

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 037780

(13) B1

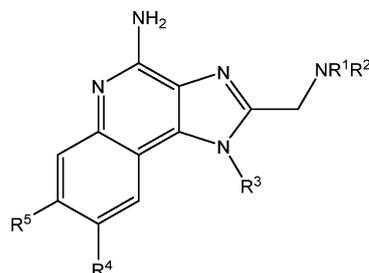
(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

- (45) Дата публикации и выдачи патента
2021.05.20
- (21) Номер заявки
201991937
- (22) Дата подачи заявки
2018.02.16
- (51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)

(54) МОДУЛЯТОРЫ NLRP3

- (31) 62/460,677; 62/490,881; 62/573,991
- (32) 2017.02.17; 2017.04.27; 2017.10.18
- (33) US
- (43) 2020.01.31
- (86) PCT/US2018/018484
- (87) WO 2018/152396 2018.08.23
- (71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ИННЭЙТ ТЬЮМОР ИММУНИТИ,
ИНК. (US)
- (72) Изобретатель:
Глик Гари, Гош Шомир, Роуш
Уильям Р., Олхава Эдвард Джеймс,
О'Мэйли Дэниэл (US)
- (74) Представитель:
Глухарёва А.О., Угрюмов В.М.,
Гизатуллин Ш.Ф. (RU)
- (56) WO-A2-2005123079
EP-A1-2674170
WO-A1-2013033345
WO-A1-2010088924
WO-A1-2017184746

- (57) Изобретение относится к соединениям формулы (II)



или его фармацевтически приемлемым солям, где все переменные являются такими, как определено в документе. Эти соединения модулируют (например, являются агонистами или частичными агонистами) NLRP3, которые применимы, например, для лечения состояния, заболевания или нарушения, при котором повышение активности NLRP3 может скорректировать недостаток врожденной иммунной активности, который способствует патологии, и/или симптомам, и/или прогрессированию, и/или неподдаваемости лечению состояния, заболевания или нарушения (например, раковых заболеваний с низкой инфильтрацией Т-клеток) у субъекта (например, человека). Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим заявленные соединения, а также к применениям заявленных соединений и применениям фармацевтических композиций в качестве лекарственного средства и для лечения рака у субъекта.

B1

037780

037780

B1

Перекрестная ссылка на родственные заявки

В данной заявке испрашивается приоритет согласно предварительной заявке на патент США № 62/460677, поданной 17 февраля 2017, предварительной заявке на патент США № 62/490881, поданной 27 апреля 2017, и предварительной заявке на патент США № 62/573991, поданной 18 октября 2017, содержание которых включено в данное описание посредством ссылки во всей их полноте.

Область техники изобретения

Описание относится к химическим объектам (например, соединению или фармацевтически приемлемой соли, и/или гидрату, и/или сокристаллу, и/или лекарственной комбинации соединения), которые модулируют (например, являются агонистами или частичными агонистами) NLRP3, которые применимы, например, для лечения состояния, заболевания или нарушения, при котором повышение активности NLRP3 может скорректировать недостаток врожденной иммунной активности, который способствует патологии, и/или симптомам, и/или прогрессированию, и/или неподдаваемости лечению состояния, заболевания или нарушения (например, раковых заболеваний с низкой инфильтрацией Т-клеток) у субъекта (например, человека). Настоящее раскрытие также относится к композициям, а также к другим способам их применения и получения.

Уровень техники

Подобные нуклеотид-связывающему олигомеризационному домену рецепторы ("Nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors (NLR)") включают в себя семейство внутриклеточных рецепторов, которые обнаруживают патоген-ассоциированные молекулярные паттерны ("pathogen-associated molecular patterns (PAMP)") и эндогенные молекулы (см., например, Ting, J.P.Y. et al., "The NLR gene family: a standard nomenclature," *Immunity*, 28(3):285-287, (2008)).

NLRP представляют подсемейство рецепторов NLR, которые включают домен Pyrin и к которым относятся такие белки, как NLRP1, NLRP3, NLRP4, NLRP6, NLRP7 и NLRP12. Как полагают, NLRP участвуют в образовании мультибелковых комплексов, называемых инфламмосомами (см., например, Chaput C. et al., "NOD-like receptors in lung diseases," *Frontiers in Immunology*, 4: article 393, (2013)). Данные комплексы обычно включают в себя один или два белка NLR, молекулу адаптерного ассоциированного с апоптозом speck-подобного белка, содержащего CARD-домен (apoptosis associated speck-like protein containing a CARD domain (ASC)), и прокаспазу-1F (см., например, Bauernfeind F and Hornung V. "Of inflammasomes and pathogens-sensing of microbes by the inflammasome," *EMBO Molecular Medicine*, 5(6):814-826, (2013)).

Одна из таких инфламмосом образована каркасным белком NLRP3, адаптерной молекулой ASC и прокаспазой-1 (см., например, Hirota J.A. et al., "The airway epithelium nucleotide-binding domain and leucine-rich repeat protein 3 inflammasome is activated by urban particulate matter," *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 129(4): 1116.e6-1125.e6, (2012)), и считается, что ее экспрессия индуцируется воспалительными цитокинами и агонистами TLR в миелоидных клетках и у человека в бронхиальных эпителиальных клетках (Id.). Считается, что NLRP3 инфламмосома опосредует каспаза-1-зависимое превращение про-IL-1 β и про-IL-18 в IL-1 и IL-18. Кроме того, IL-1 β и IL-18 обладают потенциалом в лечении различных типов злокачественных заболеваний (см., например, Chen L.-C. et al., *EMBO Mol. Med.*, 4(12): 1276-1293 (2012) и Tse B.W.-C. et al., *PLoS One*, 6(9):e24241 (2011)). Было показано, что IL-18 преодолевает устойчивость к ингибиторам контрольных точек на моделях опухолей животных при раке толстой кишки (см., например, Ma Z. et al., *Clin. Cancer Res.* Jan 11, (2016) DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1655).

Сущность изобретения

Раскрытие относится к химическим веществам (например, соединению или фармацевтически приемлемой соли, и/или гидрату, и/или сокристаллу, и/или лекарственной комбинации соединения), которые модулируют (например, являются агонистами или частичными агонистами) NLRP3, которые применимы, например, для лечения состояния, заболевания или нарушения, при котором повышение активности NLRP3 может скорректировать недостаток врожденной иммунной активности, который способствует патологии, и/или симптомам, и/или прогрессированию, и/или неподдаваемости лечению состояния, заболевания или нарушения (например, злокачественных опухолей с низкой инфильтрацией Т-клеток) у субъекта (например, человека). Настоящее раскрытие также относится к композициям, а также к другим способам их применения и получения.

Понятие "агонист" NLRP3 включает соединения, которые на белковом уровне непосредственно связывают или модифицируют NLRP3 таким образом, что активность NLRP3 увеличивается, например, путем активации, стабилизации, измененного распределения или иным образом.

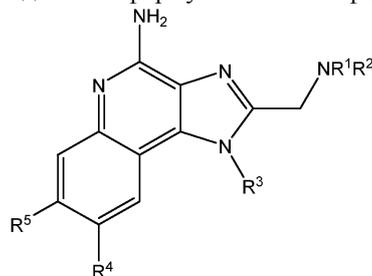
Определенные соединения, описанные в настоящем документе, которые являются агонистами NLRP3 в меньшей степени, чем полный агонист NLRP3, могут функционировать в анализах как антагонисты, а также как агонисты. Данные соединения противодействуют активации NLRP3 полным агонистом NLRP3, поскольку они предотвращают полный эффект взаимодействия NLRP3. Однако сами соединения также вызывают некоторую активность NLRP3, как правило, меньшую, чем соответствующее количество полного агониста NLRP3. Такие соединения могут упоминаться как "частичные агонисты NLRP3".

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, являются

агонистами (например, полными агонистами) NLRP3. В других вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, являются частичными агонистами NLRP3.

Как правило, рецептор существует в активной (Ra) и неактивной (Ri) конформации. Определенные соединения, которые влияют на рецептор, могут изменять соотношение Ra к Ri (Ra/Ri). Например, полный агонист увеличивает соотношение Ra/Ri и может вызывать "максимальный", насыщающий эффект. Частичный агонист, когда он связан с рецептором, дает ответ, который ниже, чем у полного агониста (например, эндогенного агониста). Таким образом, Ra/Ri для частичного агониста меньше, чем для полного агониста. Однако эффективность частичного агониста может быть большей или меньшей, чем у полного агониста.

В одном аспекте обеспечены соединения формулы II или их фармацевтически приемлемая соль



в которой R¹, R², R³, R⁴, и R⁵ определены далее.

В одном из аспектов обеспечены способы модуляции (например, агонистического воздействия, частично агонистического воздействия, антагонистического воздействия) NLRP3-активности, которые включают контактирование NLRP3 с химическим веществом, описанным в настоящем документе (например, соединением, описанным в общем или конкретно в данном документе, или его фармацевтически приемлемой солью, или композициями, содержащими то же самое). В предпочтительных вариантах осуществления способы модуляции NLRP3-активности являются агонистическими и частично агонистическими. В определенных вариантах осуществления способы модуляции NLRP3-активности являются агонистическими. В определенных вариантах осуществления способы модуляции NLRP3-активности являются частично агонистическими. Способы включают в себя способы *in vitro*, например контактирование образца, который включает одну или несколько клеток, содержащих NLRP3 (например, клетки ТНР-1), с химическим веществом. Способы могут также включать способы *in vivo*; например введение химического вещества субъекту (например, человеку), страдающему заболеванием, при котором повышение активности NLRP3 может исправить дефицит врожденной иммунной активности, который способствует патологии, и/или симптомам, и/или прогрессированию заболевания (например, злокачественной опухоли; например рефрактерной злокачественной опухоли).

В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению применимы для лечения состояния, заболевания или нарушения, при котором снижение NLRP3-активности (например, состояние, заболевание или нарушение, связанное с подавленной или нарушенной передачей сигналов посредством NLRP3) вносит вклад в патологию и/или симптомы и/или прогрессирование состояния, заболевания или нарушения (например, злокачественной опухоли) у субъекта (например, человека).

Злокачественная опухоль называется рефрактерной, когда она не восприимчива к (или устойчива к) лечению злокачественной опухоли. Рефрактерная злокачественная опухоль также известна как резистентная злокачественная опухоль.

В другом аспекте обеспечены способы лечения злокачественной опухоли, которые включают в себя введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества химического вещества, описанного в настоящем документе (например, соединения, описанного в общем или конкретно в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или композиций, содержащих то же самое). В некоторых вариантах осуществления злокачественная опухоль может представлять собой резистентную злокачественную опухоль.

В еще одном аспекте обеспечены способы лечения заболевания, при котором повышение активности NLRP3 может исправить недостаток во врожденной иммунной активности, который способствует патологии, и/или симптомам, и/или прогрессированию заболевания, которые включают введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества химического вещества, описанного в настоящем документе (например, соединения, описанного в общем или конкретно в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или композиций, содержащих то же самое).

В другом аспекте обеспечены способы лечения заболевания, которые включают в себя введение субъекту, имеющему заболевание, при котором повышение активности NLRP3 может исправить недостаток во врожденной иммунной активности, который способствует патологии и/или симптомам и/или прогрессированию заболевания, эффективного количества химического вещества, описанного в настоящем документе (например, соединения, описанного в общем или конкретно в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или композиций, содержащих то же самое).

В еще одном аспекте обеспечены способы лечения заболевания, которые включают в себя введение

субъекту химического вещества, описанного в настоящем документе (например, соединения, описанного в общем или конкретно в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или композиций, содержащих то же самое), причем химическое вещество вводят в количестве, эффективном для лечения заболевания, при котором повышение активности NLRP3 может исправить недостаток во врожденной иммунной активности, который способствует патологии и/или симптомам и/или прогрессированию заболевания, тем самым осуществляя лечение заболевания.

Варианты осуществления могут включать в себя один или несколько из следующих признаков.

Химическое вещество можно вводить в комбинации с одной или более дополнительными противораковыми терапиями (например, хирургическим вмешательством, лучевой терапией, химиотерапией, токситерапией, иммунотерапией, криотерапией или генной терапией, или их комбинацией; например противораковыми терапиями, которые включают введение одного или более (например, двух, трех, четырех, пяти, шести или более) дополнительных противораковых средств. Неограничивающие примеры дополнительных противораковых средств (химиотерапевтических средств) выбраны из алкилирующего средства (например, цисплатина, карбоплатина, мехлорэтамидина, циклофосфамида, хлорамбуцила, ифосфамида и/или оксалиплатина), антимиетаболита (например, азатиоприна и/или меркаптопурина), терпеноида (например, алкалоида барвинка и/или таксана, например винкристина, винбластина, винорелбина и/или виндезина таксола, паклитаксела и/или доцетаксела), топоизомеразы (например, топоизомеразы типа I и/или топоизомеразы типа 2; например камптотецинов, таких как иринотекан и/или топотекан, амсакрин, этопозид, этопозид фосфата и/или или тенипозид); цитотоксического антибиотика (например, актиномицин, антрациклины, доксорубин, даунорубин, валрубин, идарубин, эпирубин, блеомицин, пликамицин и/или митомицин); гормона (например, агонист рилизинг-гормона лютеинизирующего гормона; например лейпролидин, гoserелин, трипторелин, гистрелин, бикалутамид, флутамид и/или нилутамид); антитела (например, Абциксимаб (Abciximab), Адалимумаб (Adalimumab), Алемтузумаб (Alemtuzumab), Атлизумаб (Atlizumab), Базиликсимаб (Basiliximab), Белимумаб (Belimumab), Бевацизумаб (Bevacizumab), Брентуксимаб ведотин (Bretuximab vedotin), Канакинумаб (Canakinumab), Цетуксимаб (Cetuximab), Цеертолизумаб пегол (Ceertolizumab pegol), Даклизумаб (Dacizumab), Деносумаб (Denosumab), Экулизумаб (Eculizumab), Эфализумаб (Efalizumab), Гемтузумаб (Gemtuzumab), Голимумаб (Golimumab), Голимумаб (Golimumab), Ибригумомаб тиуксетан (Ibritumomab tiuxetan), Инфликсимаб (Infliximab), Ипилимумаб (Ipilimumab), Муромонаб-CD3 (Muromonab-CD3), Натализумаб (Natalizumab), Офатумумаб (Ofatumumab), Омализумаб (Omalizumab), Паливизумаб (Palivizumab), Панитумумаб (Panitumab), Ранибизумаб (Ranibizumab), Ритуксимаб (Rituximab), Тоцилизумаб (Tocilizumab), Тозитумомаб (Tositumomab) и/или Трастузумаб (Trastuzumab)); антиангиогенного средства; цитокина; тромботического средства; ингибирующего рост средства; антигельминтного средства; и ингибитора иммунной контрольной точки, который нацелен на рецептор иммунной контрольной точки, выбранного из CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-1 - PD-L1, PD-1 - PD-L2, T-клеточного иммуноглобулина и муцина 3 (TIM3 или HAVCR2), Галектин 9 - TIM3, Фосфатидилсерин - TIM3, белка гена активации лимфоцитов 3 (LAG3) или MHC класса II - LAG3, 4 - 1BB-4 - 1BB лиганда, OX40-OX40 лиганда, GITR, GITR лиганда - GITR, CD27, CD70-CD27, TNFRSF25, TNFRSF25-TL1A, CD40L, CD40-CD40-лиганда, HVEM-LIGHT-LTA, HVEM, HVEM-BTLA, HVEM-CD160, HVEM-LIGHT, HVEM-BTLA-CD160, CD80, CD80 - PDL-1, PDL2 - CD80, CD244, CD48 - CD244, CD244, ICOS, лиганда ICOS-ICOS, B7-H3, B7-H4, VISTA, TMIGD2, HHLA2-TMIGD2, бутирофилинов, включая BTNL2, семейство Siglec, члены семейства TIGIT и PVR, KIR, ILT и LIR, NKG2D и NKG2A, MICA и MICB, CD244, CD28, CD86 - CD28, CD86 - CTLA, CD80 - CD28, фосфатидилсерина, TIM3, фосфатидилсерин - TIM3, SIRPA-CD47, VEGF, нейропилина, CD160, CD30 и CD155 (например, CTLA-4 или PD1 или PD-L1) и других иммуномодулирующих средств, таких как интерлейкин-2 (IL-2), индолеамин-2,3-диоксигеназы (IDO), IL-10, трансформирующего фактора роста-β (TGFβ), CD39, CD73 Аденозин-CD39-CD73 и CXCR4-CXCL12.

У субъекта может быть рак; например, субъект подвергся, и/или подвергается, и/или подвергнется одному или нескольким способам лечения злокачественного заболевания.

Неограничивающие примеры злокачественного заболевания включают острый миелоидный лейкоз, аденокарциномный рак, саркому Капоши, лимфому, рак анального канала, рак аппендикса, тератоидную/рабдоидную опухоль, базальноклеточный рак, рак желчных протоков, рак мочевого пузыря, рак кости, рак мозга, рак молочной железы, бронхиальную опухоль, карциноидную опухоль, сердечную опухоль, рак шейки матки, хордому, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронические миелопролиферативные новообразования, рак толстой кишки, колоректальный рак, краниофарингиому, рак желчных протоков, рак эндометрия, эпендимому, рак пищевода, эстезионеробластому, саркому Юинга (Ewing), рак глаза, рак маточной трубы, рак желчного пузыря, желудочно-кишечные карциноидные опухоли, желудочно-кишечные стромальные опухоли, опухоли зародышевых клеток, лейкоз волосяных клеток, рак головы и шеи, рак сердца, рак печени, гипофарингеальный рак, рак поджелудочной железы, рак почки, рак гортани, хронический миелогенный лейкоз, рак губ и полости рта, рак легких, меланому, карциному Меркеля, мезотелиому, рак рта, рак ротовой полости, остеосаркому, рак яичников, рак полового члена, рак глотки, рак предстательной железы, рак прямой кишки, рак слюнной железы, рак кожи, рак тонкой кишки, саркому мягких тканей, рак яичка, рак горла, рак щитовидной железы, рак уретры, рак матки, рак

влагалища и рак вульвы.

В других вариантах осуществления млекопитающее было идентифицировано как имеющее рак или инфекционное заболевание. Репрезентативные инфекционные заболевания включают, без ограничения, инфекцию *Acinobacter*, актиномикоз, африканскую сонную болезнь, синдром приобретенного иммунодефицита, амебиаз, анаплазмоз, сибирскую язву, инфекцию *Arcanobacterium haemolyticum*, аргентинскую геморрагическую лихорадку, аскаридоз, аспергиллез, астровирусную инфекцию, бабезиоз, инфекцию *Bacillus cereus*, бактериальную пневмонию, бактериальный вагиноз, инфекцию *Bacteroides*, балантидиаз, инфекцию *Baylisascaris*, вирусную инфекцию ВК, черную пьедру, инфекцию *Blastocystis hominis*, бластомикоз, боливийскую геморрагическую лихорадку, ботулизм, бразильскую геморрагическую лихорадку, бруцеллез, бубонную чуму, инфекцию *Burkholderi*, язву Бурули (*Buruli*), инфекцию *Calicivirus*, камптобактериоз, кандидоз, болезнь кошачьих царапин, целлюлит, болезнь Стадияаса (*Chagas*), шанкродид, ветряную оспу, чикунгунью, хламидию, инфекцию *Chlamydomphila pneumoniae*, холеру, хромобластомикоз, клонорхоз, инфекцию *Clostridium difficile*, кокцидиоидомикоз, колорадскую клещевую лихорадку, вирусную инфекцию верхних дыхательных путей, болезнь Крейтцфельда-Якоба (*Creutzfeldt-Jakob*), конго-крымскую геморрагическую лихорадку, сгустосососис, криптоспориоз, мигрирующую кожную личинку, циклоспороз, цистицеркоз, цитомегаловирусную инфекцию, лихорадку денге, инфекцию *Desmodesmus*, *deintamoebiasis*, дифтерию, дифиллоботриоз, дракункулез, геморрагическую лихорадку Эбола, эхинококкоз, эрлихиоз, энтеробиоз, инфекцию *Enterococcus*, инфекцию *Enterovirus*, эпидемический тиф, инфекцию эритему, экзантему, фасциолоптоиоз, фасциолоз, фатальную семейную бессонницу, филяриоз, пищевое отравление *Clostridium myonecrosis*, инфекцию, вызываемую свободно живущими патогенными амебами, инфекцию *Fusobacterium*, газовую гангрену, геотрихоз, синдром Герстманна-Штреусслера-Шейнкера (*Gerstmann-Sträussler-Scheinker*), гиардиоз, сап, гнатостомоз, гонорею, паховую гранулему, стрептококковую инфекцию группы А, стрептококковую инфекцию группы В, инфекцию *Haemophilus influenzae*, энтеровирусный везикулярный стоматит, хантавирусный легочный синдром, заболевание, вызываемое вирусом Heartland, инфекцию *Heliobacter pylori*, гемолитико-уремический синдром, геморрагическую лихорадку с почечным синдромом, гепатит А, гепатит В, гепатит С, гепатит D, гепатит Е, простой герпес, гистоплазмоз, анкилостомоз, бокавирусную инфекцию человека, эрлихиоз человека, анаплазмоз гранулоцитов человека, металломиовирусную инфекцию человека, моноцитарный эрлихиоз человека, папилломавирусную инфекцию человека, парагриппозную вирусную инфекцию человека, гименолепаз, вирус Эпштейна-Барра (*Epstein-Barr*), инфекционный мононуклеоз, грипп, изоспориоз, болезнь Кавасаки, кератит, инфекцию *Kingella kingae*, куру, ласскую лихорадку, болезнь легионеров, лихорадку Понтиак, лейшманиоз, проказа, лептоспироз, листериоз, болезнь Лайма, лимфатический филяриатоз, лимфоцитарный хореоменингит, малярию, Марбургскую геморрагическую лихорадку, корь, ближневосточный респираторный синдром, мелиоидоз, менингит, менингококковую инфекцию, метагонимиаз, микроспориоз, контагиозный моллюск, оспу обезьян, эпидемический паротит, крысиный сыпной тиф, микоплазменную пневмонию, мицетому, миаз, конъюнктивит новорожденных, вариант заболевания *Creutzfeldt-Jakob*, нокардиоз, онхоцеркоз, параксидиоидомикоз, парогонимоз, пастереллез, педикулез каптит, головной педикулез, лобковый педикулез, воспаление тазовых органов, коклюш, чуму, пневмонию, полиомиелит, инфекцию *Prevotella*, первичный амебный менингоэнцефалит, прогрессирующую мультифокальную лейкоэнцефалопатию, пситтакоз, лихорадку Q, бешенство, рецидивирующую лихорадку, респираторно-синцитиальную вирусную инфекцию, риноспориоз, риновирусную инфекцию, риккетсиозную инфекцию, риккетсиоз, лихорадку Рифт-Валли, пятнистую лихорадку Скалистых гор, ротавирусную инфекцию, краснуха, сальмонеллез, тяжелый острый респираторный синдром, чесотку, шистосомоз, сепсис, шигеллез, опоясывающий лишай, оспу, споротрихоз, стафилококковое пищевое отравление, стафилококковую инфекцию, стафилококковую инфекцию, стронгилоидоз, подострый склерозирующий панэнцефалит, сифилис, тениоз, столбняк, стригущий лишай *bagabe*, стригущий лишай, грибковое поражение гладкой кожи туловища, паховый дерматомикоз, грибковое поражение кожи кистей, черный лишай, грибковое поражение кожи стоп, дерматофитный онихомикоз, разноцветный лишай, токсокароз, трахому, токсоплазмоз, трихинеллез, трихомониаз, трихуриаз, туберкулез, туляремию, брюшной тиф, инфекцию *Ureaplasma urealyticum*, долинную лихорадку, венесуэльскую геморрагическую лихорадку, вирусную пневмонию, лихорадку Западного Нила, язвенную инфекцию, белую пьедру, инфекцию *Yersinia pseudotuberculosis*, иерсинеоз, желтую лихорадку и зигомикоз.

Химическое вещество может быть введено внутриопухолево.

Химическое вещество можно вводить системно (включая, но без ограничения, перорально, подкожно, внутримышечно, внутривенно).

Способы могут дополнительно включать идентификацию субъекта.

Другие варианты осуществления включают в себя те, которые описаны в подробном описании и/или в формуле изобретения.

Дополнительные определения.

Чтобы облегчить понимание раскрытия, изложенного в данном документе, ряд дополнительных терминов определен ниже. Как правило, номенклатура, используемая в настоящем документе, и лабораторные процедуры в органической химии, медицинской химии и фармакологии, описанные в настоящем

документе, являются хорошо известными и широко используемыми в данной области техники. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, обычно имеют то же значение, которое обычно понимают специалисты в области техники, к которой относится данное раскрытие.

Используемый в настоящем документе термин "NLRP3" включает в себя, без ограничения, нуклеиновые кислоты, полинуклеотиды, олигонуклеотиды, смысловые и антисмысловые цепи полинуклеотидов, комплементарные последовательности, пептиды, полипептиды, белки, гомологичные и/или ортологичные молекулы NLRP3, изоформы, предшественники, мутанты, варианты, производные, варианты сплайсинга, аллели, различные виды и их активные фрагменты.

Используемый в настоящем документе термин "приемлемый" в отношении состава, композиции или ингредиента означает отсутствие постоянного вредного воздействия на общее состояние здоровья субъекта, подвергаемого лечению.

"API" относится к активному фармацевтическому ингредиенту.

Термины "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество", используемые в данном документе, относятся к достаточному количеству химического вещества (например, соединения, проявляющего активность в качестве разобщающего митохондрии средства или его фармацевтически приемлемой соли, и/или гидрата, и/или сокристалла, например соединения, такого как никлозамид или его фармацевтически приемлемая соль и/или гидрат, и/или сокристалл, например, соединения, такого как аналог никлозамида, или его фармацевтически приемлемая соль и/или гидрат, и/или сокристалл), которое вводят, что в некоторой степени ослабит один или несколько симптомов заболевания или состояния, которое лечат. Результат включает уменьшение и/или смягчение признаков, симптомов или причин заболевания или любого другого желательного изменения биологической системы. Например, "эффективное количество" для терапевтического применения представляет собой количество композиции, содержащей соединение, как описано в настоящем документе, необходимое для обеспечения клинически значимого уменьшения симптомов заболевания. Подходящее "эффективное" количество в каждом отдельном случае определяется с использованием любого подходящего способа, такого как исследование повышения дозы.

Термин "вспомогательное вещество" или "фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество" означает фармацевтически приемлемый материал, композицию или носитель, например жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, носитель, растворитель или инкапсулирующий материал. В одном варианте осуществления каждый компонент является "фармацевтически приемлемым" в смысле совместимости с другими ингредиентами фармацевтической композиции и подходит для применения в контакте с тканью или органом человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергического ответа, иммуногенности или других проблем или осложнений, соразмерных с разумным соотношением польза/риск. См., например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Edition, Pharmaceutical Press, London, UK (2012); Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th ed.; Rowe et al., Eds.; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: (2009); Handbook of Pharmaceutical Additives, 3rd ed.; Ash and Ash Eds.; Gower Publishing Company: (2007); Pharmaceutical Preformulation and Formulation, 2nd ed.; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, FL (2009).

Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к составу соединения, который не вызывает значительного раздражения организма, которому его вводят, и не устраняет биологическую активность и свойства соединения. В некоторых случаях фармацевтически приемлемые соли получают путем взаимодействия соединения, описанного в настоящем документе, с кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, салициловая кислота и тому подобное. В некоторых случаях фармацевтически приемлемые соли получают путем взаимодействия соединения, имеющего кислотную группу, описанную в настоящем документе, с основанием с образованием соли, такой как соль аммония, соль щелочного металла, такая как соль натрия или калия, соль щелочно-земельного металла, такая как соль кальция или магния, соль органических оснований, такая как дициклогексиламин, N-метил-D-глюкамин, трис(гидроксиэтил)метиламин, и соли с аминокислотами, такими как аргинин, лизин и тому подобное, или другими способами, определенными ранее. Фармацевтически приемлемая соль конкретно не ограничена, насколько она может быть использована в лекарственных средствах. Примеры соли, которую соединения, описанные в настоящем документе, образуют с основанием, включают следующие: их соли с неорганическими основаниями, такими как натрий, калий, магний, кальций и алюминий; их соли с органическими основаниями, такими как метиламин, этиламин и этаноламин; их соли с основными аминокислотами, такими как лизин и орнитин; и соль аммония. Соли могут быть кислотно-аддитивными солями, примером которых являются кислотно-аддитивные соли со следующими: минеральные кислоты, такие как соляная кислота, бромистоводородная кислота, йодистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота и фосфорная кислота; органические кислоты, такие как муравьиная кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, щавелевая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, молочная кислота, яблочная кислота, винная кислота, лимонная кислота, метансульфоновая кислота и этансульфоновая кислота; кислые аминокисло-

ты, такие как аспарагиновая кислота и глутаминовая кислота.

Термин "фармацевтическая композиция" относится к смеси соединения, описанного в настоящем документе, с другими химическими компонентами (в совокупности называемыми в настоящем документе "вспомогательные вещества"), такими как носители, стабилизаторы, разбавители, диспергирующие средства, суспендирующие средства и/или загустители. Фармацевтическая композиция облегчает введение соединения в организм. Несколько способов введения соединения существует в данной области техники, включая, но не ограничиваясь ими: ректальное, пероральное, внутривенное, аэрозольное, парентеральное, глазное, легочное и местное введение.

Термин "субъект" относится к животному, включая, но не ограничиваясь этим, примата (например, человека), обезьяну, корову, свинью, овцу, козу, лошадь, собаку, кошку, кролика, крысу или мышь. Термины "субъект" и "пациент" используются в настоящем документе взаимозаменяемо в отношении, например, субъекта-млекопитающего, такого как человек.

Термины "лечить" и "лечение" в контексте лечения заболевания или нарушения предназначены для включения облегчения или устранения нарушения, заболевания или состояния, или одного или нескольких симптомов, связанных с нарушением, заболеванием или состоянием; или замедления прогрессирования, распространения или ухудшения заболевания, нарушения или состояния, или одного или нескольких их симптомов. "Лечение злокачественной опухоли" относится к одному или нескольким из следующих эффектов: (1) ингибирование, до некоторой степени, роста опухоли, включая (i) замедление и (ii) полную остановку роста; (2) уменьшение количества опухолевых клеток; (3) поддержание размера опухоли; (4) уменьшение размера опухоли; (5) ингибирование, включая (i) уменьшение, (ii) замедление или (iii) полное предотвращение инфильтрации опухолевых клеток в периферические органы; (6) ингибирование, включая (i) уменьшение, (ii) замедление или (iii) полную профилактику метастазирования; (7) усиление противоопухолевого иммунного ответа, которое может привести к (i) поддержанию размера опухоли, (ii) уменьшению размера опухоли, (iii) замедлению роста опухоли, (iv) уменьшению, замедлению или предотвращению инвазии и/или (8) облегчение, до некоторой степени, тяжести или количества одного или нескольких симптомов, связанных с нарушением.

Термин "галоген" относится к атому фтора (F), хлора (Cl), брома (Br) или йода (I).

Термин "алкил" относится к углеводородной цепи, которая может быть прямой или разветвленной цепью, содержащей указанное количество атомов углерода. Например, C₁₋₁₀ указывает на то, что группа может содержать от 1 до 10 (включительно) атомов углерода в ней. Неограничивающие примеры включают метил, этил, изопропил, трет-бутил, н-гексил.

Термин "галогеналкил" относится к н-алкилу, в котором один или несколько атомов водорода замещены/замещены независимо выбранным атомом галогена.

Термин "алкокси" относится к -О-алкильному радикалу (например, -OCH₃).

Термин "алкилен" относится к разветвленному или неразветвленному двухвалентному алкилу (например, -CH₂-).

Термин "алкенил" относится к углеводородной цепи, которая может быть прямой или разветвленной цепью, имеющей одну или несколько углерод-углеродных двойных связей. Алкенильная часть содержит указанное число атомов углерода. Так, например, C₂₋₆ указывает на то, что группа может иметь от 2 до 6 атомов (включительно) углерода в ней.

Термин "алкинил" относится к углеводородной цепи, которая может быть прямой или разветвленной цепью, имеющей одну или несколько углерод-углеродных тройных связей. Алкинильный фрагмент содержит указанное число атомов углерода. Так, например, C₂₋₆ указывает на то, что группа может иметь от 2 до 6 атомов (включительно) углерода в ней.

Термин "арил" относится к 6-углеродной моноциклической, 10-углеродной бициклической или 14-углеродной трициклической ароматической кольцевой системе, в которой 0, 1, 2, 3 или 4 атома каждого кольца могут быть замещены заместителем, и где кольцо, содержащее моноциклический радикал, является ароматическим, и причем по меньшей мере одно из конденсированных колец, содержащих бициклический или трициклический радикал, является ароматическим, например тетрагидронафтил. Примеры арильных групп также включают фенил, нафтил и тому подобное.

Используемый в настоящем документе термин "циклоалкил" включает насыщенные циклические углеводородные группы, имеющие от 3 до 10 атомов углерода, предпочтительно от 3 до 8 атомов углерода и более предпочтительно от 3 до 6 атомов углерода, причем упомянутый циклоалкильная группа может быть необязательно замещенной. Предпочтительные циклоалкильные группы включают, без ограничения, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил и циклооктил. Используемый в настоящем документе термин "циклоалкилен" относится к двухвалентному циклоалкилу.

Термин "гетероарил" относится к ароматической от 5 до 8-членной моноциклической, от 8 до 12-членной бициклической или от 11 до 14-членной трициклической кольцевой системе, имеющей от 1 до 3 гетероатомов в случае моноциклической, от 1 до 6 гетероатомов в случае бициклической, или от 1 до 9 гетероатомов в случае трициклической системы, причем упомянутые гетероатомы выбраны из O, N или S (например, атомы углерода и от 1 до 3, от 1 до 6 или от 1 до 9 гетероатомов N, O или S в случае моно-

циклической, бициклической или трициклической системы, соответственно), где 0, 1, 2, 3 или 4 атома каждого кольца могут быть замещены заместителем, и где кольцо, содержащее моноциклический радикал, является ароматическим, и где по меньшей мере одно из конденсированных колец, содержащих бициклический или трициклический радикал, является ароматическим (но необязательно должно быть кольцо, которое содержит гетероатом, например тетрагидроизохинолинил. Примеры гетероарильных групп также включают пиридил, фурил или фуранил, имидазолил, бензимидазолил, пиримидинил, тиофенил или тиенил, хинолинил, индолил, тиазолил и тому подобное.

Термин "гетероциклил" относится к неароматической от 5 до 8-членной моноциклической, от 8 до 12-членной бициклической или от 11 до 14-членной трициклической кольцевой системе, имеющей от 1 до 3 гетероатомов в случае моноциклической, от 1 до 6 гетероатомов в случае бициклической, или от 1 до 9 гетероатомов в случае трициклической системы, причем упомянутые гетероатомы выбраны из O, N или S (например, атомы углерода и от 1 до 3, от 1 до 6 или от 1 до 9 гетероатомов N, O или S в случае моноциклической, бициклической или трициклической системы, соответственно), где 0, 1, 2 или 3 атома каждого кольца могут быть замещены заместителем. Примеры гетероциклильных групп включают пиперазинил, пирролидинил, диоксанил, морфолинил, тетрагидрофуранил и тому подобное. Термин "гетероциклоалкилен" относится к двухвалентному гетероциклилу.

Кроме того, предполагается, что атомы, составляющие соединения по данным вариантам осуществления, включают все изотопные формы таких атомов. Используемые в настоящем документе изотопы включают те атомы, которые имеют одинаковый атомный номер, но разные массовые числа. В качестве общего примера и без ограничения, изотопы водорода включают тритий и дейтерий, а изотопы углерода включают ^{13}C и ^{14}C .

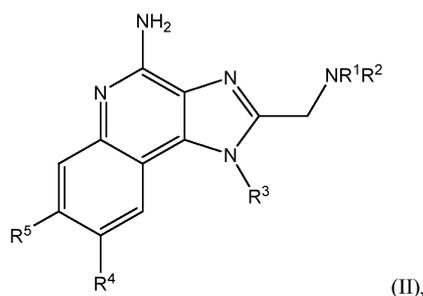
Детали одного или более вариантов осуществления изобретения изложены на прилагаемых чертежах и в описании, приведенном ниже. Другие признаки и преимущества изобретения будут очевидны из описания и чертежей, а также из формулы изобретения.

Подробное описание

В изобретении представлены химические вещества (например, соединение или фармацевтически приемлемая соль, и/или гидрат, и/или сокристалл, и/или лекарственная комбинация соединения), которые модулируют (например, являются агонистами или частичными агонистами) NLRP3, которые применимы, например, для лечения состояния, заболевания или нарушения, при котором повышение активности NLRP3 может скорректировать недостаток врожденной иммунной активности (например, состояние, заболевание или нарушение, связанное с недостаточным иммунным ответом), который способствует патологии, и/или симптомам, и/или прогрессированию состояния, заболевания или нарушения (например, злокачественной опухоли) у субъекта (например, человека). Данное раскрытие также содержит композиции, а также другие способы их применения и получения.

Соединения формулы II.

Изобретение относится к соединению формулы (II)



или его фармацевтически приемлемой соли, где

R^1 независимо представляет собой незамещенный C_{1-6} алкил, $C(=O)R^a$;

R^2 независимо представляет собой H или незамещенный C_{1-6} алкил;

R^3 представляет собой:

(i) H;

(ii) незамещенный C_{1-2} алкил;

(iii) $X-R^8$, причем X представляет собой неразветвленный C_{1-6} -алкилен и R^8 представляет собой -OH, C_{1-4} алкокси, $-C_{1-4}$ галогеналкокси, CO_2R^a или $-CONR^cR^d$;

(iv) $(C_{1-3}$ алкилен) $(C_6-C_{10}$ -арил), причем упомянутый арил необязательно замещен от 1 до 3 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси и C_{1-4} галогеналкокси; или же

(v) $(C_{1-3}$ алкилен)гетероарил, включающий от 5 до 6 кольцевых атомов, где каждый из от 1 до 4 кольцевых атомов независимо выбран из группы, состоящей из N, $N(R^c)$, O и S, и где упомянутый гетероарил необязательно замещен от 1 до 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из: C_{1-6} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси и C_{1-4} галогеналкокси;

R^4 и R^5 , каждый независимо, выбран из:

(i) H;

- (ii) галогена;
- (iii) $-(C_{0-3}\text{алкилен})C_{3-10}\text{циклоалкила}$, причем упомянутый циклоалкил обязательно замещен от 1 до 4 независимо выбранными R^f ;
- (iv) $-(C_{0-3}\text{алкилен})\text{гетероциклила}$, включающего от 3 до 10 кольцевых атомов, причем от 1 до 3 кольцевых атомов, каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из $N(R^e)$, O и S, где упомянутый гетероциклил обязательно замещен от 1 до 4 независимо выбранными R^f ;
- (v) $-(C_{0-3}\text{алкилен})(C_6-C_{10}\text{-арила})$, обязательно замещенного от 1 до 4 R^g ;
- (vi) $-(C_{0-3}\text{алкилен})\text{гетероарила}$, включающего от 5 до 10 кольцевых атомов, причем от 1 до 4 кольцевых атомов, каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из N, NHO и S, где упомянутый гетероарил обязательно замещен от 1 до 3 R^g ;
- (vii) $C_{1-6}\text{алкила}$, обязательно замещенного от 1 до 2 независимо выбранными R^h ; и
- (viii) $-(C_{0-3}\text{алкилен})C_{4-10}\text{циклоалкенила}$, причем упомянутый циклоалкенил обязательно замещен от 1 до 2 R^f ;

R^a представляет собой:

- (i) $C_{1-6}\text{алкил}$, обязательно замещенный от 1 до 2 R^h ;
 - (ii) $-(C_{0-3}\text{алкилен})C_{3-10}\text{циклоалкил}$, причем упомянутый циклоалкил обязательно замещен от 1 до 2 R^f ;
 - (iii) $-(C_{1-3}\text{алкилен})\text{гетероциклил}$, включающий от 3 до 10 кольцевых атомов, в котором от 1 до 3 кольцевых атомов, каждый независимо, выбраны из $N(R^e)$, O и S, где упомянутый гетероциклил обязательно замещен от 1 до 4 независимо выбранными R^f ;
 - (iv) $-(C_{0-3}\text{алкилен})\text{фенил}$, обязательно замещенный от 1 до 4 независимо выбранными R^g ; или же
 - (v) $-(C_{0-3}\text{алкилен})\text{гетероарил}$, включающий от 5 до 10 кольцевых атомов, причем от 1 до 4 кольцевых атомов, каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из N, $N(R^e)$, O и S, где упомянутый гетероарил обязательно замещен R^g ;
- в каждом случае R^c и R^d независимо представляют собой H или $C_{1-4}\text{алкил}$;
- в каждом случае R^e независимо представляет собой H или $C_{1-4}\text{алкил}$;
- в каждом случае R^f независимо представляет собой $C_{1-6}\text{алкил}$, $C_{1-4}\text{галогеналкил}$, -OH, F, Cl, $C_{1-4}\text{алкокси}$, $C_{1-4}\text{галогеналкокси}$, циано или фенил, обязательно замещенный от 1 до 4 R^g ;
- в каждом случае R^g независимо представляет собой галоген, циано, $C_{1-6}\text{алкил}$, $C_{1-4}\text{галогеналкил}$, $C_{1-4}\text{алкокси}$ или $C_{1-4}\text{галогеналкокси}$; и
- в каждом случае R^h независимо представляет собой -OH, F, $C_{1-4}\text{алкокси}$, $C_{1-4}\text{галогеналкокси}$ или циано.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, где

R^3 представляет собой H, незамещенный $C_{1-2}\text{алкил}$ или $X-R^8$, причем X представляет собой неразветвленный $C_{1-2}\text{алкилен}$ и R^8 представляет собой CO_2R^a или $-CONR^cR^d$;

R^4 независимо представляет собой H или галоген;

R^5 независимо выбран из:

- (i) H;
- (ii) галогена;
- (iii) $-(C_{0-3}\text{алкилен})C_{3-10}\text{циклоалкила}$, причем упомянутый циклоалкил обязательно замещен от 1 до 4 независимо выбранными R^f ;
- (iv) $-(C_{0-3}\text{алкилен})\text{гетероциклила}$, включающего от 3 до 10 кольцевых атомов, причем от 1 до 3 кольцевых атомов, каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из $N(R^e)$, O и S, где упомянутый гетероциклил обязательно замещен от 1 до 4 R^f ;
- (v) $-(C_{0-3}\text{алкилен})(C_6-C_{10}\text{-арила})$, обязательно замещенного от 1 до 4 R^g ;
- (v) $-(C_{0-3}\text{алкилен})\text{гетероарила}$, включающего от 5 до 10 кольцевых атомов, причем от 1 до 4 кольцевых атомов, каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из N, NH, O и S, где упомянутый гетероарил обязательно замещен от 1 до 3 R^g ;
- (vi) $C_{1-6}\text{алкила}$, обязательно замещенного от 1 до 2 независимо выбранными R^h ; и
- (vii) $-(C_{0-3}\text{алкилен})C_{4-10}\text{циклоалкенила}$, причем упомянутый циклоалкенил обязательно замещен от 1 до 2 R^f ;

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, где

R^1 независимо представляет собой незамещенный $C_{1-6}\text{алкил}$, $C(=O)R^a$;

R^2 независимо представляет собой H или незамещенный $C_{1-3}\text{алкил}$;

R^3 представляет собой H, незамещенный $C_{1-2}\text{алкил}$ или $X-R^8$, причем X представляет собой неразветвленный $C_{2-4}\text{алкилен}$ и R^8 представляет собой CO_2R^a или $-CONR^cR^d$;

R^5 независимо выбран из:

(i) $C_{3-6}\text{циклоалкила}$, обязательно замещенного от 1 до 2 независимо выбранными R^f ;

(ii) фенила, обязательно замещенного от 1 до 3 R^g ;

(iii) гетероарила, включающего от 5 до 6 кольцевых атомов, причем от 1 до 3 кольцевых атомов,

каждый независимо, выбран из N, NH, O и S, где упомянутый гетероарил необязательно замещен от 1 до 3 R^g;

(iv) C₁₋₆алкила, необязательно замещенного от 1 до 2 независимо выбранными R^h; и

(v) C₅₋₆циклоалкенила, необязательно замещенного от 1 до 2 R^f;

R^a представляет собой C₁₋₄алкил, необязательно замещенный OH, C₃₋₆циклоалкил, фенил или гетероарил, включающий от 5 до 6 кольцевых атомов, где от 1 до 4 кольцевых атомов, каждый независимо, выбран из N, N(R^c), O и S.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, где

R¹ независимо представляет собой C₁₋₆алкил, C(=O)R^a;

R² независимо представляет собой H, CH₃ или CH₂CH₃;

R³ представляет собой H, CH₃ или -(CH₂)₃C(=O)OCH₃;

R⁵ независимо представляет собой CH₃, циклопентил, циклопентенил, фенил, пиразол-1-ил или пиразол-3-ил; и

R^a представляет собой CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, C(CH₃)₃, циклопропил или тиазолил.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, где

R¹ независимо представляет собой C₁₋₆алкил, C(=O)R^a;

R² независимо представляет собой H, CH₃ или CH₂CH₃;

R³ представляет собой H или CH₃;

R⁵ независимо представляет собой CH₃, циклопентил, циклопентенил, фенил, пиразол-1-ил или пиразол-3-ил; и

R^a представляет собой CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, C(CH₃)₃ или циклопропил.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, где

R¹ независимо представляет собой C(=O)R^a;

R² независимо представляет собой H, CH₃ или CH₂CH₃;

R³ представляет собой H;

R⁵ независимо представляет собой циклопентил, циклопентенил, фенил, пиразол-1-ил или пиразол-3-ил; и

R^a представляет собой CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, C(CH₃)₃ или циклопропил.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, где

R¹ независимо представляет собой C(CH₃)₃;

R² независимо представляет собой H, CH₃ или CH₂CH₃;

R³ независимо представляет собой H, CH₃ или CH₂CH₃;

R⁴ представляет собой H; и

R⁵ независимо представляет собой пиразол-1-ил, пиразол-3-ил или пиразол-5-ил.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, где

R¹ представляет собой C(=O)R^a;

R² независимо представляет собой H, CH₃ или CH₂CH₃;

R³ независимо представляет собой H, CH₃, CH₂CH₃ или CH₂CH₂OH;

R⁴ представляет собой H;

R⁵ независимо представляет собой циклопентил, циклопентенил, тиенил, пиразол-1-ил, пиразол-3-ил, пиразол-5-ил или (фенил, замещенный от 0 до 1 C₁₋₄алкилом); и

R^a представляет собой CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, C(CH₃)₃, -(CH₂)₂CH(CH₃)₂, циклопропил, 1-метил-1H-пиррол-2-ил или (фенил, замещенный C₁₋₄алкокси или Cl).

