовували безпосередньо.

Суміш вищевказаної твердої речовини і гідроксиду амонію (водний розчин, 28 %, 1,7 мл, 12,04 ммоль) в товстій скляній пробірці перемішували при 85 °С протягом 2 годин. Після охолодження до кімнатної температури розчин упарювали і залишок повторно розбавляли CH₃CN і толуеном. Суспензію знову упарювали і залишок використовували на наступній стадії без додаткового очищення. РХ-МС розраховано для C₈H₇BrN₃O₂ (M+H)⁺: m/z=256,0; знайдено 256,1.

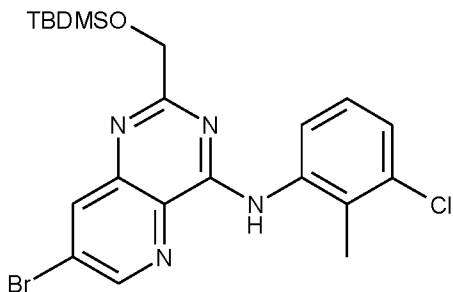
Стадія 2: 7-бром-2-((трет-бутилдиметилсилілокси)метил)піридо[3,2-d]піримідин-4(3H)-он



До розчину 7-бром-2-(гідроксиметил)піридо[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону (185 мг, 0,722 ммоль) та імідазолу (73,8 мг, 1,084 ммоль) в ДМФ (4817 мкл) додавали трет-бутилдиметилсилілхлорид

(120 мг, 0,795 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Потім суміш концентрували і залишок очищали флеш-хроматографією (0-20 % EtOAc/гексани) з отриманням бажаного продукту. РХ-МС розраховано для $C_{14}H_{21}BrN_3O_2Si$ (M+H)⁺: m/z=370,1; знайдено 370,1.

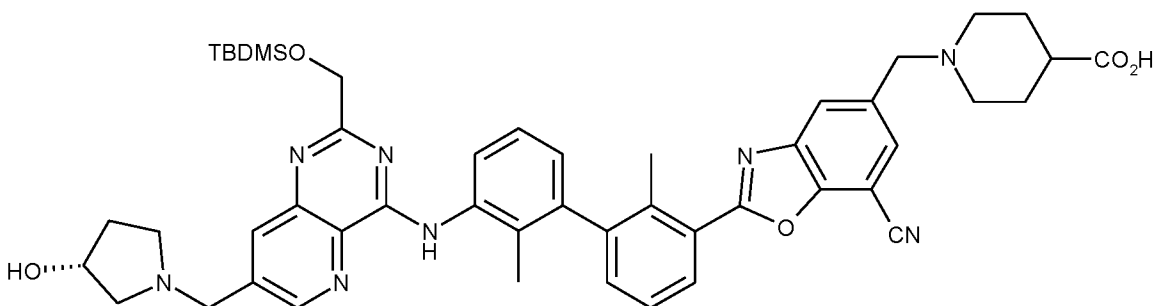
5 Етап 3: 7-бром-2-((трет-бутилдиметилсилілокси)метил)-N-(3-хлор-2-метилфеніл)піrido[3,2-d]піримідин-4-амін



10 До суміші 7-бром-2-((трет-бутилдиметилсилілокси)метил)піrido[3,2-d]піримідин-4 (3H)-ону (201 мг, 0,54 ммоль) і DIEA (190 мкл, 1,09 ммоль) в ДХМ (2,2 мл) додавали метансульфонілхлорид (85 мкл, 1,09 ммоль) при 0 °С. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. Потім до суміші додавали 3-хлор-2-метиланілін (100 мг, 0,71 ммоль) і відповідну суміш додатково перемішували при кімнатній температурі протягом ночі.

15 Суміш розбавляли ДХМ, а потім промивали водою. Розчин ДХМ сушили над $MgSO_4$ і фільтрували. Фільтрат концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (0-40 % EtOAc/гексани). РХ-МС розраховано для $C_{21}H_{27}BrClN_4OSi$ (M+H)⁺: m/z=493,1; знайдено 493,1.

20 Етап 4: (R)-1-((2-(3'-(2-((трет-бутилдиметилсилілокси)метил)-7-((3-гідроксипіролідин-1-іл)метил)піrido[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)-7-ціанобензо[d]оксазол-5-іл)метил)піперидин-4-карбонова кислота



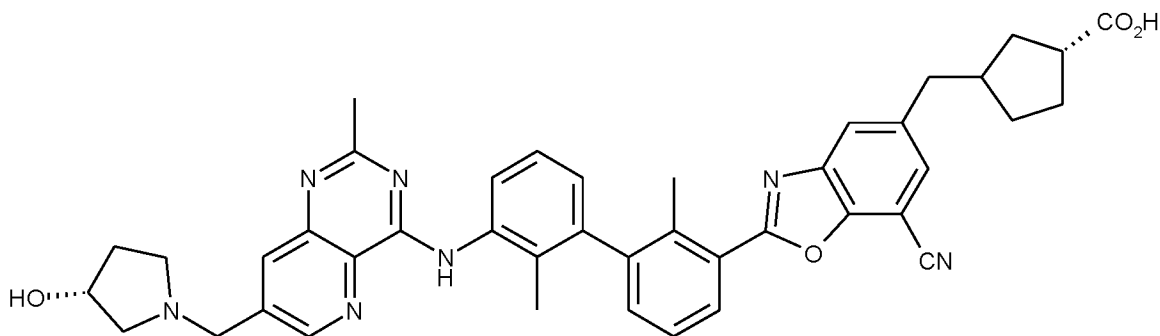
25 Цю сполуку отримували з використанням процедур, аналогічних методам (Етапи 9-13), як описано для Прикладу 1, з 7-бром-2-((трет-бутилдиметилсилілокси)метил)-N-(3-хлор-2-метилфеніл)піrido[3,2-d]піримідин-4-аміном (Етап 3), замінюючи 7-бром-N-(3-хлор-2-метилфеніл)-2-метилпіrido[3,2-d]піримідин-4-амін. Після завершення реакційний розчин безпосередньо використовували на наступній стадії. РХ-МС розраховано для $C_{48}H_{57}N_8O_5Si$ (M+H)⁺: m/z=853,4; знайдено 853,4.

30 Етап 5: (R)-1-((7-ціано-2-(3'-(2-(гідроксиметил)-7-((3-гідроксипіролідин-1-іл)метил)піrido[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)бензо[d]оксазол-5-іл)метил)піперидин-4-карбонова кислота

35 До вищевказаного реакційного розчину (Етап 4) додавали тригідрофторид триетиламіну (411 мкл, 60 еквів.) при кімнатній температурі. Суміш додатково перемішували при цій температурі протягом 1 години. Потім реакційну суміш концентрували і залишок розбавляли MeOH і потім очищали препаративною ВЕРХ (рН=2, ацетонітрил/вода + TFA) з отриманням бажаного продукту у вигляді солі TFA. РХ-МС розраховано для $C_{42}H_{43}N_8O_5$ (M+H)⁺: m/z=739,3; знайдено 739,5.