В некоторых аспектах R¹ представляет собой незамещенный C₁₋₆алкил или C(=O)OR^a.

В некоторых аспектах R² представляет собой H или незамещенный C₁₋₆алкил. В других аспектах R² представляет собой H или незамещенный C₁₋₃алкил. В других аспектах R² представляет собой H, CH₃ или CH₂CH₃. В других аспектах R² представляет собой H. В других аспектах R² представляет собой CH₃ или CH₂CH₃. В других аспектах R² представляет собой CH₃. В других аспектах R² представляет собой CH₂CH₃.

В некоторых аспектах R³ представляет собой H, незамещенный C₁₋₂алкил или X-R⁸, причем X представляет собой неразветвленный C₂₋₆алкилен и R⁸ представляет собой CO₂R^a или -CONR^cR^d. В других аспектах R³ представляет собой H, незамещенный C₁₋₂алкил или X-R⁸, причем X представляет собой неразветвленный C₂₋₄алкилен и R⁸ представляет собой CO₂R^a или -CONR^cR^d. В других аспектах R³ представляет собой H, CH₃ или -(CH₂)₃C(=O)OCH₃. В других аспектах R³ представляет собой H или незамещенный C₁₋₂алкил. В других аспектах R³ представляет собой H или CH₃. В других аспектах R³ представляет собой H. В других аспектах R³ представляет собой CH₃.

В некоторых аспектах R⁴ представляет собой H или галоген. В других аспектах R⁴ представляет со-

бой Н.

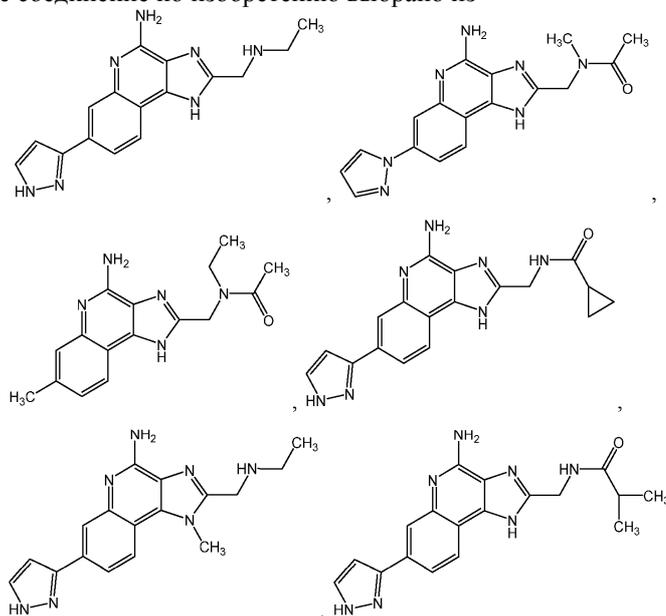
В некоторых аспектах R^5 независимо выбран из: (i) $-(C_{0-3}\text{алкилен})C_{3-10}\text{циклоалкила}$, причем упомянутый циклоалкил необязательно замещен от 1 до 4 независимо выбранными R^f ; (ii) $-(C_{0-3}\text{алкилен})\text{гетероциклила}$, включающего от 3 до 10 кольцевых атомов, причем от 1 до 3 кольцевых атомов, каждый независимо, выбраны из: N(R^e), O и S, где упомянутый гетероциклил необязательно замещен от 1 до 4 R^f ; (iii) $-(C_{0-3}\text{алкилен})(C_6-C_{10}\text{-арила})$, необязательно замещенного от 1 до 4 R^e ; (iv) $-(C_{0-3}\text{алкилен})\text{гетероарила}$, включающего от 5 до 10 кольцевых атомов, причем от 1 до 4 кольцевых атомов, каждый независимо, выбраны из: N, NH, O и S, где упомянутый гетероарил необязательно замещен от 1 до 3 R^e ; (v) $C_{1-6}\text{алкила}$, необязательно замещенного от 1 до 2 независимо выбранными R^h ; и (vi) $-(C_{0-3}\text{алкилен})C_{3-10}\text{циклоалкенила}$, причем упомянутый циклоалкенил необязательно замещен от 1 до 2 R^f .

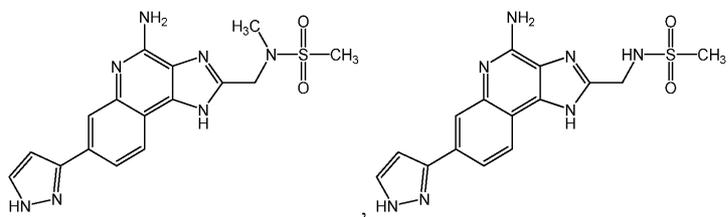
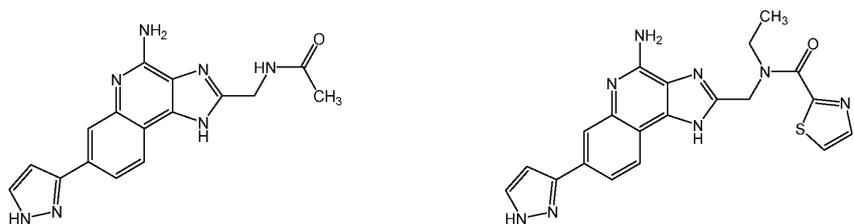
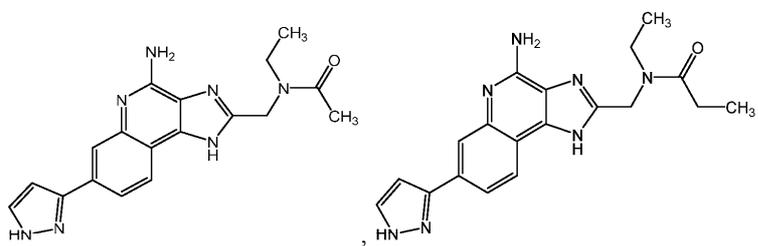
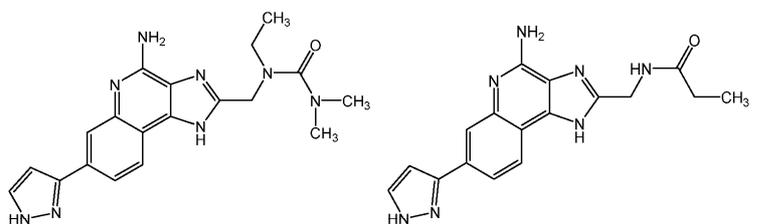
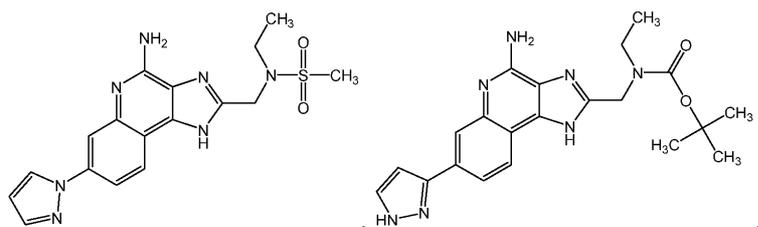
В других аспектах R^5 независимо выбран из: (i) $C_{3-6}\text{циклоалкила}$, необязательно замещенного от 1 до 2 независимо выбранными R^f ; (ii) фенила, необязательно замещенного от 1 до 3 R^e ; (iii) гетероарила, включающего от 5 до 6 кольцевых атомов, причем от 1 до 3 кольцевых атомов, каждый независимо, выбран из: N, NH, O и S, где упомянутый гетероарил необязательно замещен от 1 до 3 R^e ; (iv) $C_{1-6}\text{алкила}$, необязательно замещенного от 1 до 2 независимо выбранными R^h ; и (v) $C_{5-6}\text{циклоалкенила}$, необязательно замещенного от 1 до 2 R^f .

В других аспектах R^5 независимо представляет собой CH_3 , циклопентил, циклопентенил, фенил, пиразол-1-ил или пиразол-3-ил. В других аспектах R^5 представляет собой CH_3 . В других аспектах R^5 представляет собой циклопентил или циклопентенил. В других аспектах R^5 представляет собой циклопентил. В других аспектах R^5 представляет собой циклопентенил. В других аспектах R^5 представляет собой фенил. В других аспектах R^5 представляет собой пиразолил. В других аспектах R^5 представляет собой пиразол-1-ил или пиразол-3-ил. В других аспектах R^5 представляет собой пиразол-1-ил. В других аспектах R^5 представляет собой пиразол-3-ил.

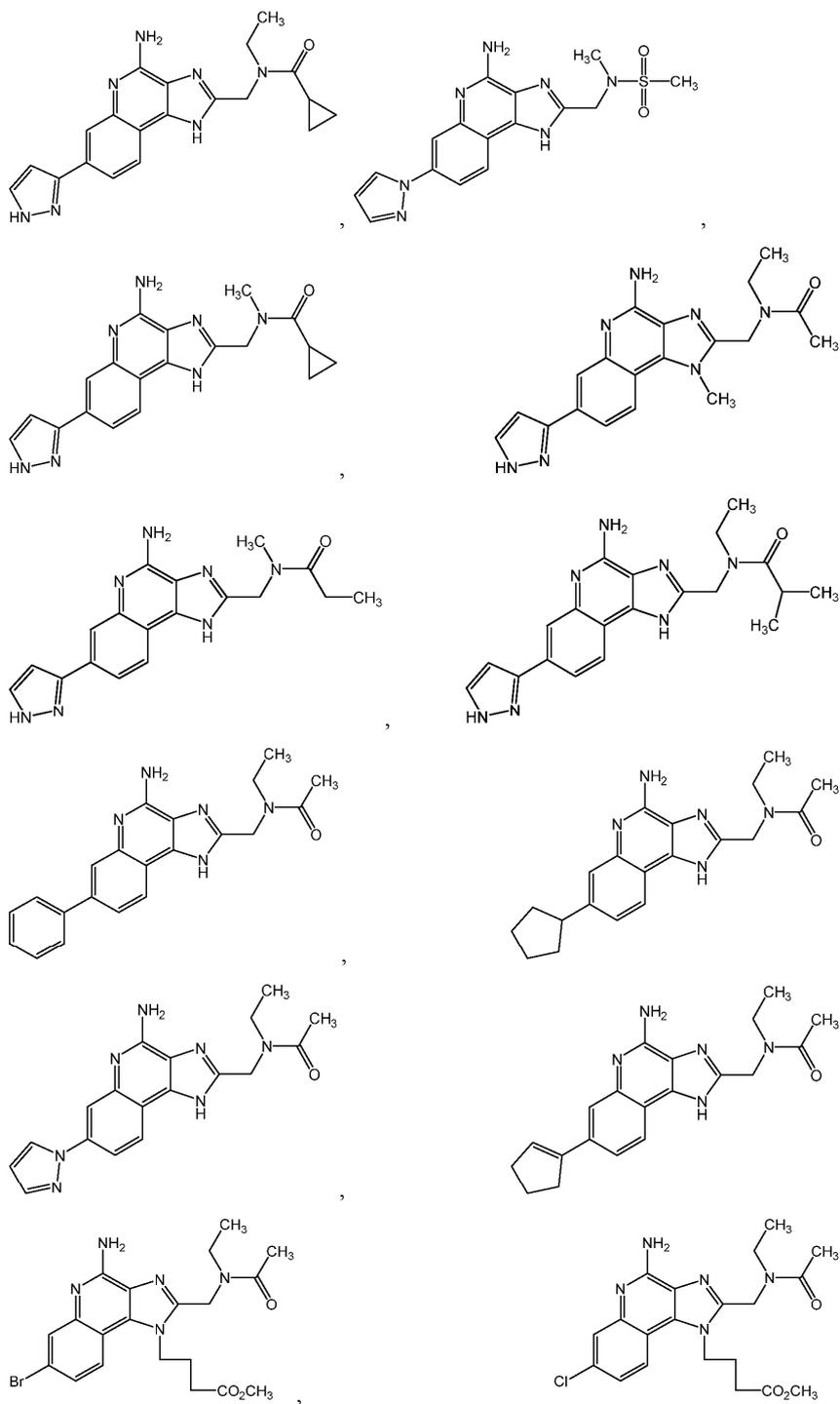
В некоторых аспектах (i) $C_{1-6}\text{алкил}$, необязательно замещенный от 1 до 2 R^h ; (ii) $-(C_{0-3}\text{алкилен})C_{3-10}\text{циклоалкил}$, причем упомянутый циклоалкил необязательно замещен от 1 до 2 R^f ; (iii) $-(C_{0-3}\text{алкилен})\text{фенил}$, необязательно замещенный от 1 до 4 независимо выбранными R^e ; или (v) $-(C_{0-3}\text{алкилен})\text{гетероарил}$, включающий от 5 до 10 кольцевых атомов, где от 1 до 4 кольцевых атомов каждый независимо выбран из N, N(R^e), O и S, причем гетероарил необязательно замещен от 1 до 3 независимо выбранными R^e . В других аспектах R^a представляет собой (i) $C_{1-6}\text{алкил}$, необязательно замещенный от 1 до 2 R^h ; (ii) $-(C_{0-3}\text{алкилен})C_{3-10}\text{циклоалкил}$, причем упомянутый циклоалкил необязательно замещен от 1 до 2 R^f . В других аспектах R^a представляет собой H, $C_{1-4}\text{алкил}$, необязательно замещенный OH, $C_{3-6}\text{циклоалкил}$, фенил или гетероарил, включающий от 5 до 6 кольцевых атомов, где от 1 до 4 кольцевых атомов каждый независимо выбран из N, N(R^e), O и S. В других аспектах R^a представляет собой $C_{1-6}\text{алкил}$, необязательно замещенный от 1 до 2 R^h . В других аспектах R^a представляет собой $C_{1-6}\text{алкил}$. В других аспектах R^a представляет собой $-(C_{0-3}\text{алкилен})C_{3-10}\text{циклоалкил}$, причем упомянутый циклоалкил необязательно замещен от 1 до 2 R^f . В других аспектах R^a представляет собой $-(C_{3-10}\text{циклоалкил})$, необязательно замещенный от 1 до 2 R^f . В других аспектах R^a представляет собой $-C_{3-6}\text{циклоалкил}$. В других аспектах R^a представляет собой $C_{1-4}\text{алкил}$ или $C_{3-6}\text{циклоалкил}$. В других аспектах R^a представляет собой CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$ или циклопропил. В других аспектах R^a представляет собой CH_3 , CH_2CH_3 или $CH(CH_3)_2$. В других аспектах R^a представляет собой циклопропил.

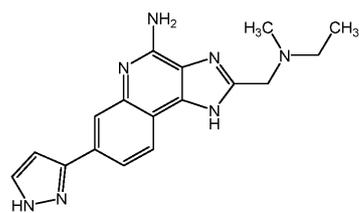
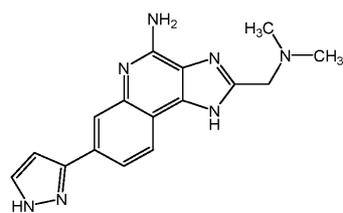
В другом аспекте соединение по изобретению выбрано из



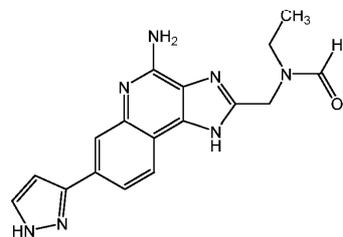


037780



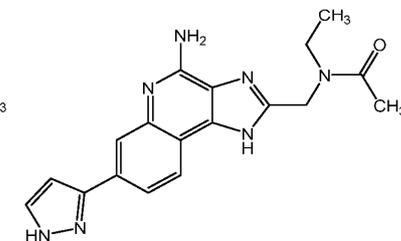
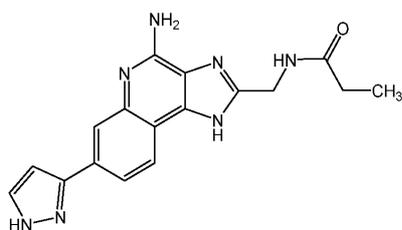
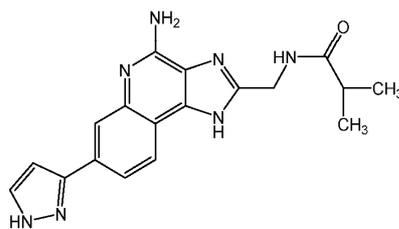
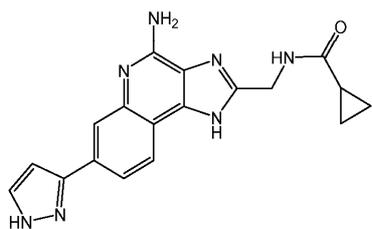
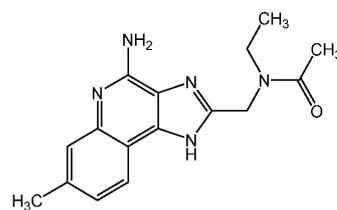
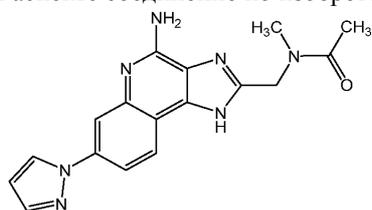


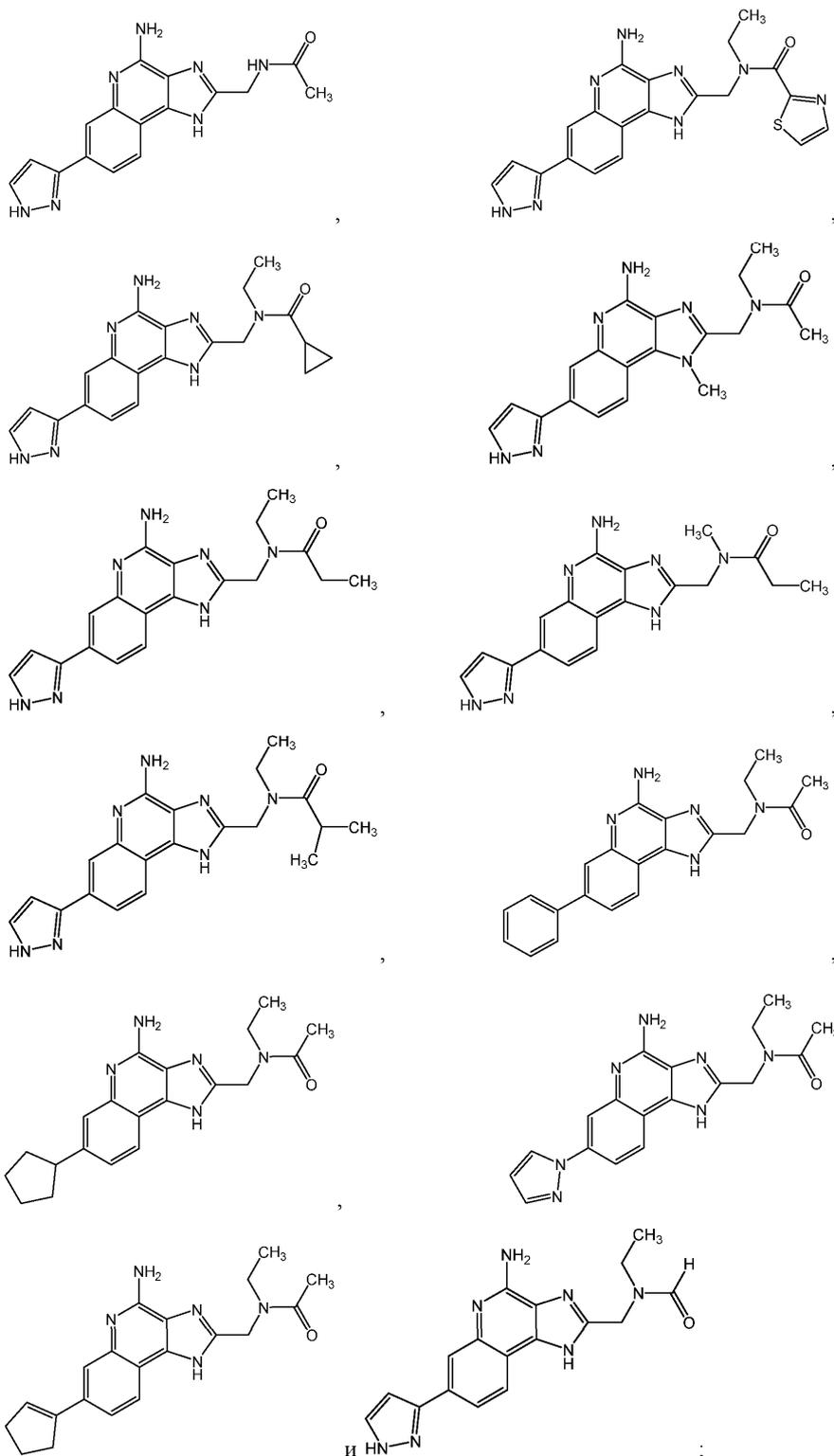
and



или его фармацевтически приемлемой соли.

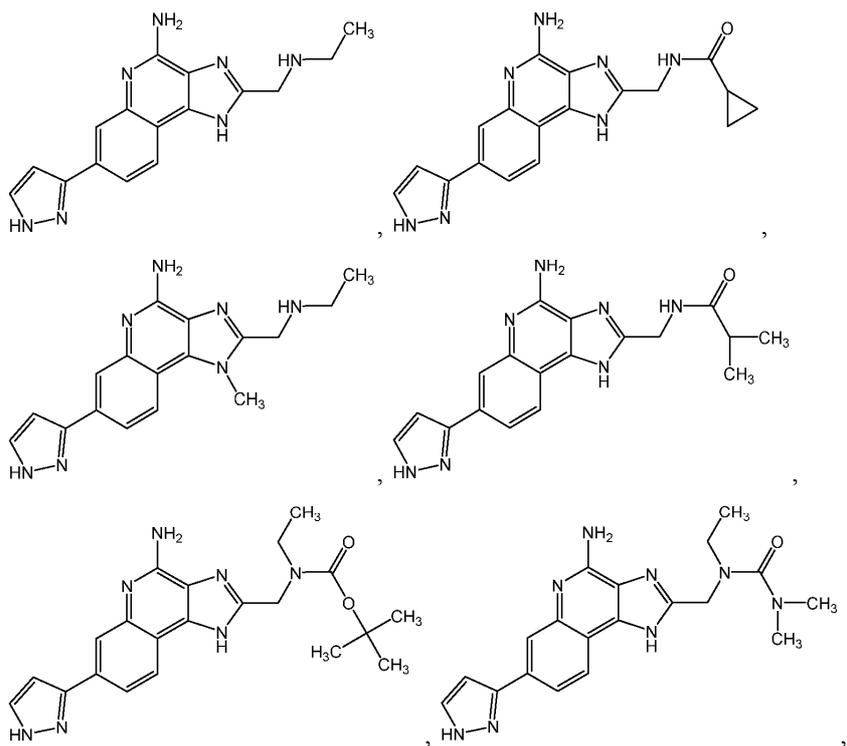
В другом аспекте соединения по изобретению выбрано из

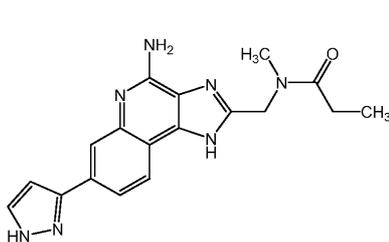
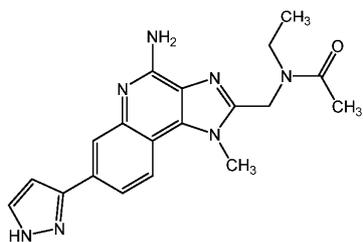
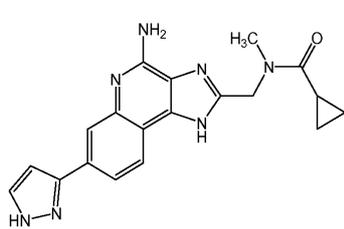
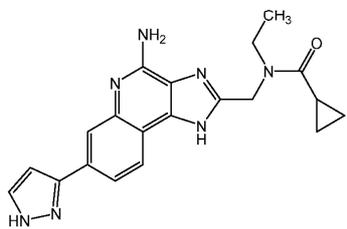
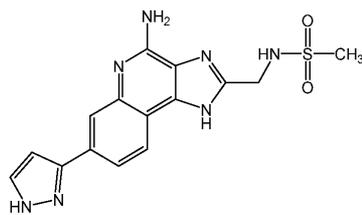
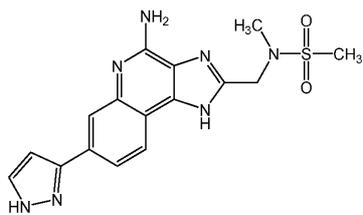
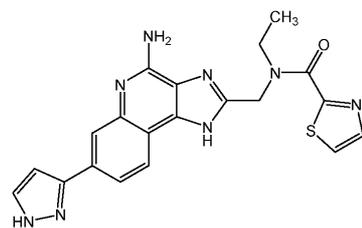
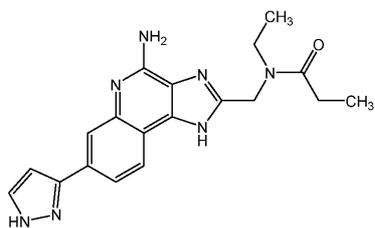
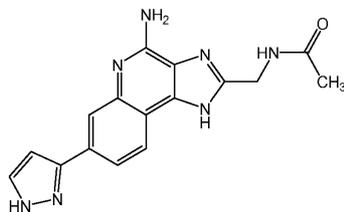
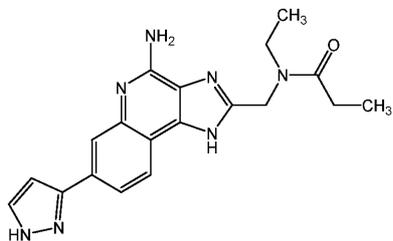
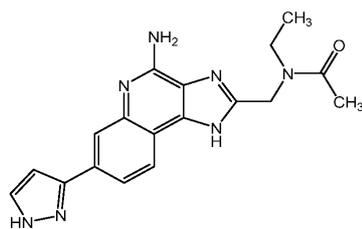
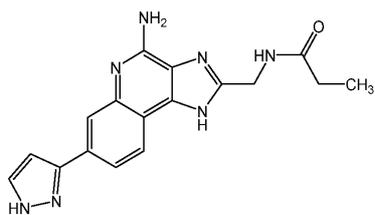


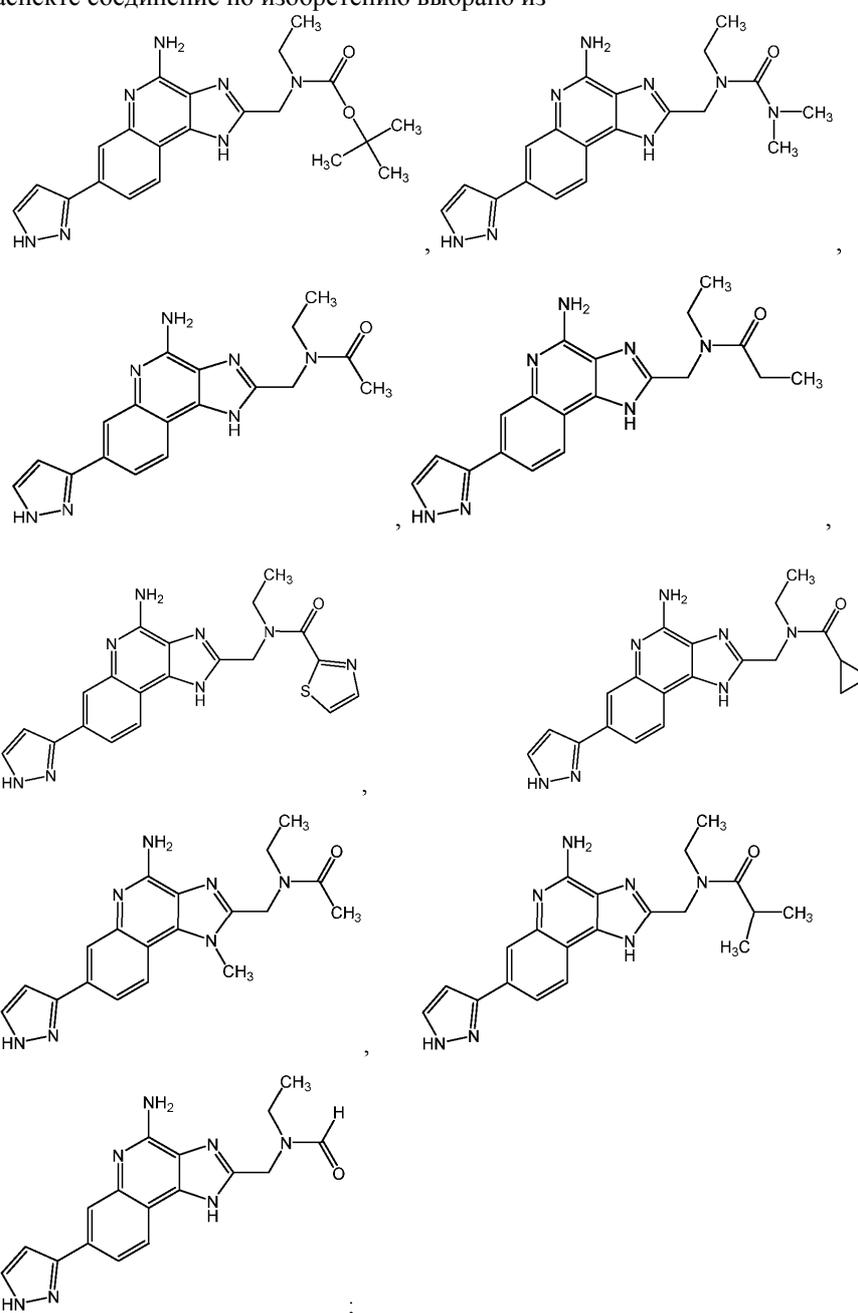
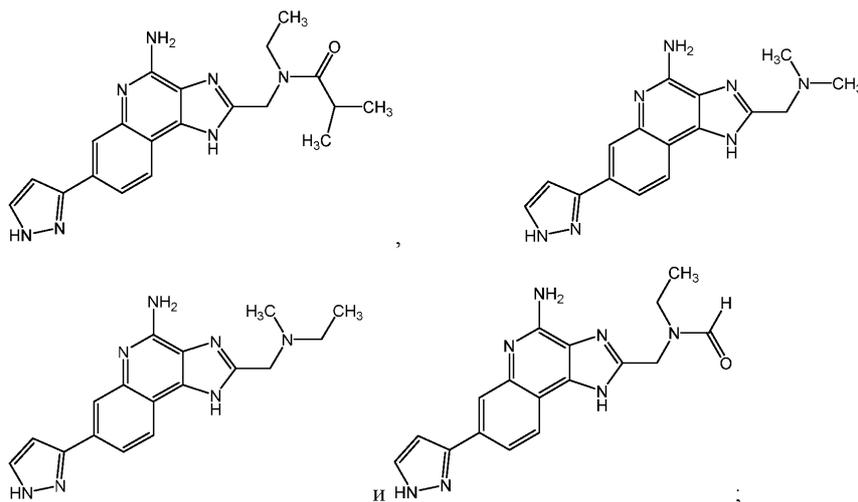


или его фармацевтически приемлемой соли.
 В другом аспекте соединение по изобретению выбрано из

037780

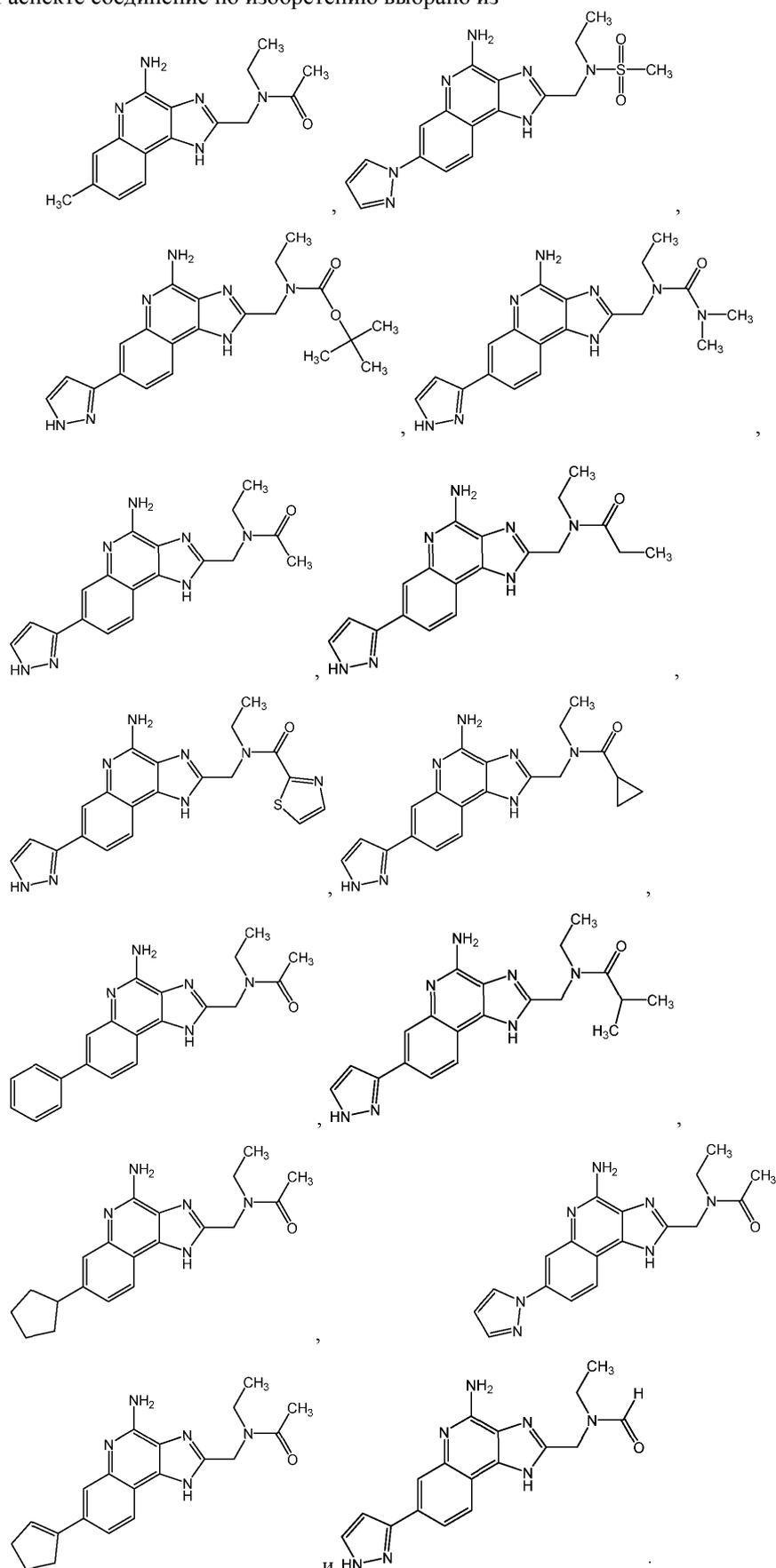






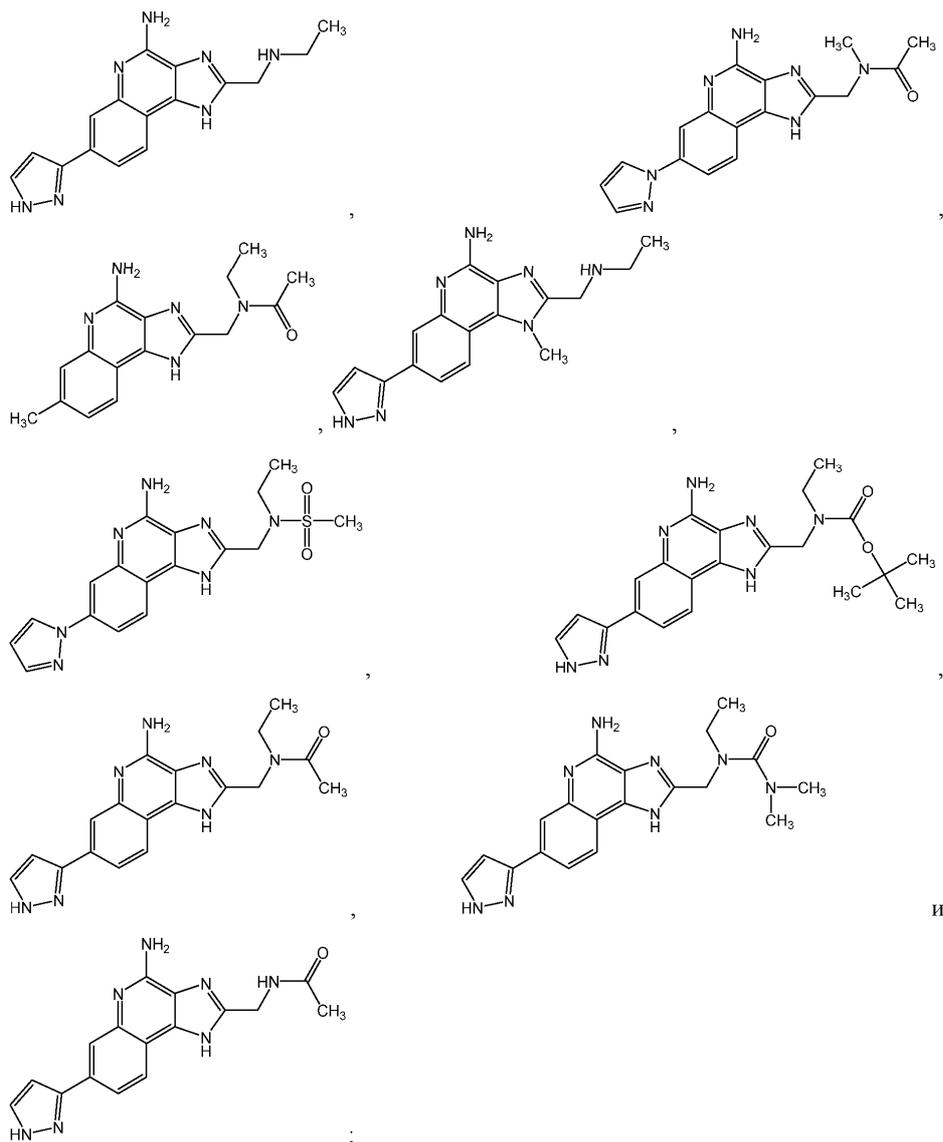
или его фармацевтически приемлемой соли.

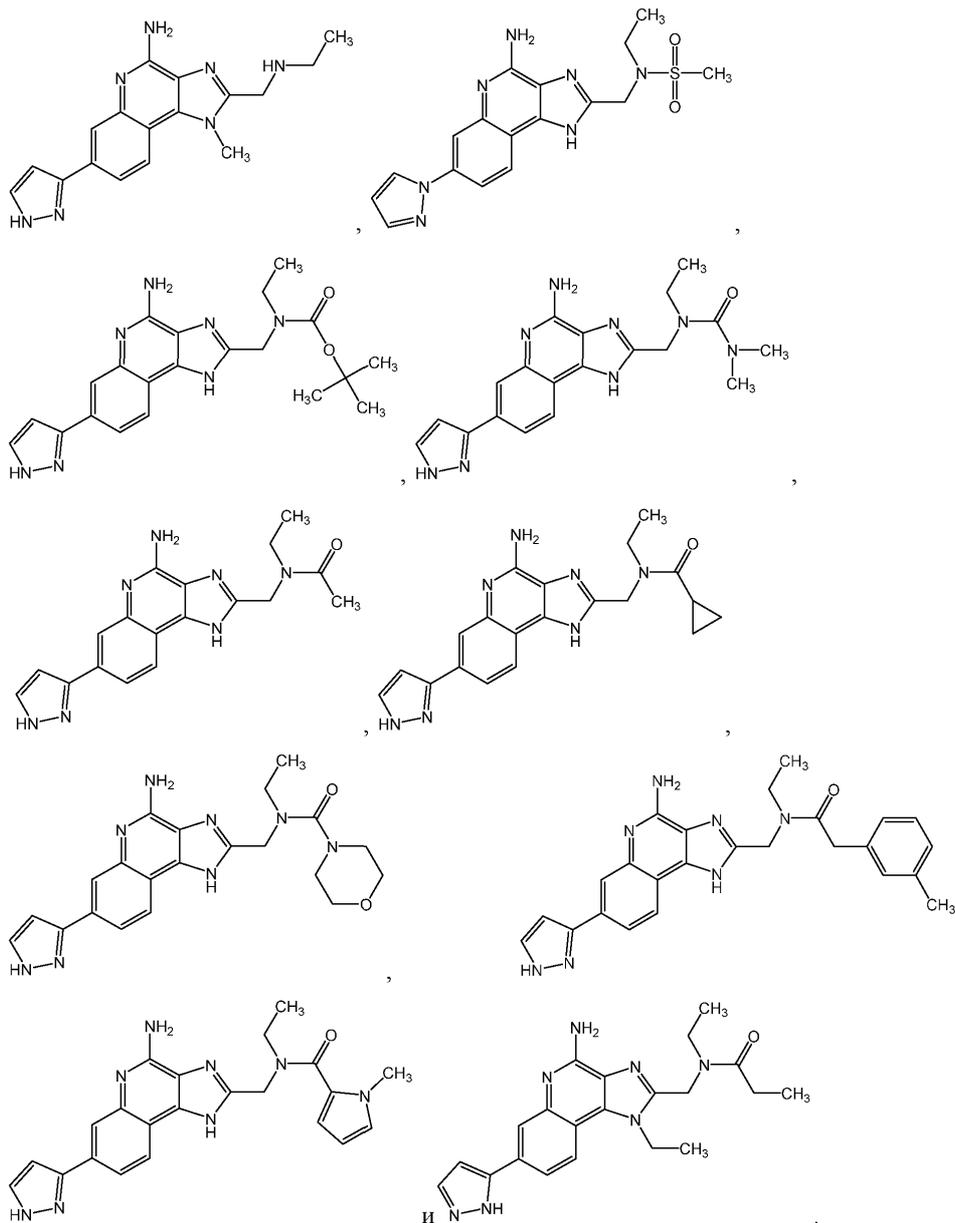
В другом аспекте соединение по изобретению выбрано из



или его фармацевтически приемлемой соли.