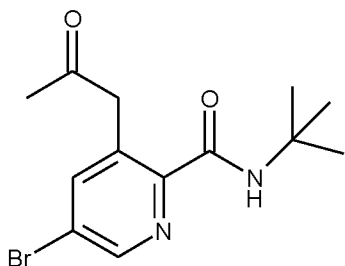
Приклад 33

40 (R)-1-((7-ціано-2-(3'-(3-((R)-3-гідроксипіролідин-1-іл)метил)-6-метил-1,7-нафтиридин-8-іламіно)-2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)бензо[d]оксазол-5-іл)метил)піролідин-3-карбонова кислота



Етап 1: 5-бром-N-трет-бутил-3-(2-оксопропіл)піколінамід

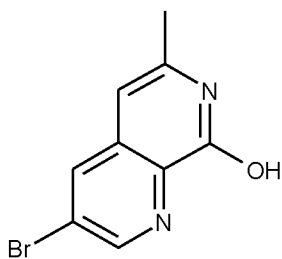
5



До розчину діізопропіламіну (3,42 мл, 24,0 ммоль) в ТГФ (10 мл) додавали бутиллітій (2,5 М в гексані, 12,79 мл, 32,0 ммоль) при $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ в атмосфері N_2 . Суміш перемішували при цій температурі 5 хв. Потім додавали розчин 5-бром-N-(трет-бутил)-3-метилпіколінамід (2,71 г, 10,0 ммоль) в ТГФ (2 мл). Реакційну суміш перемішували при $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ протягом 30 хв перед нагріванням до $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. Потім зазначену вище суміш додавали до етилацетат (1,17 мл, 12,0 ммоль) в ТГФ (6 мл) при $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ при перемішуванні. Після додавання реакційну суміш додатково перемішували і повільно нагрівали до $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. Потім реакцію гасили додаванням водн. розчину NH_4Cl . Потім суміш тричі екстрагували ДХМ. Органічну фазу об'єднували, сушили над MgSO_4 і фільтрували. Фільтрат концентрували і залишок очищали флеш-хроматографією, використовуючи EtOAc /гексани (0-25%), з отриманням бажаного продукту. РХ-МС розраховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{BrN}_2\text{O}_2$ $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z=313,1$; знайдено 313,1.

Етап 2: 3-бromo-6-метил-1,7-нафтиридин-8-ол

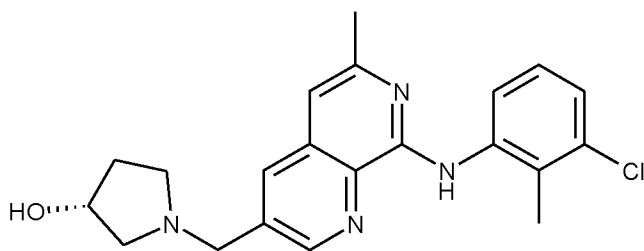
20



Нагрівали суміш 5-бром-N-(трет-бутил)-3-(2-оксопропіл)піколінамід (716 мг, 2,29 ммоль) і ацетату амонію (1 762 мг, 22,86 ммоль) в оцтовій кислоті (1,8 мл) до $108\text{ }^{\circ}\text{C}$ і перемішували при цій температурі протягом 12 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Додавали воду до утворення осаду. Суспензію фільтрували, і тверді речовини збирали для безпосереднього використання. РХ-МС розраховано для $\text{C}_9\text{H}_8\text{BrN}_2\text{O}$ $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z=239,0$; знайдено 239,1.

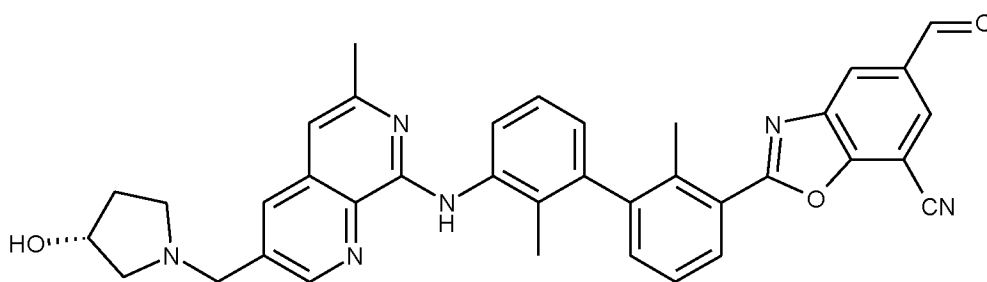
Етап 3: (R)-1-((8-(3-хлоро-2-метилфеніламіно)-6-метил-1,7-нафтиридин-3-іл)метил)піролідін-3-ол

30



Цю сполуку отримували з використанням аналогічних процедур (Етапи 3-6), як описано для Прикладу 16, з 3-бром-6-метил-1,7-нафтиридин-8-олом (етап 2), замінюючи 7-бром-2-(дифторметил)піrido[3,2-d]піримідин-4-ол. РХ-МС розраховано для $C_{21}H_{24}ClN_4O$ $(M+H)^+$: $m/z=383,2$; знайдено 383,3.

Етап 4: (R)-5-форміл-2-(3'-(3-((3-гідроксипіролідин-1-іл)метил)-6-метил-1,7-нафтиридин-8-іламіно)-2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)бензо[d]оксазол-7-карбонітрил



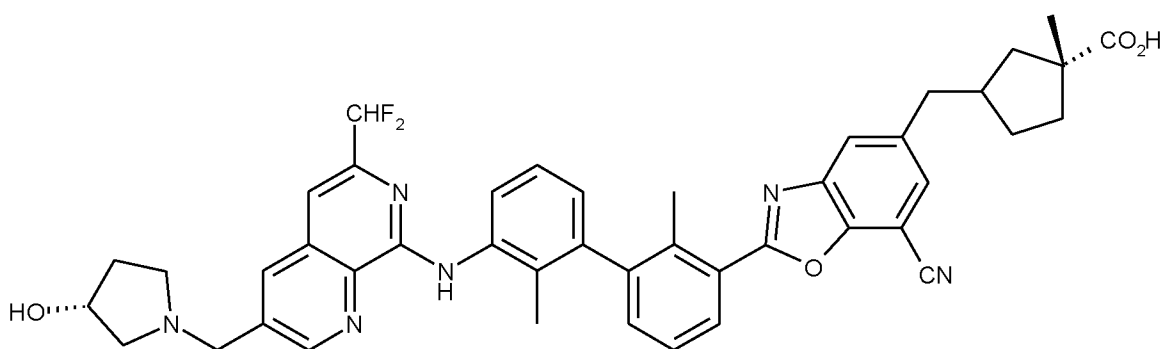
Цю сполуку отримували з використанням процедур, аналогічних описаним для Прикладу 1, Етап 12 з (R)-1-((8-(3-хлоро-2-метилфеніламіно)-6-метил-1,7-нафтиридин-3-іл)метил)піролідин-3-олом (Етап 3), замінюючи (R)-1-((4-(3-хлоро-2-метилфеніламіно)-2-метилпіrido[3,2-d]піримідин-7-іл)метил)піролідин-3-ол. РХ-МС розраховано для $C_{37}H_{33}N_6O_3$ $(M+H)^+$: $m/z=609,3$; знайдено 609,4.

Етап 5: (R)-1-((7-ціано-2-(3'-(3-(((R)-3-гідроксипіролідин-1-іл)метил)-6-метил-1,7-нафтиридин-8-іламіно)-2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)бензо[d]оксазол-5-іл)метил)піролідин-3-карбонова кислота

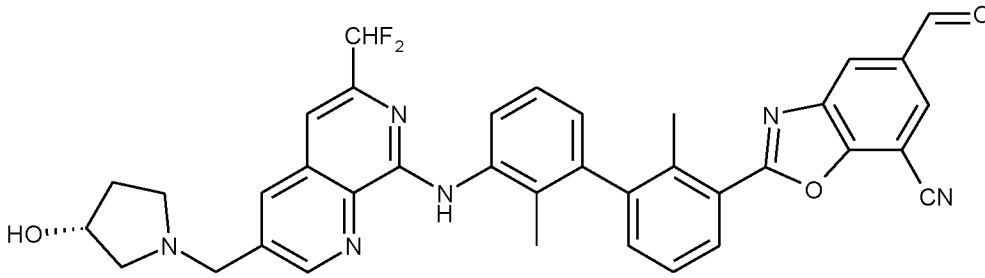
Цю сполуку отримували з використанням процедур, аналогічних описаним для Прикладу 6 з (R)-5-форміл-2-(3'-(3-((3-гідроксипіролідин-1-іл)метил)-6-метил-1,7-нафтиридин-8-іламіно)-2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)бензо[d]оксазол-7-карбонітрилом (Етап 4), замінюючи (R)-5-форміл-2-(3'-((7-((3-гідроксипіролідин-1-іл)метил)-2-метилпіrido[3,2-d]піримідин-4-іл)аміно)-2,2'-диметил[1,1'-біфеніл]-3-іл)бензо[d]оксазол-7-карбонітрил. Реакційну суміш випаровували і залишок розбавляли MeOH, а потім очищали препаративною ВЕРХ (pH=2, ацетонітрил/вода + TFA) з отриманням бажаного продукту у вигляді солі TFA. РХ-МС розраховано для $C_{42}H_{42}N_7O_4$ $(M+H)^+$: $m/z=708,3$; знайдено 708,3.

Приклад 34

(R)-1-((7-ціано-2-(3'-(6-(дифторметил)-3-(((R)-3-гідроксипіролідин-1-іл)метил)-1,7-нафтиридин-8-іламіно)-2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)бензо[d]оксазол-5-іл)метил)-3-метилпіролідин-3-карбонова кислота



Етап 1: (R)-2-(3'-(6-(дифторметил)-3-((3-гідроксипіролідин-1-іл)метил)-1,7-нафтиридин-8-іламіно)-2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)-5-формілбензо[d]оксазол-7-карбонітрил



5

Цю сполуку отримували з використанням аналогічних процедур (Етапи 1-4), як описано для Прикладу 33, з метил-2,2-дифторацетатом замість етилацетату. РХ-МС розраховано для $C_{37}H_{31}F_2N_6O_3$ (M+H)⁺: m/z=645,2; знайдено 645,2.

10 Етап 2: (R)-1-((7-ціано-2-(3'-(6-(дифторметил)-3-((R)-3-гідроксипіролідин-1-іл)метил)-1,7-нафтиридин-8-іламіно)-2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)бензо[d]оксазол-5-іл)метил)-3-метилпіролідин-3-карбонова кислота

15 Цю сполуку отримували з використанням процедур, аналогічних описаним для Прикладу 11 з (R)-2-(3'-(6-(дифторметил)-3-((3-гідроксипіролідин-1-іл)метил)-1,7-нафтиридин-8-іламіно)-2,2'-диметилбіфеніл-3-іл)-5-формілбензо[d]оксазол-7-карбонітрилом (Етап 1), замінюючи (R)-5-форміл-2-(3'-((7-((3-гідроксипіролідин-1-іл)метил)-2-метилпіридо[3,2-d]піримідин-4-іл)аміно)-2,2'-диметил[1,1'-біфеніл]-3-іл)бензо[d]оксазол-7-карбонітрил. Реакційну суміш випаровували і залишок розбавляли MeOH, а потім очищали препаративною ВЕРХ (pH=2, ацетонітрил/вода + TFA) з отриманням бажаного продукту у вигляді солі TFA. РХ-МС розраховано для $C_{43}H_{42}F_2N_7O_4$ (M+H)⁺: m/z=758,3; знайдено 758,3.

20 Приклад А. Аналіз зв'язування PD-1/PD-L1 з гомогенною часовою флуоресценцією (HTRF)

Аналізи проводили в стандартному чорному 384-лунковому планшеті з полістиролу з кінцевим об'ємом 20 мкл. Інгібітори спочатку серійно розводили в ДМСО, а потім додавали в лунки планшета перед додаванням інших компонентів реакції. Кінцева концентрація ДМСО в аналізі становила 1 %. Аналізи проводили при 25 °С в буфері PBS (pH 7,4) з 0,05 % Tween-20 і 0,1 % BSA. Рекombінантний людський білок PD-L1 (19-238) з His-міткою на С-кінці був придбаний у AcroBiosystems (PD1-H5229). Рекombінантний людський білок PD-1 (25-167) з Fc-міткою на С-кінці також був придбаний у AcroBiosystems (PD1-H5257). Білки PD-L1 і PD-1 розводили в буфері для аналізу і додавали 10 мкл в лунку планшета. Планшети центрифугували, і білки попередньо інкубували з інгібіторами протягом 40 хвилин. За інкубацією йшло додавання 10 мкл буфера для виявлення HTRF з додаванням міченого європієм криптану антилюдського IgG (PerkinElmer-AD0212), специфічного до Fc, і анти-His антитіла, кон'югованого з SureLight®-алофікоціаніном (APC, PerkinElmer-AD0059H). Після центрифугування планшет інкубували при 25 °С протягом 60 хв перед зчитуванням на планшет-рідері PHERAstar FS (співвідношення 665 нм/620 нм). Кінцеві концентрації в аналізі складали 3 нМ PD1, 10 нМ PD-L1, 1 нМ європію проти IgG людини і 20 нМ проти His-алофікоціаніну. Визначення IC₅₀ виконували шляхом підгонки кривої відсотка контрольної активності залежно від логарифма концентрації інгібітора з використанням програмного забезпечення GraphPad Prism 5.0.

40 Приклад В. Аналіз області 2 гомології Src на доменвісну фосфатазу (SHP).

Клітини U2OS/PD-L1 (DiscoverX Corporation) підтримували в середовищі McCoу 5A з додаванням 10 % FBS, 0,25 мкг/мл пуроміцину. Після видалення культурального середовища клітинне середовище замінювали аналітичним середовищем (середовище RPMI1640 з 1 % FBS). Потім клітини U2OS/PD-L1 додавали в 384-лунковий чорний планшет для аналізу з прозорим дном (планшети для культивування тканин CELLCOAT®, Greiner Bio-One) з розрахунку 5000 клітин на лунку в 20 мкл середовища для аналізу. Тестовані сполуки отримували серійним розведенням у ДМСО, і 125 нл сполуки спочатку переносили в лунку планшета 384 REMP (ThermoFisher) за допомогою пристрою для обробки рідини ECHO (Labcyte) з подальшим додаванням 27,5 мкл середовища для аналізу. 5 мкл/лунка сполук в середовищі для аналізу переносили в планшет з 0,05 % ДМСО в кінцевому аналізі при 0,25 мкМ. Клітини Jurkat-PD-1-SHP (DiscoverX Corporation) культивували в середовищі RPMI1640 з додаванням 10 % FBS, 250 мкг/мл гіроміцину В, 500 мкг/мл G418. Після заміни культурального середовища на середовище для аналізу в кожен лунку було внесено 5000 клітин Jurkat-PD-1-SHP по 20 мкл.