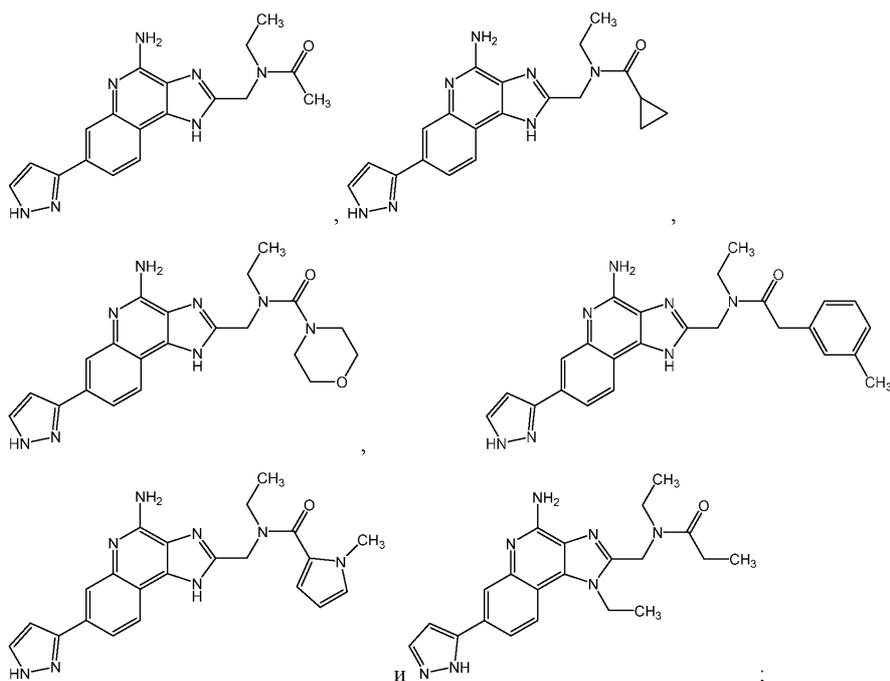
В другом аспекте соединение по изобретению выбрано из





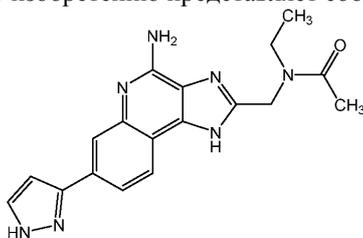
или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте соединение по изобретению выбрано из



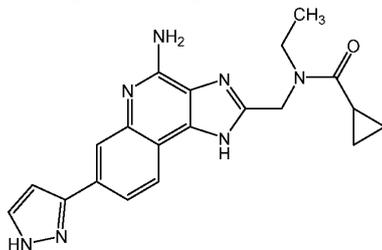
или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте соединение по изобретению представляет собой



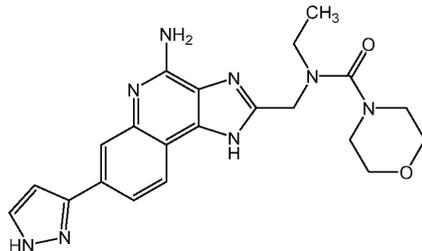
или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом аспекте соединение по изобретению представляет собой



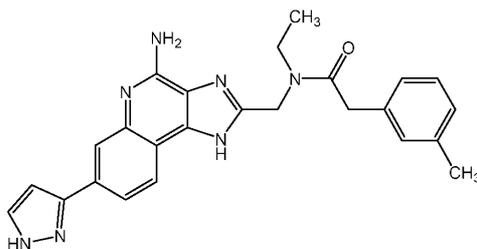
или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом аспекте соединение по изобретению представляет собой



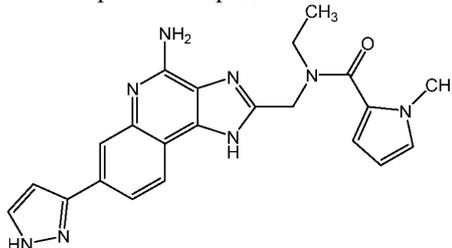
или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом аспекте соединение по изобретению представляет собой



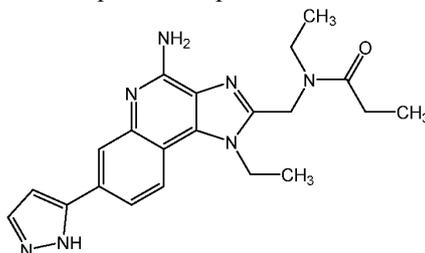
или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом аспекте соединение по изобретению представляет собой



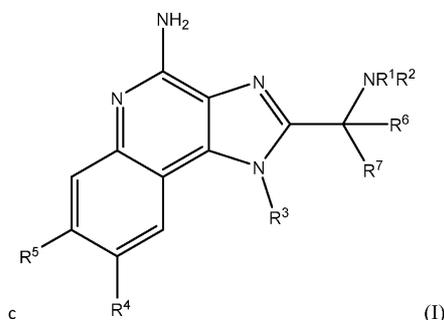
или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом аспекте соединение по изобретению представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом аспекте изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли



где R^1 независимо представляет собой незамещенный C_{1-6} алкил или $C(=O)R^a$;

R^2 независимо представляет собой H или незамещенный C_{1-6} алкил;

R^3 представляет собой:

(i) H;

(ii) незамещенный C_{1-2} алкил;

(iii) $X-R^8$, причем X представляет собой неразветвленный C_{1-6} алкилен и R^8 представляет собой -OH, C_{1-4} алкокси, $-C_{1-4}$ галогеналкокси, CO_2R^a или $-CONR^cR^d$;

(iv) $(C_{1-3}$ алкилен) $(C_6-C_{10}$ -арил), причем арил необязательно замещен от 1 до 3 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси и C_{1-4} галогеналкокси; или

(v) $(C_{1-3}$ алкилен)гетероарил, включающий от 5 до 6 кольцевых атомов, где от 1 до 4 кольцевых атомов каждый независимо выбран из N, $N(R^c)$, O и S, и где гетероарил необязательно замещен от 1 до 3 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси и C_{1-4} галогеналкокси;

R^4 и R^5 , каждый независимо, выбран из:

(i) H;

(ii) галогена;

(iii) $-(C_{0-3}$ алкилен) C_{3-10} циклоалкила, причем циклоалкил необязательно замещен от 1 до 4 независимо выбранными R^f ;

(iv) $-(C_{0-3}$ алкилен)гетероцикла, включающего от 3 до 10 кольцевых атомов, причем от 1 до 3

кольцевых атомов, каждый независимо, выбраны из $N(R^c)$, O и S, где гетероциклil обязательно замещен от 1 до 4 R^f ;

(v) $-(C_{0-3} \text{алкилен})(C_6-C_{10} \text{-арила})$, обязательно замещенного от 1 до 4 R^g ;

(vi) $-(C_{0-3} \text{алкилен})$ гетероарила, включающего от 5 до 10 кольцевых атомов,

причем от 1 до 4 кольцевых атомов, каждый независимо, выбраны из N, NHO и S, где гетероарил обязательно замещен от 1 до 3 R^g ;

(vii) C_{1-6} алкила, обязательно замещенного от 1 до 2 независимо выбранными R^h ; и

(viii) $-(C_{0-3} \text{алкилен})C_{4-10}$ циклоалкенила, причем циклоалкенил обязательно замещен от 1 до 2 R^f ;

R^7 и R^8 представляют собой H;

R^a представляет собой:

(i) C_{1-6} алкил, обязательно замещенный от 1 до 2 R^h ; или

(ii) $-(C_{0-3} \text{алкилен})C_{3-10}$ циклоалкил, причем циклоалкил обязательно замещен от 1 до 2 R^f ;

(iii) $-(C_{1-3} \text{алкилен})$ гетероциклil, включающий от 3 до 10 кольцевых атомов, в котором от 1 до 3 кольцевых атомов, каждый независимо, выбраны из $N(R^c)$, O и S, где гетероциклil обязательно замещен от 1 до 4 независимо выбранными R^f ;

(iv) $-(C_{0-3} \text{алкилен})$ фенил, обязательно замещенный от 1 до 4 независимо выбранными R^g ; или

(v) $-(C_{0-3} \text{алкилен})$ гетероарил, включающий от 5 до 10 кольцевых атомов, причем от 1 до 4 кольцевых атомов, каждый независимо, выбраны из N, $N(R^c)$, O и S, где гетероарил обязательно замещен от 1 до 3 независимо выбранными R^g ;

в каждом случае R^c и R^d независимо представляет собой H или C_{1-4} алкил;

в каждом случае R^e независимо представляет собой H или C_{1-4} алкил;

в каждом случае R^f независимо представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-4} галогеналкил, -OH, F, Cl, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, циано или фенил, обязательно замещенный от 1 до 4 R^g ;

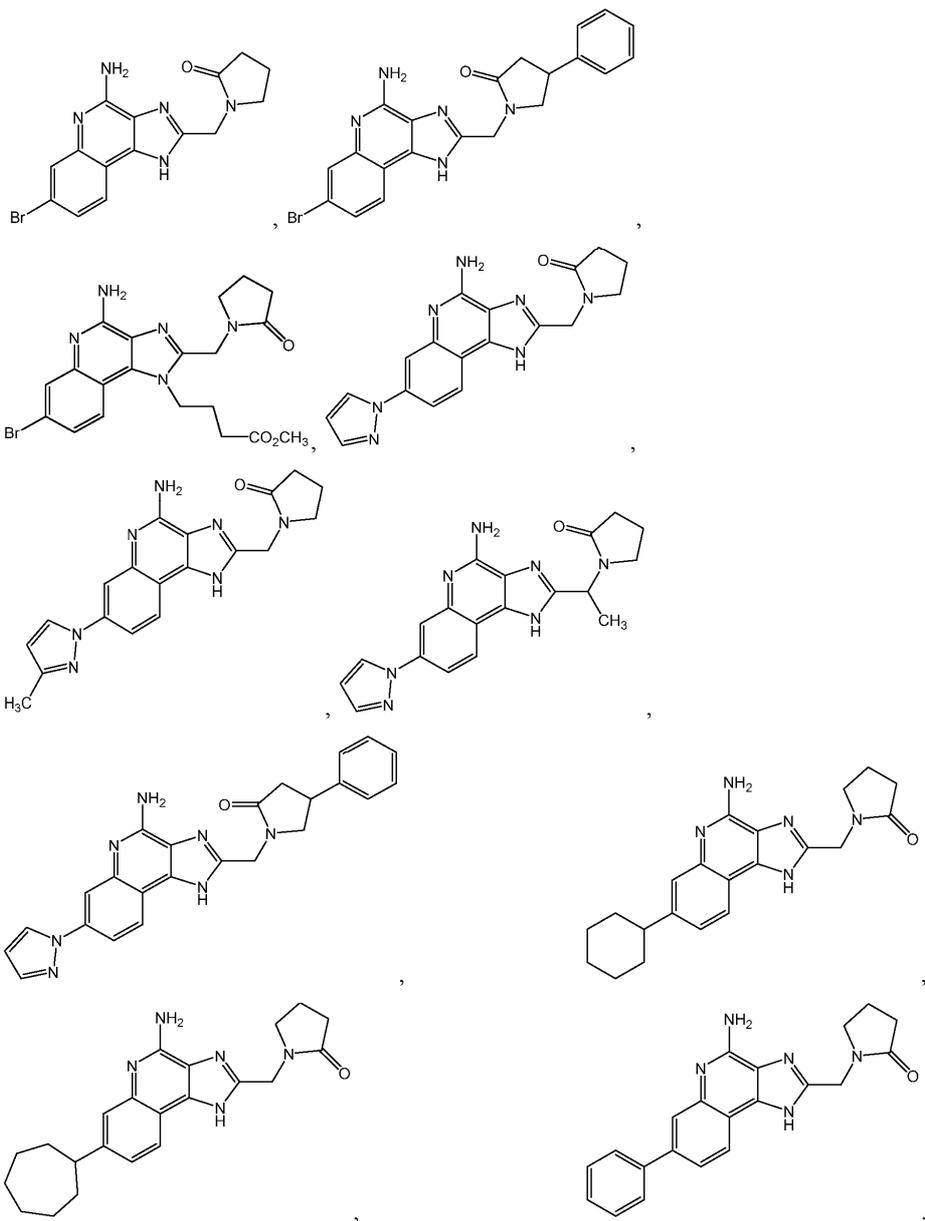
в каждом случае R^g независимо представляет собой галоген, циано, C_{1-6} алкил,

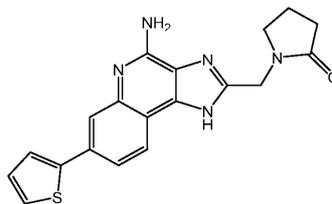
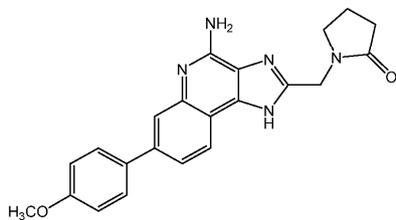
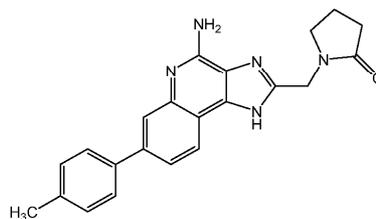
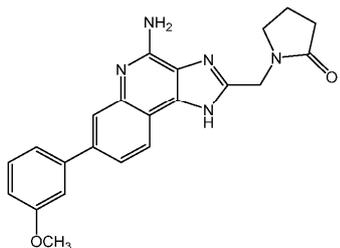
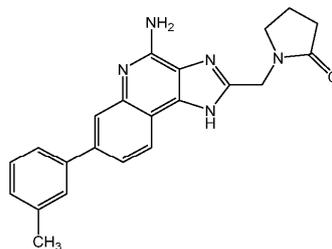
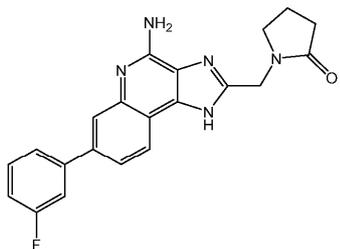
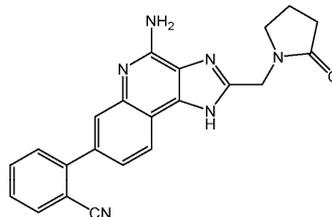
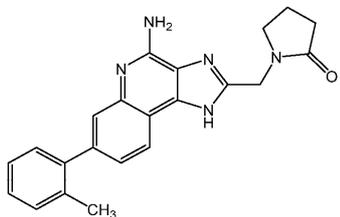
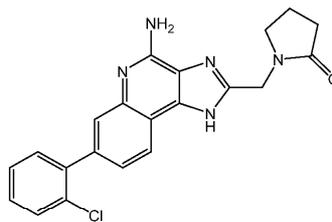
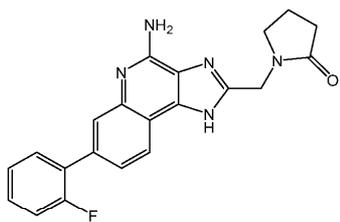
C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси или C_{1-4} галогеналкокси; и

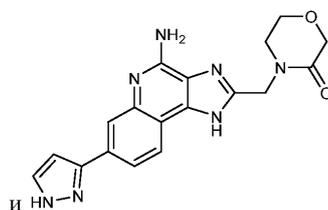
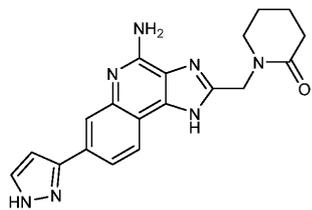
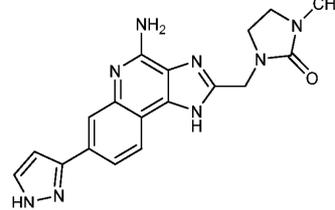
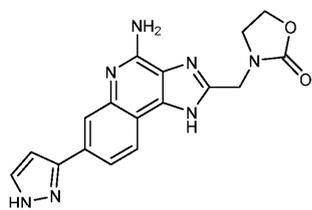
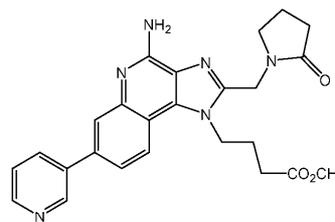
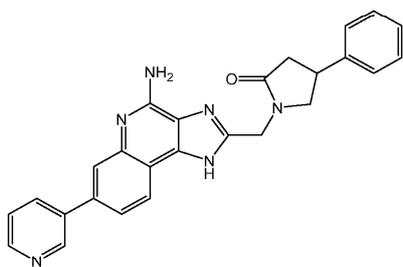
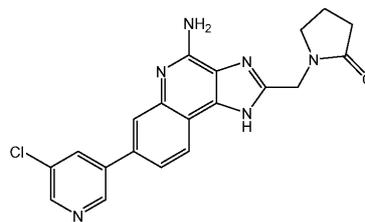
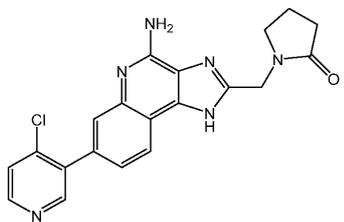
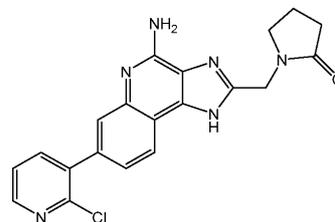
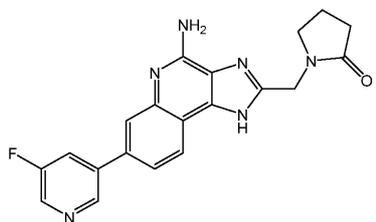
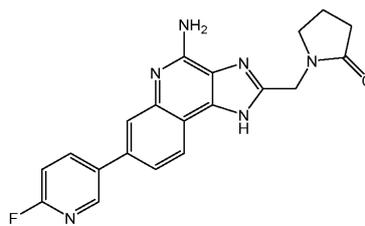
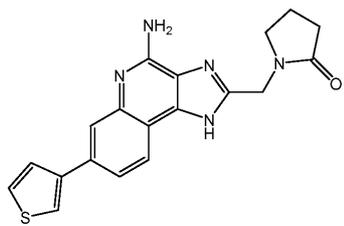
в каждом случае R^h независимо представляет собой -OH, F, C_{1-4} алкокси,

C_{1-4} галогеналкокси или циано.

В другом аспекте соединение по изобретению выбрано из



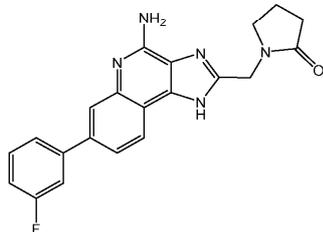
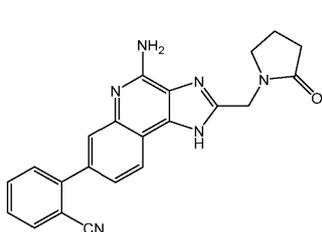
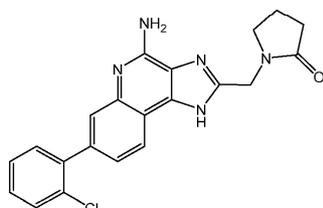
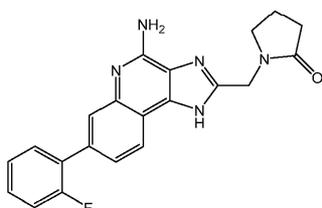
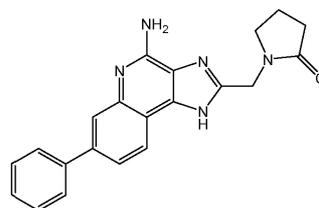
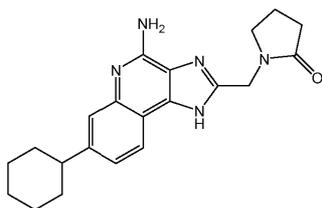
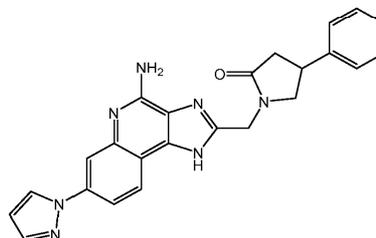
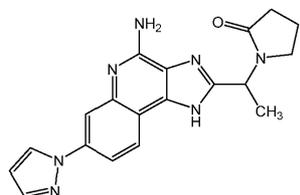
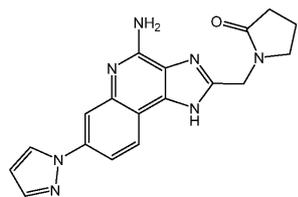
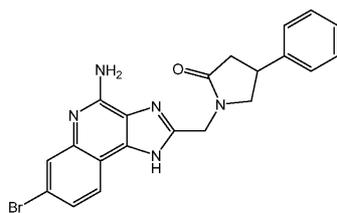


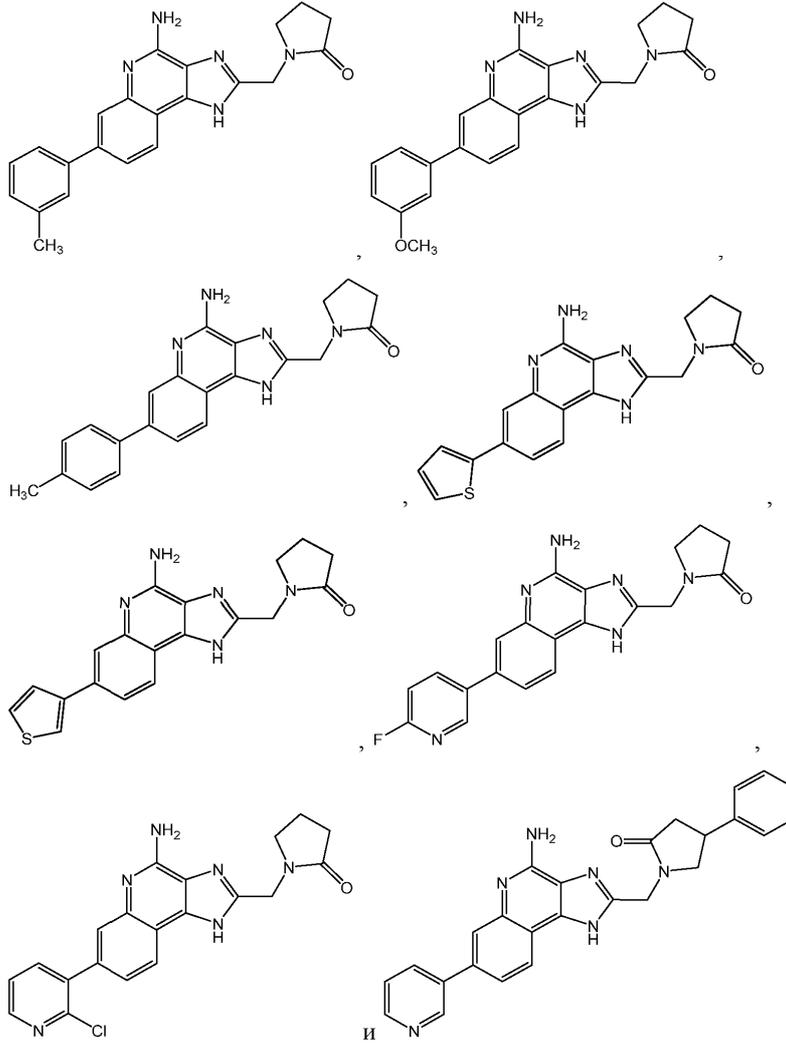


или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте соединение по изобретению выбрано из

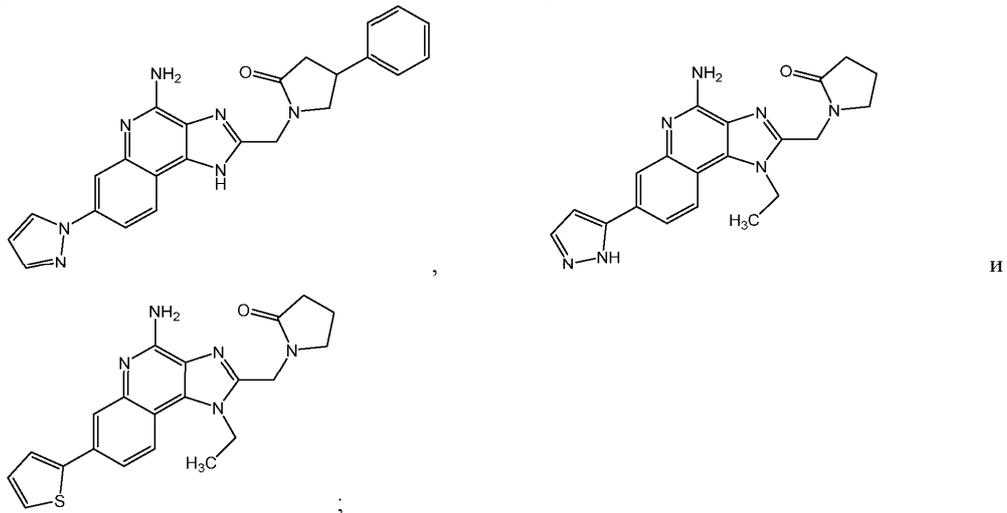
037780





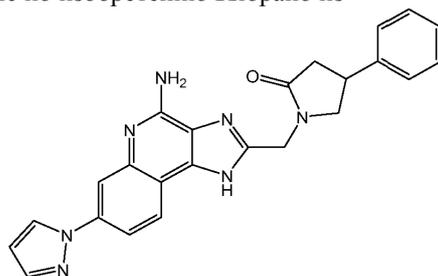
или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте соединения по изобретению выбрано из



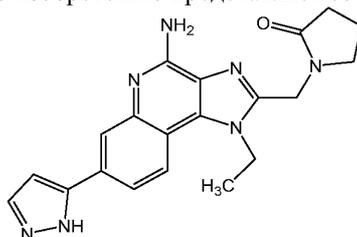
или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте соединение по изобретению выбрано из



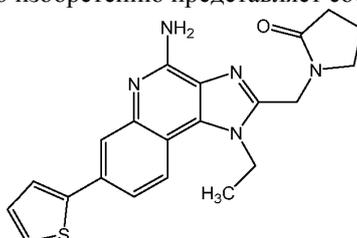
или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте соединение по изобретению представляет собой



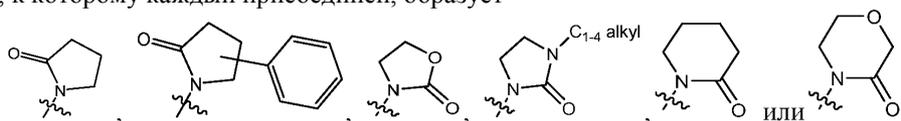
или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте соединение по изобретению представляет собой

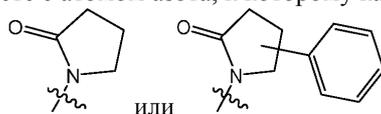


или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых аспектах R^1 и R^2 , вместе с атомом азота, к которому каждый присоединен, образуют насыщенное или ненасыщенное кольцо, включающее от 5 до 6 атомов кольца, причем упомянутое кольцо включает: (a) от 3 до 5 атомов углерода в кольце, каждый из которых необязательно замещен от 1 до 2 независимо выбранными R^f , и (b) от 0 до 1 гетероатома кольца (в дополнение к атому азота, присоединенному к R^1 и R^2), который независимо выбран из: N, N(R^e), O и S; и при условии, что один из атомов кольца представляет собой -C(O)-. В других аспектах R^1 и R^2 , вместе с атомом азота, к которому каждый присоединен, образуют насыщенное или ненасыщенное кольцо, включающее от 5 до 6 атомов кольца, причем упомянутое кольцо включает: (a) от 3 до 5 атомов углерода в кольце, каждый из которых необязательно замещен от 1 до 2 независимо выбранными R^f , и (b) от 0 до 1 гетероатома кольца (в дополнение к атому азота, присоединенному к R^1 и R^2), который независимо выбран из N, N(R^e), O и S; и при условии, что один из атомов кольца представляет собой -C(O)-. В других аспектах R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому каждый присоединен, образуют насыщенное или ненасыщенное кольцо, включающее от 5 до 6 атомов кольца, где кольцо включает: (a) от 3 до 5 атомов углерода в кольце, каждый из которых необязательно замещен от 1 до 2 независимо выбранными R^f , и (b) от 0 до 1 гетероатома кольца (в дополнение к атому азота, присоединенному к R^1 и R^2), который независимо выбран из: N, N(R^e), O и S; и при условии, что один из атомов кольца представляет собой -C(O)-. В других аспектах R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому каждый присоединен, образует



В других аспектах R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому каждый присоединен, образует



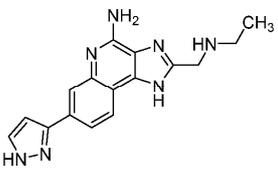
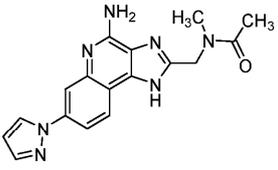
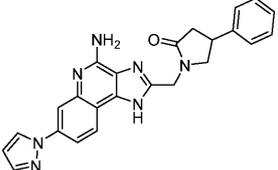
В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению, выбранному из приведенных в качестве примеров примеров, или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению, выбранному из любого подмножества списка соединений, или отдельному соединению из приведенных в качестве примеров в объеме любого из вышеупомянутых аспектов.

Специалист в данной области техники поймет, что некоторые химические структуры, описанные в настоящем документе, могут быть представлены на бумаге одной или несколькими другими резонансными формами; или может существовать в одной или нескольких других таутомерных формах, даже когда кинетически специалист признает, что такие таутомерные формы представляют только очень небольшую часть образца такого соединения (соединений). Такие соединения четко включены в объем данного раскрытия, хотя такие резонансные формы или таутомеры в настоящем документе явно не представлены.

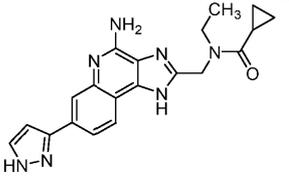
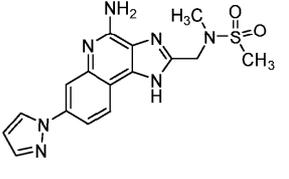
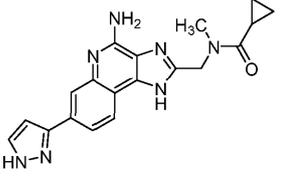
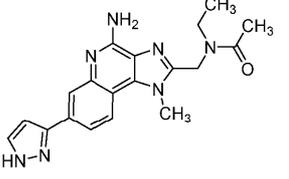
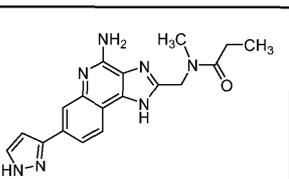
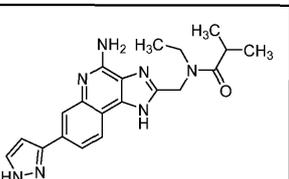
В некоторых вариантах осуществления соединения выбрано из соединений, приведенных в табл. 1 ниже. Биологические анализы, используемые для тестирования соединений, обсуждаются в разделе примеров. Ключ к диапазонам активности: A = ≤ 1 мкМ; B = > 1 мкМ, ≤ 20 мкМ; C = > 20 мкМ, ≤ 100 мкМ; D = > 100 мкМ.

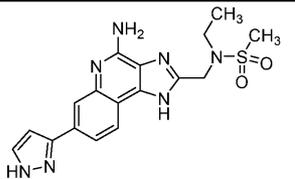
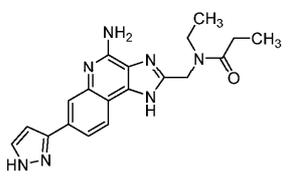
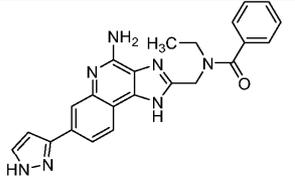
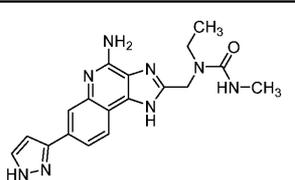
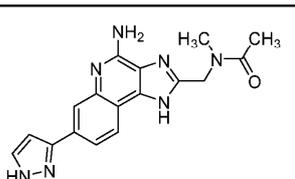
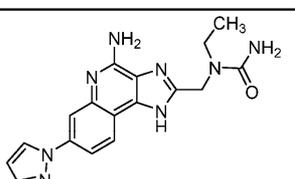
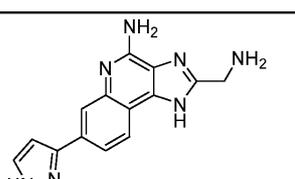
Таблица 1

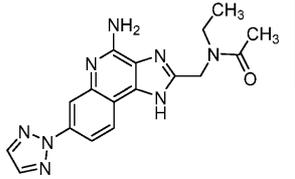
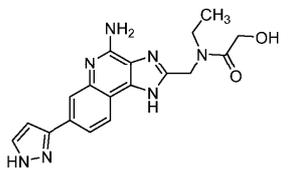
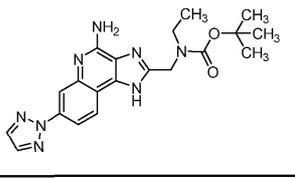
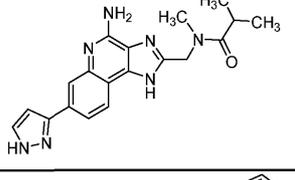
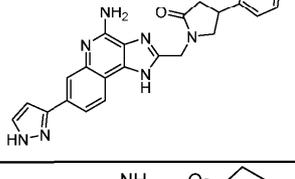
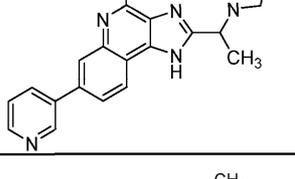
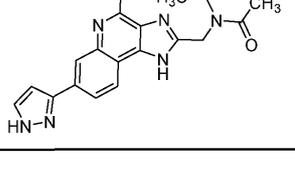
Структура	Соединение	hNLRP3 Агонист EC ₅₀ (мкМ)	TLR7 EC ₅₀ (мкМ)	TLR8 EC ₅₀ (мкМ)	LCMS [M+H] ⁺
	101	0,27	D	D	308,3
	102	1,60	D	D	336,3
	103	0,52	D	D	424,3

	104	0,60	D	D	298,1
	105	0,69			348,2
	106	0,70	D	D	322,1
	107	0,64			350,3
	108	0,87	D	D	386,3
	109	0,88	D	D	408,3
	110	0,90	D	D	379,3

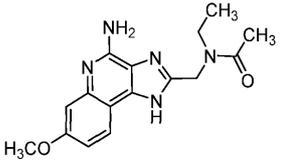
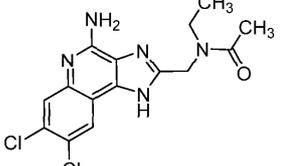
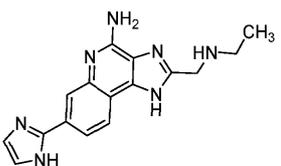
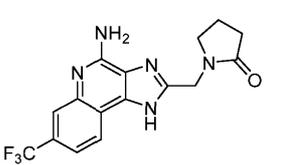
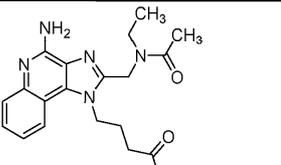
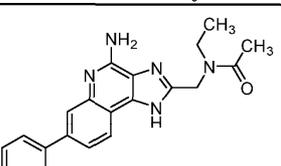
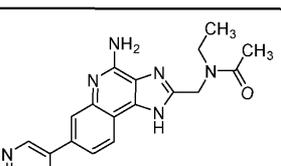
	111	0,72	D	D	336,3
	112	1,28	D	D	350,1
	113	0,56			322,3
	114	1,04	D	D	419,4
	115	0,90	D	D	372,1
	116	1,16			358,0
	117	1,26	C	D	362,4

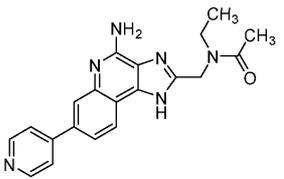
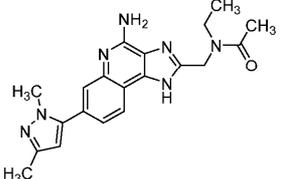
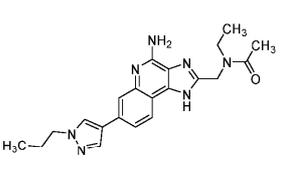
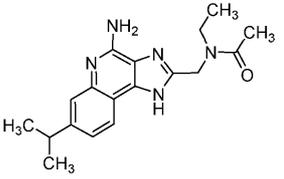
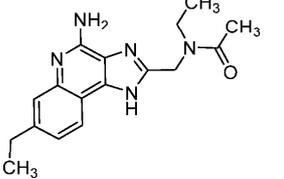
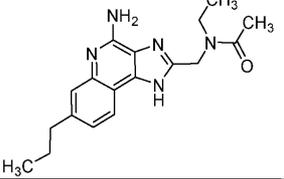
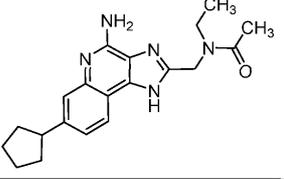
	118	1,36	D	D	376,2
	119	1,38	D	D	372,1
	120	1,69	D	D	362,2
	121	1,82	D	D	364,2
	122	1,40	D	D	350,2
	123	1,9	D	D	376,2

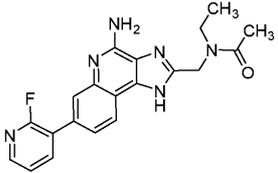
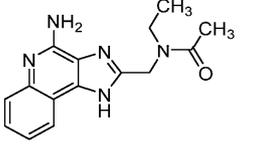
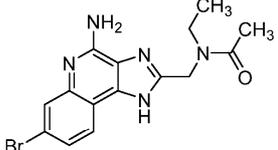
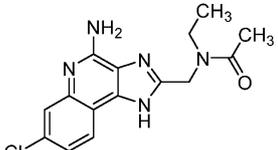
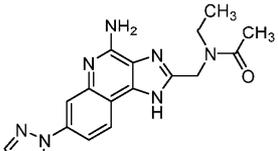
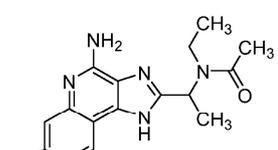
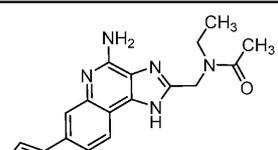
	124	2,4	D	D	386,2
	125	2,1	D	D	364,2
	126	2,1			412,4
	128	2,9	D	D	365,2
	129	3,6	D	D	336,2
	130	3,3	D	D	351,2
	131	3,5	D	D	280,3

	132	3,5	D	D	350,9
	133	3,5			366,3
	135	4,6			409,2
	136	4,8	D	D	362,2
	137	5,4			424,4
	138	6,7	C	D	373,2
	140	7,3	D	D	364,2

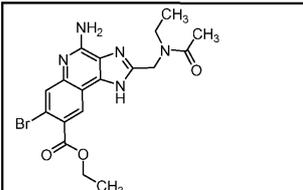
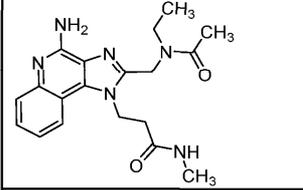
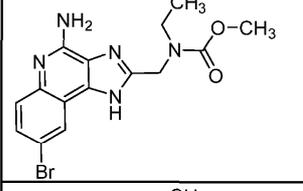
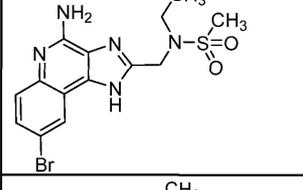
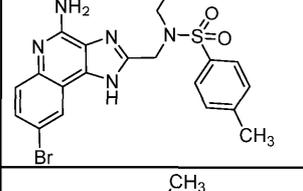
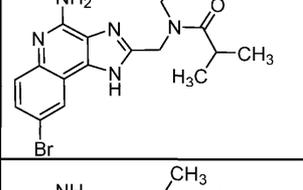
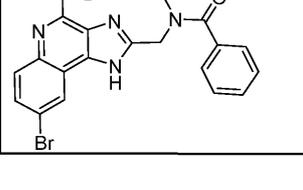
	141	9,0	D	D	316,1
	142	9,1	D	D	380,2
	143	9,4	C	D	316,1
	153	12,0	C	D	393,4
	154	16,1	D	C	272,0
	155	17,4	D	D	408,2
	157	23,4	C	C	398,2

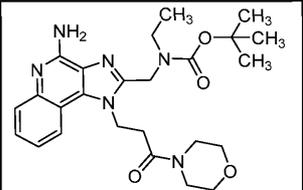
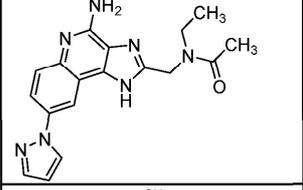
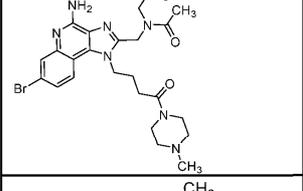
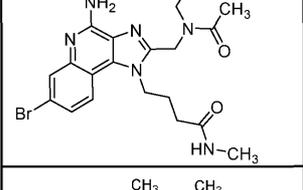
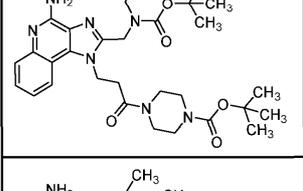
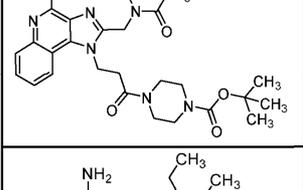
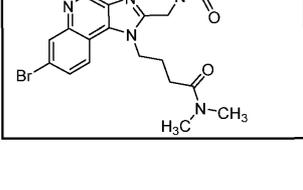
	158	24,5	D	D	314,3
	159	25,9	D	D	352,0
	162	42,0	D	D	308,3
	163	48,4	C	D	350,2
	164	4,6	D	D	384,2
	165	0,19	D	D	360,2
	166	3,4	D	D	361,2

	167	58	D	D	361,2
	168	101	D	D	378,2
	169	92	D	D	392,2
	170	7,9	C	D	326,2
	171	3,2	B	D	312,2
	172	2,1	B	D	326,2
	173	0,84	D	D	352,2

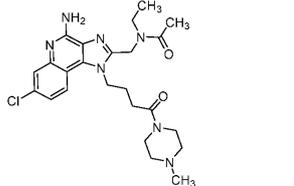
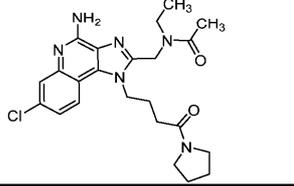
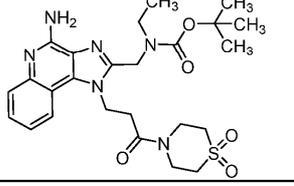
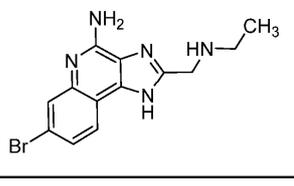
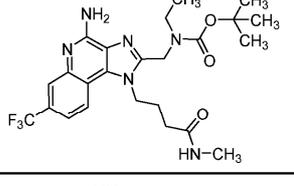
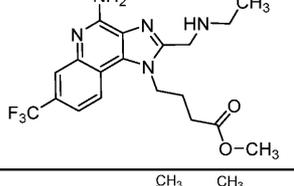
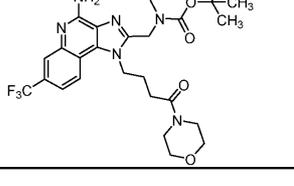
	175	2,6	D	D	379,2
	176	25,7	D	D	284,1
	177	7,4	D	D	362,1
	179	12,5	D	D	318,1
	180	1,5	D	D	350,2
	182	5,9	D		376,1
	183	0,52	D	D	350,3

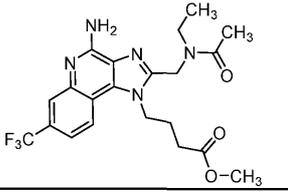
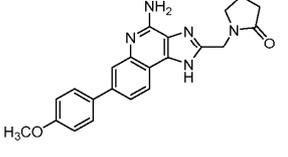
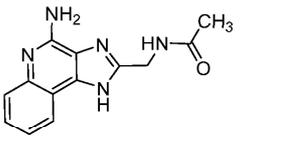
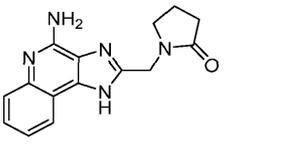
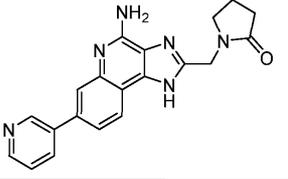
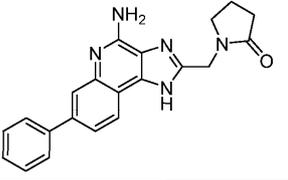
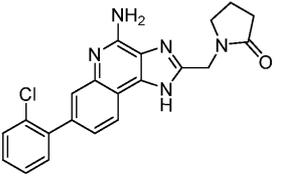
	187	64	B	C	270,2
	188	5,7	D	D	370,2
	190	10,3	D	D	444,4
	191	65	D	D	441,2
	194	7,9	D	D	362,1
	196	32,7	D	D	488,2
	197	13,7	D	D	318,0

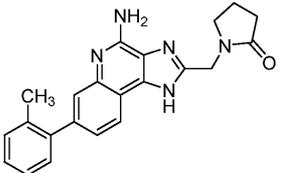
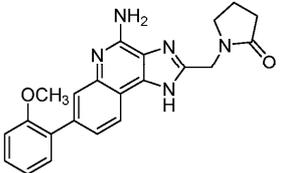
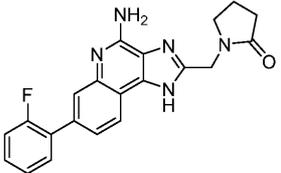
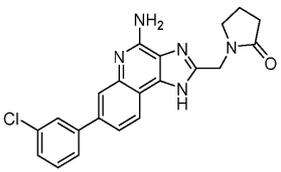
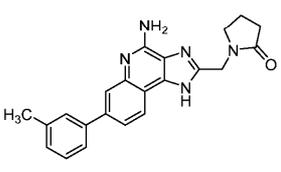
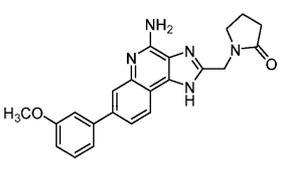
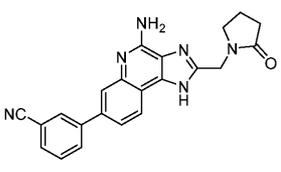
	198	24,2	D	D	434,2
	199		D	D	369,3
	200	11,9	D	D	378,0
	201	20,8	D	D	398,2
	202	35,9	D	D	474,1
	203	10,8	D	D	390,4
	204	6,7	D	D	424,0