50

Планшет для аналізу інкубували при 37 °C, 5 % CO₂ протягом 2 годин перед додаванням 2,5 мкл реагенту 1 PathHunter (DiscoverX Corporation) в кожну лунку. Планшет для аналізу струшували протягом 1 хв при 350 об/хв в темряві, після чого додавали 10 мкл реагенту PathHunter 2 (DiscoverX Corporation). Хемілюмінесцентний сигнал реєстрували за допомогою рідера TopCount (Perkin Elmer) після інкубації при кімнатній температурі протягом 1 години. Лунки з ДМСО використовували в якості позитивного контролю, а лунки, що не містять клітин, використовували в якості негативного контролю. Визначення IC₅₀ виконували шляхом підгонки кривої відсотка контрольної активності залежно від логарифма концентрації сполуки з використанням програмного забезпечення GraphPad Prism 6.0.

Приклад С. Аналіз ядерного фактора активованих Т-клітин (NFAT).

Клітини PD-L1 aAPC/CHO-K1 (Promega) підтримували в середовищі F-12 з додаванням 10 % FBS, 200 мкг/мл гігromіцину В, 250 мкг/мл генетечину (G418). Ефекторні клітини Jurkat-PD-1-NFAT (Promega) культивували в середовищі RPMI 1640 з додаванням 10 % FBS, 100 мкг/мл гігromіцину В, 500 мкг/мл G418. Культуральне середовище клітин PD-L1 aAPC/CHO-K1 спочатку замінювали аналітичним середовищем (середовище RPMI1640 з 1 % FBS). Потім клітини PD-L1 aAPC/CHO-K1 додавали в білий 384-лунковий планшет для аналізу з білим прозорим дном (планшети для культивування тканин CELLCOAT®, Greiner Bio-One) з розрахунку 8000 на лунку в 10 мкл середовища для аналізу. Тестовані сполуки отримували серійним розведенням у ДМСО, і 0,8 мкл тестованих сполук у ДМСО спочатку переносили в лунку планшета 384 REMP (Thermofisher) за допомогою PlateMate Plus (Thermofisher) з подальшим додаванням 50 мкл середовища для посіву. 5 мкл сполук у середовищі для аналізу переносили в клітини з 0,4 % ДМСО в заключному аналізі при 2 мкМ. Після видалення культурального середовища в кожну лунку було внесено 10000 ефекторних клітин Jurkat-PD-1-NFAT в 5 мкл середовища для аналізу. Планшет для аналізу інкубували при 37 °C, 5 % CO₂ на 24 години. Після того, як аналітичний планшет був урівноважений до кімнатної температури протягом 15 хвилин, додавали 20 мкл/лунку реагенту Bio-Glo™ (Promega). Після 8 хвилин інкубації при кімнатній температурі люмінесценцію зчитували за допомогою рідера для мікропланшетів Pherastar (BMG Labtech). Кратність індукції (FOI) розраховувалася на підставі відношення люмінесценції, нормалізованого до лунок ДМСО в кожному планшеті для аналізу. Про максимальний відсоток індукції повідомляли на підставі співвідношення між найвищим значенням FOI кожної сполуки і максимальним значенням FOI контрольної сполуки в кожному планшеті для аналізу. Лунки з ДМСО служили в якості негативного контролю, а лунки, що містять контрольну сполуку з найвищим FOI, використовували в якості позитивного контролю. Визначення EC₅₀ виконували шляхом підгонки кривої відсотка контрольної активності залежно від логарифма концентрації сполуки з використанням програмного забезпечення GraphPad Prism 6.0.

Приклад D. Аналіз інтерналізації цільної крові PD-L1

Щоб визначити інтерналізацію PD-L1 в цільній крові людини, в нормальній крові людини (Biological Specialty Corp, Colmar, PA) інкубували в присутності або за відсутності діапазону концентрацій тестованих сполук і 1 нг/мл людського інтерферону γ (R&D Systems Inc. Minn. MN) в 96-лунковому "блоці для аналізу на 2 мл" (Corning, Corning NY) протягом 18-20 годин при 37°C. Потім кров забарвлювали PD-L1 (MH1, eBioscience; або BD Biosciences San Jose, Каліфорнія), CD14 (Life Technologies, Carlsbad, CA) протягом 30 хвилин в темряві при кімнатній температурі. Цільну кров/еритроцити лізували/фіксували (буфер для лізису BD Biosciences) протягом 5 хвилин при 37°C в темряві, а потім центрифугували при 1600 об/хв протягом 5 хвилин. Клітини ресуспендували в буфері для забарвлення (BD Bioscience, Сан-Хосе, Каліфорнія) і переносили в 96-лункові круглодонні планшети (Corning). Клітини визначали за експресією CD14+ (BD Biosciences) і PD-L1 за середньою інтенсивністю флуоресценції (MFI) (BD LSRFortessa™ X-20). Визначення IC₅₀ виконували шляхом підгонки кривої відсоткового інгібування сполуки залежно від логарифма концентрації сполуки з використанням програмного забезпечення GraphPad Prism 7.0.

Приклад E. Фармакокінетика in vivo у щурів, мавп і собак.

Для фармакокінетичних експериментів in vivo тестовані сполуки вводили самцям щурів Sprague Dawley, самцям гончих собак або самцям і самицям мавп *cynomolgus* внутрішньовенно або через шлунковий зонд. Для внутрішньовенного введення тестовані сполуки вводили в дозі від 0,5 до 1 мг/кг з використанням композиції 10 % диметилацетамід (DMAC) в підкисненому фізіологічному розчині за допомогою внутрішньовенного болюса для щура і 5-хвилинної або 10-хвилинної внутрішньовенної інфузії для собаки і мавпи відповідно. Для перорального дозування тестовані сполуки вводили в кількості від 1,0 до 3,0 мг/кг з використанням 5 % DMAC в 0,5 % метилцелюлозі в цитратному буфері (рН 3,5). Зразки крові збирали перед введенням дози і в різні моменти часу до 24 годин після введення дози. Усі зразки крові збирали з використанням

ЕДТА в якості антикоагулянту і центрифугували для отримання зразків плазми. Концентрації тестованих сполук в плазмі визначають методами РХ-МС. Виміряні концентрації в плазмі використовуються для розрахунку параметрів ФК стандартними некомпартментними методами з використанням програми Phoenix® WinNonlin (версія 7.0, Pharsight Corporation).

5 Щурам і мавпам проводили касетне дозування до шести тестованих сполук для отримання попередніх параметрів ФК.

Приклад F. Результат

10 Сполуки цього винаходу, як показано в прикладах 1-34, оцінювали в кожному з аналізу зв'язування HTRF PD-1/PD-L1 (Приклад A), аналізу SHP (Приклад B), аналізу NFAT (Приклад C) і аналізу інтерналізації цільної крові (приклад D). Показані межі діапазонів значень, які спостерігаються в кожному з аналізів. Результати, отримані для тестованих сполук, представлені в Таблиці 1.

Закриття	+	++	+++
Аналіз зв'язування HTRF IC ₅₀ (нМ)	<= 10 нМ	> 10 до <= 100	> 100 до <= 500
Аналіз SHP IC ₅₀ (нМ)	<= 10 нМ	> 10 до <= 100	> 100 до <= 500
NFAT аналіз EC ₅₀ (нМ)	<= 10 нМ	> 10 до <= 100	> 100 до <= 500
Аналіз інтерналізації цільної крові IC ₅₀ (нМ)	<= 10 нМ	> 10 до <= 100	> 100 до <= 500

Таблиця 1

Приклад	Зв'язування HTRF IC ₅₀ (нМ)	SHP IC ₅₀ (нМ)	NFAT EC ₅₀ (нМ)	Цільна кров (24 години) IC ₅₀ (нМ)
1	+	+	++	++
2	+	+	++	++
3	+	+	++	++
4	+	+	++	++
5	+	++	++	+++
6	+	+	++	++
7	+	+	++	++
8	+	+	++	++
9	+	+	++	
10	+	+	++	
11	+	+	++	++
12	+	+	++	++
13	+	+	++	++
14	+	+	++	++
15	+	+	++	
16	+	+	+	++
17	+	+	++	++
18	+	+	++	++
19	+	+	++	++
20	+	+	++	++
21	+	+	++	++
22	+		++	++
23	+		+	++
24	+		++	++
25	+		++	++
26	+		+	++
27	+		++	++
28	+	++	++	+++
29	+	+	++	++
30	+	+	+	++
31	+	+	+	++

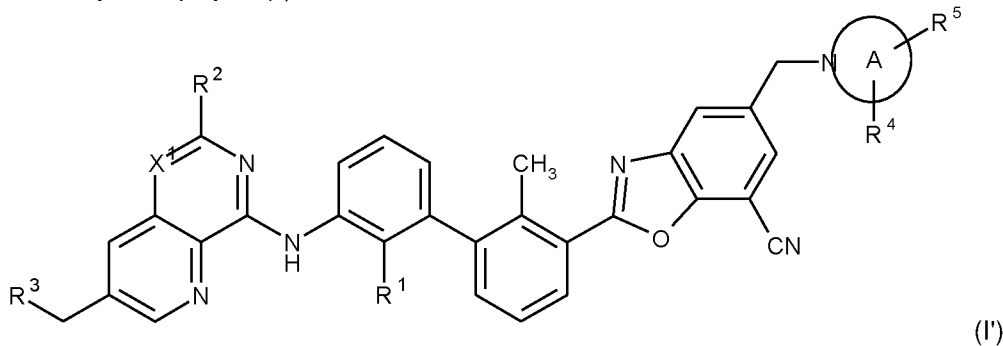
Приклад	Зв'язування HTRF IC ₅₀ (нМ)	SHP IC ₅₀ (нМ)	NFAT EC ₅₀ (нМ)	Цільна кров (24 години) IC ₅₀ (нМ)
32	+		++	++
33	+	+	+	++
34	+		+	+++

Різні модифікації винаходу, на додаток до описаних у цьому документі, стануть очевидними фахівцям у цій області з вищенаведеного опису. Такі модифікації також входять в обсяг формули винаходу, що додається. Кожне посилання, включно з, але не обмежуючись, всіма патентами, заявками на патенти і публікаціями, цитованими в цій заявці, повністю включені в цей документ за допомогою посилання.

10

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука Формули (I')



15

або її фармацевтично прийнятна сіль, або стереоізомер, де:
кільце А являє собою азетидиніл, піролідиніл або піперидиніл;
X¹ являє собою N;

20

R¹ являє собою метил або галоген;

25

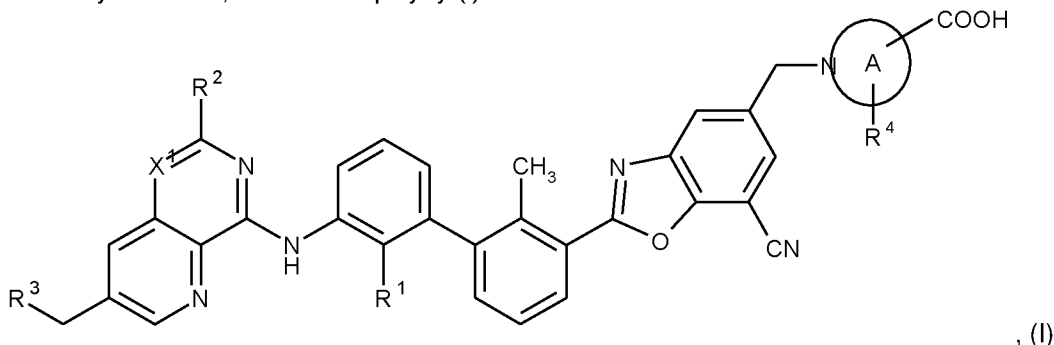
R² являє собою C₁₋₄алкіл, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄галогеналкіл, C₁₋₄галогеналкокси, C₃₋₆циклоалкіл, C₃₋₆циклоалкіл-C₁₋₂алкіл-, OH, NH₂, -NH-C₁₋₄алкіл, -N(C₁₋₄алкіл)₂, 4-6-членний гетероциклоалкіл або 4-6-членний гетероциклоалкіл-C₁₋₂алкіл-, де 4-6-членний гетероциклоалкіл і 4-6-членний гетероциклоалкіл-C₁₋₂алкіл-, кожний, має один або два гетероатоми як члени кільця, вибрані з O і N, і де C₁₋₄алкіл, C₁₋₄алкокси, C₃₋₆циклоалкіл, C₃₋₆циклоалкіл-C₁₋₂алкіл-, -NH-C₁₋₄алкіл, -N(C₁₋₄алкіл)₂, 4-6-членний гетероциклоалкіл і 4-6-членний гетероциклоалкіл-C₁₋₂алкіл-, які відносяться до R², кожний, необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з галогену, CN і OH;

30

R³ вибраний з (R)-3-гідрокси-3-метилпіролідин-1-ілу, (S)-3-гідрокси-3-метилпіролідин-1-ілу, (R)-3-гідроксипіролідин-1-ілу, (S)-3-гідроксипіролідин-1-ілу, (R)-2-гідрокси-2-метил-етиламіну, (S)-2-гідрокси-2-метилетиламіну, (R)-2-гідрокси-1-метилетиламіну і (S)-2-гідрокси-1-метилетиламіну;

R⁴ являє собою H або C₁₋₃алкіл; та
R⁵ являє собою C(O)OH, C(O)N(CH₃)₂, C(O)NH(CH₃) або C(O)NH(CH₂)₂C(O)OH.