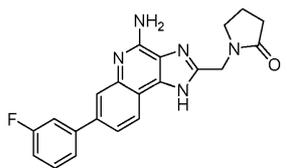
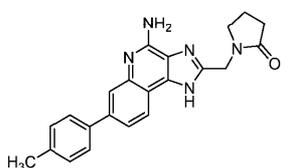
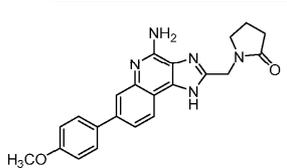
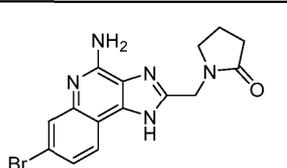
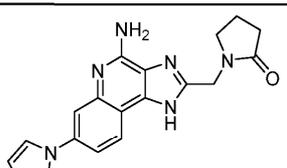
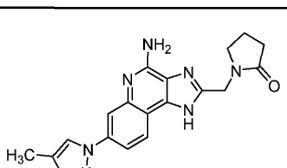
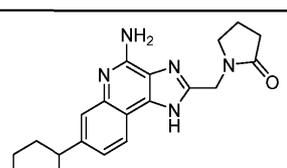
	205	36	D	D	483,4
	207	73	D	D	350,1
	209	22	D	D	530,2
	210	61	D	D	463,2
	211	40	D	D	582,4
	212	85	D	D	524,4
	213	17,6	D	D	477,2

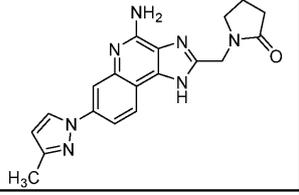
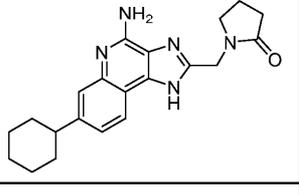
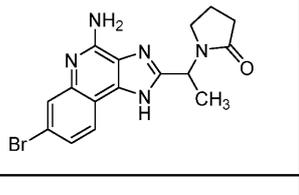
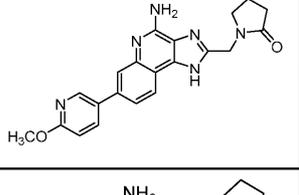
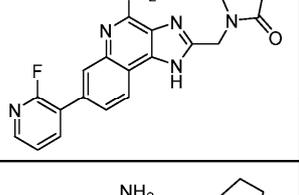
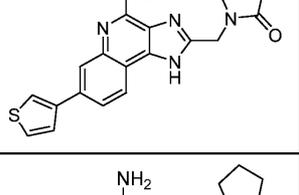
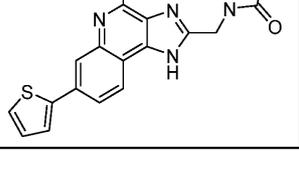
	214	51,5	D	D	517,2
	215	18,2	D	D	473,1
	216	6,6	D	D	416,2
	217	96	D	D	417,2
	218	1,2	D	D	464,2
	219	2,0	D	D	418,2
	220	51	D	D	473,2

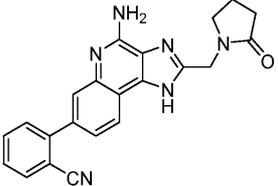
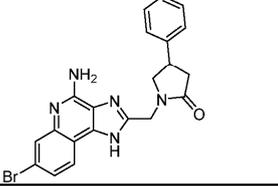
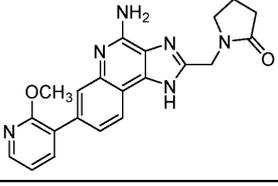
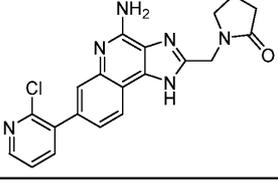
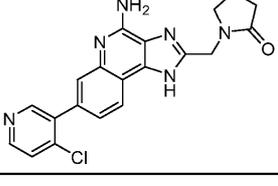
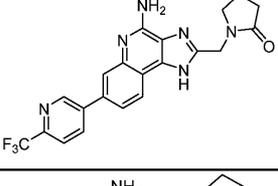
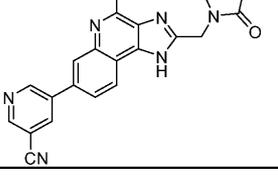
	221	85	D	D	486,4
	222	42	D	D	457,2
	223	77	C	D	531,3
	225	10,9	D	B	321,9
	226	85	D	D	509,4
	227	22,7	C	D	410,3
	228	93	D	D	565,3

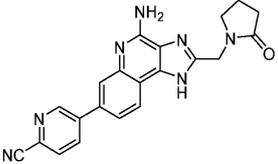
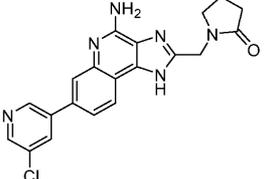
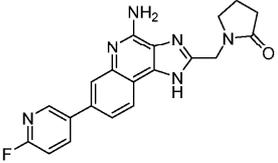
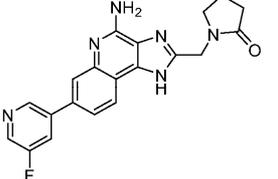
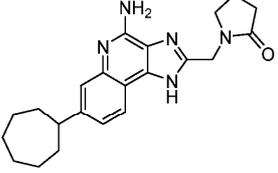
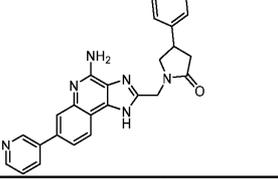
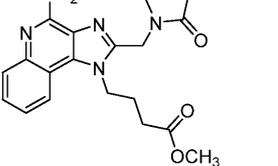
	229	12,3	D	D	452,2
	230	4,5	D	D	388,2
	233	120	B	D	256,1
	278	10,8	C	D	282,1
	279	7,5	D	D	359,1
	280	0,22	D	D	358,2
	281	1,4	D	D	392,1

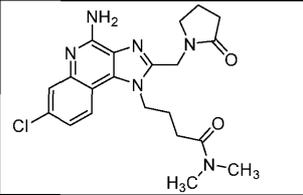
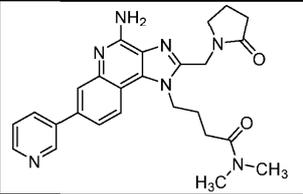
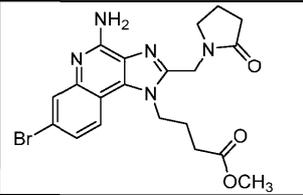
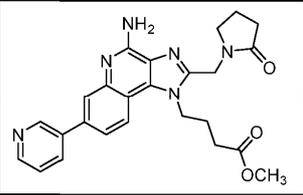
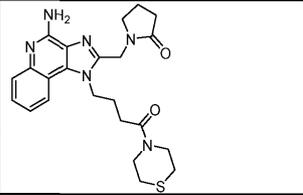
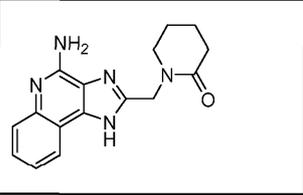
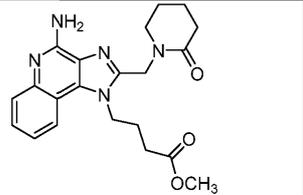
	282	4,8	D	D	372,2
	283	6,5	D	D	388,2
	284	0,86	D	D	376,1
	285	5,7	D	D	392,1
	286	0,61	D	D	372,2
	287	1,08	D	D	388,2
	288	10,1	D	D	383,1

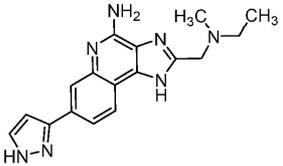
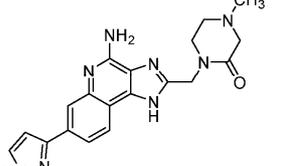
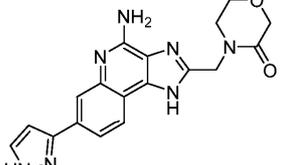
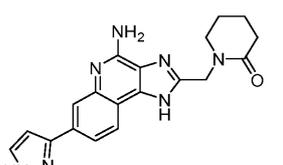
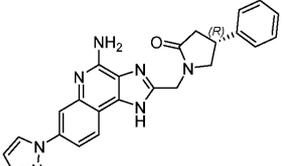
	289	1,58	D	D	376,1
	291	0,11	D	D	372,2
	292	4,48	D	D	388,2
	294	4,6	C	D	360,0
	295	1,20	D	D	348,1
	296	5,1	D	D	362,2
	298	21	B	D	366,2

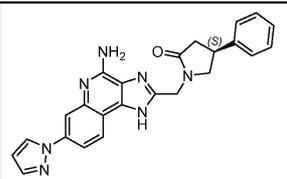
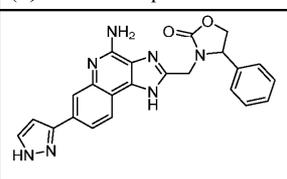
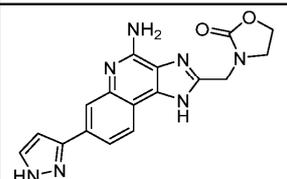
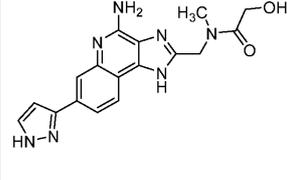
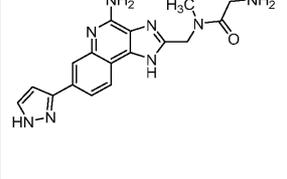
	301	2,93	D	D	362,2
	302	0,93	D	D	364,2
	303	11,1	C	C	373,8
	304	36,4			389,2
	307	12,3			377,1
	308	1,06			364,1
	309	0,24	D	D	364,1

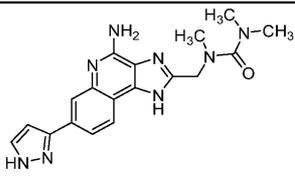
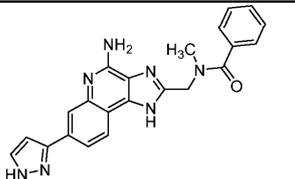
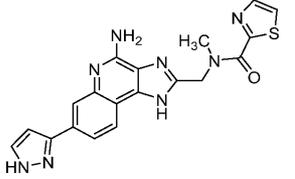
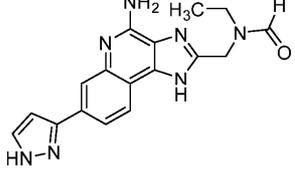
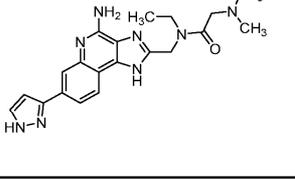
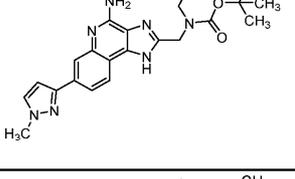
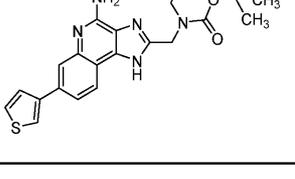
	315	1,18	D	D	383,2
	316	1,10	D	D	436,1
	319	6,2	D	D	389,2
	320	1,5	D	D	393,1
	321	4,5	C	D	393,1
	324	6,7	D	D	427,1
	326	2,7	D	D	384,1

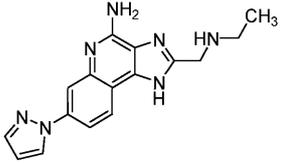
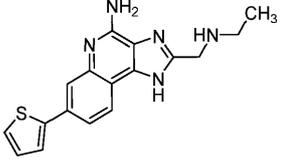
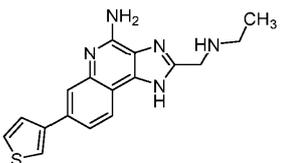
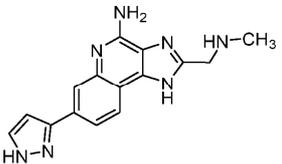
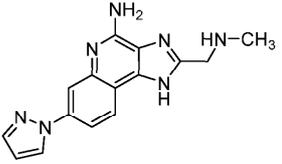
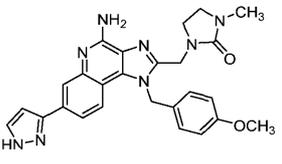
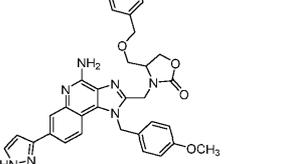
	327	13	D	D	384,1
	328	4,1	D	D	393,1
	330	1,6	D	D	377,1
	331	3,2	D	D	377,1
	332	3,3	D	D	378,2
	333	1,9	D	D	435,2
	335	6,5	D	D	382,2

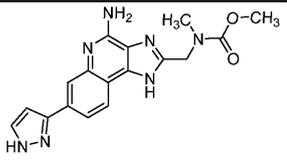
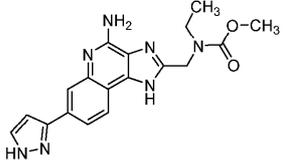
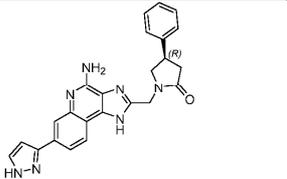
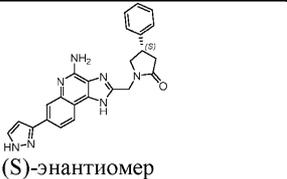
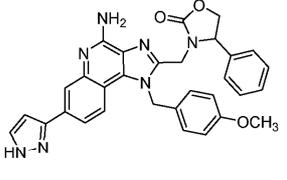
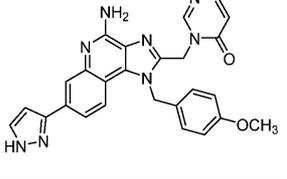
	337	80	D	D	429,2
	340	50	D	D	472,4
	341	2,1	D	D	462,2
	342	3,3	D	D	459,3
	345	64			453,2
	346	17,3	D	D	296,1
	347	41	D	D	396,2

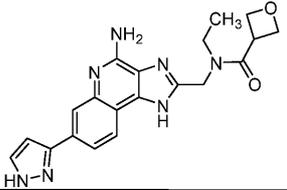
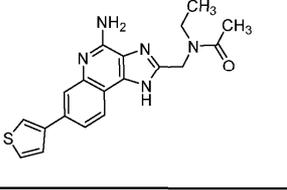
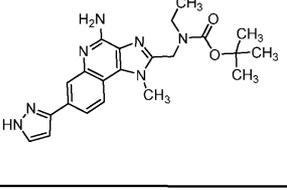
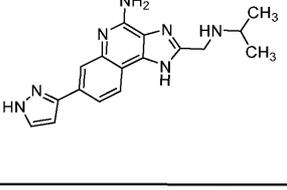
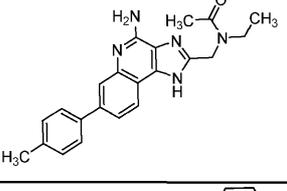
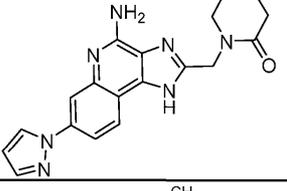
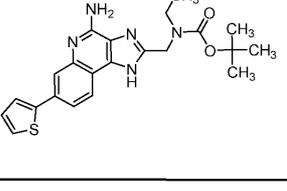
	348	0,89	D	D	308,0
	349	0,60	D	D	322,1
	350	10			377,2
	351	2,17			364,2
	352	2,23			362,1
 <p>(R)-энантиомер</p>	357	0,64	D	D	424,4

 <p>(S)-энантиомер</p>	358	0,63	D	D	424,4
	363	5,8	D	D	426,4
	365	5,0	D	D	350,2
	368	3,9	D	D	363,2
	370	4,8	D	D	352,3
	372	8,3	D	D	351,3

	375	2,4	D	D	365,2
	376	3,6	D	D	398,3
	377	4,3	D	D	405,3
	379	2,0	D	D	336,3
	383	3,6	D	D	393,4
	393	7,11	D	D	422,2
	397	1,05	D	D	424,4

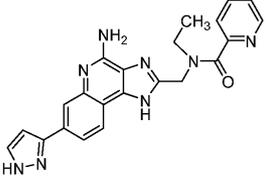
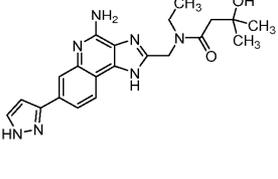
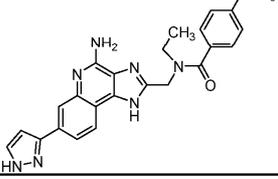
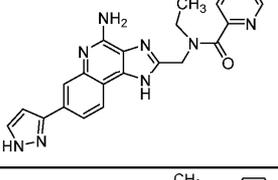
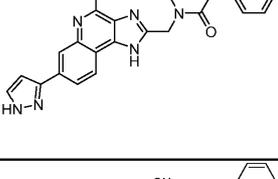
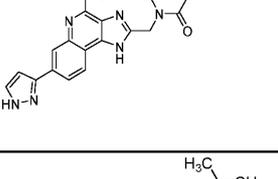
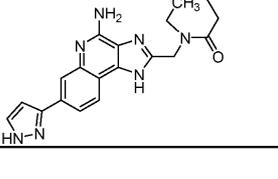
	398	1,22	D	D	308,3
	399	1,06	D	D	324,2
	400	1,79	D	D	324,2
	401	1,23	D	D	294,3
	402	1,31	D	D	294,3
	403	3,66	D	D	483,3
	404	2,50	D	D	590,3

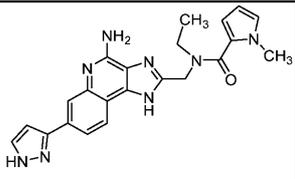
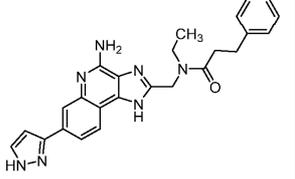
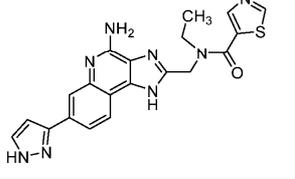
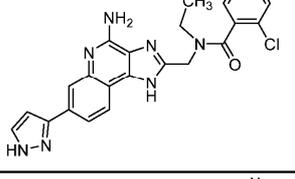
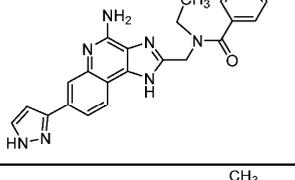
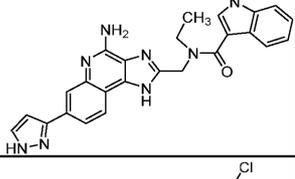
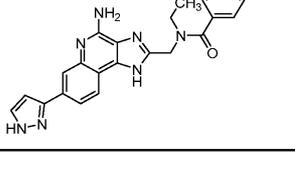
	405	2,19	D	D	352,3
	406	1,37	D	D	366,1
 (R)-энантиомер	407	6,55	D	D	424,2
 (S)-энантиомер	408	5,23	D	D	424,2
	409	2,36	D	D	546,5
	414	3,83	D	D	479,4

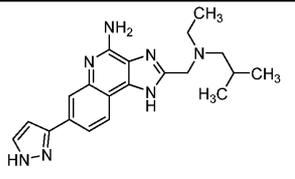
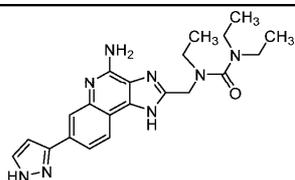
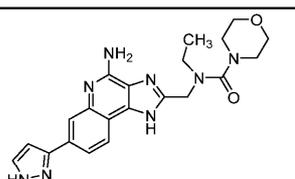
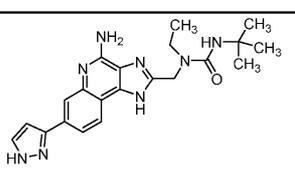
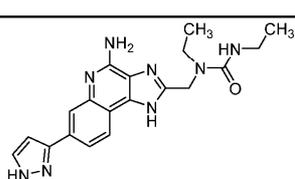
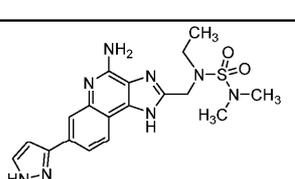
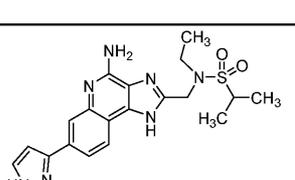
	417	7,4	D	D	392,4
	419	0,91	D	D	366,3
	420	0,19	D	D	422,4
	421	0,24			322,0
	422	0,28	>10	>10	374,1
	423	0,62	D	D	
	424	0,79	D		424,2

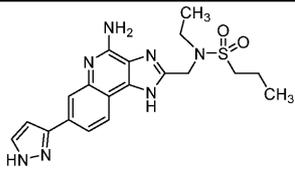
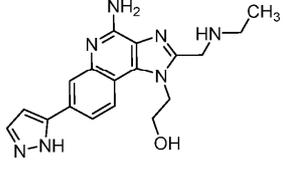
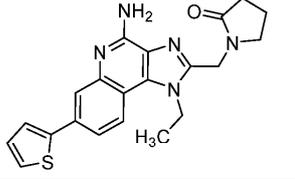
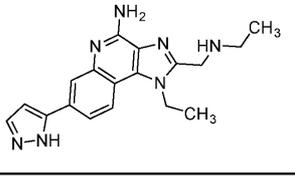
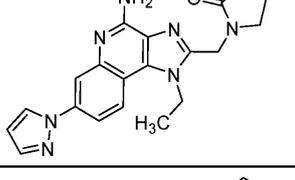
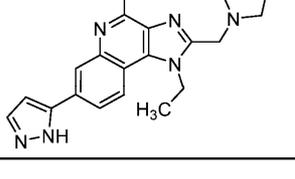
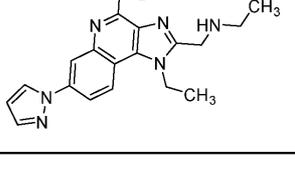
	425	0,44	D		366,2
	426	4,3	D		
	427	5,0	D	D	379,0
	428	5,1	D		
	429	5,8	D		350,2
	430	7,45	D	>10	418,1
	431	8,67	D	>10	434,1

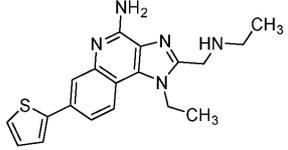
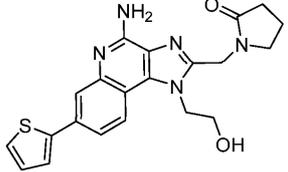
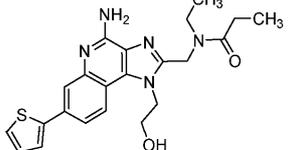
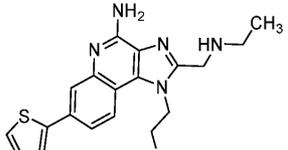
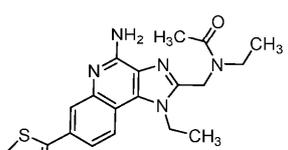
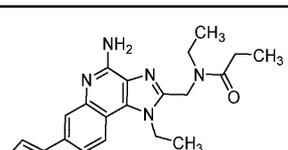
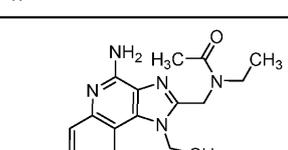
	432	~10			377,2
	433	11,5			474,3
	434	15,5	>30	>30	
	435	19,3	D		404,2
	436	1,3	>50	>50	390,0
	437	1,1	D	D	440,4
	438	4,2	D	D	413,0

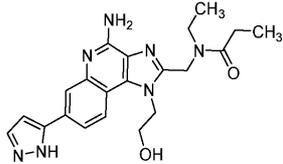
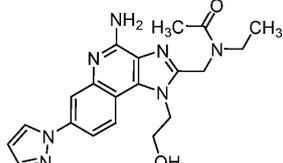
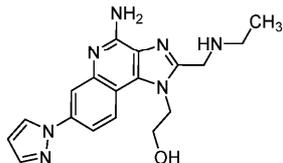
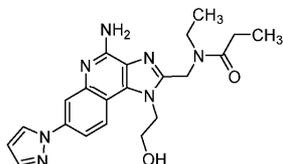
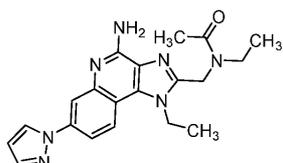
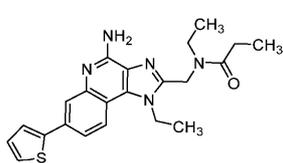
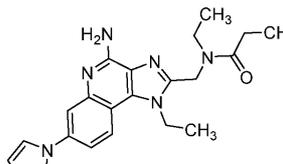
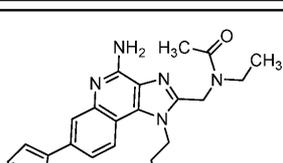
	439	5,7	D	D	413,2
	440	18,4	D	D	408,4
	441	0,69	D	>62	442,0
	442	2,6	D	D	414,0
	443	0,86	D	>62	426,0
	444	0,93	D	B	454,1
	445	0,74	D	>62	406,1

	446	0,67	D	D	415,2
	447	1,5	D	B	440,2
	448	2,0	D	D	419,3
	449	0,90	D	C	446,0
	450	4,5	D	D	413,0
	451	1,3	D	C	465,2
	452	1,2	D	>62	446,0

	453	0,71	D	D	364,1
	454	0,74	D	D	407,1
	455	2,0	D	D	421,4
	456	2,2	D	D	407,1
	457	6,6	D	D	379,3
	458	2,1	D	D	415,0
	459	6,7	D	D	413,9

	460	1,5	D	>62	414,0
	462	5,5	D	D	352,3
	463	0,22	D	D	392,2
	464	0,24	D	D	336,3
	465	1,0	D	D	376,2
	466	1,1	D	D	376,2
	467	1,2	D	D	336,3

	468	2,1	D	D	352,1
	469	0,67	D	D	408,0
	470	0,69	D	D	424,1
	471	1,2	D	D	368,1
	472	0,43	D	D	393,9
	473	0,22	D	D	392,3
	474	1,2	D	D	378,3

	475	23	D	D	408,1
	476	6,1	D	D	394,1
	477	6,3	D	D	352,1
	478	3,7	D	D	408,1
	479	0,67	D	D	378,0
	480	1,9	D	D	408,0
	481	0,63	D	D	392,2
	482	0,43	D	D	410,1

и их фармацевтически приемлемые соли.

Фармацевтические композиции и способы введения.

Общие сведения.

В некоторых вариантах осуществления химическое вещество (например, соединение, которое модулирует (например, является агонистом или частичным агонистом) NLRP3, или его фармацевтически приемлемую соль, и/или гидрат, и/или сокристалл, и/или комбинацию лекарственного средства) вводят в виде фармацевтической композиции, которая включает химическое вещество и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ и, необязательно, одно или несколько дополнительных терапевтических средств, как описано в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит соединение по на-

стоящему изобретению или его соль и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит терапевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

В некоторых вариантах осуществления химические вещества могут быть введены в комбинации с одним или более обычными фармацевтическими вспомогательными веществами. Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества включают, но не ограничиваются ими, ионообменники, глинозем, стеарат алюминия, лецитин, самоэмульгируемые системы доставки лекарств (SEDDS), такие как d- α -токоферол, полиэтиленгликоль 1000 сукцинат, поверхностно-активные вещества, используемые в фармацевтических лекарственных формах, такие как Твины, полоксамеры или другие подобные полимерные матрицы доставки, сывороточные белки, такие как человеческий сывороточный альбумин, буферные вещества, такие как фосфаты, трис, глицин, сорбиновая кислота, сорбат калия, частичные глицеридные смеси насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или электролиты, такие как протаминсульфат, динатрийгидрофосфат, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, карбоксиметилцеллюлоза натрия, полиакрилаты, воски, полиэтилен-полиоксипропилен-блок полимеры и шерстяной жир. Циклодекстрины, такие как α -, β - и γ -циклодекстрин, или химически модифицированные производные, такие как гидроксилалкилциклодекстрины, включая 2- и 3-гидроксипропил- β -циклодекстрины, или другие солюбилизованные производные, также могут быть использованы для усиления доставки соединений, описанных в настоящем документе. Могут быть приготовлены лекарственные формы или композиции, содержащие химическое вещество, как описано в настоящем документе, в диапазоне от 0,005 до 100% с балансом, составленным из нетоксичного вспомогательного вещества. Рассматриваемые композиции могут содержать от 0,001 до 100% от химического вещества, обеспеченного в данном документе, в одном варианте осуществления от 0,1 до 95%, в другом варианте осуществления от 75 до 85%, в еще одном варианте осуществления от 20 до 80%. Фактические способы приготовления таких дозированных форм известны или будут очевидны специалистам в данной области техники; например, см. Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Edition (Pharmaceutical Press, London, UK, 2012).

Пути введения и компоненты композиции.

В некоторых вариантах осуществления данные химические вещества, описанные в настоящем документе, или их фармацевтическую композицию можно вводить субъекту, нуждающемуся в этом, любым принятым способом введения. Приемлемые пути введения включают, но не ограничиваются ими, щечный, кожный, эндоцервикальный, эндосинуальный, эндотрахеальный, энтеральный, эпидуральный, интерстициальный, интраабдоминальный или внутрибрюшной, внутриартериальный, внутрибронхиальный, внутрисумчатый, внутричерепной, интракостеральный, интракоронарный, внутридермальный, внутрипроточный, интрадуоденальный, интрадуральный, интраэпидермальный, внутрипищеводный, внутрижелудочный, внутридесневой, внутриподвздошный, интралимфатический, интрамедуллярный, интраменингеальный, внутримышечный, внутривариальный, интраперитонеальный, внутрипростатический, внутривлагалищный, интраспинальный, интраспинальный, интратрахеальный, интратрахеальный, интратубулярный, внутриопухолевый, внутриматочный, внутрисосудистый, внутривенный, назальный, назожелудочный, оральные, парентеральный, чрескожный, перидуральный, ректальный, респираторный (ингаляция), подкожный, подъязычный, субмукозный (под слой ткани, расположенный под слизистой оболочкой), топический или местный, трансдермальный, трансмукозный, транстрахеальный, мочеточниковый, уретральный и вагинальный. В некоторых вариантах предпочтительный путь введения представляет собой парентеральный (например, внутриопухолевый). В определенных вариантах осуществления предпочтительный путь введения представляет собой системный.

Композиции могут быть составлены для парентерального введения, например составлены для инъекции внутривенным, внутримышечным, подкожным или даже внутрибрюшинным путем. Как правило, такие композиции могут быть приготовлены в виде инъекционных препаратов, либо в виде жидких растворов, либо суспензий; также могут быть получены твердые формы, подходящие для применения для приготовления растворов или суспензий после добавления жидкости перед инъекцией; и препараты также могут быть эмульгированы. Получение таких составов будет известно специалистам в данной области техники в свете настоящего раскрытия.

Фармацевтические дозировочные формы, подходящие для инъекционного применения, включают стерильные водные растворы или дисперсии; составы, включающие кунжутное масло, арахисовое масло или водный пропиленгликоль; и стерильные порошки для немедленного приготовления стерильных инъекционных растворов или дисперсий. Во всех случаях дозировочная форма должна быть стерильной и должна быть жидкой до такой степени, чтобы ее можно было легко ввести. Она также должна быть ста-

бильной в условиях производства и хранения и должна быть защищена от загрязняющего действия микроорганизмов, таких как бактерии и грибки.

Носитель также может представлять собой растворитель или дисперсионную среду, содержащую, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль и тому подобное), их подходящие смеси и растительные масла. Надлежащая текучесть может поддерживаться, например, путем применения покрытия, такого как лецитин, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсии и путем применения поверхностно-активных веществ. Предотвращение действия микроорганизмов может быть обеспечено различными антибактериальными и противогрибковыми средствами, например, парабенами, хлорбутанолом, фенолом, сорбиновой кислотой, тимеросалом и тому подобным. Во многих случаях будет предпочтительно включать изотонические средства, например, сахара или хлорид натрия. Пролонгированная абсорбция инъекцируемых композиций может быть достигнута путем применения в композициях средств, замедляющих абсорбцию, например моностеарата алюминия и желатина.

Стерильные растворы для инъекций готовят путем включения активных соединений в необходимом количестве в соответствующем растворителе с различными другими ингредиентами, перечисленными выше, по мере необходимости, с последующей стерилизацией фильтрованием. Обычно дисперсии готовят путем включения различных стерилизованных активных ингредиентов в стерильный носитель, который содержит основную дисперсионную среду и требуемые другие ингредиенты из перечисленных выше. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных растворов для инъекций предпочтительными способами приготовления являются способы вакуумной сушки и лиофильной сушки, которые дают порошок активного ингредиента плюс любой дополнительный желаемый ингредиент из его предварительно стерильно отфильтрованного раствора.

Внутриопухолевые инъекции обсуждаются, например, в Lammers et al., "Effect of Intratumoral Injection on the Biodistribution and the Therapeutic Potential of HPMA Copolymer-Based Drug Delivery Systems" *Neoplasia*. 10:788-795 (2006).

Фармакологически приемлемые вспомогательные вещества, подходящие для применения в ректальной композиции в виде геля, крема, клизмы или ректального суппозитория, включают в себя, без ограничений, любое одно или более из следующего: глицериды масла какао, синтетические полимеры, такие как поливинилпирролидон, ПЭГ (например, содержащие ПЭГ мази), глицерин, желатин глицериновый, гидрогенизированные растительные масла, поллоксамеры, смеси полиэтиленгликолей различной молекулярной массы и сложных эфиров жирных кислот с полиэтиленгликолем, вазелин, безводный ланолин, масло печени акулы, сахаринат натрия, ментол, масло сладкого миндаля, сорбит, бензоат натрия, аноксид SBN, эфирное масло ванили, аэрозоль, парабены в феноксиэтаноле, метил-п-оксибензоат натрия, пропилен-п-оксибензоат натрия, диэтиламин, карбомеры, карбопол, метилоксибензоат, цетостеариловый эфир макрогола, кокоил каприлокапрат, изопропиловый спирт, пропиленгликоль, жидкий парафин, ксантановая камедь, карбоксиметабисульфит, эдетат натрия, бензоат натрия, метабисульфит калия, экстракт семян грейпфрута, метилсульфонилметан (МСМ), молочная кислота, глицин, витамины, такие как витамин А и Е и ацетат калия.

В определенных вариантах осуществления суппозитории могут быть приготовлены путем смешивания химических веществ, описанных в настоящем документе, с подходящими нераздражающими вспомогательными веществами или носителями, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или воск для суппозитория, которые являются твердыми при температуре окружающей среды, но жидкими при температуре тела и, следовательно, плавятся в прямой кишке и выпускают активное соединение. В других вариантах осуществления композиции для ректального введения находятся в форме клизмы.

В других вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, или их фармацевтической композиции являются подходящими для локальной доставки в пищеварительный или желудочно-кишечный тракт путем перорального введения (например, твердых или жидких лекарственных форм).

Твердые лекарственные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых дозированных формах химическое вещество смешивают с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, такими как цитрат натрия или дикальцийфосфат, и/или: а) наполнителями такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота, б) связующими веществами, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидинон, сахароза и акация, с) увлажнителями, такими как глицерин, г) разрыхлителями, такими как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиока крахмал, альгиновая кислота определенные силикаты, и карбонат натрия, е) замедляющими растворение веществами, такими как парафин, ф) ускорителями абсорбции, такими как четвертичные аммониевые соединения, г) смачивающими средствами, такими как, например, цетиловый спирт и моностеарат глицерина, h) абсорбентами, такими как каолин и бентонитовая глина и i) смазывающими веществами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственная форма может содержать буферные средства. Твердые композиции аналогичного типа могут быть использованы в качестве наполнителей в мягких и

твердых желатиновых капсулах с использованием таких вспомогательных веществ, как лактоза или молочный сахар, а также полиэтиленгликоли с высокой молекулярной массой и тому подобное.

В одном варианте осуществления композиции будут принимать форму стандартной лекарственной формы, такой как пилюля или таблетка, и, таким образом, композиция может содержать наряду с химическим веществом, обеспеченным в настоящем документе, разбавитель, такой как лактоза, сахароза, дикальцийфосфат или тому подобное; смазывающее вещество, такое как стеарат магния или тому подобное; и связующее, такое как крахмал, камедь акации, поливинилпирролидин, желатин, целлюлоза, производные целлюлозы или тому подобное. В другой твердой лекарственной форме порошок, марум, раствор или суспензию (например, в пропиленкарбонате, растительных маслах, ПЭГ, полоксамере 124 или триглицеридах) заключают в капсулу (желатиновая или целлюлозная основа). Также обеспечены стандартные лекарственные формы, в которых одно или несколько химических веществ, обеспеченных в настоящем документе, или дополнительные активные средства физически разделены; например, капсулы с гранулами (или таблетками в капсуле) каждого лекарственного средства; двухслойные таблетки; гелевые колпачки из двух частей и т.д. Также рассматриваются пероральные лекарственные формы с энтеросолюбильным покрытием или с отсроченным высвобождением.

Другие физиологически приемлемые соединения включают смачивающие средства, эмульгирующие средства, диспергирующие средства или консерванты, которые особенно применимы для предотвращения роста или действия микроорганизмов. Различные консерванты хорошо известны и включают, например, фенол и аскорбиновую кислоту.

В определенных вариантах осуществления вспомогательные вещества являются стерильными и, как правило, не содержат нежелательных веществ. Данные композиции могут быть стерилизованы обычными, хорошо известными способами стерилизации. Для различных вспомогательных веществ пероральных лекарственных форм, таких как таблетки и капсулы, стерильности не требуются. Стандарт USP/NF обычно достаточен.

В определенных вариантах осуществления твердые пероральные лекарственные формы могут дополнительно включать один или несколько компонентов, которые химически и/или структурно предрасполагают композицию для доставки химического вещества в желудок или в нижний отдел желудочно-кишечного тракта; например восходящую ободочную кишку, и/или поперечную ободочную кишку, и/или дистальную ободочную кишку, и/или тонкую кишку. Примерные способы составления описаны, например, в публикации Filipksi K.J. et al., *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2013, 13, 776-802, которая включена в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Примеры включают в себя способы нацеливания на верхний отдел желудочно-кишечного тракта, например Accordion Pill (Intec Pharma), плавающие капсулы и материалы, способные прилипнуть к стенкам слизистой оболочки.

Другие примеры включают в себя способы нацеливания на нижний отдел желудочно-кишечного тракта. Для нацеливания на различные области кишечного тракта доступны несколько энтеросолюбильных/pH-чувствительных покрытий и наполнителей. Данные материалы обычно представляют собой полимеры, которые предназначены для растворения или разрушения при определенных диапазонах pH, выбранных на основе области желудочно-кишечного тракта, в которой желательное высвобождение лекарственного средства. Данные материалы также функционируют, чтобы защитить кислотно-лабильные лекарства от желудочной жидкости или ограничить воздействие в тех случаях, когда активный ингредиент может вызывать раздражение верхнего отдела желудочно-кишечного тракта (например, серия гидроксипропилметилцеллюлозы фталат, Coateric (поливинилацетат фталат), ацетат-фталат целлюлозы, гидроксипропилцеллюлоза, ацетат сукцинат метилцеллюлозы, серия Eudragit (сополимеры метакриловой кислоты и метилметакрилата) и Marcoat). Другие способы включают лекарственные формы, которые реагируют на местную флору в желудочно-кишечном тракте, капсулу с контролируемым давлением для доставки в толстую кишку и Pulsincap.

Глазные композиции могут включать, без ограничения, одно или несколько из следующих: повышающие вязкость средства (например, карбоксиметилцеллюлоза, глицерин, поливинилпирролидон, полиэтиленгликоль); стабилизаторы (например, Pluronic (триблок-сополимеры), циклодекстрины); консерванты (например, бензалкония хлорид, ЭДТА, SofZia (борная кислота, пропиленгликоль, сорбит и цинка хлорид; Alcon Laboratories, Inc.), Purite (стабилизированный oxuchloro комплекс; Allergan, Inc.)).

Композиции для местного применения могут включать мази и кремы. Мази представляют собой полутвердые препараты, которые обычно основаны на вазелине или других нефтепродуктах. Кремы, содержащие выбранное активное средство, обычно представляют собой вязкие жидкие или полутвердые эмульсии, часто либо масло в воде, либо вода в масле. Кремные основы, как правило, моются водой и содержат масляную фазу, эмульгатор и водную фазу. Масляная фаза, также иногда называемая "внутренней" фазой, обычно состоит из вазелина и жирного спирта, такого как цетиловый или стеариловый спирт; водная фаза обычно, хотя и не обязательно, превышает масляную фазу по объему и обычно содержит увлажнитель. Эмульгатор в составе крема обычно представляет собой неионогенное, анионогенное, катионогенное или амфотерное поверхностно-активное вещество. Как и с другими носителями или наполнителями, основа мази должна быть инертной, стабильной, не раздражающей и не сенсибилизи-

рующей.

В любом из вышеупомянутых вариантов осуществления фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, могут включать один или несколько из одного или нескольких из следующих компонентов: липиды, межслойные сшитые многослойные везикулы, биоразлагаемые наночастицы на основе поли(D,L-молочной-со-гликолевой кислоты) [PLGA] или наночастицы или микрочастицы на основе полиангирида и липидные бислои на основе нанопористых частиц.

Дозировки.

Дозировки могут варьироваться в зависимости от требований пациента, тяжести состояния, подвергаемого лечению, и конкретного используемого соединения. Определение правильной дозировки для конкретной ситуации может определить специалист в области медицины. Общая суточная доза может быть разделена и введена порциями в течение дня или посредством непрерывной доставки.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, вводят в дозировке от около 0,001 мг/кг до около 500 мг/кг (например, от около 0,001 мг/кг до около 200 мг/кг; от около 0,01 мг/кг до около 200 мг/кг, от около 0,01 до около 150 мг/кг, от около 0,01 до около 100 мг/кг, от около 0,01 до около 50 мг/кг, от около 0,01 мг/кг до около 10 мг/кг, от около 0,01 до около 5 мг/кг, от около 0,01 до около 1 мг/кг, от около 0,01 до около 0,5 мг/кг, от около 0,01 мг/кг до около 0,1 мг/кг, от около 0,1 мг/кг до около 200 мг/кг, от около 0,1 мг/кг до около 150 мг/кг, от около 0,1 мг/кг до около 100 мг/кг, от около 0,1 мг/кг до около 50 мг/кг, от около 0,1 мг/кг до около 10 мг/кг, от около 0,1 мг/кг до около 5 мг/кг, от около 0,1 мг/кг до около 1 мг/кг; от около 0,1 мг/кг до около 0,5 мг/кг).

Схемы лечения.

Вышеупомянутые дозы могут вводиться ежедневно (например, в виде одной дозы или в виде двух или более разделенных доз) или не ежедневно (например, через день, каждые два дня, каждые три дня, один раз в неделю, две недели, один раз в две недели, один раз в месяц).

В некоторых вариантах осуществления период введения соединения, описанного в данном документе, составляет 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 дней, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 недель, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 месяцев или более.

В следующем варианте осуществления период, в течение которого введение прекращают, составляет 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 дней, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 недель, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 месяцев или более. В одном варианте осуществления терапевтическое соединение вводят индивидууму в течение периода времени, за которым следует отдельный период времени. В другом варианте осуществления терапевтическое соединение вводят в течение первого периода и второго периода после первого периода, причем введение прекращают во время второго периода, за которым следует третий период, когда начинается введение терапевтического соединения, и затем четвертый период после третьего периода, когда введение прекращают. В аспекте данного варианта осуществления период введения терапевтического соединения, за которым следует период, когда введение прекращают, повторяют в течение определенного или неопределенного периода времени. В следующем варианте осуществления период введения составляет 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 дней, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 недель, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 месяцев или более. В следующем варианте осуществления период, в течение которого введение прекращают, составляет 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 дней, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 недель, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 месяцев или более.

Способы лечения.

В некоторых вариантах осуществления предоставляются способы лечения субъекта, имеющего состояние, заболевание или нарушение, при котором увеличение передачи сигналов NLRP3 может исправить дефицит врожденной иммунной активности (например, состояние, заболевание или нарушение, связанное с недостаточным иммунным ответом), который способствует патологии, и/или симптомов, и/или прогрессированию состояния, заболевания или нарушения (например, рака).

Показания к применению.

В любом из способов, описанных в настоящем документе, у субъекта может быть рак. В некоторых примерах любого из способов, описанных в настоящем документе, молокопитающее было идентифицировано как имеющее рак, или было диагностировано как имеющее рак.

Неограничивающие примеры рака включают острый миелоидный лейкоз, аденокарциномный рак, саркому Капоши, лимфому, рак анального канала, рак аппендикса, тератоидную/рабдоидную опухоль, базальноклеточный рак, рак желчных протоков, рак мочевого пузыря, рак кости, рак мозга, рак молочной железы, бронхиальную опухоль, карциноидную опухоль, опухоль сердца, рак шейки матки, хордому, хроническую лимфоцитарную лейкемию, хроническую миелолифферативную опухоль, рак толстой кишки, колоректальный рак, краниофарингиому, рак желчных протоков, рак эндометрия, эпендимому, рак пищевода, эстезионейробластому, саркому Юинга, рак глаз, рак маточной трубы, рак желчного пузыря, карциноидную опухоль желудочно-кишечного тракта, стромальную опухоль желудочно-кишечного тракта, опухоль половых клеток, лейкоз волосяных клеток, рак головы и шеи, рак сердца, рак печени, рак гипофарингеи, рак поджелудочной железы, рак почки, рак гортани, хронический миелогенный лейкоз, рак губы и полости рта, рак легких, меланому клеточную карциному Меркеля, мезотелиому, рак рта, рак ротовой полости, остеосаркому, рак яичников, рак полового члена, рак глотки, рак простаты, рак

прямой кишки, рак слюнной железы, рак кожи, рак тонкой кишки, саркому мягких тканей, рак яичка, рак горла, рак щитовидной железы, рак уретры, рак матки, рак влагалища и рак вульвы.