2. Сполука за п. 1, яка має Формулу (I):



або її фармацевтично прийнятна сіль, або стереоізомер, де:

кільце А являє собою азетидиніл, піролідиніл або піперидиніл;

X¹ являє собою N;

R¹ являє собою метил або галоген;

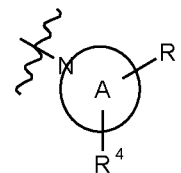
5 R² являє собою C₁₋₄алкіл, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄галогеналкіл, C₁₋₄галогеналкокси, C₃₋₆циклоалкіл, C₃₋₆циклоалкіл-C₁₋₂алкіл-, OH, NH₂, -NH-C₁₋₄алкіл, -N(C₁₋₄алкіл)₂, 4-6-членний гетероциклоалкіл або 4-6-членний гетероциклоалкіл-C₁₋₂алкіл-, де 4-6-членний гетероциклоалкіл і 4-6-членний гетероциклоалкіл-C₁₋₂алкіл-, кожний, має один або два гетероатоми як члени кільця, вибрані з O і N, і де C₁₋₄алкіл, C₁₋₄алкокси, C₃₋₆циклоалкіл, C₃₋₆циклоалкіл-C₁₋₂алкіл-, -NH-C₁₋₄алкіл, -N(C₁₋₄алкіл)₂, 4-6-членний гетероциклоалкіл і 4-6-членний гетероциклоалкіл-C₁₋₂алкіл-, які відносяться до R², кожний, необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з галогену, CN і OH;

10 R³ вибраний з (R)-3-гідрокси-3-метилпіролідин-1-ілу, (S)-3-гідрокси-3-метилпіролідин-1-ілу, (R)-3-гідроксипіролідин-1-ілу, (S)-3-гідроксипіролідин-1-ілу, (R)-2-гідрокси-2-метил-етиламіну, (S)-2-гідрокси-2-метилетиламіну, (R)-2-гідрокси-1-метилетиламіну і (S)-2-гідрокси-1-метилетиламіну;

15 та R⁴ являє собою H або C₁₋₃алкіл.

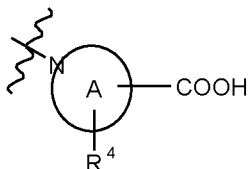
3. Сполука за п. 1 або 2 або її фармацевтично прийнятна сіль, або її стереоізомер, де кільце А являє собою піролідиніл.

20 4. Сполука за п. 1 або 2 або її фармацевтично прийнятна сіль, або стереоізомер, де кільце А являє собою піперидиніл.



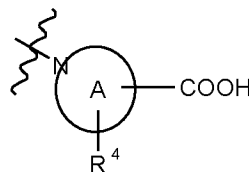
25 5. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, або її стереоізомер, де вибраний з 4-карбоксіпіперидин-1-ілу, 3-карбоксіпіролідин-1-ілу, 3-метил-3-карбоксіпіролідин-1-ілу, 4-(N,N-диметиламінокарбоніл)піперидин-1-ілу, 4-(N-метиламінокарбоніл)піперидин-1-ілу і 4-(2-карбоксіетиламінокарбоніл)піперидин-1-ілу, де хвиляста лінія вказує точку приєднання до решти молекули.

6. Сполука за п. 1 або 2 або її фармацевтично прийнятна сіль, або стереоізомер, де R⁵ являє



30 собою C(O)OH; та вибраний з 4-карбоксіпіперидин-1-ілу, 3-карбоксіпіролідин-1-ілу і 3-метил-3-карбоксіпіролідин-1-ілу, де хвиляста лінія вказує точку приєднання до решти молекули.

7. Сполука за п. 1 або 2 або її фармацевтично прийнятна сіль, або стереоізомер, де R⁵ являє



35 собою C(O)OH; та вибраний з 4-карбоксіпіперидин-1-ілу, (R)-3-карбоксіпіролідин-1-ілу, (S)-3-карбоксіпіролідин-1-ілу, (R)-3-метил-3-карбоксіпіролідин-1-ілу і (S)-3-метил-3-карбоксіпіролідин-1-ілу, де хвиляста лінія вказує точку приєднання до решти молекули.

8. Сполука за будь-яким із пп. 1-7 або її фармацевтично прийнятна сіль, або стереоізомер, де R¹ являє собою CH₃ або Cl.

9. Сполука за будь-яким із пп. 1-7 або її фармацевтично прийнятна сіль, або стереоізомер, де R¹ являє собою CH₃.

40 10. Сполука за будь-яким із пп. 1-9 або її фармацевтично прийнятна сіль, або стереоізомер, де R² являє собою C₁₋₄алкіл, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄галогеналкіл, C₁₋₄галогеналкокси, C₃₋₆циклоалкіл, C₃₋₆циклоалкіл-C₁₋₂алкіл-, OH, NH₂, -NH-C₁₋₄алкіл, -N(C₁₋₄алкіл)₂, 1-азетидиніл, азетидин-1-ілметил, 1-піролідиніл, піролідин-1-ілметил, 1-піперидиніл або піперидин-1-ілметил, де C₁₋₄алкіл, C₁₋₄алкокси, C₃₋₆циклоалкіл, C₃₋₆циклоалкіл-C₁₋₂алкіл-, -NH-C₁₋₄алкіл, -N(C₁₋₄алкіл)₂, 1-азетидиніл, азетидин-1-ілметил, 1-піролідиніл, піролідин-1-ілметил, 1-піперидиніл і піперидин-1-ілметил R²,

кожний, необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з галогену, CN і OH.

11. Сполука за п. 10 або її фармацевтично прийнятна сіль, або стереоізомер, де R² являє собою метил, етил, ізопропіл, метокси, етокси, CF₃, CHF₂, CFH₂, OCF₃, OCHF₂, OCH₂F, циклопропіл, циклобутил, циклогексил, циклопропілметил, циклобутилметил, циклогексилметил, OH, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, 1-азетидиніл, азетидин-1-ілметил, 1-піролідиніл, піролідин-1-ілметил, 1-піперидиніл або піперидин-1-ілметил, де метил, етил, ізопропіл, метокси, етокси, циклопропіл, циклобутил, циклогексил, циклопропілметил, циклобутилметил, циклогексилметил, NHCH₃, N(CH₃)₂, 1-азетидиніл, азетидин-1-ілметил, 1-піролідиніл, піролідин-1-ілметил, 1-піперидиніл і піперидин-1-ілметил R², кожний, необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з F, Cl, Br, CN і OH.

12. Сполука за будь-яким із пп. 1-9 або її фармацевтично прийнятна сіль, або її стереоізомер, де R² являє собою C₁₋₄алкіл або C₁₋₄галогеналкіл, кожний з яких необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з F, Cl, Br, CN і OH.

13. Сполука за будь-яким із пп. 1-9 або її фармацевтично прийнятна сіль, або стереоізомер, де R² являє собою C₁₋₄алкіл або C₁₋₄галогеналкіл.

14. Сполука за будь-яким із пп. 1-9 або її фармацевтично прийнятна сіль, або стереоізомер, де R² являє собою CH₃, CF₃, CHF₂, CH(CH₃)₂, NH₂, циклопропіл або CH₂OH.

15. Сполука за будь-яким із пп. 1-9 або її фармацевтично прийнятна сіль, або стереоізомер, де R² являє собою CH₃, CF₃, CHF₂ або CH(CH₃)₂.

16. Сполука за будь-яким із пп. 1-9 або її фармацевтично прийнятна сіль, або стереоізомер, де R² являє собою CH₃.

17. Сполука за будь-яким із пп. 1-9 або її фармацевтично прийнятна сіль, або стереоізомер, де R² являє собою CF₃ або CHF₂.

18. Сполука за будь-яким із пп. 1-9 або її фармацевтично прийнятна сіль, або стереоізомер, де R² являє собою CH(CH₃)₂.