В определенных вариантах осуществления неограничивающие примеры рака включают рак молочной железы, рак толстой кишки, рак прямой кишки, рак прямой кишки, рак поджелудочной железы и рак простаты.

Способы диагностики субъекта как имеющего рак или идентификации млекопитающего как имеющего рак хорошо известны в данной области техники. Например, медицинский работник (например, врач, помощник врача или техник) может диагностировать рак у млекопитающего, наблюдая один или несколько симптомов рака у млекопитающего. Неограничивающие примеры симптомов рака включают усталость, комок или область утолщения, ощущаемые под кожей, изменение массы, желтуху, потемнение или покраснение кожи, язвы, которые не заживают, изменения в существующих родинках, изменения в привычках кишечника или мочевого пузыря, постоянный кашель или проблемы с дыханием, трудности с глотанием, хрипоту, постоянное расстройство желудка или дискомфорт после еды, постоянные, необъяснимые боли в мышцах или суставах, постоянные, необъяснимые лихорадки или ночные потоотделения и необъяснимое кровотечение или кровоподтеки. Способы диагностики субъекта как имеющего рак или идентификации субъекта как имеющего рак могут дополнительно включать в себя выполнение одного или нескольких диагностических тестов (например, выполнение одного или нескольких диагностических тестов на биопсии или образце крови).

В некоторых примерах любого из способов, описанных в настоящем документе, субъект может представлять собой субъект, имеющий рак, субъект, у которого диагностирован рак, или субъект, идентифицированный как имеющий рак, который не реагирует на ранее назначенное лечение рака. Диагностические тесты для диагностики субъекта как имеющего рак или идентификации млекопитающего как имеющего рак, известны в данной области техники.

В некоторых вариантах осуществления предоставляются способы лечения субъекта, имеющего состояние, заболевание или нарушение, при котором увеличение передачи сигналов NLRP3 может исправить дефицит врожденной иммунной активности (например, состояние, заболевание или нарушение, связанное с недостаточным иммунным ответом), который способствует патологии и/или симптомов и/или прогрессированию состояния, заболевания или нарушения (например, рака).

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения злокачественного заболевания, при котором рак может представлять собой любой рак, который не вызывает оптимального ответа врожденной иммунной системы.

Врожденная иммунная система относится к части иммунной системы, состоящей из клеток, которые реагируют на угрозы для организма, такие как инфекции или рак, антиген-неспецифическим образом и стимулируют адаптивную антиген-специфическую иммунную систему. В целом, для полного устранения угрозы и длительной защиты (= иммунитета) требуется активность адаптивной, антигенспецифической иммунной системы, которая, в свою очередь, зависит от стимуляции врожденной иммунной системой.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения случая, когда рак выбирают на основе устойчивости к ингибированию Т-клеточной контрольной точки, независимо от типа рака и на основании неспособности ответить на предыдущую терапию ингибитором Т-клеточной контрольной точки или на основе типа рака, который обычно устойчив к терапии ингибиторами контрольных точек Т-клеток, такого как рак молочной железы, положительный по гормональному рецептору, микросателлитный рак толстой или прямой кишки, рак поджелудочной железы и рак предстательной железы.

В некоторых других вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения злокачественного заболевания, включающему агонист NLRP3 по настоящему изобретению, для лечения невоспаленных опухолей с низкой инфильтрацией Т-клеток CD8+ для усиления иммуногенности опухоли и стимуляции воспалительных реакций. Например, комбинация может быть использована для лечения солидной опухоли на основе результатов биопсии, которая продемонстрировала низкую инфильтрацию CD8+ Т-клеток или низкую экспрессию генов, продуцируемых CD8+ Т-клетками.

Устойчивость к ингибированию Т-клеточной контрольной точки относится к прогрессированию рака во время терапии или отсутствию ответа в течение 6 месяцев терапии в соответствии с критериями консенсус-ответа для соответствующего рака, такими как RECIST1.1 для большинства солидных опухолей.

Т-клеточная инфильтрация относится к проценту Т-клеток всех ядродержащих клеток по данным иммуногистохимии образцов биопсии опухоли.

CD8+ Т-клеточная инфильтрация относится к проценту CD8+ клеток от всех ядродержащих клеток по данным иммуногистохимии образцов биопсии опухоли.

В дополнение к иммуногистохимии для количественного определения CD8+ Т-клеток в образцах биопсии, экспрессия генов, продуцируемых CD8+ Т-клетками, таких как интерферон- γ , может быть измерена путем количественного определения мРНК с использованием, например, секвенирования следующего поколения и информирования о инфильтрации CD8+ Т-клеток. Пороговые значения для низкой и высокой инфильтрации CD8+ Т-клеток при количественном определении мРНК иммуногистохимическим способом разрабатываются различными группами и учитывают спектр инфильтрации CD8+ Т-

клеток при раке, а также применительно к конкретным видам рака.

В любом из способов, описанных в настоящем документе, у субъекта может быть инфекционное заболевание. В некоторых примерах любого из способов, описанных в настоящем документе, субъект был идентифицирован как имеющий инфекционное заболевание, или был диагностирован как имеющий инфекционное заболевание. Например, инфекционное заболевание может быть вызвано бактерией, вирусом, грибом, паразитом или микобактерией.

Неограничивающие примеры инфекционного заболевания включают в себя инфекцию *Acinobacter*, актиномикоз, африканскую сонную болезнь, синдром приобретенного иммунодефицита, амебиаз, анаплазмоз, сибирскую язву, инфекцию *Arcanobacterium haemolyticum*, аргентинскую геморрагическую лихорадку, аскаридоз, аспергиллез, астровирусную инфекцию, бабезиоз, инфекцию *Bacillus cereus*, бактериальную пневмонию, бактериальный вагиноз, инфекцию *Bacteroides*, балантидиаз, инфекцию *Baylisascaris*, вирусную инфекцию ВК, черную пьедру, инфекцию *Blastocystis hominis*, бластомикоз, боливийскую геморрагическую лихорадку, ботулизм, бразильскую геморрагическую лихорадку, бруцеллез, бубонную чуму, инфекцию *Burkholderi*, язву Бурули (*Buruli*), инфекцию *Calicivirus*, камптобактериоз, кандидоз, болезнь кошачьих царапин, целлюлит, болезнь Стадияса (*Chagas*), шанкроид, ветряную оспу, чикунгунью, хламидию, инфекцию *Chlamyphila pneumoniae*, холеру, хромобластомикоз, клонорхоз, инфекцию *Clostridium difficile*, кокцидиомикоз, колорадскую клещевую лихорадку, вирусную инфекцию верхних дыхательных путей, болезнь Крейтцфельда-Якоба (*Creutzfeldt-Jakob*), конго-крымскую геморрагическую лихорадку, *cryptococcosis*, криптоспориоз, мигрирующую кожную личинку, циклоспороз, цистицеркоз, цитомегаловирусную инфекцию, лихорадку денге, инфекцию *Desmodesmus*, *deintamoebiasis*, дифтерию, дифиллоботриоз, дракункулез, геморрагическую лихорадку Эбола, эхинококкоз, эрлихиоз, энтеробиоз, инфекцию *Enterococcus*, инфекцию *Enterovirus*, эпидемический тиф, инфекцию эритему, экзантему, фасциолитоз, фасциолоз, фатальную семейную бессонницу, филяриоз, пищевое отравление *Clostridium myonecrosis*, инфекцию, вызываемую свободно живущими патогенными амебами, инфекцию *Fusobacterium*, газовую гангрену, геотрихоз, синдром Герстманна-Штреусслера-Шейнкера (*Gerstmann-Sträussler-Scheinker*), гиардиоз, сап, гнатостомоз, гонорею, паховую гранулему, стрептококковую инфекцию группы А, стрептококковую инфекцию группы В, инфекцию *Haemophilus influenzae*, энтеровирусный везикулярный стоматит, хантавирусный легочный синдром, заболевание, вызываемое вирусом Heartland, инфекцию *Heliobacter pylori*, гемолитико-уремический синдром, геморрагическую лихорадку с почечным синдромом, гепатит А, гепатит В, гепатит С, гепатит D, гепатит Е, простой герпес, гистоплазмоз, анкилостомоз, бокавирусную инфекцию человека, эрлихиоз человека, анаплазмоз гранулоцитов человека, метаплевомиовирусную инфекцию человека, моноцитарный эрлихиоз человека, папилломавирусную инфекцию человека, паргриппозную вирусную инфекцию человека, гиенолепаз, вызываемый вирусом Эпштейна-Барра (*Epstein-Barr*) инфекционный мононуклеоз, грипп, изоспориаз, болезнь Кавасаки, кератит, инфекцию *Kingella kingae*, куру, ласскую лихорадку, болезнь легионеров, лихорадку Понтиак, лейшманиоз, проказу, лептоспироз, листериоз, болезнь Лайма, лимфатический филяриоз, лимфоцитарный хореоменингит, малярию, Марбургскую геморрагическую лихорадку, корь, ближневосточный респираторный синдром, мелиоидоз, менингит, менингококковую инфекцию, метагонимиаз, микроспориоз, контагиозный моллюск, оспу обезьян, эпидемический паротит, крысиный сыпной тиф, микоплазменную пневмонию, мицетому, миаз, конъюнктивит новорожденных, вариант заболевания *Creutzfeldt-Jakob*, нокардиоз, онхоцеркоз, параккокцидиомикоз, парагонимоз, пастереллез, педикулез капитит, головной педикулез, лобковый педикулез, воспаление тазовых органов, коклюш, чуму, пневмонию, полиомиелит, инфекцию *Prevotella*, первичный амебный менингоэнцефалит, прогрессирующую мультифокальную лейкоэнцефалопатию, пситтакоз, лихорадку Q, бешенство, рецидивирующую лихорадку, респираторно-синцитиальную вирусную инфекцию, риноспориоз, риновирусную инфекцию, риккетсиозную инфекцию, риккетсиоз, лихорадку Рифт-Валли, пятнистую лихорадку Скалистых гор, ротавирусную инфекцию, краснуху, сальмонеллез, тяжелый острый респираторный синдром, чесотку, шистосомоз, сепсис, шигеллез, опоясывающий лишай, оспу, споротрихоз, стафилококковое пищевое отравление, стафилококковую инфекцию, стафилококковую инфекцию, стронгилоидоз, подострый склерозирующий панэнцефалит, сифилис, тениоз, столбняк, стригущий лишай *barabe*, стригущий лишай, грибковое поражение гладкой кожи туловища, паховый дерматомикоз, грибковое поражение кожи кистей, черный лишай, грибковое поражение кожи стоп, дерматофитный онихомикоз, разноцветный лишай, токсокароз, трахому, токсоплазмоз, трихинеллез, трихомониаз, трихуриаз, туберкулез, туляремию, брюшной тиф, инфекцию *Ureaplasma urealyticum*, долинную лихорадку, венесуэльскую геморрагическую лихорадку, вирусную пневмонию, лихорадку Западного Нила, язвенную инфекцию, белую пьедру, инфекцию *Yersinia pseudotuberculosis*, иерсинеоз, желтую лихорадку и зигомикоз.

Способы диагностики субъекта как имеющего инфекционное заболевание или идентификации субъекта как имеющего инфекционное заболевание хорошо известны в данной области техники. Например, медицинский работник (например, врач, помощник врача или техник) может диагностировать инфекционное заболевание у субъекта, наблюдая один или несколько симптомов инфекционного заболевания у субъекта. Неограничивающие примеры симптомов инфекционного заболевания включают лихорадку, диарею, усталость и мышечные боли. Способы диагностики млекопитающего как имеющего ин-

фекционное заболевание или идентификации субъекта как имеющего инфекционное заболевание могут дополнительно включать выполнение одного или нескольких диагностических тестов (например, выполнение одного или нескольких диагностических тестов на биопсии или образце крови). Диагностические тесты для диагностики субъекта как имеющего инфекционное заболевание или идентификации субъекта как имеющего инфекционное заболевание известны в данной области техники.

Комбинированная терапия.

В данном раскрытии рассматриваются как схемы монотерапии, так и схемы комбинированной терапии.

В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в данном документе, могут дополнительно включать введение одной или нескольких дополнительных терапий (например, одного или нескольких дополнительных терапевтических средств и/или одного или нескольких режимов лечения) в сочетании с введением соединений, описанных в настоящем документе.

В определенных вариантах осуществления способы, описанные в данном документе, могут дополнительно включать введение одной или нескольких дополнительных противораковых терапий.

Одна или несколько дополнительных противораковых терапий может включать в себя, без ограничения, хирургическое вмешательство, лучевую терапию, химиотерапию, токситерапию, иммунотерапию, криотерапию, противораковые вакцины (например, вакцина против ВПЧ, вакцина против гепатита В, Oncophage, Provenge), генную терапию и их комбинации. Иммунотерапия, включая, без ограничения, адоптивную клеточную терапию, получение стволовых клеток и/или дендритных клеток, переливание крови, лаваж и/или другие способы лечения, включая, без ограничения, замораживание опухоли.

В некоторых вариантах осуществления одна или несколько дополнительных противораковых терапий представляют собой химиотерапию, которая может включать введение одного или нескольких дополнительных химиотерапевтических средств.

В определенных вариантах осуществления дополнительная противораковая терапия включает (химиотерапевтическое средство) иммуномодулирующий фрагмент, например ингибитор иммунной контрольной точки. В некоторых из данных вариантов осуществления ингибитор иммунной контрольной точки нацелен на рецептор иммунной контрольной точки, выбранный из CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-1-PD-L1, PD-1-PD-L2, Т-клеточного иммуноглобулина и муцина 3 (TIM3 или HAVCR2), Галектин 9 - TIM3, фосфатидилсерин - TIM3, белка гена активации лимфоцитов 3 (LAG3), МНС класса II -LAG3, 4 - 1BB-4 - 1BB лиганда, OX40-OX40 лиганда, GITR, GITR лиганда - GITR, CD27, CD70-CD27, TNFRSF25, TNFRSF25-TL1A, CD40L, CD40-CD40-лиганда, HVEM-LIGHT-LTA, HVEM, HVEM-BTLA, HVEM-CD160, HVEM-LIGHT, HVEM-BTLA-CD160, CD80, CD80 - PDL-1, PDL2 - CD80, CD244, CD48 - CD244, CD244, ICOS, лиганда ICOS-ICOS, B7-H3, B7-H4, VISTA, TMIGD2, HHLA2-TMIGD2, бутирофилинов, включая BTNL2, семейство Siglec, члены семейства TIGIT и PVR, KIR, ILT и LIR, NKG2D и NKG2A, MICA и MICB, CD244, CD28, CD86 - CD28, CD86 - CTLA, CD80 -CD28, фосфатидилсерина, TIM3, фосфатидилсерин - TIM3, SIRPA-CD47, VEGF, нейропилина, CD160, CD30 и CD155 (например, CTLA-4 или PD1 или PD-L1) и других иммуномодулирующих средств, таких как интерлейкин-2 (IL-2), индолеамин-2,3-диоксигеназы (IDO), IL-10, трансформирующего фактора роста-β (TGFP), CD39, CD73 Аденозин-CD39-CD73 и CXCR4-CXCL12. См., например, Postow M.J. Clin. Oncol. 33, 1 (2015).

В определенных вариантах осуществления ингибитор иммунной контрольной точки нацелен на рецептор иммунной контрольной точки, выбранный из CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-1-PD-L1 и PD-1-PD-L2.

В определенных вариантах осуществления ингибитор иммунной контрольной точки выбран из ниволумаба (также известного как "OPDIVO"; ранее обозначенного 5C4, BMS-936558, MDX-1106 или ONO-4538), пембролизумаба (также известного как "KEYTRUDA", ламбролизумаба и МК-3475, см. WO 2008/156712), PDR001 (Novartis; см. в WO 2015/112900), MEDI-0680 (AstraZeneca; AMP-514; см. в WO 2012/145493), cemiplimab (REGN-2810) (Regeneron; см. WO 2015/112800), JS001 (TAIZHOU JUNSHI PHARMA; см. Si-Yang Liu и др., J. Hematol. Oncol. 10: 136 (2017)), BGB-A317 (Beigene; см. WO 2015/35606 и US 2015/0079109), INCSHR1210 (SHR-1210; Jiangsu Hengrui Medicine; см. WO 2015/085847; Si-Yang Liu et al., J. Hematol. Oncol. 10: 136 (2017)), TSR-042 (ANB011; Tesaro Biopharmaceutical; см. WO 2014/179664), GLS-010 (WBP3055; Wuxi/Harbin Gloria Pharmaceuticals; см. Si-Yang Liu et al., J. Hematol. Oncol. 10: 136 (2017)), AM-0001 (Armo), STI-1110 (Sorrento Therapeutics; см. WO 2014/194302), AGEN2034 (Agenus; см. WO 2017/040790), MGD013 (MacroGenics); IBI308 (Innovent; см. WO 2017/024465, WO 2017/025016, WO 2017/132825, WO 2017/133540); BMS-936559 (ранее 12A4 или MDX-1105; см., например, патент США № 7943743 и WO 2013/173223), MPDL3280A (также известный как RG7446, атезолизумаб и TECENTRIQ; US 8217149; см. также Herbst et al. (2013) J. Clin. Oncol. 31 (Suppl): 3000), дурвальумаба (IMFINZI; MEDI-4736; AstraZeneca; см. WO 2011/066389), авелумаба (Pfizer; MSB-0010718C; BAVENCIO; см. WO 2013/079174), STI-1014 (Сорренто; см. WO 2013/181634), CX-072 (Cytomx; см. WO 2016/149201), KN035 (3D Med/Alphamab; см. Zhang et al., Cell Discov. 7: 3 (март 2017), LY3300054 (Eli Lilly Co.; см., например, WO 2017/034916), CK-301 (Checkpoint Therapeutics; см. Gorelik et al., AACR: Abstract 4606 (Apr 2016)); урелумаба, PF-05082566, MEDI6469, TRX518, варлилуумаба, CP-870893, BMS-986016, MGA271, лирилумаба, IPH2201, эмактузумаба, INCB024360, галунизертиба, улокулумаба, BKT140, Бавитуксимаба, CC-90002, бевацизумаба, MNRP1685A, ипилимумаба (YERVOY;

патент США № 698420), МК-1308 (Merck), AGEN-1884 (Agenus Inc.; WO 2016/196237) и тремелиумаба (ранее тицилиумаб, CP-675,206; AstraZeneca; см., например, WO 2000/037504 и Ribas, Update Cancer Ther. 2(3): 133-39 (2007)).

В определенных вариантах осуществления ингибитор иммунной контрольной точки выбран из: ниволумаба, пембролизумаба, JS001, BGB-A317, INCSHR1210, TSR-042, GLS-010, STI-1110, MGD013, IBI308, BMS-936559, атезолизумаба, дурвалумаба, авелумаба, STI-1014, CX-072, KN035, LY3300054, СК-301, урелумаба, PF-05082566, MEDI6469, TRX518, варлилуумаба, BMS-986016, ипилиумаба, AGEN-1884 и тремелиумаба.

В некоторых из данных вариантов осуществления ингибитор иммунной контрольной точки выбран из урелумаба, PF-5082566, MEDI6469, TRX518, варлилуумаба, CP-870893, пембролизумаба (PD1), ниволумаба (PD1), атезолизумаба (ранее MPDL3280A), PDI361 (PDL1) (PD-L1), авелумаба (PD-L1), PDR001 (PD1), BMS-986016, MGA271, лирилумаба, IPH2201, эмактузуумаба, INCB024360, галунизертиба, улоку-плуумаба, BKT140, Бавитуксимаба, СС - 90002, бевацизуумаба и MNRP1685A.

В определенных вариантах осуществления ингибитор иммунной контрольной точки выбран из ниволумаба, ипилиумаба, пембролизумаба, атезолизумаба, дурвалумаба и авелумаба.

В определенных вариантах осуществления ингибитор иммунной контрольной точки выбран из ниволумаба и ипилиумаба.

В определенных вариантах осуществления дополнительное противораковое средство (химиотерапевтическое средство) представляет собой агонист STING. Например, агонист STING может включать циклические динуклеотиды, такие как цАМФ, цГМФ и цГАМФ, и модифицированные циклические динуклеотиды, которые включают один или несколько из следующих модификационных признаков (2'-О/3'-О-связь, фосфоротиоатная связь, аденин и/или аналог гуанина, модификация 2'-ОН (например, -ОСН₃ или замена, например, -F или N₃). См., например, WO 2014/189805. В определенных вариантах осуществления дополнительное химиотерапевтическое средство представляет собой алкилирующее средство. Алкилирующие средства названы так из-за их способности алкилировать многие нуклеофильные функциональные группы в условиях, присутствующих в клетках, включая, но не ограничиваясь ими, раковые клетки. В дополнительном варианте осуществления алкилирующее средство включает, но не ограничивается ими, цисплатин, карбоплатин, мехлоретамин, циклофосфамид, хлорамбуцил, ифосфамид и/или оксалиплатин. В одном варианте осуществления алкилирующие средства могут функционировать, нарушая клеточную функцию путем образования ковалентных связей с амино-, карбоксильной, сульфгидрильной и фосфатной группами в биологически важных молекулах, или они могут работать путем модификации ДНК клетки. В дополнительном варианте осуществления алкилирующее средство является синтетическим, полусинтетическим или производным.

В определенных вариантах осуществления дополнительное химиотерапевтическое средство представляет собой антиметаболит. Антиметаболиты маскируются под пурины или пиримидины, строительные блоки ДНК и, в целом, предотвращают включение данных веществ в ДНК во время "S" фазы (клеточного цикла), останавливая нормальное развитие и деление. Антиметаболиты также могут влиять на синтез РНК. В одном варианте осуществления антиметаболит включает, но не ограничивается ими, азатиоприн и/или меркаптопурин. В дополнительном варианте осуществления антиметаболит является синтетическим, полусинтетическим или производным.

В определенных вариантах осуществления дополнительное химиотерапевтическое средство представляет собой растительный алкалоид и/или терпеноид. Данные алкалоиды происходят из растений и блокируют деление клеток, в целом, предотвращая функцию микротрубочек. В одном варианте осуществления растительный алкалоид и/или терпеноид представляет собой алкалоид барвинка, подофиллотоксин и/или таксан. Алкалоиды барвинка, как правило, связываются со специфическими участками тубулина, ингибируя сборку тубулина в микротрубочки, как правило, во время фазы М клеточного цикла. В одном варианте осуществления алкалоид барвинка без ограничения получен из барвинка из Мадагаскара, *Catharanthus roseus* (ранее известного как *Vinca rosea*). В одном варианте осуществления алкалоид барвинка включает, без ограничения, винкрестин, винбластин, винорелбин и/или виндезин. В одном варианте осуществления таксан включает, но не ограничивается ими, таксол, паклитаксел и/или доцетаксел. В дополнительном варианте осуществления изобретения растительный алкалоид или терпеноид является синтетическим, полусинтетическим или производным. В дополнительном варианте осуществления подофиллотоксин представляет собой, без ограничения, этопозид и/или тенипозид. В одном варианте осуществления таксан представляет собой, без ограничения, доцетаксел и/или ортатаксел. В одном варианте осуществления противораковое терапевтическое средство представляет собой топоизомеразу. Топоизомеразы являются важными ферментами, которые поддерживают топологию ДНК. Ингибирование топоизомераз типа I или типа II препятствует как транскрипции, так и репликации ДНК, нарушая надлежащее суперскручивание ДНК. В дополнительном варианте осуществления топоизомеразы представляет собой, без ограничения, ингибитор топоизомеразы типа I или ингибитор топоизомеразы типа II. В одном варианте осуществления ингибитор топоизомеразы типа I представляет собой, без ограничения, камптотецин. В другом варианте осуществления камптотецин представляет собой, без ограничения, экзатекан, ирино-текан, луртотекан, топотекан, BNP 1350, СКД 602, DB 67 (AR67) и/или ST 1481. В одном варианте осу-

ществления ингибитор топоизомеразы типа II представляет собой, без ограничения, эпиподофиллотоксин. В дополнительном варианте осуществления эпиподофиллотоксин представляет собой, без ограничения, амсакрин, этопозид, этопозид фосфат и/или тенипозид. В следующем воплощении топоизомеразы является синтетической, полусинтетической или производной, включая такие, которые встречаются в природе, такие как, без ограничения, эпиподофиллотоксины, вещества, встречающиеся в природе в коре американского Maуapple (*Podophyllum peltatum*).

В определенных вариантах осуществления дополнительное химиотерапевтическое средство представляет собой стильбеноид. В дополнительном варианте осуществления стильбеноид включает, но не ограничивается ими, Ресвератрол (*Resveratrol*), Пицеатаннол (*Piceatannol*), Пиносилвин (*Pinosylvin*), Птеростильбен (*Pterostilbene*), Альфа-Виниферин (*Alpha-Viniferin*), Ампелопсин А (*Ampelopsin A*), Ампелопсин Е (*Ampelopsin E*), Диптоиндонезин С (*Diptoindonesin C*), Диптоиндонин F (*Diptoindonesin F*), Эпсилон-Виниферин (*Epsilon-Viniferin*), Флексуозол А (*Flexuosol A*), Гнетин Н (*Gnetin H*), Гемслеанол D (*Hemsleyanol D*), Хофеафенол (*Horeaphenol*), Транс-Диптоиндонезин В (*Trans-Diptoindonesin B*), Аstringин (*Astringin*), Пицеид (*Piceid*) и Диптоиндонезин А (*Diptoindonesin A*). В дополнительном варианте осуществления стильбеноид является синтетическим, полусинтетическим или производным.

В определенных вариантах осуществления дополнительное химиотерапевтическое средство представляет собой цитотоксический антибиотик. В одном варианте осуществления цитотоксический антибиотик представляет собой, без ограничения, актиномицин, антрацендион, антрациклин, талидомид, дихлоруксусную кислоту, никотиновую кислоту, 2-дезоксиглюкозу и/или хлофазимин. В одном варианте осуществления актиномицин представляет собой, без ограничения, актиномицин D, бацитрацин, колистин (полимиксин Е) и/или полимиксин В. В другом варианте осуществления антрацендион представляет собой, без ограничения, митоксантрон и/или пиксантрон. В дополнительном варианте осуществления антрациклином представляет собой, без ограничения, блеомицин, доксорубицин (адриамицин), даунорубицин (дауномицин), эпирубицин, идарубицин, митомидин, пликамицин и/или валрубицин. В дополнительном варианте осуществления цитотоксический антибиотик является синтетическим, полусинтетическим или производным.

В определенных вариантах осуществления дополнительное химиотерапевтическое средство выбрано из эндостатина, ангиогенина, ангиостатина, хемокинов, ангиоаррестина, ангиостатина (фрагмент плазминогена), антиангиогенных факторов, полученных из коллагена базальной мембраны (тумстатин, канстатин или аррестин), антиангиогенного антитромбина III, ингибиторов сигнальной трансдукции, ингибитора хрящевого происхождения (CDI), фрагмента комплемента CD59, фрагмента фибронектина, гро-β, гепариназ, фрагмента гексасахарида гепарина, хорионического гонадотропина человека (ХГЧ), α/β/γ интерферона, белка, индуцируемого интерфероном (IP-10), интерлейкина-12, крингла 5 (фрагмент плазминогена), ингибиторов металлопротеиназы (TIMP), 2-метоксиэстрадиола, ингибитора плацентарной рибонуклеазы, ингибитора активатора плазминогена, фактора тромбоцитов-4 (PF4), фрагмента пролактинина 16 кД, пролиферин-родственного белка (PRP), различных ретиноидов, тетрагидрокортизола-S, тромбоспондина-1 (TSP-1), трансформирующего фактора роста-бета (TGF-β), васкулостатина, вазостатина (фрагмент кальретикулина) и тому подобного.

В определенных вариантах осуществления дополнительное химиотерапевтическое средство выбрано из ацетата абиратерона, альтретамина, ангидровинбластина, ауристатиона, бексаротена, бикалутамида, BMS 184476, 2,3,4,5,6-пентафтор-N-(3-фтор-4-метоксифенил)бензолсульфонамида, блеомицина, N,N-диметил-L-валил-L-валил-N-метил-L-валил-L-проли-1-L-пролин-трет-бутиламида, кахектина, цемадотина, хлорамбуцила, циклофосамида, 3',4'-дидегидро-4'-дезоксид-8'-норвин-калейкобластина, доцетаксола, доксетаксела, циклофосамида, карбоплатина, кармустина, цисплатина, криптофицина, циклофосамида, цитарабина, дакарбазин-децибуксина (дитик), цитарабина (дактикубуцин), дакабуцин-децибуксина (дитик), децибуксина, дактикубина (молекула), этопозид, 5-фторурацил, финастерид, флутамида, гидроксимочевина и гидроксуреатаксанов, ифосаамида, лиарозола, лонидамина, ломустина (CCNU), MDV3100, мехлорэтамина (азотистый иприт), мелфалана, изобионата мивобулина, ризоксина, сертенефа, стрептозоцина, митомидина, метотрексата, таксанов, нилутамида, онапристона, паклитаксела, преднимустина, прокарбазина, RPR109881, страмустин-фосфата, тамоксифена, тазонермина, таксола, третиноина, винбластина, винкристина, виндезина сульфата и винфлунина.

В определенных вариантах осуществления дополнительное химиотерапевтическое средство представляет собой платину, цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин, мехлорэтамин, циклофосамид, хлорамбуцил, азатиоприн, меркаптопурин, винкристин, винбластин, винорелбин, виндезин, этопозид и тенипозид, паклитаксел, доцетаксел, иринотекан, топотекан, амсакрин, этопозид, этопозид фосфат, тенипозид, 5-фторурацил, лейковорин, метотрексат, гемцитабин, таксан, лейковорин, митомидин С, тегафур-урацил, идарубицин, флударабин, митоксантрон, ифосаамид и доксорубицин. Дополнительные средства включают ингибиторы mTOR (мишень рапамицина для млекопитающих), включая, но без ограничения, рапамицин, эверолимус, темсиролимус и дефоролимус.

В еще других вариантах осуществления дополнительное химиотерапевтическое средство может быть выбрано из тех, которые описаны в патенте США 7927613.

В еще одном варианте осуществления способы могут дополнительно включать введение одного или обоих из: (i) одного или нескольких противогрибковых средств (например, выбранных из группы, включающей бифоназол, бутконазол, клотримазол, эконазол, кетоназол, луликоназол, миконазол, омоконазол, оксиконазол, сертаконазол, сульконазол, тиоконазол, альбаконазол, эфинаконазол, эпозиконазол, флуконазол, изавуконазол, итраконазол, позаконазол, пропиконазол, равуконазол, терконазол, вориконазол, абафунгин, аморолфин, бутенафин, нафтифин, тербинафин, анидулафунгин, каспофунгин, микафунгин, бензойную кислоту, циклопирокс флуцитозин, 5-фторцитозин, гризеофульвин, галпрогин, толнафлат, ундециленовую кислоту и бальзам Перу) и (ii) одного или нескольких антибиотиков (например, выбранных из группы амикацина, гентамицина, канамицина, неомицина, нетилмицина, тобрамицина, паромидина, стрептомицина, спектиномицина, гелданамицина, гербимицина, рифаксимицина, лоракарбефа, эртапенема, дорипенема, имипенема, циластатина, меропенема, цефадроксима, цефазолина, цефалотина, цефалотина, цефалексина, цефаклора, цефамандола, цефокситина, цефпрозила, цефуроксима, цефиксима, цефдинира, цефдиторена, цефоперазона, цефотаксима, цефподоксима, цефтазидима, цефтибутена, цефтизоксима, цефтриаксона, цефепима, цефтаролин фозамила, цефтобипрола, тейкопланина, ванкомицина, телаванцина, дальбаванцина, оритаванцина, клиндамицина, линкомицина, даптомицина, азитромицина, кларитромицина, диритромицина, эритромицина, рокситромицина, тролеандомицина, телитромицина, спирамицина, азтреонама, фуразолидона, нитрофурантоина, линезолида, посизолида, радезолида, торезолида, амоксициллина, ампициллина, азлоциллина, карбенициллина, клоксациллина, диклоксациллина, флуклоксациллина, мезлоциллина, метициллина, нафциллина, оксациллина, пенициллина G, пенициллина V, пиперациллина, пенициллина G, темоциллина, тикарциллина, амоксициллина, кальвуланата, ампициллина, ампициллина, бибактилциллоциллоцила, цибакциллина, амбилциллина, ципрофлоксацина, энноксацина, гатифлоксацина, гемифлоксацина, левофлоксацина, ломефлокса CIN, моксифлоксацина, налидиксовой кислоты, норфлоксацина, офлоксацина, тровафлоксацина, грепафлоксацина, спарфлоксацина, темафлоксацина, мафенида, сульфациетамида, сульфадиазина, сульфадиазина серебра, сульфадиметоксина, сульфаметоксазола, сульфаниламида, сульфасалазина, сульфизоксазола, триметоприм-сульфаметоксазола, sulfonamideochrysoidine, демеклоциклина, миноциклина, окситетрациклина, тетрациклина, клофазимицина, дапсона, дапреомицина, циклосерина, этамбутола, этионамида, изониазида, пиразинамида, рифампицина, рифабутина, рифапентина, стрептомицина, сальварсана, хлорамфеникола, фосфомицина, фузидиевой кислоты, метронидазола, мупиноцина, платензимицина, хинупристина, dalopristin, тиамфеникола, tigecycline, тинидазола, триметоприма и тейксобактина).

В определенных вариантах осуществления второе терапевтическое средство или схему введения вводят субъекту перед контактом с химическим веществом или введением химического вещества (например, приблизительно за час до, или приблизительно за 6 ч до, или приблизительно за 12 ч до, или приблизительно за 24 ч до, или приблизительно за 48 ч до, или приблизительно за 1 неделю до, или приблизительно за 1 месяц до).

В других вариантах осуществления второе терапевтическое средство или схему введения вводят субъекту приблизительно в то же время, что и при контакте с химическим веществом или при его введении. В качестве примера, второе терапевтическое средство или схему и химическое вещество вводятся субъекту одновременно в одной и той же лекарственной форме. В качестве другого примера, второе терапевтическое средство или схему и химическое вещество вводят субъекту одновременно в отдельных лекарственных формах.

В еще других вариантах осуществления второе терапевтическое средство или схему введения вводят субъекту после контакта с химическим веществом или введения его (например, приблизительно через один час после, или приблизительно через 6 ч после, или приблизительно через 12 ч после, или приблизительно через 24 ч после, или приблизительно через 48 ч, или приблизительно через 1 неделю после, или приблизительно через 1 месяц после).

Выбор пациента.

В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в данном документе, дополнительно включают стадию идентификации субъекта (например, пациента), нуждающегося в таком лечении (например, посредством биопсии, эндоскопии или другого общепринятого способа, известного в данной области техники). В определенных вариантах осуществления белок NLRP3 может служить в качестве биомаркера для определенных типов рака.

В некоторых вариантах осуществления химические вещества, способы и композиции, описанные в данном документе, могут быть введены определенным устойчивым к лечению группам пациентов (например, пациентам, устойчивым к ингибиторам контрольной точки).

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению могут применяться в терапии. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к комбинированному препарату соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли и дополнительного терапевтического средства (средств) для одновременного, раздельного или последовательного применения в терапии.

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция, содержащая его, могут применяться в ка-

честве лекарственного средства. В определенных вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению могут применяться для производства лекарственного средства для лечения злокачественного заболевания.

Примеры

Как понятно специалисту в данной области техники, способы синтеза соединений формул, обеспеченных в настоящем документе, будут очевидны для специалистов в данной области техники. Например, соединения, описанные в настоящем документе, могут быть синтезированы, например, с использованием одного или нескольких способов, описанных в данном документе, и/или с использованием способов, описанных, например, в US 2015/0056224. Преобразования синтетической химии и методики, относящиеся к защитным группам (защита и снятие защиты), используемые при синтезе соединений, описанных в настоящем документе, известны в данной области техники и включают, например, такие, которые описаны в R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W. Greene and RGM. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2d. Ed., John Wiley and Sons (1991); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); and L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995), и их последующих изданиях. Исходные материалы, используемые при получении соединений по изобретению, известны, получены известными способами или являются коммерчески доступными. Специалист в данной области техники также поймет, что условия и реагенты, описанные в настоящем документе, могут быть заменены альтернативными эквивалентами, признанными в данной области техники. Например, во многих реакциях триэтиламин может быть взаимозаменяемым с другими основаниями, такими как ненуклеофильные основания (например, диизопропиламин, 1,8-diazabicyclo[7.1.1]undec-7-ene, 2,6-di-tert-butylpyridine или тетрабутилфосфазен).

Специалистам в данной области техники будут известны различные аналитические способы, которые можно использовать для характеристики соединений, описанных в настоящем документе, включая, например, ¹H ЯМР, гетероядерный ЯМР, масс-спектрометрию, жидкостную хроматографию и инфракрасную спектроскопию. Приведенный выше список представляет собой подмножество способов определения характеристик, доступных для квалифицированного специалиста, и не предназначено для ограничения.

Чтобы дополнительно проиллюстрировать вышеизложенное, включены следующие неограничивающие служащие примерами схемы синтеза. Варианты данных примеров в пределах объема формулы изобретения находятся в компетенции специалиста в данной области техники и считаются находящимися в пределах объема изобретения, как описано и заявлено в настоящем документе. Читатель поймет, что специалист в данной области техники, обеспеченный настоящим раскрытием, и специалист в данной области техники могут подготовить и применять изобретение без исчерпывающих примеров.

Следующие сокращения имеют упомянутые значения:

ACN - ацетонитрил;

CH₂Cl₂ - дихлорметан;

CH₃ReO₃ - метилтриоксорений;

Cs₂CO₃ - карбонат цезия;

д - дублет;

DCM - дихлорметан;

DIEA - N,N-диэтилизопропиламин;

DMFA - N,N-диметилформамид;

DMCO - диметилсульфоксид;

ES - электрораспылительная ионизация;

EA, EtOAc - этилацетат;

EtOH - этанол;

экв - эквиваленты;

г - грамм;

ч - часы;

HCl - хлористый водород (обычно в виде раствора);

H₂O - вода;

H₂O₂ - перекись водорода;

HATU - 1-[бис(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазол[4,5-b]пиридиния 3-оксидгексафторфосфата;

ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография;

K₂CO₃ - карбонат калия;

LC/MS - жидкостный хроматографический масс-спектрометр;

LiBH₄ - борогидрид лития;

м - мультиплет;

М - молярный;

m-CPBA - метахлорпероксибензойная кислота;

мг - миллиграмм;
 MeOH - метанол;
 МГц - мегагерц;
 мл - миллилитр(ы);
 ммоль - миллимоль (с);
 NaHCO₃ - гидрокарбонат натрия;
 Na₂CO₃ - карбонат натрия;
 NaOH - гидроксид натрия;
 Na₂SO₄ - сульфат натрия;
 NEt₃ - триметиламин;
 NH₃ - аммиак;
 NH₄OH или NH₃H₂O - гидроксид аммония;
 NH₄HCO₃ - аммония водорода карбонат;
 нм - нанометр;
 PdCl₂(PPh₃)₂ - бис(трифенилфосфин)палладий (II) дихлорид;
 Pd(dppf)Cl₂ - [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II);
 PE - петролейный эфир;
 PMB - пара-метоксибензил;
 POCl₃ - оксихлорид фосфора;
 ppm - частей на миллион;
 Py - пиридин;
 s - синглет;
 t - триплет;
 T₃P - 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан-2,4,6-триоксид;
 TFA - трифторуксусная кислота;
 ТСХ - тонкослойная хроматография;
 TsCl - пара-толуолсульфонилхлорид хлорид;
 °C - градусы Цельсия;
 мкмоль - микромолярный.

Общая методика синтеза соединений формулы I.

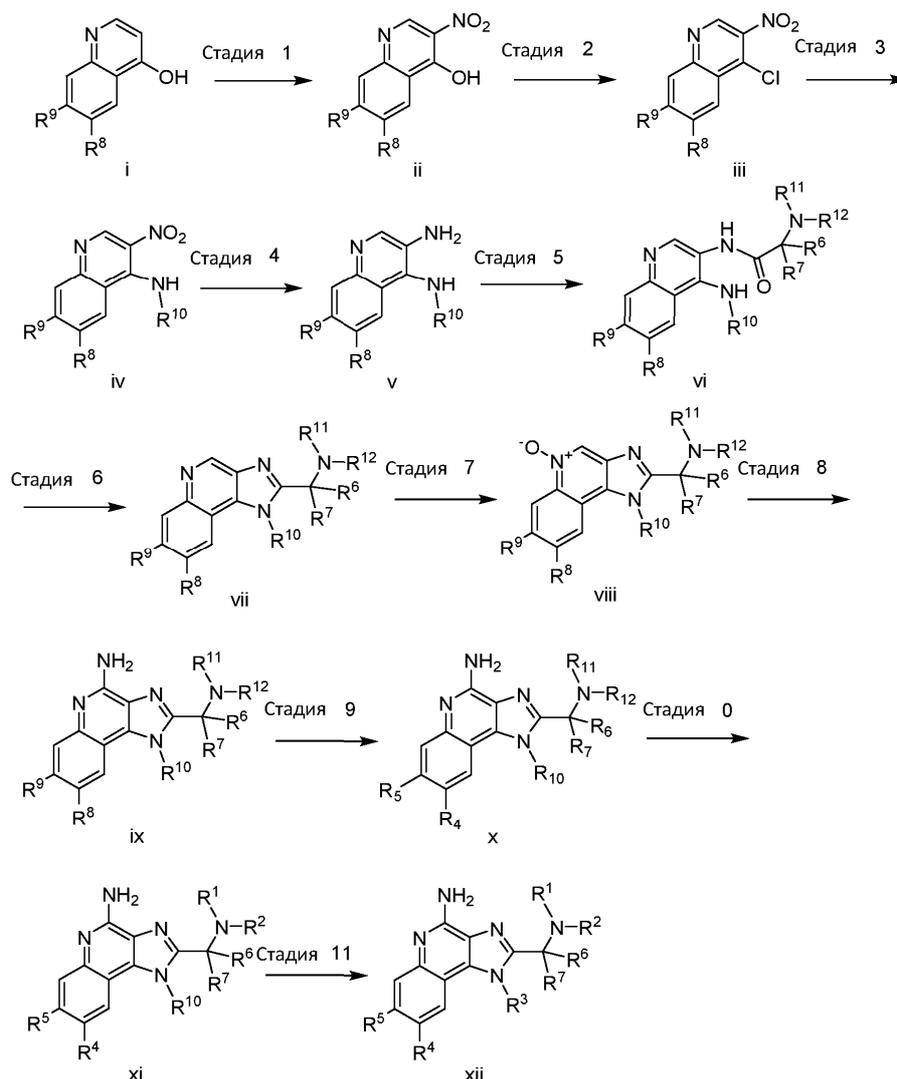
Соединения по настоящему изобретению могут быть получены рядом способов, хорошо известных специалисту в области органического синтеза. Соединения по настоящему изобретению могут быть синтезированы с использованием способов, описанных ниже, вместе со способами синтеза, известными в области синтетической органической химии, или их вариациями, которые оценены специалистами в данной области техники. Предпочтительные способы включают, но не ограничиваются ими, способы, описанные ниже.

Соединения по данному изобретению могут быть получены с использованием реакций и методик, описанных в данном разделе. Реакции проводят в растворителях, соответствующих применяемым реагентам и материалам, и подходящих для осуществляемых превращений. Кроме того, при описании способов синтеза, описанных ниже, следует понимать, что все предлагаемые условия реакции, включая выбор растворителя, атмосферу реакции, температуру реакции, продолжительность эксперимента и процедуры обработки, выбираются в качестве стандартных условий для данной реакции, которая должна быть легко понятна специалисту в данной области техники. Специалистом в данной области техники органического синтеза понимается, что функциональные группы, присутствующие на различных участках молекулы, должны быть совместимы с реагентами и предложенными реакциями. Такие ограничения для заместителей, которые совместимы с условиями реакции, будут очевидны для специалиста в данной области техники, и тогда необходимо использовать альтернативные способы. Иногда потребуется изменить порядок стадий синтеза или предпочесть одну конкретную схему процесса другой, чтобы получить желаемое соединение по изобретению. Также признается, что еще одним важным фактором при планировании любого пути синтеза в данной области является разумный выбор защитной группы, используемой для защиты реакционноспособных функциональных групп, присутствующих в соединениях, описанных в данном изобретении. Авторитетным отчетом, описывающим обученному практическому специалисту множество альтернативных путей, является Greene and Wuts (*Protective Groups In Organic Synthesis, Third Edition, Wiley and Sons, 1999*).

Соединения формулы (I) могут быть получены путем ссылки на способы, проиллюстрированные на следующих схемах. Как показано в данном документе, конечный продукт представляет собой соединение, имеющее структурную формулу формулы (I). Понятно, что любое соединение формулы (I) может быть получено согласно упомянутым схемам путем подходящего выбора реагентов с подходящим замещением. Растворители, температуры, давления и другие условия реакции могут быть легко выбраны специалистом в данной области техники. Исходные материалы имеются в продаже или могут быть легко получены специалистом в данной области техники. Компоненты соединений являются такими, как определено в настоящем документе или где-либо еще в описании.

Синтез соединений формулы (I) может быть осуществлен с использованием способов, суммированных на схеме 1.

Схема 1



Стадия 1. Первая стадия схемы 1 начинается с подходящим образом функционализированным хинолинолом (i). При желании, группы R⁸ и R⁹ могут быть группами R⁴ и R⁵, находящимися в конечном продукте (xii). В качестве альтернативы, один или оба из R⁸ и R⁹ могут быть группами, которые могут быть модифицированы на более поздней стадии синтеза, такой как бром. Первая стадия схемы 1 может быть выполнена путем обработки соединения (i) с подходящим нитрующим агентом, таким как азотная кислота, в подходящем растворителе, таком как пропионовая кислота, при подходящей температуре, такой как 130°C, с получением соединения (ii).

Стадия 2. Вторая стадия схемы 1 может быть выполнена путем обработки соединения (ii) подходящим хлорирующим агентом, таким как оксихлорид фосфора, при подходящей температуре, такой как 120°C, с получением соединения (iii).

Стадия 3. На третьей стадии схемы 1 установленная группа R¹⁰ может быть нужной группой R³, находящейся в конечном продукте (xii). В качестве альтернативы, защитная группа, такая как р-метоксибензил, может быть установлена и удалена на более поздней стадии синтеза. Стадия 3 может быть осуществлена путем обработки соединения (iii) с подходящим амином, таким как р-метоксибензиламин, и основанием, таким как триэтиламин, в растворителе, таком как дихлорметан, при подходящей температуре, такой как комнатная температура, с получением соединения (iv).

Стадия 4. Четвертая стадия схемы 1 может быть выполнена путем обработки соединения (iv) подходящим восстановителем, таким как хлорид олова (II), в растворителе, таком как этанол, при подходящей температуре, такой как 65°C, с получением соединения (v).

Стадия 5. На пятой стадии схемы 1 установленные группы R¹¹ и R¹² могут представлять собой группы R¹ и R², требуемые в конечном продукте (xii). В качестве альтернативы, они могут представлять собой группы, которые позволяют устанавливать R¹ и/или R² на более поздней стадии, такие как защитная группа Boc. Стадия 5 может быть осуществлена путем обработки соединения (v) с соответствующим

образом функционализованной карбоновой кислотой, такие как N-Вос-N-этилглицин, подходящим связывающим средством, таким как НАТУ, и подходящим амином, таким как триэтиламин, в растворителе, таком как дихлорметан, при соответствующей температуре, такой как комнатная температура, с получением соединения (vi).

Стадия 6. Шестая стадия схемы 1 может быть выполнена путем обработки соединения (vi) подходящим основанием, таким как триэтиламин, в растворителе, таком как этанол, при подходящей температуре, такой как 70°C, с получением соединения (vii).

Стадия 7. Седьмая стадия схемы 1 может быть выполнена путем обработки соединения (vii) подходящим окислителем, таким как m-CPBA, в растворителе, таком как дихлорметан, с получением соединения (viii).

Стадия 8. Восьмая стадия схемы 1 может быть выполнена путем обработки соединения (viii) реагентом, таким как тозилхлорид, и амином, таким как аммиак, в растворителе, таком как дихлорметан, с получением соединения (ix).

Стадии 9, 10 и 11 схемы 1 могут быть проведены для преобразования одной или нескольких групп R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ и R¹² в группы R¹, R², R³, R⁴ и R⁵, требуемые в конечном продукте (xii). Специалист в данной области техники поймет, что одна или несколько из данных стадий могут быть необязательными в зависимости от реагентов, выбранных ранее в синтезе, и желаемого конечного продукта. Кроме того, специалист в данной области техники поймет, что данные стадии могут проводиться в альтернативном порядке в зависимости от желаемого конечного продукта.

Стадия 9. Девятая стадия схемы 1 может быть необязательно проведена для преобразования одной или обеих групп R⁸ и R⁹ в группы R⁴ и R⁵, требуемые в конечном продукте. Например, если R⁹ представляет собой бром и требуемый R⁵ представляет собой 3-пиразоил, данное превращение может быть достигнуто путем обработки соединения (ix) подходящим эфиром бороновой кислоты, таким как 3-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан)-2-ил)-7Н-пиразол в присутствии катализатора, такого как комплекс дихлорметана Pd(dppf)Cl₂, и основания, такого как карбонат цезия, в смеси растворителей, такой как диоксан/вода, при подходящей температуре, такой как 100°C, чтобы получить соединение (x). В качестве альтернативы, если R⁹ представляет собой бром и желаемый R⁵ представляет собой 1-пиразолил, данная стадия может быть осуществлена путем обработки соединения (ix) пиразолом в присутствии катализатора, такого как йодид меди (I), лиганда, такого как N,N'-диметил-этилендиамин, и основания, такого как карбонат натрия, в растворителе, таком как диметилсульфоксид, при соответствующей температуре, например, как 120°C, с получением соединения (x).

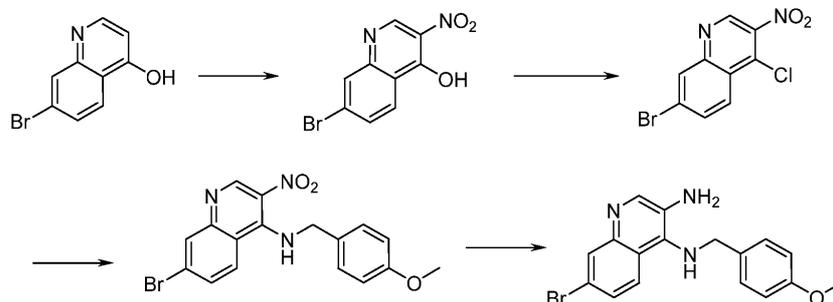
Стадия 10. Десятая стадия схемы 1 может быть необязательно проведена для преобразования одной или обеих групп R¹¹ и R¹² в группы R¹ и R², требуемые в конечном продукте. Если одна или обе из групп R¹¹ и R¹² представляют собой защитную группу, такую как Вос, данная группа может быть удалена в подходящих условиях, таких как обработка соединения (x) с HCl в диоксане. Если R¹¹ и/или R¹² представляет собой H, а требуемый R¹ и/или R² представляет собой амид, данная стадия может быть осуществлена путем обработки соединения (x) подходящим ангидридом и основанием, таким как оксусный ангидрид и триэтиламин, в растворителе, таком как дихлорметан, или путем обработки соединения (x) подходящей кислотой, связующим агентом и основанием, таким как 3-гидрокси-3-метилбутановая кислота, 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинан, 2,4,6-триоксид и основание Хунига, в растворителе, таком как ДМФА, с получением соединения (xi). В качестве альтернативы, если R¹¹ и/или R¹² представляет собой H, а требуемый R¹ и/или R² представляет собой амин, данная стадия может быть осуществлена путем обработки соединения (x) подходящим альдегидом или кетоном, таким как изобутиральдегид, и восстановителем, таким как триацетоксиборгидрид натрия, в растворителе, таком как метанол, с получением соединения (xi). В качестве альтернативы, если R¹¹ и/или R¹² представляет собой H, и требуемый R¹ и/или R² представляет собой карбамат, данная стадия может быть осуществлена путем обработки соединения (x) с подходящим хлорформиатом, таким как этилхлорформиат, и подходящим основанием, таким как триэтиламин, в растворителе, таком как дихлорметан, с последующей обработкой подходящим основанием, таким как триэтиламин, в спиртовом растворителе, таком как метанол, с получением соединения (xi). В качестве альтернативы, если R¹¹ и/или R¹² представляет собой H, а требуемый R¹ и/или R² представляет собой мочевины, данная стадия может быть осуществлена путем обработки соединения (x) подходящим карбамоилхлоридом, таким как морфолин-4-карбонилхлорид, или соответствующим изоцианатом, таким как этилизоцианат, в присутствии основания, такого как основание Хунига, в растворителе, таком как ДМФА. В качестве альтернативы, если R¹¹ и/или R¹² представляет собой H, а требуемый R¹ и/или R² представляет собой сульфонилмочевину, данная стадия может быть осуществлена путем обработки соединения (x) подходящим сульфоамилхлоридом, таким как диметилсульфоамилхлорид, и основанием, таким как основание Хунига, в растворителе, таком как ДМФА для получения соединения (xi). В качестве альтернативы, если R¹¹ и/или R¹² представляет собой H, а требуемый R¹ и/или R² представляет собой сульфонамид, данная стадия может быть осуществлена путем обработки соединения (x) подходящим сульфонилхлоридом и основанием, таким как 2-пропилсульфонилхлорид и основание Хунига в растворителе, таком как ДМФА.

Стадия 11. Одиннадцатая стадия схемы 1 может быть необязательно проведена для преобразования

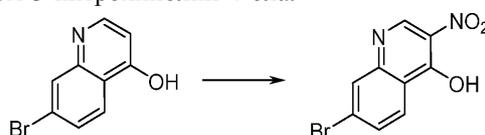
группы R¹⁰ в группу R³, желаемую в конечном продукте (xii). Например, если R¹⁰ представляет собой защитную группу, такую как р-метоксибензил, она может быть удалена при соответствующих условиях, например, обработкой трифторуксусной кислотой при подходящей температуре, такой как 70°C, с получением соединения (xii).

Пример 1. Методика синтеза 7-бром-N⁴-(4-метоксибензил)хинолин-3,4-диамина.

Схема 2

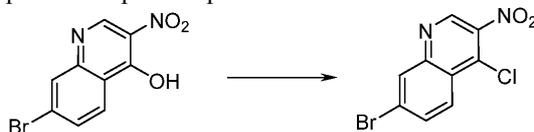


Стадия 1. Получение 7-бром-3-нитрохинолин-4-ола.



7-Бромхинолин-4-ол (4,5 г, 20,0 ммоль) растворяли в пропионовой кислоте (34 мл). Смесь нагревали до 130°C и добавляли азотную кислоту (1,7 мл, 70%). Реакционную смесь нагревали при 130°C (температура бани) в течение 4 ч, после чего ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Полученное твердое вещество промывали водой (3×20 мл), 2-пропанолом (20 мл) и гексаном (20 мл). Затем продукт сушили в высоком вакууме, получая 3,8 г (70,6%) 7-бром-3-нитрохинолин-4-ола в виде рыжеватокоричневого порошка, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. (ES, m/z): [M+H]⁺ = 269,2/271,3.

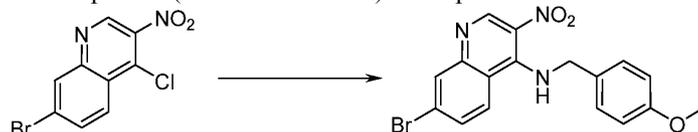
Стадия 2. Получение 7-бром-4-хлор-3-нитрохинолина.



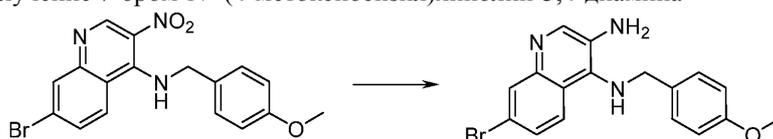
7-Бром-3-нитрохинолин-4-ол (3,8 г, 14,12 ммоль) суспендировали в POCl₃ (20 мл). Добавляли безводный ДМФА (1 мл). Затем смесь нагревали до 120°C в атмосфере азота в течение 3 ч, после чего реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой и затем распределяли между CH₂Cl₂ (60 мл) и насыщенным водным раствором Na₂CO₃. Органический слой отделяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая 3,3 г (11,5 ммоль, 81%) 7-бром-4-хлор-3-нитрохинолина в виде твердого вещества бежевого цвета. (ES, m/z): [M+H]⁺ = 287,1/288,9.

Примечание: было обнаружено, что если используются более высокие температуры и более длительное время реакции, происходит значительное количество обмена Cl-Br, что дает промежуточное соединение, которое не подвергается последующим реакциям перекрестного сочетания.

Стадия 3. Получение 7-бром-N-(4-метоксибензил)-3-нитрохинолин-4-амина



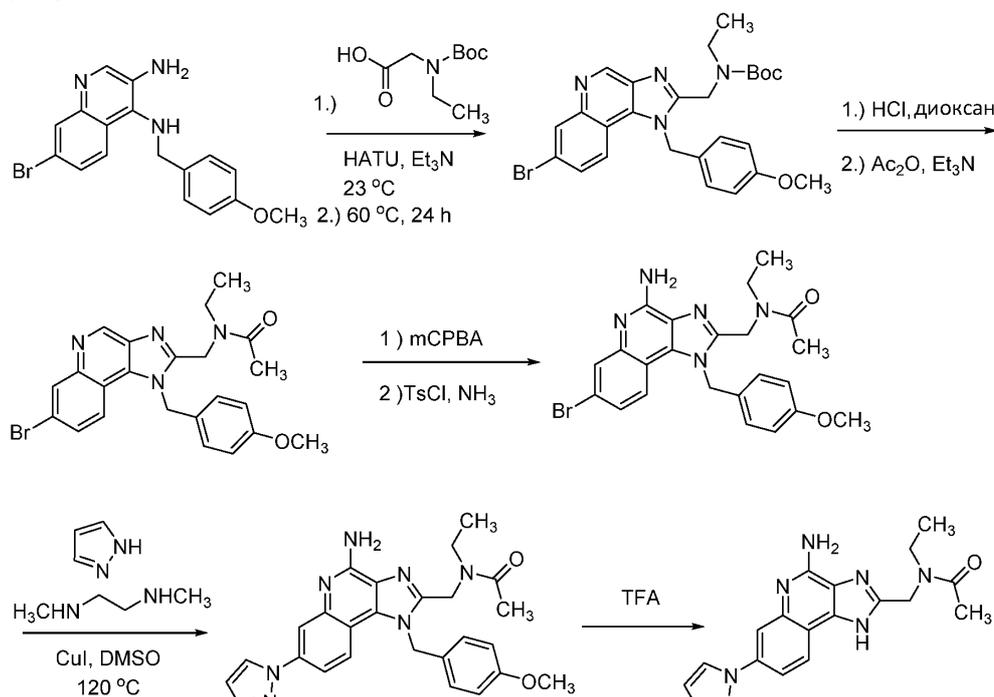
7-Бром-4-хлор-3-нитрохинолин (1,9 г, 6,62 ммоль) растворяли в CH₂Cl₂ (20 мл). Добавляли 4-метоксибензиламин (0,85 мл, 6,7 ммоль) с последующим добавлением NEt₃ (0,95 мл, 6,7 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, после чего ее разбавляли CH₂Cl₂ (30 мл), промывали водой, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Полученный раствор упаривали досуха с получением (7-бром-3-нитрохинолин-4-ил)-(4-метоксибензил)амина в виде желтой пены (2,5 г, 6,44 ммоль, 97%). Данный материал был использован на следующей стадии без дальнейшей очистки. (ES, m/z): [M+H]⁺ = 388,3/390,1.

Стадия 4. Получение 7-бром-N⁴-(4-метоксибензил)хинолин-3,4-диамина

(7-Бром-3-нитрохинолин-4-ил)-(4-метоксибензил)амин (2,5 г, 6,44 ммоль) растворяли в этаноле (60 мл) при комнатной температуре. Гидрат хлорида олова (II) (4,8 г, 21,2 ммоль) добавляли одной порцией. Смесь перемешивали при 65°C в течение 3 ч, после чего добавляли воду (50 мл), а затем насыщенный водный раствор NaHCO₃ до pH ~ 9. Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 60 мл) и объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая 7-бром-N⁴-(4-метоксибензил)хинолин-3,4-диамин (1,5 г, 4,2 ммоль, 65%). Данный материал был использован на следующей стадии без дальнейшей очистки. (ES, m/z): [M+H]⁺ = 357,9/360,1.

Пример 2. Способ получения аналогов, где R¹/R² - алкил, ацетил и R⁵ - арил, гетероарил, гетероцикл или амино.

Схема 3

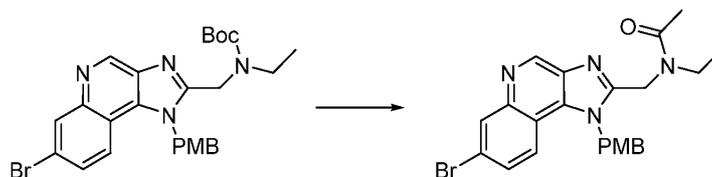


Стадия 1. Получение трет-бутил((7-бром-1-(4-метоксибензил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил)метил)(этил)карбамата



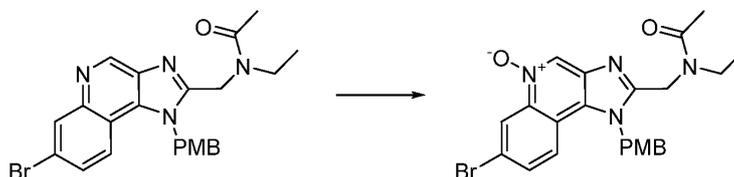
К раствору 7-бром-N⁴-(4-метоксибензил)хинолин-3,4-диамина (0,950 г, 2,65 ммоль, пример 1) и (трет-бутоксикарбонилэтиламино)уксусной кислоты (0,600 г, 2,92 ммоль) в CH₂Cl₂ (20 мл) добавляли HATU (1,1 г, 2,65 ммоль) и NEt₃ (0,4 мл, 2,87 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч, после чего ее концентрировали для удаления всех летучих веществ. Добавляли EtOH (10 мл), а затем NEt₃ (4 мл). Смесь перемешивали на масляной бане при 70°C в течение 15 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. Большая часть летучих компонентов выпаривалась в вакууме, и полученный остаток распределялся между CH₂Cl₂ (30 мл) и водой (30 мл). Органический слой дополнительно промывали водой (30 мл), насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный трет-бутил((7-бром-1-(4-метоксибензил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил)метил)(этил)карбамат (0,972 г, 1,85 ммоль, выход 70%) использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. (ES, m/z): [M+H]⁺ = 525,1/527,4.

Стадия 2. Получение N-((7-бром-1-(4-метоксибензил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил)метил)-N-этилацетамида



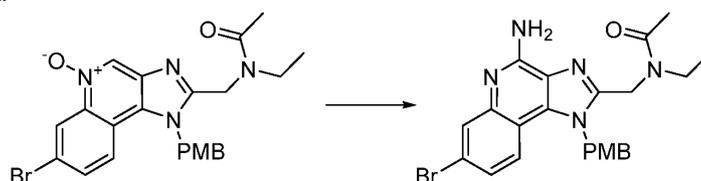
К раствору трет-бутил((7-бром-1-(4-метоксибензил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ила)метил)этилкарбамата (0,972 г, 1,85 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли HCl (10 мл, 4н. в диоксане). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, после чего ее концентрировали для удаления всех летучих веществ, затем растворяли в CH₂Cl₂ (20 мл). Смесь перемешивали на бане с ледяной водой в течение 5 мин, затем последовательно добавляли NEt₃ (0,4 мл, 2,88 ммоль) и Ac₂O (0,25 мл, 2,64 ммоль). Смесь дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и затем разбавляли водой (20 мл). Слои разделяли и органический слой промывали водой (20 мл), насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный N-((7-бром-1-(4-метоксибензил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил)метил)-N-этилацетамид (0,800 г, 1,71 ммоль, 92%-ный выход) использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. (ES, m/z): [M+H]⁺ = 467,2/469,4.

Стадия 3. Получение 7-бром-2-((N-этилацетидамидо)метил)-1-(4-метоксибензил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-5-оксида



К раствору N-((7-бром-1-(4-метоксибензил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил)метил)-N-этилацетата (0,800 г, 1,71 ммоль) в CH₂Cl₂ (20 мл) добавляли H₂O₂ (10 мл) и м-хлорпероксибензойную кислоту (70% сорта, 0,500 г, 0,2 ммоль). Смесь перемешивали в течение 15 ч при комнатной температуре, после чего ее разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали CH₂Cl₂ (3 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая неочищенный 7-бром-2-((N-этилацетидамидо)метил)-1-(4-метоксибензил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-5-оксид (0,800 г, 1,65 ммоль, выход 96%) в виде коричневатой пены. (ES, m/z): [M+H]⁺ = 483,2/485,5.

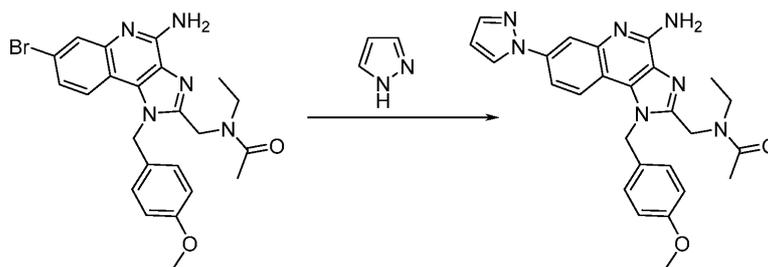
Стадия 4. Получение N-((4-амино-7-бром-1-(4-метоксибензил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил)метил)-N-этилацетамида



К раствору 5-оксида 7-бром-2-((N-этилацетидамидо)метил)-1-(4-метоксибензил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолина (0,800 г, 1,65 ммоль) и NH₄OH (10 мл) в дихлорметане (20 мл), охлажденном на ледяной бане, по каплям добавляли п-толуолсульфонилхлорид (0,439 г, 2,3 ммоль) в CH₂Cl₂ (10 мл). Полученный раствор перемешивали еще 30 мин после завершения добавления. Добавляли воду (20 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали CH₂Cl₂ (30 мл). Объединенные органические слои фильтровали через слой Na₂SO₄ и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток растирали с EtOAc/гексанами (1/3) и сушили в высоком вакууме, получая N-((4-амино-7-бром-1-(4-метоксибензил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил)метил)-N-этилацетамид в виде желтого твердого вещества (677 мг, 1,4 ммоль, выход 85%). (ES, m/z): [M+H]⁺ = 482,3/484,2.

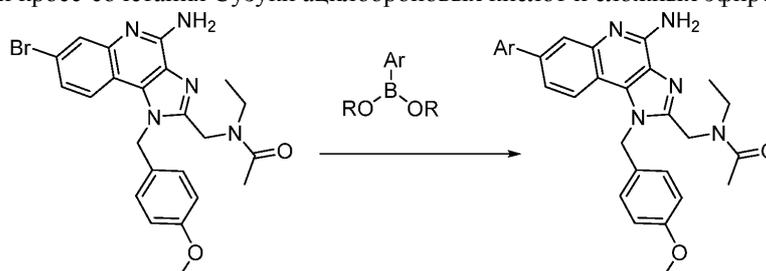
Стадия 5. Соединение с арилбромидом.

5а. Получение N-((4-амино-1-(4-метоксибензил)-7-(1H-пиразол-1-ил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил)метил)-N-этилацетамида (общая методика для реакции конденсации Ульмана (Ullman) N-гетероциклов)



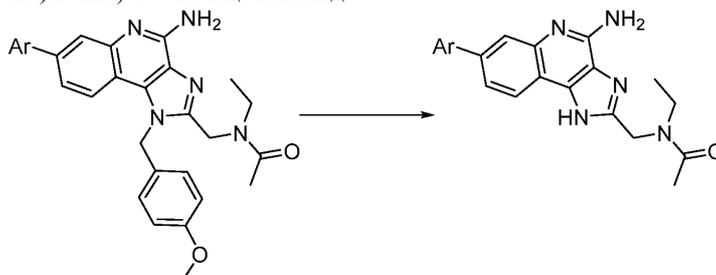
К раствору N-((4-амино-7-бром-1-(4-метоксибензил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил)метил)-N-этилацетамида (25 мг, 52 моль) в сухом ДМСО (2 мл) добавляли N-гетероцикл (2 экв., пиразол в приведенном выше примере), затем CuI (25 мг, 2 экв.) и Na₂CO₃ (30 мг, 4 экв.). Смесь дегазировали, добавляли N,N'-димилэтилендиамин (20 мг, 3 экв.) и смесь перемешивали при 120°C в течение 2 ч. Охлажденную смесь разбавляли EtOAc, фильтровали и растворитель выпаривали. Полученный неочищенный N-((4-амино-1-(4-метоксибензил)-7-(1H-пиразол-1-ил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил)метил)-N-этилацетамид использовали на стадии снятия защиты без дополнительной очистки, или же

5b. Альтернативное получение для установки арильных групп вместо N-гетероциклов: общая процедура для реакции кросс-сочетания Сузуки ацилбороновых кислот и сложных эфиров



К раствору N-((4-амино-7-бром-1-(4-метоксибензил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил)метил)-N-этилацетамида (25 мг, 52 моль) добавляли арил(гетероарил)борную кислоту (или арилборонатный эфир) (2 экв.), затем Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (5 мг) и водный раствор K₂CO₃ (1 мл, 2M водный). Смесь нагревали в микроволновом реакторе Biotage Initiator при 120°C в течение 10 мин. Органический слой разбавляли EtOAc и отделяли, а водный слой промывали EtOAc. Объединенные органические фазы фильтровали, упаривали и остаток продукта использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Стадия 6. Общая процедура снятия защиты - получение N-((4-амино-7-арил(гетероарил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил)метил)-N-этилацетамида



Неочищенный продукт с предыдущей стадии растворяли в TFA (2 мл) и перемешивали при 70°C в течение 1 ч, одновременно следя за ходом реакции с помощью LC/MS. Как только защитная группа PMB была полностью отщеплена, как указано LC/MS, растворитель выпаривали и остаток очищали ВЭЖХ с получением N-((4-амино-7-арил(гетероарил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил)метил)-N-этилацетамида в виде трифторуксусной соли.

Соединения, изображенные в табл. 2, были получены в соответствии с описанными выше способами синтеза.

Таблица 2

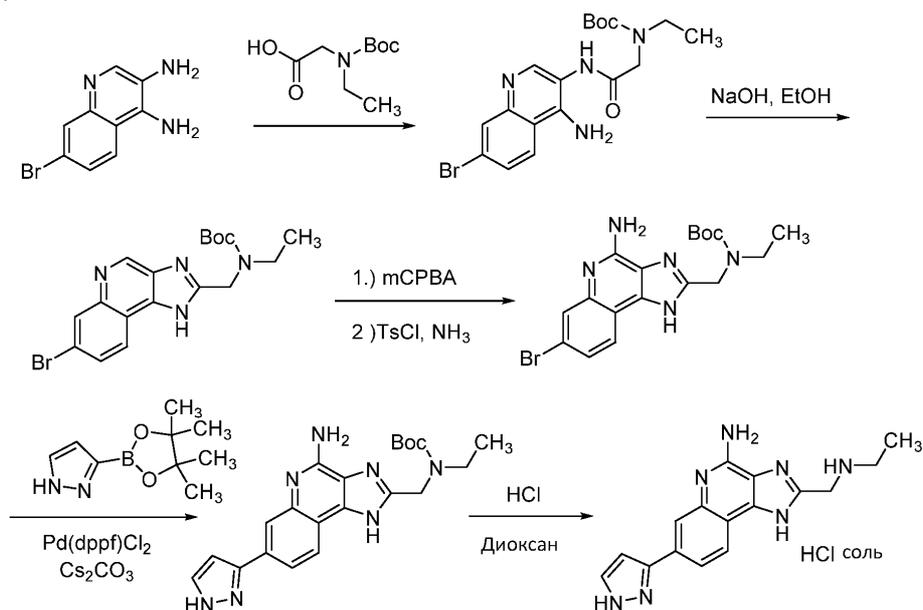
Соединение	НАЗВАНИЕ	[M+H] ⁺
165	N-[(4-амино-7-фенил-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-yl)метил]-N-этилацетамид	360,2
166	N-[(4-амино-7-пиридин-3-ил-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил)метил]-N-этилацетамид	361,2
167	N-[(4-амино-7-пиридин-4-ил-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил)метил]-N-этилацетамид	361,2
168	N-[[4-амино-7-(2,5-диметилпиразол-3-ил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил]метил]-N-этилацетамид	378,2
169	N-[[4-амино-7-(1-пропилпиразол-4-ил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил]метил]-N-этилацетамид	392,2
170	N-[(4-амино-7-пропан-2-ил-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил)метил]-N-этилацетамид	326,2
171	N-[(4-амино-7-этил-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил)метил]-N-этилацетамид	312,2
172	N-[(4-амино-7-пропил-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил)метил]-N-этилацетамид	326,2
173	N-[(4-амино-7-циклопентил-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил)метил]-N-этилацетамид	352,2
175	N-[[4-амино-7-(2-фторпиридин-3-ил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил]метил]-N-этилацетамид	379,2
177	N-[(4-амино-7-бром-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил)метил]-N-этилацетамид	362,1
179	N-[(4-амино-7-хлор-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил)метил]-N-этилацетамид	318,1
180	N-[(4-амино-7-пиразол-1-ил-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил)метил]-N-этилацетамид	350,2
182	N-[1-(4-амино-7-бром-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил)этил]-N-этилацетамид	376,1

Пример 3. Пример способа получения аналогов, где R¹ - H, R² - алкил и R⁵ - арил, гетероарил, гетероцикл или амино.

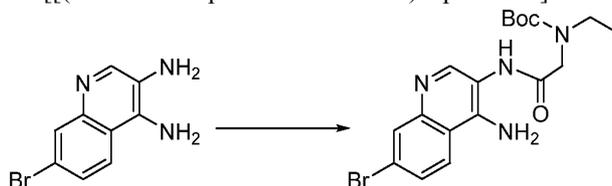
Следующие схемы синтеза были использованы для получения соединения 101 и родственных аналогов, соединений 463, 465 и 468. Дополнительные аналоги данных соединений могут быть получены, например, путем замены водорода вторичной аминогруппы соединения 101 рядом дополнительных заместителей, например путем ацилирования и сульфонилирования с использованием превращений, известных специалистам в данной области техники, как описано в примере 4. Дополнительные аналоги, полученные таким образом, включают, например, соединения 105, 109, 110, 112 (описано в примере 4а), 114, 118, 121, 123, 124, 125, 126, 133, 379, 383, 395, 406, 410 и 411.

Пример 3а. Получение 2-[(этиламино)метил]-7-(1H-пиразол-3-ил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-4-амин гидрохлорида (соединение 101).

Схема 4

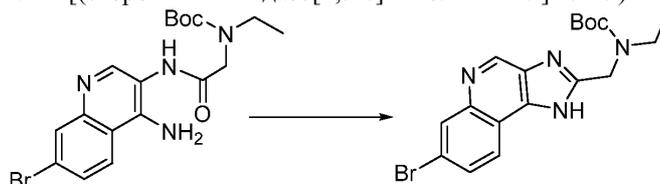


Стадия 1. трет-Бутил-N-[[4-амино-7-бромхиолин-3-ил]карбамоил]метил]-N-этилкарбамат



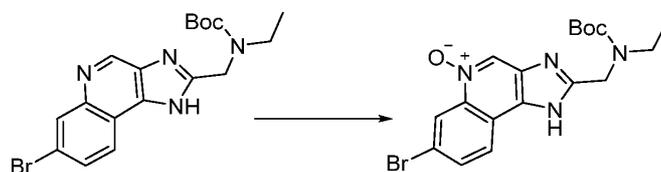
В трехгорлую круглодонную колбу емкостью 10 л, продуваемую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали раствор 7-бромхиолина-3,4-диамина (375 г, 1,58 моль, 1,00 экв.; Bioorg. Med. Chem. Lett, 2012, 22, 285) в этилацетате (6 л). К раствору добавляли пиридин (623 г, 7,88 моль, 5,00 экв.), 2-[(трет-бутокс) карбонил](этил)аминоуксусную кислоту (480 г, 2,36 моль, 1,50 экв.) и T₃P (2004 г, 3,15 моль, 2 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Полученную смесь промывали водным раствором гидроксида натрия (3×10 л) и насыщенным соевым раствором (2×10 л). Полученную смесь концентрировали в вакууме. В результате получили 592 г (89%) трет-бутил-N-[[4-амино-7-бромхиолин-3-ил]карбамоил]метил]-N-этилкарбамата в виде твердого вещества желтого цвета.

Стадия 2. трет-Бутил-N-[(7-бром-1H-имидазо[4,5-с]хиолин-2-ил]метил]-N-этилкарбамат



В 10-литровую круглодонную колбу помещали раствор трет-бутил-N-[[4-амино-7-бромхиолин-3-ил]карбамоил]метил]-N-этилкарбамата (592 г, 1,40 моль, 1,00 экв.) в этаноле (6 л). К раствору был добавлен гидроксид натрия (558 г, 13,95 моль, 10,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 80° С на масляной бане. Полученную смесь концентрировали в вакууме и разбавляли 5 л DCM. Полученную смесь промывали насыщенным соевым раствором (5×10 л), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Данная реакция дала 400 г (71%) трет-бутил-N-[(7-бром-1H-имидазо[4,5-с]хиолин-2-ил]метил)-N-этилкарбамата в виде желтого твердого вещества.

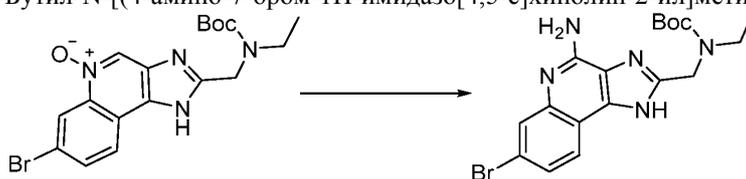
Стадия 3. 7-Бром-2-([(трет-бутокс)карбонил](этил)амино)метил-1H-имидазо[4,5-с]хиолин-5-ил-5-олат



В трехгорлую круглодонную колбу емкостью 10 л, продуваемую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали раствор трет-бутил-N-[(7-бром-1H-имидазо[4,5-с]хиолин-2-ил]метил)-N-

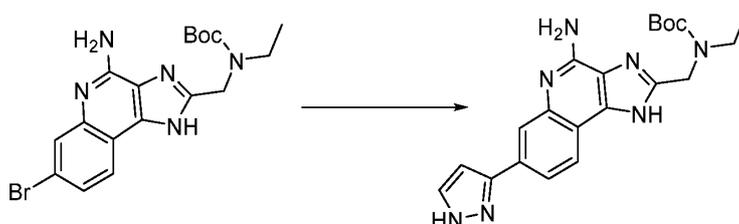
этилкарбамата (400 г, 986,95 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (6 л). К раствору добавляли CPBA (342 г, 1,98 моль, 2,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Полученную смесь промывали водным раствором карбоната натрия (3×10 л), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток промывали 5 л этилацетата. Твердые вещества собирали фильтрацией. В результате получили 218,6 г (в чистом виде) и 341 г (неочищенного) 7-бром-2-(((трет-бутоксикарбонил)этил)амино)метил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-5-иум-5-олата в виде светло-желтого твердого вещества.

Стадия 4. трет-Бутил-N-[(4-амино-7-бром-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил)метил]-N-этилкарбамат



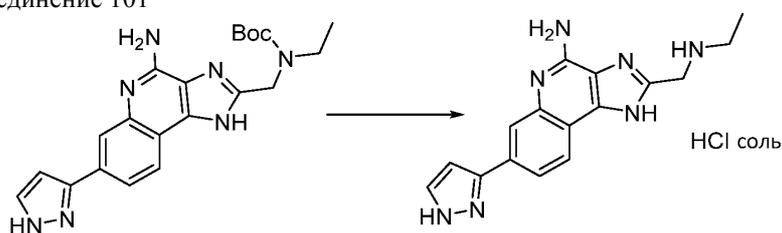
В 3-горлую круглодонную колбу емкостью 5 л поместили раствор 7-бром-2-(((трет-бутоксикарбонил)этил)амино)метил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-5-иум-5-олата (214 г, 518,31 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (3 л) и $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1 л). К раствору затем добавляли 4-метилбензол-1-сульфонилхлорид (194 г, 1,037 моль, 2,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 6 ч при комнатной температуре. Твердые вещества собирали фильтрацией, промывали DCM (3×2 л) и сушили. В результате получили 188 г (86%) трет-бутил-N-[(4-амино-7-бром-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил)метил]-N-этилкарбамата в виде светло-желтого твердого вещества.

Стадия 5. трет-Бутил-N-[[4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил)метил]-N-этилкарбамат



В 5-литровую круглодонную, продуваемую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали раствор трет-бутил-N-[[4-амино-7-бром-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил)метил]-N-этилкарбамата (156 г, 371,16 ммоль, 1,00 экв.) в 1,4-диоксане/ H_2O (3/0,3 л). К полученному раствору добавляли Cs_2CO_3 (363 г, 1,11 моль, 3,00 экв), 3-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (144 г, 742,12 ммоль, 2,00 экв.) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ дихлорметановый комплекс (30 г, 36,72 ммоль, 0,10 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 24 ч при 100°C на масляной бане. Полученный раствор охлаждали до комнатной температуры и разбавляли 3 л H_2O . Твердое вещество собирали фильтрацией и наносили на колонку с силикагелем со смесью дихлорметан/метанол (20/1). В результате было получено 76,3 г (50%) трет-бутил-N-[[4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил)метил]-N-этилкарбамата в виде желтого твердого вещества.

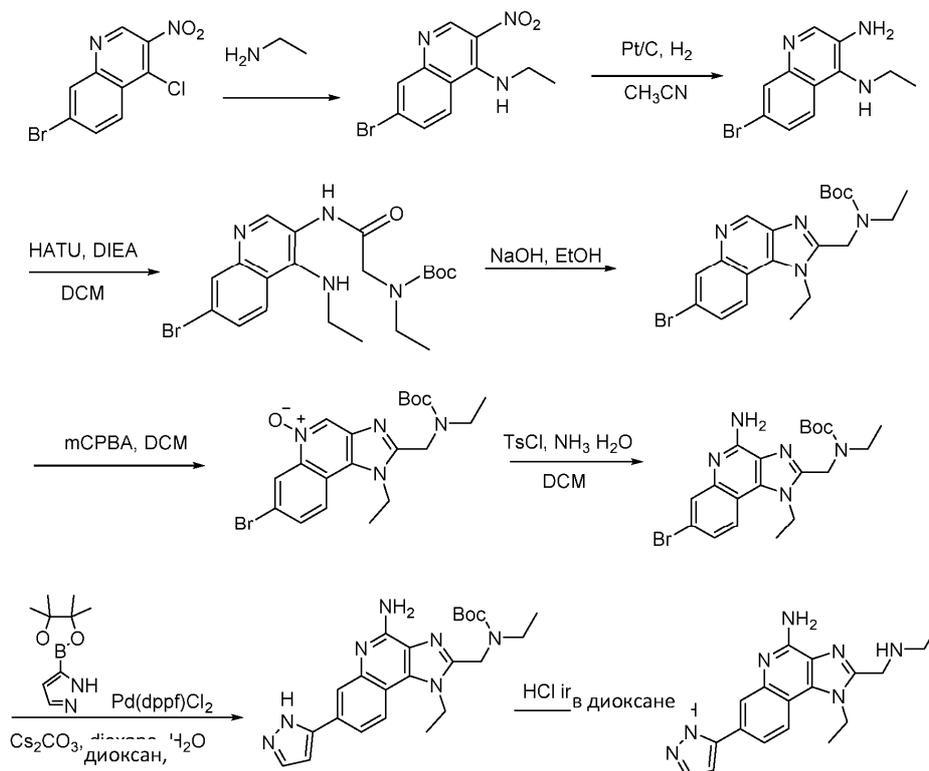
Стадия 6. Соединение 101



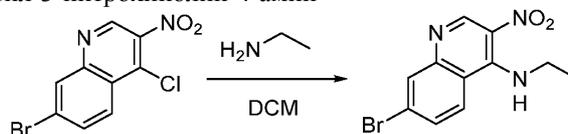
В 5-литровую круглодонную колбу помещали раствор трет-бутил-N-[[4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил)метил]-N-этилкарбамата (75,6 г, 185,54 ммоль, 1,00 экв.) в 1,4-диоксане/ HCl (2 л, 4M). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Из остатка делали суспензию в 2 л дихлорметана и твердое вещество собирали фильтрованием. Данную процедуру повторяли три раза. Затем собранное твердое вещество сушили и получали 75,7 г (неочищенного) 2-[(этиламино)метил]-7-(1H-пиразол-3-ил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-4-амин гидрохлорида в виде желтого твердого вещества. LC/MS $[\text{M}^+ + \text{H}]$ 308,3. Условия LC/MS: колонка: ВЕН C18 2,1 × 50 мм; подвижная фаза А: вода с 0,05% TFA; подвижная фаза В: ацетонитрил с 0,05% TFA; температура: 50°C; градиент: 2-98% В в течение 1,7 мин; скорость потока: 0,8 мл/мин; LC RT = 0,46 мин. ^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ 8,11 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,84 - 7,77 (м, 1H), 7,72 (с, 1H), 6,79 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 4,13 (с, 2H), 2,80 (кв, J = 7,2 Гц, 2H), 1,22 (т, J = 7,2 Гц, 3H).

Пример 3b. Получение 1-этил-2-[(этиламино)метил]-7-(1H-пиразол-5-ил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-4-амина (соединение 464).

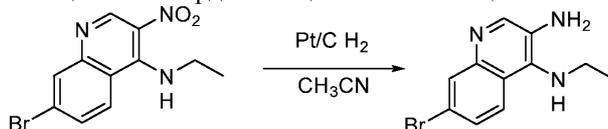
Схема 5



Стадия 1. 7-Бром-N-этил-3-нитрохинолин-4-амин

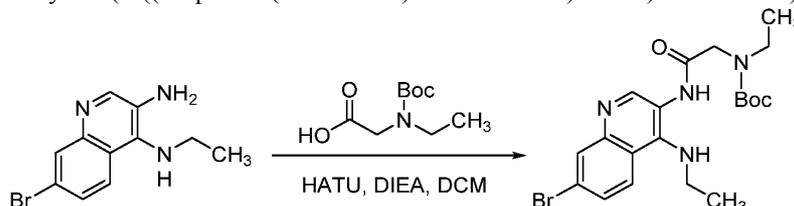


В круглодонную колбу объемом 500 мл помещали раствор 7-бром-4-хлор-3-нитрохинолина (20 г, 62,61 ммоль, 1 экв., 90%) в дихлорметане (300 мл). Затем были добавлены этанамин (4,23 г, 93,91 ммоль, 1,5 экв.) и триэтиламин (19,01 г, 187,83 ммоль, 3 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Затем реакцию гасили добавлением воды. Полученный раствор три раза экстрагировали с 100 мл дихлорметана, и органические слои были объединены. Раствор сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. В результате получили 20 г 7-бром-N-этил-3-нитрохинолин-4-амина в виде неочищенного твердого вещества желтого цвета.



В круглодонную колбу объемом 1000 мл помещали раствор 7-бром-N-этил-3-нитрохинолин-4-амина (20 г, 67,54 ммоль, 1 экв.) в CH₃CN (500 мл). К раствору добавляли Pt/C (3 г, 15,38 ммоль, 0,23 экв.). Полученный раствор дегазировали и снова наполняли H₂. Полученный раствор перемешивали в течение 24 ч при комнатной температуре. Твердые вещества были отфильтрованы. Фильтрат концентрировали с получением 19,7 г 7-бром-N⁴-этилхинолин-3,4-диамина в виде желтого неочищенного масла. LC/MS: (ES, m/z): [M+H]⁺ = 226,1.

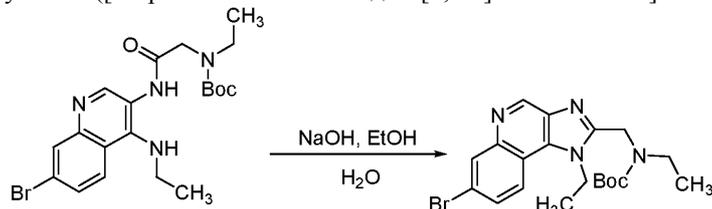
Стадия 3. трет-Бутил-(2-((7-бром-4-(этиламино)хинолин-3-ил)амино)-2-оксоэтил)(этил)карбамат



В круглодонную колбу емкостью 1000 мл помещали раствор 7-бром-N⁴-этилхинолин-3,4-диамина (10 г, 35,70 ммоль, 1 экв., 95%) и 2-[[трет-бутоксикарбонил](этил)амино]уксусной кислоты (10,088 г,

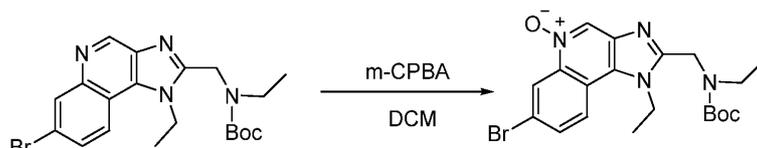
53,54 ммоль, 1,5 экв.) в дихлорметане (500 мл). Это сопровождалось добавлением НАТУ (16, 2 9 г, 42,83 ммоль, 1,2 экв.) и ДИЕА (15, 34 г, 107,09 ммоль, 3 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакцию затем гасили добавлением воды. Полученный раствор три раза экстрагировали 100 мл дихлорметана, и органические слои были объединены. Раствор сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. В результате получили 40 г (неочищенного) трет-бутил-N-([[7-бром-4-(этиламино)хинолин-3-ил]карбамоил]метил)-N-этилкарбамата в виде желтого масла.

Стадия 4. трет-Бутил-N-([[7-бром-1-этил-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил]метил)-N-этилкарбамат



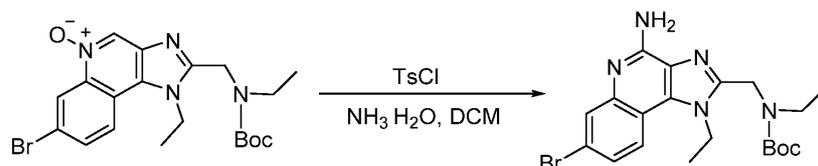
В круглодонную колбу объемом 1000 мл помещали раствор трет-бутил-N-[[[3-амино-7-бромхинолин-4-ил](этил)карбамоил]метил]-N-этилкарбамата (40 г, 88,62 ммоль, 1 экв.) в этаноле (500 мл) и воде (20 мл). К полученному раствору добавляли гидроксид натрия (35, 4 5 г, 886,20 ммоль, 10 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 100°C. Полученную смесь концентрировали. Остаток разбавляли водой. Полученный раствор затем экстрагировали этилацетатом и органические слои объединяли. Раствор сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. В результате получили 34,8 г (неочищенного) трет-бутил-N-([[7-бром-1-этил-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил]метил)-N-этилкарбамата в виде желтого масла. LC/MS: (ES, m/z): [M+H]⁺ = 433,3.