19. Сполука за будь-яким із пп. 1-9 або її фармацевтично прийнятна сіль, або стереоізомер, де R² являє собою NH₂.

20. Сполука за будь-яким із пп. 1-9 або її фармацевтично прийнятна сіль, або стереоізомер, де R² являє собою циклопропіл.

21. Сполука за будь-яким із пп. 1-9 або її фармацевтично прийнятна сіль, або стереоізомер, де R² являє собою CH₂OH.

22. Сполука за будь-яким із пп. 1-21 або її фармацевтично прийнятна сіль, або стереоізомер, де R³ являє собою (R)-3-гідрокси-3-метилпіролідин-1-іл або (S)-3-гідрокси-3-метилпіролідин-1-іл.

23. Сполука за будь-яким із пп. 1-21 або її фармацевтично прийнятна сіль, або стереоізомер, де R³ являє собою (R)-3-гідроксипіролідин-1-іл або (S)-3-гідроксипіролідин-1-іл.

24. Сполука за будь-яким із пп. 1-21 або її фармацевтично прийнятна сіль, або стереоізомер, де R³ являє собою (R)-2-гідрокси-2-метилетиламіно або (S)-2-гідрокси-2-метилетиламіно.

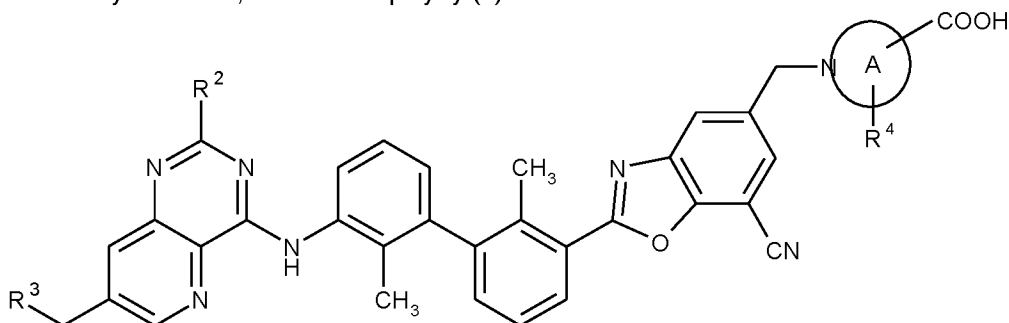
25. Сполука за будь-яким із пп. 1-21 або її фармацевтично прийнятна сіль, або стереоізомер, де R³ являє собою (R)-2-гідрокси-1-метилетиламіно або (S)-2-гідрокси-1-метилетиламіно.

26. Сполука за будь-яким із пп. 1-25 або її фармацевтично прийнятна сіль, або стереоізомер, де R⁴ являє собою H або CH₃.

27. Сполука за будь-яким із пп. 1-25 або її фармацевтично прийнятна сіль, або стереоізомер, де R⁴ являє собою H.

28. Сполука за будь-яким із пп. 1-25 або її фармацевтично прийнятна сіль, або стереоізомер, де R⁴ являє собою CH₃.

29. Сполука за п. 1, яка має Формулу (II):



, (II)

або її фармацевтично прийнятна сіль, або стереоізомер.

30. Сполука за п.1, яка має Формулу (III):

фармацевтично прийнятну сіль, або стереоізомер, або сполуку за будь-яким з пп. 31-37, або її фармацевтично прийнятну сіль, і фармацевтично прийнятний наповнювач або носій.

39. Спосіб інгібування взаємодії PD-1/PD-L1, причому зазначений спосіб включає введення пацієнту, який страждає від інфекційного захворювання, запалення, аутоімунного захворювання, раку або нейродегенеративного розладу, сполуки за будь-яким із пп. 1-30 або її фармацевтично прийнятної солі, або стереоізомера, або сполуки за будь-яким із пп. 31-37, або її фармацевтично прийнятної солі.

40. Спосіб лікування захворювання або розладу, пов'язаного з інгібуванням взаємодії PD-1/PD-L1, де вказаний спосіб включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективною кількістю сполуки за будь-яким із пп. 1-30 або фармацевтично прийнятної солі, або її стереоізомера, або сполуки за будь-яким з пп. 31-37, або її фармацевтично прийнятної солі.

41. Спосіб за п. 40, який **відрізняється** тим, що захворювання або розлад являє собою інфекційне захворювання, запалення, аутоімунне захворювання, рак або нейродегенеративний розлад.

42. Спосіб за п. 41, який **відрізняється** тим, що захворювання або розлад являє собою рак.

43. Спосіб за п. 42, який **відрізняється** тим, що рак вибраний з раку кістки, раку підшлункової залози, раку шкіри, раку голови або шиї, шкірної злоякісної меланоми, внутрішньоочної злоякісної меланоми, раку матки, раку яєчників, раку прямої кишки, раку анальної області, раку шлунка, раку яєчка, раку фалопієвих труб, карциноми ендометрія, раку ендометрія, раку шийки матки, раку піхви, карциноми вульви, неходжкінської лімфоми, раку стравоходу, раку тонкої кишки, раку ендокринної системи, раку щитовидної залози, раку паращитовидної залози, раку наднирників, саркоми м'яких тканин, раку уретри, раку статевого члена, хронічних або гострих лейкозів, солідних пухлин у дітей, лімфоцитарної лімфоми, раку сечового міхура, раку нирки, раку ниркової миски, новоутворення центральної нервової системи (ЦНС), первинної лімфоми центральної нервової системи (ЦНС), ангіогенезу пухлини, пухлини хребетної осі, гліоми стовбура головного мозку, аденоми гіпофіза, епідермоїдного раку, плоскоклітинного раку, Т-клітинної лімфоми, екологічно викликаних ракових утворень, включаючи ракові утворення, викликані азбестом, меланоми, метастатичної злоякісної меланоми, шкірної меланоми, раку нирки, раку простати, гормонорезистентної аденокарциноми простати, раку молочної залози, інвазивної карциноми молочної залози, раку товстої кишки, раку легені, плоскоклітинного раку голови та шиї, плоскоклітинної карциноми голови та шиї, раку уротелію, нем'язового інвазивного раку сечового міхура (NMIBC), ракових утворень з високою нестабільністю мікросателітів (MSI^{high}), солідних пухлин, солідних пухлин при раку передміхурової залози, солідних пухлин при раку товстої кишки, солідних пухлин при раку стравоходу, солідних пухлин при раку ендометрію, солідних пухлин при раку нирок, солідних пухлин при раку печінки, солідних пухлин при раку грудей, солідних пухлин при раку легень, солідних пухлин при раку щитовидної залози, солідних пухлин при гліобластомі, солідних пухлин при саркомі, солідних пухлин при раку сечового міхура, рецидивуючої фолікулярної неходжкінської лімфоми, рефрактерної неходжкінської лімфоми, рецидивуючої фолікулярної лімфоми, лімфоми Ходжкіна, холангіокарциноми, раку жовчних проток, раку жовчних шляхів, рабдоміосаркоми, лейоміосаркоми, гепатоцелюлярної карциноми, саркоми Юінга, раку головного мозку, пухлини головного мозку, астроцити, нейробластоми, нейрофіброми, базальноклітинної карциноми, хондросаркоми, епітеліоїдної саркоми, раку ока, раку шлунково-кишкового тракту, пухлин строми шлунково-кишкового тракту, лейкозу волосяних клітин, інтестинального раку, раку острівцевих клітин, раку ротової порожнини, раку рота, раку горла, раку гортані, раку губ, мезотеліоми, раку шиї, раку порожнини носа, раку ока, меланоми ока, раку таза, нирковоклітинної карциноми, раку слинних залоз, раку носових пазух, раку хребта, раку язика, тубулярної карциноми, раку уретри, раку сечоводу, раків сечостатевих шляхів, гематологічних видів раку, гематологічних лімфом, гематологічних лейкозів, гострого лімфобластного лейкозу (ALL), гострого мієлогенного лейкозу (AML), гострого промієлоцитарного лейкозу (APL), хронічного лімфоцитарного лейкозу (CLL), хронічного мієлогенного лейкозу (CML), дифузної В-клітинної крупноклітинної лімфоми (DLBCL), лімфоми з клітин мантії, мієлопроліферативних захворювань, первинного мієлофіброзу (PMF), істинної поліцитемії (PV), есенціального тромбоцитозу (ET), синдрому мієлодисплазії (MDS), Т-клітинної гострої лімфобластної лімфоми (Т-ALL), множинної мієломи (MM), сарком, остеосаркоми, ліпосаркоми, міксому, рабдоміоми, рабдосаркоми, фіброми, ліпоми, гарматоми, тератоми, недрібноклітинного раку легень (NSCLC), плоскоклітинного недрібноклітинного раку легень (NSCLC), дрібноклітинного раку легень, бронхогенної карциноми, плоскоклітинної бронхогенної карциноми, недиференційованої дрібноклітинної бронхогенної карциноми, недиференційованої великоклітинної бронхогенної карциноми, бронхогенної аденокарциноми, альвеолярної (бронхіолярної) карциноми, бронхіальної аденоми, хондроматозної гамартоми,