Стадия 5. 7-Бром-2-([[трет-бутоксикарбонил](этил)амино]метил)-1-этил-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-5-иум-5-олат



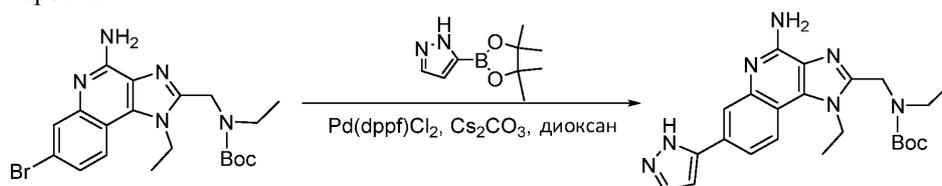
В круглодонную колбу объемом 1000 мл помещали трет-бутил-N-([[7-бром-1-этил-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил]метил)-N-этилкарбамат (6 г, 13,85 ммоль, 1 экв.) в дихлорметане (300 мл). За этим последовало добавление m-CPBA (3,58 г, 20,77 ммоль, 1,5 экв) порциями. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили добавлением 150 мл H₂O. Полученный раствор экстрагировали с помощью ДХМ и органические слои объединяли. Раствор сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. В результате получили 7,5 г 7-бром-2-([[трет-бутоксикарбонил](этил)амино]метил)-1-этил-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-5-иум-5-олата в виде неочищенного твердого вещества желтого цвета.

Стадия 6. трет-Бутил-N-([[4-амино-7-бром-1-этил-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил]метил)-N-этилкарбамат



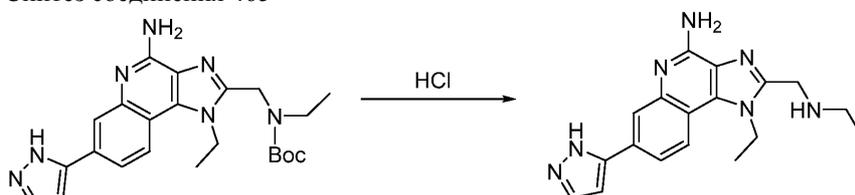
В круглодонную колбу объемом 500 мл помещали 7-бром-2-([[трет-бутоксикарбонил](этил)амино]метил)-1-этил-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-5-иум-5-олат (6 г, 13,35 ммоль, 1 экв., неочищенный) в дихлорметане (250 мл) и NH₃·H₂O (5 мл, 20 ммоль). Это сопровождалось добавлением раствора хлорида 4-метилбензол-1-сульфонилхлорида (5,09 г, 26,71 ммоль, 2 экв.) в дихлорметане (10 мл) по каплям при перемешивании. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем реакцию гасили добавлением воды. Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном и органические слои объединяли. Раствор сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. В результате получили 2 г трет-бутил-N-([[4-амино-7-бром-1-этил-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил]метил)-N-этилкарбамата в виде белого твердого вещества. LC/MS: (ES, m/z): [M+H]⁺ = 448,1, ¹H-ЯМР: (400 МГц, CD₃OD) δ 8,04-8,02 (м, 1H), 7,85-7,84 (м, 1H), 7,47-7,45 (м, 1H), 4,84-4,82 (м, 2H), 4,67 (с, 2H), 3,35 (м, 2H), 1,5-1,29 (м, 12H), 1,09-0,89 (м, 3H).

Стадия 7. трет-Бутил-N-[[4-амино-1-этил-7-(1H-пиразол-5-ил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил]метил]-N-этилкарбамат



В круглодонную колбу объемом 100 мл, продуваемую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали раствор трет-бутил-N-[[4-амино-7-бром-1-этил-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил]метил]-N-этилкарбамата (150 мг, 0,30 ммоль, 1 экв., 90%), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (116,8 мг, 0,60 ммоль, 2 экв.) в диоксане (25 мл) в атмосфере N₂. К раствору добавляли Cs₂CO₃ (294,3 мг, 0,90 ммоль, 3 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (11,0 мг, 0,02 ммоль, 0,05 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 24 ч при 100°C. Затем реакцию гасили добавлением воды. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом. Органические слои объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия. Полученную смесь концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали смесью дихлорметан/метанол (10:1). Это привело к получению 100 мг (76%) трет-бутил-N-[[4-амино-1-этил-7-(1H-пиразол-5-ил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолина-2-ил]метил]-N-этилкарбамата в виде желтого твердого вещества.

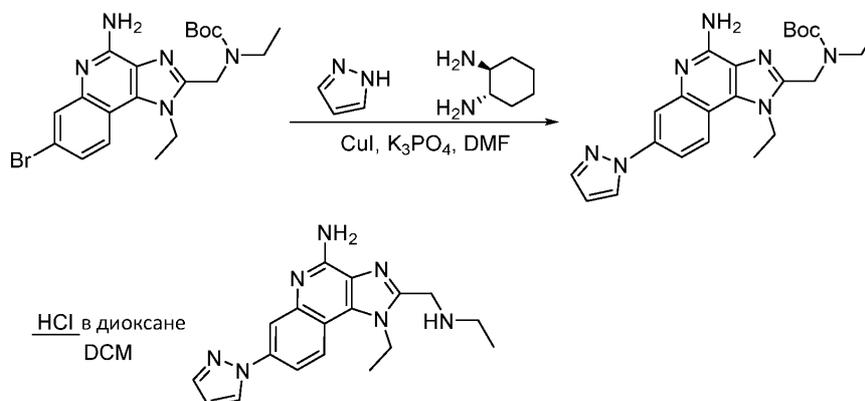
Стадия 8. Синтез соединения 465



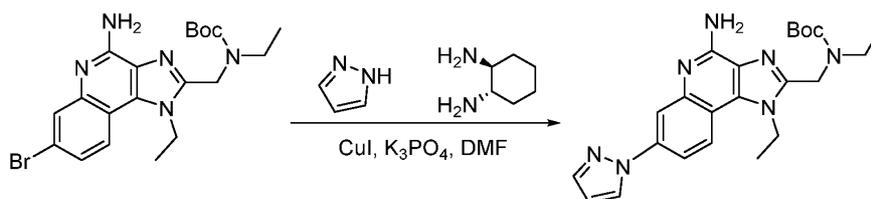
В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали трет-бутил-N-[[4-амино-1-этил-7-(1H-пиразол-5-ил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил]метил]-N-этилкарбамат (100 мг, 0,23 ммоль, 1 экв.) в дихлорметане (20 мл). Это сопровождалось добавлением HCl в диоксане (1,5 мл) по каплям при перемешивании. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями. Колонка: SunFire C18 OBD Prep. Column, 100 Å, 5 мкм, 19 мм × 250 мм; Подвижная фаза А: вода (0,05% TFA), подвижная фаза В: АСN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 5% В до 30% В за 8 мин; 254/210 нм; Rt: 7,03 мин. В результате получили 18 мг (13,77 %) 1-этил-2-((этиламино)метил)-7-(1H-пиразол-5-ил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-4-амин; бис(трифторуксусной кислоты) в виде белого твердого вещества. Способы LC: колонка: Express C18 2,1 мм × 50 мм, частицы 2,7 мкм; подвижная фаза А: вода с 0,05% TFA; подвижная фаза В: ацетонитрил с 0,05% TFA; температура: 40°C; градиент: от 5% В до 100% В в течение 2 мин, затем 0,75 мин выдерживали при 100% В; скорость потока: 0,8 мл/мин. Время удерживания LC: 0,81 мин. LC/MS: (ES, m/z): [M+H]⁺ = 336, 3, ¹H-ЯМР: (300 МГц, CD₃OD, м.д.) δ 8,38-8,35 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 8,22 (м, 1H), 8,12-8,09 (м, 1H), 7,80-7,79 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 6,89-6,86 (м, 1H), 4,76-4,69 (м, 4H), 3,45-3,38 (м, 2H), 1,63 (т, J = 7,2 Гц, 3H), 1,48 (т, J = 7,2 Гц, 3H).

Пример 3с. Получение 1-этил-2-((этиламино)метил)-7-(1H-пиразол-1-ил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-4-амин (соединение 467).

Схема 6



Стадия 1. Синтез 1-этил-2-[(этиламино)метил]-7-(1H-пиразол-1-ил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-4-амина



В круглодонную колбу емкостью 50 мл, продуваемую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали трет-бутил-N-[(4-амино-7-бром-1-этил-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил)метил]-N-этилкарбамат (150 мг, 0,33 ммоль, 1 экв.), 1H-пиразол (45,6 мг, 0,67 ммоль, 2 экв.) и K_3PO_4 (213,0 мг, 1,00 ммоль, 3 экв.) в ДМФА (5 мл). Затем добавляли (1S,2S)-циклогексан-1,2-диамин (15,3 мг, 0,13 ммоль, 0,4 эквивалента) и CuI (25,5 мг, 0,13 ммоль, 0,4 эквивалента). Полученный раствор перемешивали в течение 24 ч при 100°C в атмосфере N_2 . Реакционную смесь затем разбавляли водой. Полученный раствор экстрагировали три раза с 50 мл этилацетата и органические слои объединяли. Раствор сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с дихлорметаном/метанолом (10:1). В результате получили 100 мг (80,20%) 1-этил-2-[(этиламино)метил]-7-(1H-пиразол-1-ил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-4-амина в виде белого твердого вещества. LC/MS: (ES, m/z): $[M+H]^+ = 436,2$.

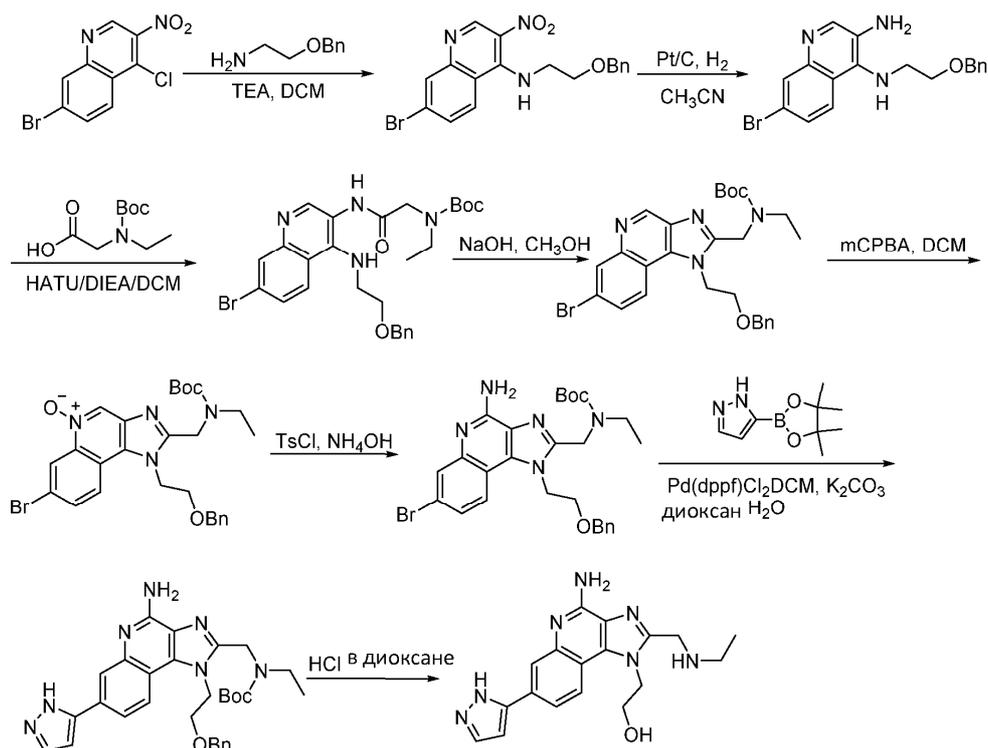
Стадия 2. Синтез соединения 468



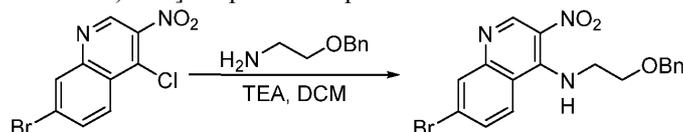
В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали раствор трет-бутил-N-[(4-амино-1-этил-7-(1H-пиразол-1-ил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил)метил]-N-этилкарбамата (100 мг, 0,23 ммоль, 1 экв.) в DCM (10 мл). Это сопровождалось добавлением HCl в диоксане (1,5 мл) по каплям при перемешивании. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями. Колонка: SunFire C18 OBD Prep Column, 100Å, 5 мкм, 19 мм × 250 мм; подвижная фаза А: вода (0,05% TFA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 5% В до 30% В за 10 мин; 254/210 нм; Rt: 9,20 мин. В результате получили 33,5 мг (25,64%) 1-этил-2-[(этиламино)метил]-7-(1H-пиразол-1-ил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-4-амина в виде белого твердого вещества. Условия LC/MS: колонка: Kinetex EVO, 3,0 мм × 50 мм, частицы 2,6 мкм; подвижная фаза А: вода с 5 мМ бикарбонатом аммония; подвижная фаза В: ацетонитрил; температура: 40°C; градиент: от 10% В до 95% В в течение 2 мин, затем 0,79 мин выдерживали при 95% В; скорость потока: 1 мл/мин. Время удерживания LC: 1,01 мин. LC/MS: (ES, m/z): $[M+H]^+ = 336,3$; 1H -ЯМР: 1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8,46-8,40 (м, 2H), 8,25-8,24 (м, 1H), 8,10-8,06 (м, 1H), 7,84-7,83 (м, 1H), 6,64-6,63 (м, 1H), 4,72 (с, 2H), 4,70-4,63 (м, 2H), 3,54-3,08 (м, 2H), 1,62 (т, J = 6,0 Гц, 3H), 1,48 (т J = 9,0 Гц, 3H).

Пример 3d. Получение 2-[4-амино-2-[(этиламино)метил]-7-(1H-пиразол-5-ил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-1-ил]этан-1-ола (соединение 462).

Схема 7

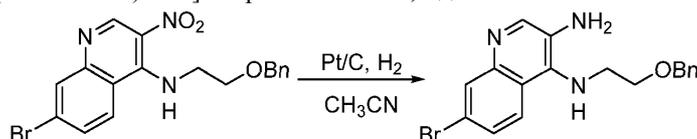


Стадия 1. N-[2-(бензилокси)этил]-7-бром-3-нитрохиолин-4-амин



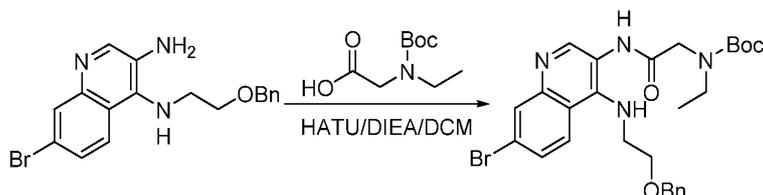
К перемешиваемой смеси 7-бром-4-хлор-3-нитрохиолина (20 г, 69,57 ммоль, 1 экв.) и 2-(бензилокси)этан-1-амина (12,0 г, 79,30 ммоль, 1,14 экв.) в DCM (400 мл) добавляли TEA (10,6 г, 104,35 ммоль, 1,50 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали в вакууме. В результате получили N-[2-(бензилокси)этил]-7-бром-3-нитрохиолин-4-амин (30 г) в виде желтого неочищенного твердого вещества. LC/MS: (ES, m/z): [M+H]⁺ = 402,2/404, 2.

Стадия 2. N⁴-[2-(бензилокси)этил]-7-бромхиолин-3,4-диамин



К раствору N-[2-(бензилокси)этил]-7-бром-3-нитрохиолин-4-амина (30 г, 74,58 ммоль, 1 экв.) в CH₃CN (400 мл) добавляли Pt/C (2,9 г, 14,87 ммоль, 0,20 экв.) в атмосфере азота в круглодонной колбе объемом 1000 мл. Смесь гидрировали при комнатной температуре в течение 16 ч в атмосфере водорода с использованием водородного баллона, фильтровали через слой целита и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью CH₂Cl₂/MeOH (20:1), получая N⁴-[2-(бензилокси)этил]-7-бромхиолин-3,4-диамин (23,4 г, 84,28%) в виде желтого твердого вещества. LC/MS: (ES, m/z): [M+H]⁺ = 372,3/374,2.

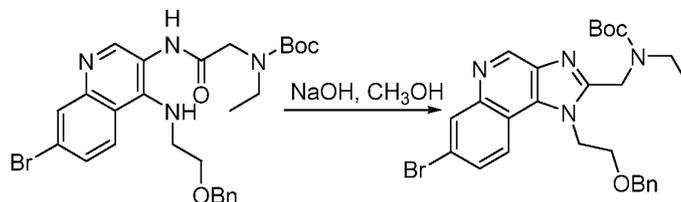
Стадия 3. трет-Бутил-N-[[4-[[2-(бензилокси)этил]амино]-7-бромхиолин-3-ил]карбамоил]метил]-N-этилкарбамат



К перемешиваемой смеси N⁴-[2-(бензилокси)этил]-7-бромхиолин-3,4-диамина (14,9 г, 40,03 ммоль, 1 экв.) и 2-[[трет-бутокси]карбонил](этил)аминоуксусной кислоты (8,9 г, 44,03 ммоль, 1,1 экв.) в DCM (500 мл) добавляли HATU (18,3 г, 48,03 ммоль, 1,2 экв.) и ДИЕА (10,3 г, 79,69 ммоль, 1,99 экв.) при

комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали в вакууме. В результате получили трет-бутил-N-[[4-[[2-(бензилокси)этил]амино]-7-бромхиолин-3-ил]карбамоил]метил]-N-этилкарбамат (24 г, 107,56%) в виде неочищенного масла красного цвета. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии непосредственно без дальнейшей очистки. LC/MS: (ES, m/z): [M+H]⁺ = 557,2/559,2.

Стадия 4. трет-Бутил-N-([1-[2-(бензилокси)этил]-7-бром-1H-имидазо[4,5-с]хиолин-2-ил]метил)-N-этилкарбамат



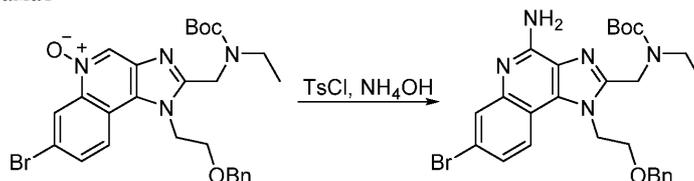
Смесь трет-бутил-N-[[4-[[2-(бензилокси)этил]амино]-7-бромхиолин-3-ил]карбамоил]метил]-N-этилкарбамата (23 г, 41,26 ммоль, 1 экв.) и NaOH (3,3 г, 82,51 ммоль, 2 экв.) в MeOH (250 мл) перемешивали в течение 16 ч при 65°C. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя PE/EtOAc (1,5:1), получая трет-бутил-N-([1-[2-(бензилокси)этил]-7-бром-1H-имидазо[4,5-с]хиолин-2-ил]метил)-N-этилкарбамат (17,4 г, 78,18%) в виде светло-желтого твердого вещества. LC-MS: (ES, m/z): [M+H]⁺ = 539,2/541,2 Н-ЯМР: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,23 (с, 1H), 8,42-8,31 (м, 2H), 7,75 (дд, J=8,9, 2,2 Гц, 1H), 7,14 (дд, J=5,0, 2,0 Гц, 3H), 7,00 (дд, J=6,7, 2,9 Гц, 2H), 4,95 (с, 2H), 4,83 (с, 2H), 4,39 (с, 2H), 3,86 (д, J=6,0 Гц, 2H), 2,51 (р, J=1,8 Гц, 2H), 1,38 (д, 7= 42,6). Гц, 9H), 0,99 (т, J=7,0 Гц, 3H).

Стадия 5. трет-Бутил-N-([1-[2-(бензилокси)этил]-7-бром-1H-имидазо[4,5-с]хиолин-2-ил]метил)-N-этилкарбамат



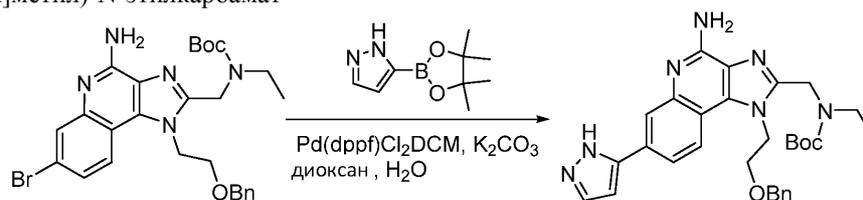
Смесь 1-[2-(бензилокси)этил]-7-бром-2-(((трет-бутоксикарбонил)этил)амино)метил]-1H-имидазо[4,5-с]хиолин-5-иум-5-олата (2,1 г, 3,78 ммоль, 1 экв.) и mCPBA (1,0 г, 5,67 ммоль, 1,5 экв.) в DCM (35 мл) перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью CH₂Cl₂/MeOH (20:1), получая трет-бутил-N-([1-[2-(бензилокси)этил]-7-бром-1H-имидазо[4,5-с]хиолин-2-ил]метил)-N-этилкарбамат (1,15 г, 56,39%) в виде желтовато-белого твердого вещества. LC/MS: (ES, m/z): [M+H]⁺ = 555,2/557,2.

Стадия 6. трет-Бутил-N-([4-амино-1-[2-(бензилокси)этил]-7-бром-1H-имидазо[4,5-с]хиолин-2-ил]метил)-N-этилкарбамат



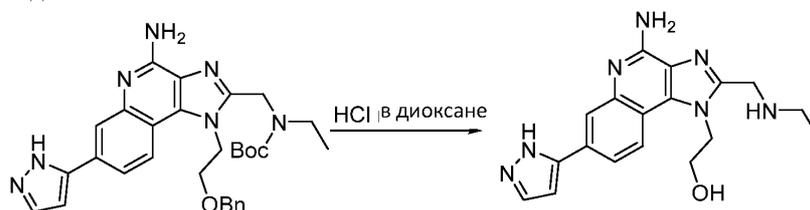
К перемешиваемой смеси 1-[2-(бензилокси)этил]-7-бром-2-(((трет-бутоксикарбонил)этил)амино)метил]-1H-имидазо[4,5-с]хиолин-5-иум-5-олата (1,15 г, 2,07 ммоль, 1 экв.) и NH₄OH (5 мл) в DCM (20 мл) добавляли TsCl (0,8 г, 4,20 ммоль, 2,03 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью CH₂Cl₂/MeOH (30:1), получая трет-бутил-N-([4-амино-1-[2-(бензилокси)этил]-7-бром-1H-имидазо[4,5-с]хиолин-2-ил]метил)-N-этилкарбамат (775 мг, 67,51%) в виде не совсем белого твердого вещества. LC-MS: (ES, m/z): [M+H]⁺ = 554,2/556,2.

Стадия 7. трет-Бутил-N-([4-амино-1-[2-(бензилокси)этил]-7-(1H-пиразол-5-ил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил]метил)-N-этилкарбамат



К раствору трет-бутил-N-([4-амино-1-[2-(бензилокси)этил]-7-бром-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил]метил)-N-этилкарбамата (350 мг, 0,63 ммоль, 1 экв.) и 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (245,0 мг, 1,26 ммоль, 2,00 экв.) в диоксане (8 мл) и H₂O (0,8 мл) добавляли K₂CO₃ (261,7 мг, 1,89 ммоль, 3 экв.) и Pd(dppf)Cl₂CH₂Cl₂ (103,1 мг, 0,13 ммоль, 0,2 экв.) под атмосферой азота. После перемешивания в течение 20 ч при 90°C в атмосфере азота полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью CH₂Cl₂/MeOH (20:1), получая трет-бутил-N-([4-амино-1-[2-(бензилокси)этил]-7-(1H-пиразол-5-ил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил]метил)-N-этилкарбамат (250 мг, 73,12%) в виде коричневого твердого вещества. LC/MS: (ES, m/z): [M+H]⁺ = 542,2.

Стадия 8. Соединение 463



Смесь трет-бутил-N-([4-амино-1-[2-(бензилокси)этил]-7-(1H-пиразол-5-ил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил]метил)-N-этилкарбамата (210 мг, 390 ммоль, 1 экв.) в HCl в диоксане (10 мл, 4 моль/л) перемешивали в течение 24 ч при 60°C. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями (колонка: колонка XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19*150 мм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), подвижная фаза В: ACN; поток скорость: 25 мл/мин; градиент: от 12% В до 26% В за 10 мин; 254/210 нм; Rt: 8,63 мин), что дало 2-[4-амино-2-[(этиламино)метил]-7-(1H-пиразол-5-ил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-1-ил]этан-1-ол (8,1 мг, 5,95%) в виде белого твердого вещества. Способы LC: колонка: Shim-pack XR-ODS 3,0 мм × 50 мм, частицы 2,2 мкм; подвижная фаза А: вода с 0,05% TFA; подвижная фаза В: ацетонитрил с 0,05% TFA; температура: 40°C; градиент: от 0% В до 95 % В в течение 2 мин, затем 0,7 мин выдерживали при 95% В; скорость потока: 1,5 мл/мин. Время удерживания LC: 0,76 мин. LC/MS: (ES, m/z): [M+H]⁺ = 352,3 Н-ЯМР: ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 13,15 (м, 1H), 8,16-7,95 (м, 2H), 7,89-7,48 (м, 2H), 6,80 (с, 1H), 6,54 (с, 2H), 5,57 (с, 1H), 4,75 (д, J=6,3 Гц, 2H), 4,05 (с, 2H), 3,91 (т, J=5,3 Гц, 2H), 2,61 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 1,04 (т, J=7,0 Гц, 3H).

Соединения в табл. 3 были получены согласно методикам, изложенным выше.

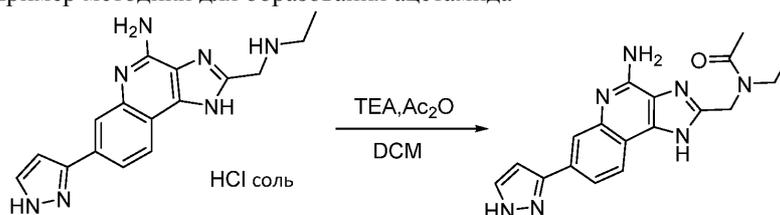
Таблица 3

Соединение	НАЗВАНИЕ	LC/MS [M ⁺ H]	LC RT	LC Способ
468	1-этил-2-[(этиламино)метил]-7-(тиофен-2-ил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-4-амин	352,1	1,29 мин	А
471	2-{4-амино-2-[(этиламино)метил]-7-(тиофен-2-ил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-1-ил}этан-1-ол	368,1	1,12 мин	В
477	2-[4-амино-2-[(этиламино)метил]-7-(1H-пиразол-1-ил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-1-ил]этан-1-ол	352,0	0,92 мин	В

Способы LC: А: колонка: Kinetex EVO, 3,0 мм × 50 мм, частицы 2,6 мкм; подвижная фаза А: вода с 5 мМ бикарбонатом аммония; подвижная фаза В: ацетонитрил; температура: 40°C; градиент: от 10% В до 95% В в течение 2 мин, затем 0,79 мин выдерживали при 95% В; скорость потока: 1 мл/мин. В: колонка: Kinetex EVO, 3,0 мм × 50 мм, 2,6 мкм; подвижная фаза А: вода с 0,03% NH₃H₂O; подвижная фаза В: ацетонитрил; температура: 40°C; градиент: от 10% В до 95% В в течение 2 мин, затем 0,60 мин выдерживали при 95% В; скорость потока: 1,2 мл/мин.

Пример 4. Пример способа получения аналогов, где R¹/R² - H, алкил, ацетил, сульфонил, карбонил, амидо, карбокси и R⁵ - арил, гетероарил, гетероциклил или амино.

Пример 4а. Пример методики для образования ацетамида



Получение N-[[4-амино-7-(1Н-пиразол-3-ил)-1Н-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил]метил]-N-этилацетамид (соединение 112).

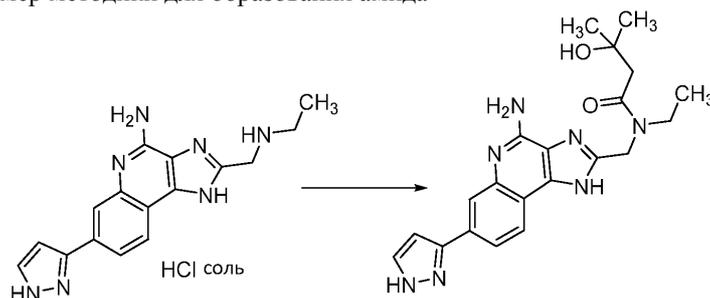
В 5-литровую круглодонную колбу помещали раствор 2-[(этиламино)метил]-7-(7Н-пиразол-3-ил)-1Н-имидазо[4,5-с]хинолин-4-амин (75,7 г, 245,97 ммоль, 1,00 экв, пример 3а) в дихлорметане (2 л). К раствору добавляли ТЕА (124 г, 1,23 моль, 5,00 экв.) и уксусный ангидрид (50 г, 490,20 ммоль, 2,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 6 ч при комнатной температуре. Затем полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в 3 л MeOH и давали взаимодействовать при перемешивании в течение дополнительных 16 ч, в то время как температура поддерживалась на уровне 80°C на масляной бане. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и выпаривали, чтобы получить неочищенный продукт. Неочищенный материал перемешивали с 2 л ДХМ и твердое вещество собирали фильтрованием. Данную процедуру повторяли три раза. Полученное в результате твердое вещество перемешивали с 3 л воды и pH доводили до 10 с помощью добавления водного NH₃. Осажденное твердое вещество собирали фильтрацией. Маточный раствор упаривали и полученный осадок собирали путем фильтрации (3X). Объединенное твердое вещество растворяли в метаноле и перемешивали с ~ 10% Si-тиолом при кипячении с обратным холодильником в течение от 4 до 6 ч и фильтровали. Фильтрат выпаривали, чтобы получить неочищенный продукт. Данную процедуру повторяли до тех пор, пока содержание Pd в полученном продукте не составило <50 ч/млн. Неочищенный продукт промывали 3×250 мл воды, собирали фильтрацией и сушили. В результате получили 20,28 г (24%) соединения 112 в виде светло-желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD, м.д.) δ: 8,15-8,07 (м, 1 H), 7,98 (с, 1H), 7,80-7,67 (м, 2 H), 6,80-6,70 (м, 1H), 4,88-4,85 (м, 2H), 3,60-3,48 (м, 2 H), 2,30-2,20 (м, 3 H), 1,23 (т, J=7,2 Гц, 2 H), 1,11 (т, J=7,2 Гц, 1H); LC/MS [M⁺+H] 350,1, Условия способа LC/MS: колонка: Shim-pack XR-ODS 3,0 × 50 мм, частицы 2,2 мкм; подвижная фаза А: вода с 0,05% TFA; подвижная фаза В: ацетонитрил с 0,05% TFA; температура: 40°C; градиент: от 5 до 100% В в течение 3,8 мин; скорость потока: 1,2 мл/мин; 5 мин пробега. LC RT 1,349 мин.

Получение N-[[4-амино-7-(1Н-пиразол-3-ил)-1Н-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил]метил]-N-этилацетамид (соединение 112, альтернативная методика).

2-[(Этиламино)метил]-7-(7Н-пиразол-3-ил)-7Н-имидазо[4,5-с]хинолин-4-амин гидрохлорид (107 г, 311 ммоль) и CH₂Cl₂ (1,6 л) перемешивали при комнатной температуре. Et₃N (130 мл, 3 экв.) добавляли в течение от 15 до 30 мин, поддерживая температуру в пределах от 15 до 25°C. Уксусный ангидрид (41 мл, 1,4 экв.) добавляли в течение от 15 до 30 мин и реакционную смесь перемешивали в течение 90 мин. Добавляли CH₃OH (54 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин, затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал обрабатывали MeOH (2,2 л) и перемешивали при от 60 до 70°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры неочищенный продукт собирали фильтрованием и промывали CH₃OH (220 мл). Полученное твердое вещество сушили в вакууме и затем перемешивали в n-бутаноле (5,4 л) и H₂O (1,3 л). Смесь нагревали до 60°C и pH доводили до 8 с помощью 20% водного раствора Na₂CO₃ (~ 60 мл). Органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали дополнительной порцией n-бутанола (540 мл) при 60°C. Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (540 мл) при 50°C в течение 15 мин (2 раза) и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт обрабатывали CH₃OH (7,6 л) и H₂O (540 мл) и нагревали до 70°C. Добавляли SiliaMetS-Thiol (22 г) и смесь перемешивали в течение 2 ч, затем фильтровали при 60°C. Осадок на фильтре промывали CH₃OH (220 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении до прибл. 800 мл и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Осадок отфильтровывали и промывали MeOH (220 мл) и H₂O (2 × 220 мл). Полученное твердое вещество сушили в вакууме и N₂, затем переносят в 100°C вакуумную печь для завершения процесса сушки. В результате получили 83,5 г (77 %) соединения 112.

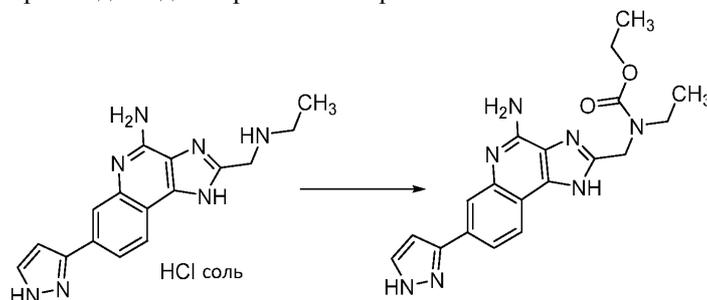
Пример 4b. Пример методики для образования амида



Получение N-{{4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил}метил}-N-этил-3-гидрокси-3-метилбутанамида (соединение 440).

К суспензии 3-гидрокси-3-метилбутановой кислоты (10,31 мг, 0,087 ммоль) и 2-((этиламино)метил)-7-(1H-пиразол-3-ил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-4-амин, HCl (20 мг, 0,058 ммоль) в ДМФА (582 мкл) добавляли основание Хунига (25,4 мкл, 0,145 ммоль) и 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинан 2,4,6-триоксид (50% в ДМФА) (37,2 мкл, 0,064 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем разбавляли MeOH и очищали препаративной ВЭЖХ в следующих условиях: колонка: XBridge C18, частицы размером 200 мм × 19 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 0-минутное удержание при 13% В, от 13 до 38% В в течение 25 мин, затем 2-минутное удержание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили центробежным испарением, получая N-{{4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил}метил}-N-этил-3-гидрокси-3-метилбутанамид в виде бис-трифторацетатной соли (8,4 мг, 22%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,78 (шир. С, J=14,6 Гц, 1H), 8,38-8,12 (м, 2H), 8,00 (шир. С, 1H), 7,81 (с, 1H), 6,82 (шир.с, 1H), 5,03-4,73 (м, 2H), 3,65-3,41 (м, 2H), 2,64-2,54 (м, 2H), 1,31-0,84 (м, 9H). Условия LC/MS: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, частицы размером 2,1 × 50 мм, 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 mM ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: от 0 до 100% В в течение 3 мин, затем выдерживание 0,75 мин при 100% В; скорость потока: 1,0 мл/мин. LC RT: 0,933 мин. M/Z = 408,3.

Пример 4с. Пример методики для образования карбамата

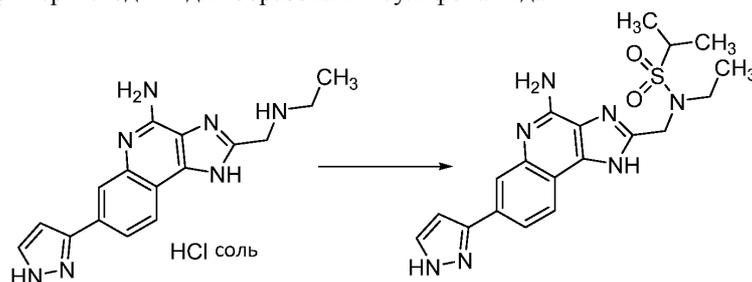


Получение этил-N-{{4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил}метил}-N-этилкарбамата (соединение 436).

2-((Этиламино)метил)-7-(1H-пиразол-3-ил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-4-амин (15 мг, 0,049 ммоль) суспендировали в CH₂Cl₂ (488 мкл) при комнатной температуре. Добавляли пиридин (15,79 мкл, 0,195 ммоль), а затем этиловый эфир хлормуравьиной кислоты (9,37 мкл, 0,098 ммоль). Через 2 дня реакционную смесь концентрировали и повторно растворяли в MeOH. Добавляли TEA (13,60 мкл, 0,098 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли MeOH и очищали с помощью препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, частицы размером 200 мм × 19 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95: 5 ацетонитрил: вода с 10-мМ ацетатом аммония; градиент: 0-минутное удержание при 4% В, от 4 до 44% В в течение 20 мин, затем 4-минутное удержание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили центробежным испарением, получая этил-N-{{4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил}метил}-N-этилкарбамат (7,4 мг, 39%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,12 (шир. С, J=8,2 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,70 (шир. С, J=8,5 Гц, 2H), 6,77 (с, 1H), 4,72 (с, 2H), 4,11 (шир. С, 2H), 3,52-3,32 (м, 2H), 1,29-1,11 (м, 3H), 1,08 (шир. Т, J = 6,9 Гц, 3H). Условия LC/MS: колонка: Waters XBridge C18, частицы 2,1 мм × 50 мм, 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 mM ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0,75 мин выдерживали при 100% В; скорость пото-

ка: 1 мл/мин. LC RT: 1,29 мин. M/Z = 390,0.

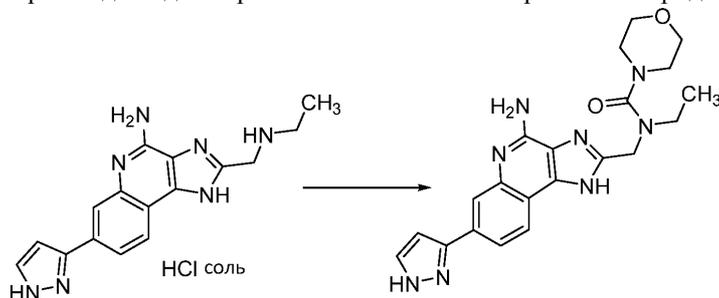
Пример 4d. Пример методики для образования сульфонамида



Получение N-{{4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил}метил}-N-этилпропан-2-сульфонамида (соединение 459).

К раствору пропан-2-сульфонилхлорида (10,37 мг, 0,073 ммоль) в ДМФА (582 мкл) добавляли 2-((этиламино)метил)-7-(1H-пиразол-3-ил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-4-амин, HCl (20 мг, 0,058 ммоль) и основание Хунига (25,4 мкл, 0,145 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем разбавляли ДМФА и очищали препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, частицы размером 200 мм × 19 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 0-минутное удержание при 3% В, от 3 до 43% В в течение 30 мин, затем 4-минутное удержание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с помощью центробежного выпаривания с получением N-{{4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ила}метил}-N-этилпропан-2-сульфонамида (1,4 мг, 4,6%). ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,28 (шир. С, 1H), 8,20 (шир. С, 1H), 8,02-7,95 (м, 1H), 7,89-7,82 (м, 1H), 6,83 (шир. с, 1H), 4,73 (шир. с, 2H), 3,53-3,40 (м, 2H), 3,31 (шир. с, 1H), 1,24 (шир. с, J=6,4 Гц, 6H), 1,13 (ушир. т, J=6,9 Гц, 3H). Условия LC/MS: колонка: Waters XBridge C18, частицы 2,1 мм × 50 мм, 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50 °С; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0,75 мин выдерживали при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин. LC RT: 1,24 мин. M/Z = 413,9.

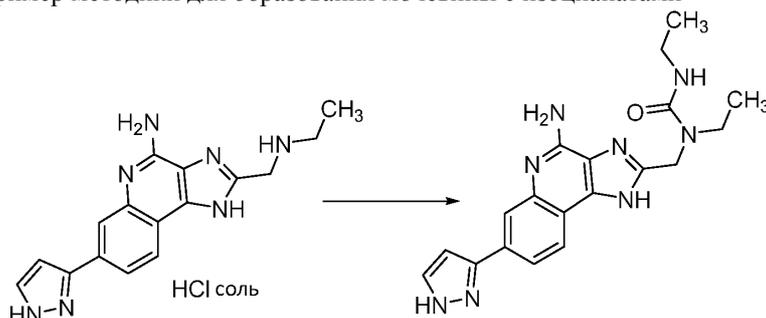
Пример 4е. Пример методики для образования мочевины с карбамоилхлоридами



Получение N-{{4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил}метил}-N-этилморфолин-4-карбоксиамида (соединение 455).

К суспензии 2-((этиламино)метил)-7-(1H-пиразол-3-ил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-4-амин, HCl (20 мг, 0,058 ммоль) в DMF (582 мкл) добавляли основание Хунига (25,4 мкл, 0,145 ммоль) и морфолин-4-карбонилхлорид (10,18 мкл, 0,087 ммоль). Через приблизительно 1,5 ч реакцию гасили MeOH, фильтровали через шприцевой фильтр и очищали препаративной ВЭЖХ в следующих условиях: колонка: XBridge C18, частицы размером 200 мм × 19 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10-мМ ацетатом аммония; градиент: 0-минутное удержание при 0% В, от 0 до 40% В в течение 20 мин, затем 4-минутное удержание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили центробежным испарением, получая N-{{4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил}метил}-N-этилморфолин-4-карбоксиамид (14,9 мг, 60%). ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,09 (шир. С, J=7,9 Гц, 1H), 8,01-7,90 (м, 1H), 7,74-7,63 (м, 2H), 6,76 (с, 1H), 4,59 (с, 2H), 3,60 (шир. С, 2H), 3,27-3,18 (м, 4H), 1,90 (с, 4H), 1,10 (ушир. Т, J = 6,7 Гц, 3H). Условия LC/MS: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, частицы размером 2,1 × 50 мм, 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония, температура: 50°C; градиент: от 0 до 100% В в течение 3 мин, затем удерживание 0,75 мин при 100% В; скорость потока: 1,0 мл/мин. LC RT: 0,914 мин, M/Z = 421,4.

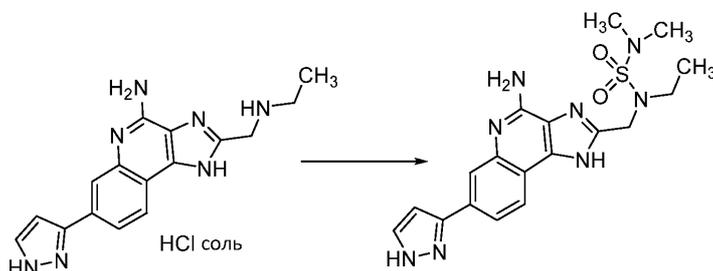
Пример 4f. Пример методики для образования мочевины с изоцианатами



Получение 1-{{[4-амино-7-(1H-пирозол-3-ил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил]метил}-1,3-диэтилмочевины (соединение 457).

К суспензии 2-((этиламино)метил)-7-(1H-пирозол-3-ил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-4-амина, HCl (20 мг, 0,058 ммоль) в DMF (582 мкл) добавляли основание Хунига (25,4 мкл, 0,145 ммоль) и изоцианатэтан (5,76 мкл, 0,073 ммоль). Через 1,5 ч реакционную смесь гасили MeOH, фильтровали через шприцевой фильтр и очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм × 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10-мМ ацетатом аммония; градиент: 0-минутное удержание при 0% В, от 0 до 40% В в течение 20 мин, затем 4-минутное удержание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с помощью центробежного испарения, получая 1-{{[4-амино-7-(1H-пирозол-3-ил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил]метил}-1,3-диэтилмочевины (4,8 мг, 21%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,13 (шир. С, J=8,2 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,73-7,63 (м, 2H), 6,81-6,73 (м, 1H) 6,58 (шир. С, 1H), 4,68 (с, 2H), 3,36-3,26 (м, 2H), 3,17-3,07 (м, 2H), 1,09-0,96 (м, 6H). Условия LC/MS: колонка: Waters XBridge C18, частицы 2,1 мм × 50 мм, 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0,75 мин выдерживали при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин. LC RT: 0,82 мин. M/Z = 379,3.

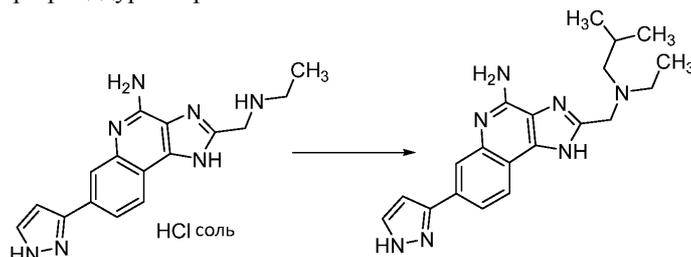
Пример 4g. Пример методики для образования сульфонилмочевины



Получение 2-{{[(диметилсульфамоил)(этил)амино]метил}-7-(1H-пирозол-3-ил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-4-амина (соединение 458).