- карциноми стравоходу, плоскоклітинної карциноми стравоходу, аденокарциноми стравоходу, лейоміосаркоми стравоходу, лімфоми стравоходу, карциноми шлунка, лімфоми шлунка, лейоміосаркоми шлунка, аденокарциноми шлунка, раків підшлункової залози, аденокарциноми проток, інсуліноми, глюкагономи, гастриноми, карциноїдних пухлин підшлункової залози, віпоми, раків тонкої кишки, аденокарциноми тонкої кишки, лімфоми тонкої кишки, карциноїдних пухлин тонкої кишки, саркоми Капоші, лейоміоми тонкої кишки, гемангіоми тонкої кишки, ліпоми тонкої кишки, нейрофіброми тонкої кишки, фіброми тонкої кишки, раків товстої кишки, аденокарциноми товстої кишки, тубулярної аденоми товстої кишки, ворсинчатої аденоми товстої кишки, гамартоми товстої кишки, лейоміоми товстої кишки, раку кишечника, колоректальної аденокарциноми, аденокарциноми нирок, пухлини Вільма (нефробластоми), плоскоклітинного раку сечового міхура, перехідноклітинного раку сечового міхура, аденокарциноми сечового міхура, плоскоклітинного раку уретри, перехідноклітинного раку уретри, аденокарциноми уретри, аденокарциноми простати, саркоми простати, раків сім'яників (семіноми сім'яників, тератоми сім'яників, ембріональної карциноми сім'яників, тератоканциноми сім'яників, хоріокарциноми сім'яників, саркоми сім'яників, інтерстиціальноклітинної карциноми сім'яників, фіброми сім'яників, фіброаденоми сім'яників, аденоматоїдних пухлин сім'яників, ліпоми сім'яників), урологічних раків, папілярного раку нирки, раку сім'яних клітин яєчка, хромофобної нирковоклітинної карциноми, світлоклітинної карциноми нирок, раків печінки, гепатоми, гепатобластоми, ангіосаркоми, гепатоцелюлярної аденоми, гемангіоми, фібросаркоми, злоякісної фіброзної гістіоцити, злоякісної лімфоми (ретиккулярноклітинної саркоми), хордоми злоякісної гігантоклітинної пухлини, остеохондроми (остеохрящових екзостозів), доброякісної хондроми, хондробластоми, хондроміксифіброми, кортикального остеїду, гігантоклітинних пухлин, раків нервової системи, раків черепа, остеоми, гемангіоми, гранульоми, ксантоми, деформуючого оститу, мозкових оболонки, менингіоми, менингіосаркоми, гліоматозу, астроцити головного мозку, медуобластоми головного мозку, гліоми головного мозку, епендіоми головного мозку, герміноми головного мозку (пінеаломи), гліобластоми головного мозку, мультиформної гліобластоми головного мозку, олігодендрогліоми головного мозку, шванноми головного мозку, ретинобластоми головного мозку, уроджених пухлин головного мозку, раків спинного мозку, нейрофіброми спинного мозку, менингіоми спинного мозку, гліоми спинного мозку, саркоми спинного мозку, хвороби Лермітта-Дюкло, гінекологічних видів раку, раку матки, карциноми ендометрія, карциноми шийки матки, передопухлинної дисплазії шийки матки, карциноми яєчників, серозної цистаденокарциноми, серозної аденокарциноми, муцинозної цистаденокарциноми, неklasифікованої карциноми, пухлини із гранульозних клітин, пухлин з клітин Сертолі-Лейдига, дисгерміноми, злоякісної тератоми, плоскоклітинної карциноми вульви, інтраепітеліальної карциноми вульви, аденокарциноми вульви, фібросаркоми вульви, меланоми вульви, світлоклітинного раку піхви, плоскоклітинного раку піхви, ботриїдної саркоми, ембріональної карциноми фаллопієвих труб, плоскоклітинної карциноми, плоскоклітинної карциноми шкіри, диспластичних невусів родимок, ліпоми шкіри, ангіоми, дерматофіброми, келоїдів, тричі негативного раку молочної залози (TNBC), раку стравоходу та уротеліальної карциноми.
44. Спосіб за п. 42, де рак являє собою метастатичний рак, який експресує PD-L1.
45. Спосіб за п. 42, де рак являє собою рак легені.
46. Спосіб за п. 45, де рак легені являє собою дрібноклітинний рак легені.
47. Спосіб за п. 45, де рак легені являє собою недрібноклітинний рак легені.
48. Спосіб за п. 42, де рак являє собою рак печінки.
49. Спосіб за п. 48, де рак печінки являє собою гепатоцелюлярну карциному.
50. Спосіб за п. 42, де рак являє собою меланому.
51. Спосіб за п. 42, де рак являє собою рак сечового міхура.
52. Спосіб за п. 42, де рак являє собою рак уретри.
53. Спосіб за п. 42, де рак являє собою рак нирки.
54. Спосіб за п. 53, де рак нирки являє собою світлоклітинну карциному нирок.
55. Спосіб за п. 42, де рак являє собою плоскоклітинну карциному шкіри.
56. Спосіб посилення, стимуляції та/або збільшення імунної відповіді у пацієнта, вказаний спосіб включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким із пп. 1-30 або її фармацевтично прийнятної солі, або її стереїзомера, або сполуки за будь-яким з пп. 31-37, або її фармацевтично прийнятної солі.