К суспензии 2-((этиламино)метил)-7-(1H-пирозол-3-ил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-4-амина, HCl (20 мг, 0,058 ммоль) в ДМФА (582 мкл) добавляли основание Хунига (25,4 мкл, 0,145 ммоль) и диметилсульфамоилхлорид (10,44 мг, 0,073 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем гасили MeOH, фильтровали через шприцевой фильтр и очищали с помощью препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм × 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 0-минутное удержание при 16% В, от 16 до 40% В в течение 25 мин, затем 2-минутное удержание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили центрифугированием, получая 2-{{[(диметилсульфамоил)(этил)амино]метил}-7-(1H-пирозол-3-ил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-4-амин в виде соли бис-трифторацетата (13,5 мг, 35%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,32 (шир. С, J=8,3 Гц, 1H), 8,22 (шир. С, 1H), 8,00 (шир. С, J=7,8 Гц, 1H), 7,82 (шир. с, 1H), 6,82 (д, J=1,9 Гц, 1H), 4,68 (с, 2H), 3,43 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 2,75 (с, 6H), 1,17 (т, J=7,1 Гц, 3H). Условия LC/MS: колонка: Waters XBridge C18, частицы 2,1 мм × 50 мм, 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0,75 мин выдерживали при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин. LC RT: 1,17 мин. M/Z = 415,04.

Пример 4h. Пример процедуры образования амина



Получение 2-{{[этил(2-метилпропил)амино]метила}-7-(1H-пиразол-3-ил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-4-амина (соединение 453).

К суспензии изобутиральдегида (20,97 мг, 0,291 ммоль) и 2-((этиламино)метил)-7-(1H-пиразол-3-ил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-4-амина, HCl (20 мг, 0,058 ммоль) в MeOH (582 мкл) добавляли триацетоксиборгидрид натрия (37,0 мг, 0,175 ммоль). Через 4,5 ч добавляли изобутиральдегид (20,97 мг, 0,291 ммоль) и натрия триацетоксиборгидрид (37,0 мг, 0,175 ммоль). Через 2,75 ч реакционную смесь частично концентрировали, разбавляли водой и трижды экстрагировали EtOAc. Органические слои концентрировали. Остаток растворяли в ДМФ, фильтровали через шприцевой фильтр и очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм × 19 мм, 5 мкм частицы; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10-мМ ацетатом аммония; градиент: 0-минутное удержание при 20% В, от 20 до 44% В в течение 25 мин, затем 2-минутное удержание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили центробежным испарением, получая 2-{{[этил(2-метилпропил)амино]метил}-7-(1H-пиразол-3-ил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-4-амин (1,1 мг, 5,2%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,15 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,72-7,64 (м, 2H), 6,73 (д, J=1,9 Гц, 1H), 3,86 (с, 2H), 2,61 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 2,27 (д, J=7,1 Гц, 2H), 1,78-1,69 (м, 1H), 1,06 (т, J=7,0). Гц, 3H), 0,86 (д, J=6,6 Гц, 6H). Условия LC/MS: колонка: Waters XBridge C18, частицы 2,1 мм × 50 мм, 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0,75 мин выдерживали при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; LC RT: 1,36 мин; M/Z = 364,1.

Соединения табл. 4 были получены с использованием процедур, описанных выше. Условия LC/MS: колонка: VEN C18 2,1 × 50 мм; подвижная фаза А: вода с 0,05% TFA; подвижная фаза В: ацетонитрил с 0,05% TFA; температура: 50°C; градиент: 2-98% В в течение 1,7 мин; скорость потока: 0,8 мл/мин.

Таблица 4

Соединение	НАЗВАНИЕ	LC/MS [M ⁺ H]	LC RT	Данные ЯМР
102	N-((4-Амино-7-(1H-пиразол-1-ил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил)метил)-N-метилацетамид	336,3	0,54 мин	¹ H ЯМР(400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ 8,36 -8,31 (m, 1H), 8,26 -8,16 (m, 1H), 8,02-7,96 (m, 1H), 7,81 -7,75 (m, 2H), 6,61 -6,58 (m, 1H), 4,95-4,92 (m, 2H), 3,23 (s, 2H), 3,07 (s, 1H), 2,32 (s, 1H), 2,26 (s, 2H)
106	2-((Этиламино)метил)-1-метил-7-(1H-пиразол-3-ил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-4-амин	322,1	0,48 мин	¹ H ЯМР(400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ 8,30 (bRd, J=8,6 Hz, 1H), 8,15-7,98 (m, 1H), 7,89 -7,64 (m, 2H), 6,79 (s, 1H), 4,24 (s, 3H), 4,12 (s, 2H), 2,80 (q, J=7,2 Hz, 2H), 1,21 (t, J=7,2 Hz, 3H)
108	N-((4-Амино-7-(1H-пиразол-1-ил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил)метил)-N-этилметансульфонамид	386,3	0,59 мин	¹ H ЯМР(400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ 8,34 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,30 -8,20 (m, 1H), 7,99 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,82-7,75 (m, 2H), 6,59 (t, J=2,1 Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,46 (q, J=7,1 Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 1,22 (t, J=7,1 Hz, 3H)
109	трет-Бутил-((4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил)метил)(этил)карбамат	408,3	0,69 мин	¹ H ЯМР(400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ 8,22-8,09 (m, 1H), 8,07 -7,98 (m, 1H), 7,91 -7,51 (m, 2H), 6,79 (bRs, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,63 -3,42 (m, 2H), 1,64-1,32 (m, 9H), 1,19 (bRs, 3H)

110	1-((4-Амино-7-(1Н-пиразол-3-ил)-1Н-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил)метил)-1-этил-3,3-диметилмочевина	379,3	0,58 мин	¹ Н ЯМР(400 МНz, МЕТАНОЛ-d ₄) δ 8,25-8,10 (m, 1Н), 8,09 - 7,99 (m, 1Н), 7,91 -7,65 (m, 2Н), 6,79 (bRs, 1Н), 4,67 (s, 2Н), 3,39 -3,34 (m, 2Н), 2,97 (s, 6Н), 1,23 (t, J=7,1 Hz, 3Н)
113	N-((4-Амино-7-(1Н-пиразол-3-ил)-1Н-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил)метил)ацетамид	322,3	0,49 мин	¹ Н ЯМР(400 МНz, МЕТАНОЛ-d ₄) δ 8,13 (bRd, J=8,3 Hz, 1Н), 8,03 (bRs, 1Н), 7,88 -7,65 (m, 2Н), 6,78 (s, 1Н), 4,71 (s, 2Н), 2,11 (s, 3Н)
158	N-((4-Амино-7-methoxy-1Н-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил)метил)-N-этилацетамид	314,3	0,55 мин	¹ Н ЯМР(400 МНz, МЕТАНОЛ-d ₄) δ 8,07 -7,95 (m, 1Н), 7,13 (d, J=2,2 Hz, 1Н), 7,07 -6,97 (m, 1Н), 3,92 (s, 1Н), 3,91 (s, 2Н), 3,61 -3,50 (m, 2Н), 2,29 (s, 1Н), 2,26 (s, 2Н), 1,26 (t, J=7,1 Hz, 2Н), 1,13 (t, J=7,1 Hz, 1Н)
419	N-((4-Амино-7-(тиофен-3-ил)-1Н-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил)метил)-N-этилацетамид	366,3	0,65 мин	¹ Н ЯМР(400 МНz, МЕТАНОЛ-d ₄) δ 8,20 -8,10 (m, 1Н), 7,94-7,90 (m, 1Н), 7,80 -7,75 (m, 1Н), 7,75-7,67 (m, 1Н), 7,62-7,53 (m, 2Н), 4,91 (s, 2Н), 3,66 -3,52 (m, 2Н), 2,31 (s, 1Н), 2,27 (s, 2Н), 1,27 (t, J=7,2 Hz, 2Н), 1,15 (t, J=7,1 Hz, 1Н)

Соединения табл. 5 были получены с использованием процедур, описанных выше.

Таблица 5

Соединение	НАЗВАНИЕ	LC/MS [M ⁺ +H]	LC RT	LC Способ
436	этил N-([4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил]метил)-N-этилкарбамат	390,0	1,29 мин	A
437	N-([4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил]метил)-N-этил-2-(3-метилфенил)ацетамид	440,4	1,30 мин	A
438	N-([4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил]метил)-N-этилпиридин-3-карбоксамид	413,0	1,13 мин	B
439	N-([4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил]метил)-N-этилпиридин-2-карбоксамид	413,2	1,19 мин	B
440	N-([4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил]метил)-N-этил-3-гидрокси-3-метилбутанамид	408,4	0,97 мин	B
441	N-([4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил]метил)-N-этил-4-метоксибензамид	442,01	1,21 мин	A
442	N-([4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил]метил)-N-этилпиразин-2-карбоксамид	414,0	0,88 мин	A
443	N-([4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил]метил)-N-этил-2-фенилацетамид	426,0	1,26 мин	B
444	N-([4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил]метил)-N-этил-4-фенилбутанамид	454,1	1,48 мин	A
445	N-([4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил]метил)-N-этил-4-метилпентанамид	406,1	1,41 мин	A
446	N-([4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил]метил)-N-этил-1-метил-1H-пиррол-2-карбоксамид	415,2	1,17 мин	A
447	N-([4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил]метил)-N-этил-3-фенилпропанамид	440,2	1,37 мин	A

448	N-{[4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил]метил}-N-этил-1,3-тиазол-4-карбоксамид	419,3	1,12 мин	A
449	N-{[4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил]метил}-2-хлор-N-этилбензамид	446,0	1,28 мин	A
450	N-{[4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил]метил}-N-этилпиридин-4-карбоксамид	413,0	0,92 мин	A
451	N-{[4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил]метил}-N-этил-1-метил-1H-индол-3-карбоксамид	465,2	1,31 мин	B
452	N-{[4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил]метил}-4-хлор-N-этилбензамид	446,0	1,36 мин	A
453	2-{[этил(2-метилпропил)амино]метил}-7-(1H-пиразол-3-ил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-4-амин	364,1	1,36 мин	A
454	1-{[4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил]метил}-1,3,3-триэтилмочевина	407,1	1,31 мин	A
455	N-{[4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил]метил}-N-этилморфолин-4-карбоксамид	421,4	0,91 мин	B
456	1-{[4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил]метил}-3-tert-butил-1-этилмочевина	407,1	1,29 мин	A
457	1-{[4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил]метил}-1,3-диэтилмочевина	379,3	0,82 мин	A
458	2- {[(диметилсульфамоил)(этил)амино]}	415,0	1,17 мин	A

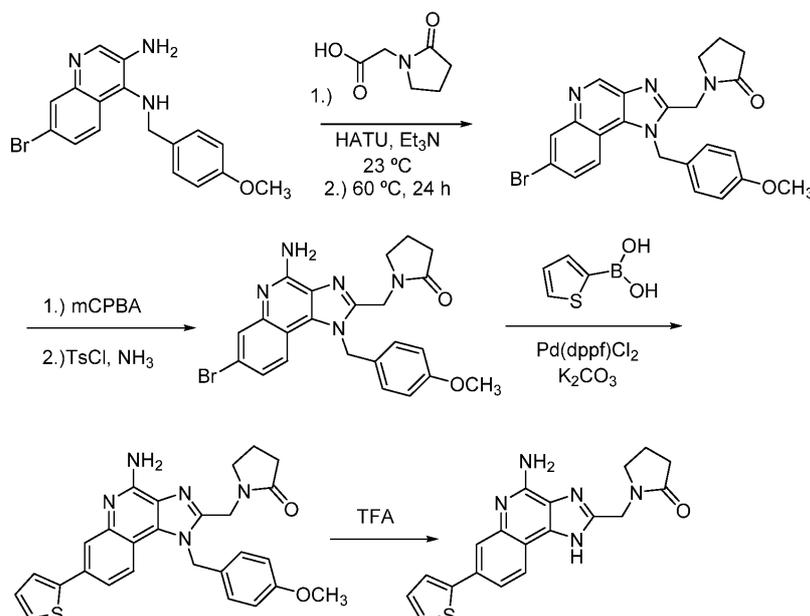
	метил}-7-(1H-пиразол-3-ил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-4-амин			
459	N-{{4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил}метил}-N-этилпропане-2-сульфонамид	413,9	1,24 мин	A
460	N-{{4-амино-7-(1H-пиразол-3-ил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил}метил}-N-этилпропане-1-сульфонамид	414,0	1,16 мин	A
470	N-{{4-амино-1-(2-гидроксиэтил)-7-(тиофен-2-ил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил}метил}-N-этилпропанамид	424,1	1,24 мин	D
472	N-{{4-амино-1-этил-7-(тиофен-2-ил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил}метил}-N-этилацетамид	393,9	2,27мин	E
473	N-{{4-амино-1-этил-7-(1H-пиразол-5-ил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил}метил}-N-этилпропанамид	392,3	1,75 мин	E
474	N-{{4-амино-1-этил-7-(1H-пиразол-5-ил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил}метил}-N-этилацетамид	378,3	1,95 мин	C
475	N-{{4-амино-1-(2-гидроксиэтил)-7-(1H-пиразол-5-ил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил}метил}-N-этилпропанамид	408,1	0,92 мин	D
476	N-{{4-амино-1-(2-гидроксиэтил)-7-(1H-пиразол-1-ил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил}метил}-N-этилацетамид	394,1	0,93 мин	D
478	N-{{4-амино-1-(2-гидроксиэтил)-7-(1H-пиразол-1-ил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил}метил}-N-этилпропанамид	408,1	1,00 мин	D
479	N-{{4-амино-1-этил-7-(1H-пиразол-1-ил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил}метил}-N-этилацетамид	378,0	1,12 мин	E
480	N-{{4-амино-1-этил-7-(тиофен-2-ил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил}метил}-N-этилпропанамид	408,0	1,50 мин	E
481	N-{{4-амино-1-этил-7-(1H-пиразол-1-ил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил}метил}-N-этилпропанамид	392,2	1,33 мин	C
482	N-{{4-амино-1-(2-гидроксиэтил)-7-(тиофен-2-ил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил}метил}-N-этилацетамид	410,1	1,79 мин	D

Способы LC для табл. 4: А: колонка: Waters XBridge C18, частицы 2,1 мм × 50 мм, 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:

вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0,75 мин выдерживали при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин. В: колонка: Waters Acquity UPLC ВЕН С18, 2,1 × 50 мм, частицы размером 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония, температура: 50°C; градиент: от 0 до 100% В в течение 3 мин, затем выдерживание 0,75 мин при 100% В; скорость потока: 1,0 мл/мин. С: колонка: Shim-pack XR-ODS 3,0 мм × 50 мм, частицы 2,2 мкм; подвижная фаза А: вода с 0,05% TFA; подвижная фаза В: ацетонитрил с 0,05% TFA; температура: 40°C; градиент: от 0% В до 95% В в течение 2 мин, затем 0,7 мин выдерживали при 95% В; скорость потока: 1,5 мл/мин. D: колонка: Kinetex EVO, 3,0 мм × 50 мм, частицы 2,6 мкм; подвижная фаза А: вода с 0,03% NH₃H₂O; подвижная фаза В: ацетонитрил; температура: 40°C; градиент: от 10% В до 95% В в течение 2 мин, затем 0,60 мин выдерживали при 95% В; скорость потока: 1,2 мл/мин. E: колонка: XBridge ВЕН Shield RP18, 2,1 мм × 50 мм, частицы 2,5 мкм; подвижная фаза А: вода с 6,5 мМ бикарбоната аммония; подвижная фаза В: ацетонитрил; температура: 40°C; градиент: от 10% В до 50% В в течение 2,2 мин, затем до 95% В в течение 0,60 мин, затем 0,70 мин выдерживали при 95% В; скорость потока: 1 мл/мин.

Пример 5. Пример способа получения аналогов, где R¹/R² - лактам и R⁵ - арил.

Схема 8

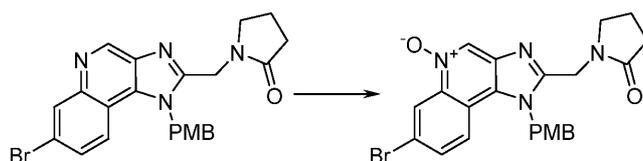


Стадия 1. Получение 1-((7-бром-1-(4-метоксибензил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил)метил)пирролидин-2-она



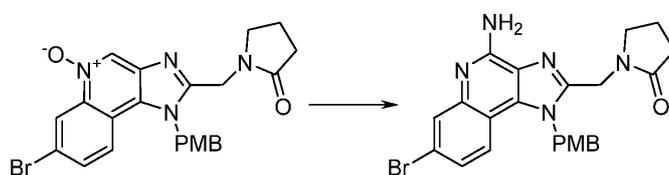
К раствору 7-бром-N⁴-(4-метоксибензил)хинолин-3,4-диамина (1 г, 2,8 ммоль) и (2-оксопирролидин-1-ил)уксусной кислоты (0,450 г, 3,15 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли HATU (1,4 г, 3,68 ммоль) и NEt₃ (0,78 мл, 5,6 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем нагревали на масляной бане при 60°C в течение 24 ч. Охлажденную реакционную смесь концентрировали для удаления всех летучих веществ. Добавляли воду (30 мл), осадок отфильтровывали и сушили с получением неочищенного 1-((7-бром-1-(4-метоксибензил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил)метил)пирролидин-2-она, который использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. (1,4 г, > 100%-ный выход) (ES, m/z): [M+H]⁺ = 465,2/467,1.

Стадия 2. Получение 5-оксида 7-бром-1-(4-метоксибензил)-2-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолина



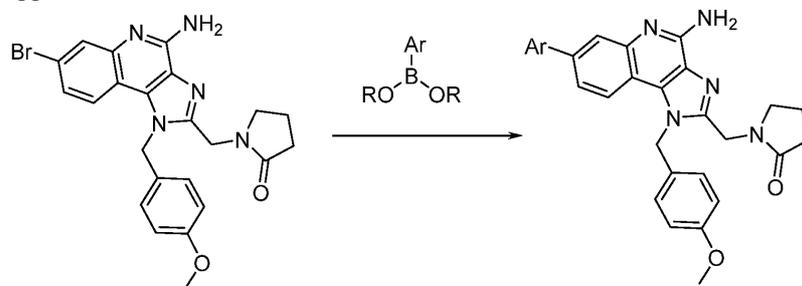
К раствору 1-((7-бром-1-(4-метоксибензил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил)метил)пирролидин-2-она (370 мг, 1,01 ммоль) в CHCl_3 (10 мл) добавляли м-хлорпероксибензойную кислоту (содержание 70%, 263 мг, 1,5 ммоль). Смесь перемешивали в течение 60 ч в течение 3 ч, после чего охлажденную смесь разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO_3 и экстрагировали CH_2Cl_2 (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, получая неочищенный N-оксид (400 мг, 1,05 ммоль, выход 99%) в виде коричневатой пены. (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 481,2/483,1$.

Стадия 3. Получение 1-((4-амино-7-бром-1-(4-метоксибензил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил)метил)пирролидин-2-она



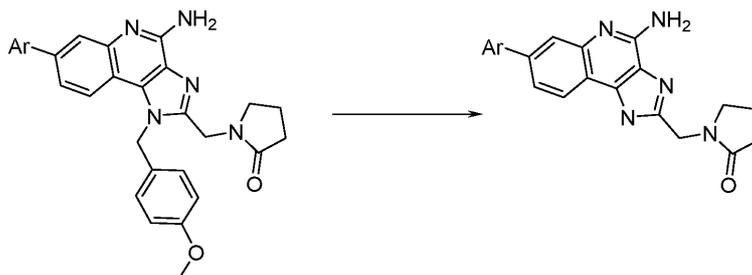
К раствору 5-оксида 7-бром-1-(4-метоксибензил)-2-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолина (400 мг, 1,05 ммоль) и NH_4OH (10 мл) в дихлорметане (20 мл), охлажденном на ледяной бане, по каплям добавляли п-толуолсульфонилхлорид (300 мг, 1,57 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл). Полученный раствор перемешивали еще 30 мин после завершения добавления. Добавляли воду (20 мл) и слои разделяли. Водный слой еще раз экстрагировали CH_2Cl_2 (30 мл). Раствор фильтровали через слой Na_2SO_4 и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток растирали с EtOAc /гексанами (1/3) и сушили в высоком вакууме, получая 1-((4-амино-7-бром-1-(4-метоксибензил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил)метил)пирролидин-2-он в виде желтого твердого вещества (317 мг, 0,66 ммоль, выход 66%). (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 480,3/482,2$.

Стадия 4. Получение 1-((4-амино-1-(4-метоксибензил)-7-арил(гетероарил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил)метил)пирролидин-2-она



К диоксановому раствору 1-((4-амино-7-бром-1-(4-метоксибензил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил)метил)пирролидин-2-она (400 мг, 833 мкмоль) последовательно добавляли арил(гетероарил)борную кислоту (или эфир арилбороната) (1,5 экв.), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (50 мг) и водный раствор K_2CO_3 (10 мл, 2M). Смесь облучали в микроволновом аппарате Biotage Initiator при 120°C в течение 10 мин. Органический слой разбавляли EtOAc и отделяли, а водный слой промывали EtOAc . Объединенные органические слои фильтровали, упаривали и подвергали флеш-хроматографии на силикагеле, элюируя смесью хлороформ/метанол, с получением чистого 1-((4-амино-1-(4-метоксибензил)-7-арил(гетероарил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил)метил)пирролидин-2-она.

Стадия 5. Общая процедура снятия защиты



Продукт с предыдущей стадии растворяли в TFA (20 мл) и перемешивали при 70°C в течение 1 ч, после чего LCMS-анализ показал, что защитная группа PMB была полностью отщеплена. Смесь выпаривали и подвергали флеш-хроматографии на силикагеле, элюируя смесью хлороформ/метанол, с получением продукта в виде свободного основания. Материал растворяли в метанольном растворе хлористого водорода (1н.), растворитель выпаривали, а полученное твердое вещество промывали диэтиловым эфиром и сушили, получая 1-((4-амино-7-арил(гетероарил)-1H-имидазо[4,5-с]-хинолин-2-ил)метил)пирролидин-2-он в виде гидрохлоридной соли.

Соединения, показанные в табл. 6, были получены в соответствии с описанными выше способами синтеза.

Таблица 6

Соединение	НАЗВАНИЕ	[M+H] ⁺
279	1-[(4-амино-7-пиридин-3-ил-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил)метил]пирролидин-2-он	359,1
280	1-[(4-амино-7-фенил-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил)метил]пирролидин-2-он	358,2
281	1-[[4-амино-7-(2-хлорфенил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил]метил]пирролидин-2-он	392,1
282	1-[[4-амино-7-(2-метилфенил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил]метил]пирролидин-2-он	372,2
283	1-[[4-амино-7-(2-метоксифенил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил]метил]пирролидин-2-он	388,2
284	1-[[4-амино-7-(2-фторфенил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил]метил]пирролидин-2-он	376,1
285	1-[[4-амино-7-(3-хлорфенил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил]метил]пирролидин-2-он	392,1
286	1-[[4-амино-7-(3-метилфенил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил]метил]пирролидин-2-он	372,2
287	1-[[4-амино-7-(3-метоксифенил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил]метил]пирролидин-2-он	388,2
288	3-[4-амино-2-[(2-охопирролидин-1-ил)метил]-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-7-ил]бензонитрил	383,1
289	1-[[4-амино-7-(3-фторфенил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил]метил]пирролидин-2-он	376,1
291	1-[[4-амино-7-(4-метилфенил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил]метил]пирролидин-2-он	372,2
292	1-[[4-амино-7-(4-метоксифенил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил]метил]пирролидин-2-он	388,2

294	1-[(4-амино-7-бром-1Н-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил)метил]пирролидин-2-он	360,0
295	1-[(4-амино-7-пиразол-1-ил-1Н-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил)метил]пирролидин-2-он	348,1
296	1-[[4-амино-7-(4-метилпиразол-1-ил)-1Н-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил]метил]пирролидин-2-он	362,2
298	1-[[4-амино-7-(охап-4-ил)-1Н-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил]метил]пирролидин-2-он	366,2
301	1-[[4-амино-7-(3-метилпиразол-1-ил)-1Н-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил]метил]пирролидин-2-он	362,2
302	1-[(4-амино-7-циклогексил-1Н-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил)метил]пирролидин-2-он	364,2
303	1-[1-(4-амино-7-бром-1Н-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил)этил]пирролидин-2-он	374,1
304	1-[[4-амино-7-(6-метоксипиридин-3-ил)-1Н-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил]метил]пирролидин-2-он	389,2
307	1-[[4-амино-7-(2-фторпиридин-3-ил)-1Н-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил]метил]пирролидин-2-он	377,1
308	1-[(4-амино-7-тиофен-3-ил-1Н-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил)метил]пирролидин-2-он	364,1
309	1-[(4-амино-7-тиофен-2-ил-1Н-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил)метил]пирролидин-2-он	364,1
315	2-[4-амино-2-[(2-охопирролидин-1-ил)метил]-1Н-имидазо[4,5-с]хинолин-7-ил]бензонитрил	383,2
316	1-[(4-амино-7-бром-1Н-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил)метил]-4-фенилпирролидин-2-он	436,1
319	1-[[4-амино-7-(2-метоксипиридин-3-ил)-1Н-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил]метил]пирролидин-2-он	389,2
320	1-[[4-амино-7-(2-хлорпиридин-3-ил)-1Н-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил]метил]пирролидин-2-он	393,1
321	1-[[4-амино-7-(4-хлорпиридин-3-ил)-1Н-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил]метил]пирролидин-2-он	393,1
324	1-[[4-амино-7-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1Н-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил]метил]пирролидин-2-он	427,1
326	5-[4-амино-2-[(2-охопирролидин-1-ил)метил]-1Н-имидазо[4,5-с]хинолин-7-ил]пиридине-3-карбонитрил	384,1
327	5-[4-амино-2-[(2-охопирролидин-1-ил)метил]-1Н-имидазо[4,5-с]хинолин-7-ил]пиридине-2-карбонитрил	384,1
328	1-[[4-амино-7-(5-хлорпиридин-3-ил)-1Н-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил]метил]пирролидин-2-он	393,1
330	1-[[4-амино-7-(6-фторпиридин-3-ил)-1Н-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил]метил]пирролидин-2-он	377,1
331	1-[[4-амино-7-(5-фторпиридин-3-ил)-1Н-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил]метил]пирролидин-2-он	377,1
332	1-[(4-амино-7-циклогептил-1Н-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил)метил]пирролидин-2-он	378,2
333	1-[(4-амино-7-пиридин-3-ил-1Н-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил)метил]-4-фенилпирролидин-2-он	435,2

Соединения, показанные в табл. 7, были получены в соответствии с описанными выше способами синтеза.

Таблица 7

Соединение	НАЗВАНИЕ	LC/MS [M ⁺ +H I	LC RT	LC Способ
463	1-{[4-амино-1-этил-7-(тиофен-2-ил)-1Н-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил]метил}пирролидин-2-он	392,2	1,16 мин	С
465	1-{[4-амино-1-этил-7-(1Н-пиразол-1-ил)-1Н-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил]метил}пирролидин-2-он	376,2	0,98 мин	С
466	1-{[4-амино-1-этил-7-(1Н-пиразол-5-ил)-1Н-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил]метил}пирролидин-2-он	376,2	0,95 мин	С
469	1-{[4-амино-1-(2-гидроксиэтил)-7-(тиофен-2-ил)-1Н-имидазо[4,5-с]хинолин-2-ил]метил}пирролидин-2-он	408,0	1,16 мин	А

Способы LC: А: колонка: Kinetex EVO, 3,0 мм × 50 мм, частицы 2,6 мкм; подвижная фаза А: вода с 5 мМ бикарбонатом аммония; подвижная фаза В: ацетонитрил; температура: 40°C; градиент: от 10% В до 95% В в течение 2 мин, затем 0,79 мин выдерживали при 95% В; скорость потока: 1 мл/мин; В: колонка: Kinetex EVO, 3,0 мм × 50 мм, 2,6 мкм; подвижная фаза А: вода с 0,03% NH₃H₂O; подвижная фаза В: ацетонитрил; температура: 40°C; градиент: от 10% В до 95% В в течение 2 мин, затем 0,60 мин выдерживали при 95% В; скорость потока: 1,2 мл/мин; С: колонка: экспресс С18 2,1 мм × 50 мм, частицы 2,7 мкм; подвижная фаза А: вода с 0,05% TFA; подвижная фаза В: ацетонитрил с 0,05% TFA; температура: 40°C; градиент: от 5% В до 100% В в течение 2 мин, затем 0,75 мин выдерживали при 100% В; скорость потока: 0,8 мл/мин.

Пример 6. Биологические анализы.

Измерение продукции IL-1 в РМА-дифференцированных клетках ТНР-1.

Клетки ТНР-1 были приобретены в Американской коллекции типовых культур и субкультивированы в соответствии с инструкциями поставщика. Перед экспериментами клетки культивировали в среде RPMI 1640, содержащей 10% инактивированной нагреванием FBS, пенициллин (100 ед./мл) и стрептомицин (100 мкг/мл), и поддерживали в логарифмической фазе роста до проведения экспериментов. Перед экспериментом ТНР-1 обрабатывали РМА (форбол 12-миристан-13-ацетат) (10 мкг/мл) в течение 24 ч. В день эксперимента среду удаляли и прикрепившиеся клетки обрабатывали трипсином в течение 2 мин, затем клетки собирали, промывали PBS (фосфатным буферным солевым раствором), центрифугировали, ресуспендировали в 2% инактивированной нагреванием FBS с RPMI в концентрации, составляющей 1×10⁶ клеток/мл, и 100 мкл высевали в 96-луночный планшет. Соединения растворяли в диметилсульфоксиде (ДМСО) и добавляли в культуральную среду для достижения желаемой концентрации (например, 100, 30, 10, 3, 1, 0,3 или 0,1 мкМ). Клетки инкубировали с соединениями в течение 4 ч. Бесклеточный супернатант собирали и продуцирование IL-1β оценивали с помощью анализа ELISA. Контроль, содержащий только носитель, проводился одновременно с каждым экспериментом. Конечная концентрация ДМСО составляла 1%. Соединения демонстрировали дозозависимое увеличение IL-1β в РМА-дифференцированных клетках ТНР-1.

Измерение продукции IL-1β в РМА-дифференцированных клетках ТНР-1 (альтернативная процедура).

Клетки ТНР-1 были приобретены в Американской коллекции типовых культур и субкультивированы в соответствии с инструкциями поставщика. Перед экспериментами клетки культивировали в среде RPMI 1640, содержащей 10% инактивированной нагреванием FBS, пенициллин (100 ед./мл), стрептомицин (100 мкг/мл), NERES (10 мМ) и пируват натрия (1 мМ), и поддерживали в логарифмической фазе роста до проведения экспериментов. Перед экспериментом клетки ТНР-1 обрабатывали РМА (форбол-12-миристан-13-ацетат) (20 мкг/мл) в течение ночи. В день эксперимента среду удаляли и прикрепленные клетки обрабатывали трипсином в течение 2 мин, затем клетки собирали, промывали PBS (фосфатным буферным солевым раствором), осаждали центрифугированием и ресуспендировали в 2% инактивированной нагреванием FBS с RPMI при концентрации 50000 клеток/луночка в 384-луночном планшете. Бес-

клеточный супернатант собирали и продуцирование IL-1 β оценивали с помощью анализа ELISA. Соединения растворяли в диметилсульфоксиде (DMCO) и добавляли в культуральную среду для достижения желаемой концентрации (например, 100, 30, 10, 3, 1, 0,3 или 0,1 мкМ). Клетки инкубировали с соединениями в течение 2 ч. Контроль, содержащий только носитель, проводился одновременно с каждым экспериментом. Конечная концентрация DMCO составляла 1%. Соединения демонстрировали дозозависимое увеличение IL-1 β в дифференцированных PMA клетках THP-1.

Измерение продукции IL-1 β - протокол hTRF (вторая альтернативная процедура).

Серийные разведения соединений в DMCO добавляли к 384-луночным планшетам малого объема при 100 нл/луночка с использованием акустического дозатора ECHO 550 (Labcyte), чтобы достичь окончательной начальной концентрации 10 мкМ в анализе.

Клетки THP-1 в среде RPMI (Gibco, 11875) с 10% FBS при плотности 1×10^6 клеток/мл в колбе T175 обрабатывали форбол-12-мирикат-13-ацетатом (PMA) (Sigma, P1585) с конечной концентрацией 50 нг/мл, в течение ночи при 37°C в 5% CO₂ для дифференцировки. Клетки собирали на следующий день после тщательной промывки dPBS с использованием 0,5% трипсина. Раствор клеток получали из 1×10^6 клеток/мл в количестве 50000 клеток в 50 мкл/луночка в среде RPMI с 2% FBS. Клетки высевали с помощью многоканальной пипетки на разведения соединений в 384-луночные, с черным прозрачным дном, обработанные культурами тканей планшеты Greiner (781090). Планшеты инкубировали в инкубаторе при 37°C при 5% CO₂ в течение 2 ч.

После 2-часовой инкубации планшеты с клетками центрифугировали в течение 5 мин при 1200 об/мин. Используя Felix (CyBio), 8 мкл супернатанта переносили в 384-луночные, малого объема, белые прокси-планшеты. (Perkin Elmer, 6008230). Для анализа надосадочной жидкости использовали hTRF-набор для определения человеческого IL-1 β (CISBIO, 62HIL1BPEG). Следовали инструкциям набора для получения стандартной кривой IL1Beta, а затем антитела из набора разбавляли 1:40, а не 1:20, как указано в инструкции к набору. После объединения данные антитела добавляли во все планшеты, 5 мкл/луночку. Планшеты закрывали и инкубировали при 4°C в течение ночи. Затем планшеты считывали на Perkin Elmer EnVision при 665/615 нм с использованием hTRF-лазера. Соединения показали дозозависимое увеличение IL-1 β .

Измерение продукции IL-1 β - анализ цельной крови человека.

Последовательные разведения соединений в DMCO добавляли в 384-луночные планшеты малого объема при 100 нл/луночку, используя акустический диспенсер ECHO 550 (Labcyte) для достижения конечной начальной концентрации 10 мкМ в анализе. Венозную цельную кровь человека, полученную от здоровых доноров, предварительно обрабатывали LPS (Invivogen, Cat # tlr1-eblps) при 1 нг/мл в течение четырех часов при 37°C в инкубаторе с влажным воздухом при 95% воздуха/5% CO₂. Праймированную кровь добавляли в чашку с соединением и инкубировали в течение дополнительных 4 ч при 37°C. IL-1 β в надосадочных жидкостях измеряли с использованием набора AlphLISA (Cat # AL220) в соответствии с инструкциями производителя. Соединения проявляли дозозависимое увеличение продуцирования IL-1 β . EC₅₀ определяли с использованием праймированной, но необработанной крови в качестве исходного уровня.

Измерение продукции IL-1 β -протокол hTRF для мыши.

Иммортализованные макрофаги мыши, полученные от мышей C57BL/6, были получены от Ericke Latz, Боннский университет/Университет Массачусетса, Ворчестер, Массачусетс. Клетки собирали с использованием 0,05% трипсина и промывали PBS. Клетки высевали при 30000 клеток на луночку в 25 мкл в DMEM (Gibco, 11965) с добавлением 2% FBS и инкубировали в течение 10 мин при 37°C при 5% CO₂. LPS-EB (Invivogen, tlr-eblps) добавляли до конечной концентрации 200 нг/мл при 5 мкл/луночку и клетки инкубировали в течение 2 ч при 37°C при 5% CO₂.

Последовательные разведения соединений в DMCO добавляли к клеткам в 384-луночных планшетах с малым объемом при 60 нл/луночку, используя акустический диспенсер ECHO 550 (Labcyte) для достижения конечной начальной концентрации 50 мкМ в анализе, и инкубировали с соединениями в течение дополнительных 2 ч при 37°C при 5% CO₂.

После 2-часовой инкубации планшеты с клетками центрифугировали в течение 5 мин при 1200 об/мин. С использованием Felix (CyBio) 8 мкл супернатанта переносили в 384-луночные белые прокси-планшеты малого объема. (Перкин Элмер, 6008230). Для анализа надосадочной жидкости использовали hTRF-набор для определения человеческого IL-1 β (CISBIO, 62MIL1BPEH). Следовали инструкциям набора для получения стандартной кривой IL1Beta (антитела из набора разбавляли 1:40, а не 1:20, как указано в инструкции). После объединения данные антитела добавляли во все планшеты при 5 мкл/луночку. Планшеты закрывали и инкубировали при 4°C в течение ночи. Планшеты считывали на Perkin Elmer EnVision при 665/615 нм, используя hTRF-лазер. Затем данные были преобразованы в пг/мл IL1Beta. Соединения проявляли дозозависимое увеличение продукции IL-1.

Репортерные анализы связывания TLR7 и TLR8 человека *in vitro*.

Логарифмически растущие человеческие клетки HEK-Blue, коэкспрессирующие ген TLR7 или TLR8 и NF- κ B/AP1-индуцируемый SEAP (секретируемая эмбриональная щелочная фосфатаза; Invivogen,

San Diego, CA) репортерный ген добавляли в отдельные лунки 384-луночного планшета (15000 клеток на 20 мкл на лунку) и выдерживали в течение 24 ч при 37°C, 5% CO₂. Испытуемые соединения или ДМСО распределяли в отдельные лунки на следующий день, используя акустическую систему дозирования жидкости (100 нл на лунку), и клетки затем инкубировали в течение 18 ч при 37°C, 5% CO₂. Продукцию SEAP в клетках измеряют с использованием прибора для считывания планшетов Envision через тридцать минут после добавления свежеприготовленного реагента Quanti-Blue (приготовленного в соответствии с инструкциями производителя; Invivogen, San Diego, CA) к реакционным смесям, содержащим клетки HEK-Blue TLRNf-kB-SEAP. Все значения EC₅₀ (половинная максимальная эффективная концентрация) определяли с использованием проприетарного программного обеспечения для анализа данных. Нормализованное значение EC₅₀ = абсолютное значение, определенное путем установки 100% Y_{max} с использованием значений RLU (relative light unit; относительной световой единицы) эталонного стандарта для клеток, обработанных 50 мкМ эталонного стандарта.

Фармакология *in vivo*.

Соединения оценивали на эффективность *in vivo* на доклинических моделях сингенной опухоли, таких как MC38, CT26 и 4T1 соответственно. Линии опухоли имплантировали подкожно сингенным, иммунокомпетентным мышам. Для внутриопухолевого (IT) пути введения соединений используются модели абскопальной опухоли. В абскопальной модели мышам подкожно вводят 0,1 мл клеток (1×10⁷ клеток/мл) в правый и левый бок соответственно, используя туберкулиновый шприц объемом 1 мл с иглой 25g. Животных с опухолями сортируют и рандомизируют, когда опухоли с каждой стороны достигают приблизительно 100 мм³. Соединения вводят с помощью инъекции IT в правый бок в соответствующих дозах и частоте введения либо по отдельности, либо в сочетании с блокаторами контрольных точек, такими как анти-PD-1 и/или анти-CTLA4. Для комбинированных исследований блокаторы контрольных точек вводят внутривенно (IV) в оптимальных дозах и частотой дозирования. Эффективность определяется путем мониторинга опухолевых объемов инъецированной и абскопальной опухоли соответственно.

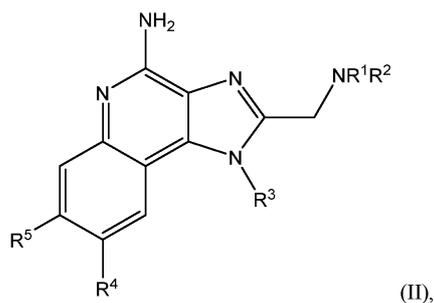
Дополнительные исследования проводятся на моделях абскопальной опухоли для определения зависимости PK/PD, а также для оценки профиля опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (tumor-infiltrating lymphocytes; TIL). Другие пути введения, такие как внутривенные или внутримышечный, исследуются наряду с различными режимами дозирования для определения путей и схем дозирования, которые обеспечивали бы оптимальную эффективность.

Представленная выше табл. 1 включает биологические данные о соединениях, которые были проанализированы с использованием одной или нескольких из вышеупомянутых методик.

Был описан ряд вариантов осуществления изобретения. Тем не менее, будет понятно, что могут быть сделаны различные модификации без отклонения от сущности и объема изобретения. Соответственно, другие варианты осуществления находятся в пределах объема следующей формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (II)



или его фармацевтически приемлемая соль, где

R¹ независимо представляет собой незамещенный C₁₋₆алкил или C(=O)R^a;

R² независимо представляет собой H или незамещенный C₁₋₆алкил;

R³ представляет собой:

(i) H;

(ii) незамещенный C₁₋₂алкил;

(iii) X-R⁸, причем X представляет собой неразветвленный C₁₋₆алкилен и R⁸ представляет собой -OH, C₁₋₄алкокси, -C₁₋₄галогеналкокси, CO₂R^a или -CONR^cR^d;

(iv) (C₁₋₃алкилен)(C₆-C₁₀-арил), причем арил необязательно замещен от 1 до 3 заместителями, независимо выбранными из C₁₋₆алкила, C₁₋₄галогеналкила, C₁₋₄алкокси и C₁₋₄галогеналкокси; или

(v) (C₁₋₃алкилен)гетероарил, включающий от 5 до 6 кольцевых атомов, где от 1 до 4 кольцевых атомов каждый независимо выбран из N, N(R^e), O и S и где гетероарил необязательно замещен от 1 до 3 заместителями, независимо выбранными из C₁₋₆алкила, C₁₋₄галогеналкила, C₁₋₄алкокси и C₁₋₄галоген-

алкокси;

R^4 и R^5 , каждый независимо, выбран из:

- (i) H;
- (ii) галогена;
- (iii) $-(C_{0-3}\text{алкилен})C_{3-10}$ циклоалкила, причем циклоалкил обязательно замещен от 1 до 4 независимо выбранными R^f ;
- (iv) $-(C_{0-3}\text{алкилен})$ гетероциклила, включающего от 3 до 10 кольцевых атомов, причем от 1 до 3 кольцевых атомов, каждый независимо, выбраны из $N(R^c)$, O и S, где гетероциклил обязательно замещен от 1 до 4 R^f ;
- (v) $-(C_{0-3}\text{алкилен})(C_6-C_{10}\text{-арила})$, обязательно замещенного от 1 до 4 R^g ;
- (vi) $-(C_{0-3}\text{алкилен})$ гетероарила, включающего от 5 до 10 кольцевых атомов, причем от 1 до 4 кольцевых атомов, каждый независимо, выбраны из N, NH, O и S, где гетероарил обязательно замещен от 1 до 3 R^g ;

(vii) C_{1-6} алкила, обязательно замещенного от 1 до 2 независимо выбранными R^h ; и

(viii) $-(C_{0-3}\text{алкилен})C_{4-10}$ циклоалкенила, причем циклоалкенил обязательно замещен от 1 до 2 R^f ;

R^a представляет собой:

- (i) C_{1-6} алкил, обязательно замещенный от 1 до 2 R^h ; или
 - (ii) $-(C_{0-3}\text{алкилен})C_{3-10}$ циклоалкил, причем циклоалкил обязательно замещен от 1 до 2 R^f ;
 - (iii) $-(C_{1-3}\text{алкилен})$ гетероциклил, включающий от 3 до 10 кольцевых атомов, в котором от 1 до 3 кольцевых атомов, каждый независимо, выбраны из $N(R^c)$, O и S, где гетероциклил обязательно замещен от 1 до 4 независимо выбранными R^f ;
 - (iv) $-(C_{0-3}\text{алкилен})$ фенил, обязательно замещенный от 1 до 4 независимо выбранными R^g ; или
 - (v) $-(C_{0-3}\text{алкилен})$ гетероарил, включающий от 5 до 10 кольцевых атомов, причем от 1 до 4 кольцевых атомов, каждый независимо, выбраны из N, $N(R^c)$, O и S, где гетероарил обязательно замещен от 1 до 3 независимо выбранными R^g ;
- в каждом случае R^c и R^d независимо представляет собой H или C_{1-4} алкил;
 в каждом случае R^e независимо представляет собой H или C_{1-4} алкил;
 в каждом случае R^f независимо представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-4} галогеналкил, -OH, F, Cl, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, циано или фенил, обязательно замещенный от 1 до 4 R^g ;
- в каждом случае R^g независимо представляет собой галоген, циано, C_{1-6} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси или C_{1-4} галогеналкокси; и
- в каждом случае R^h независимо представляет собой -OH, F, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси или циано.

2. Соединение по п.1, или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^3 представляет собой H, незамещенный C_{1-2} алкил или $X-R^8$, причем X представляет собой неразветвленный C_{1-2} алкилен и R^8 представляет собой CO_2R^a или $-CONR^cR^d$;

R^4 независимо представляет собой H или галоген;

R^5 независимо выбран из:

- (i) H;
- (ii) галогена;
- (iii) $-(C_{0-3}\text{алкилен})C_{3-10}$ циклоалкила, причем циклоалкил обязательно замещен от 1 до 4 независимо выбранными R^f ;
- (iv) $-(C_{0-3}\text{алкилен})$ гетероциклила, включающего от 3 до 10 кольцевых атомов, причем от 1 до 3 кольцевых атомов, каждый независимо, выбраны из $N(R^c)$, O и S, где гетероциклил обязательно замещен от 1 до 4 независимо выбранными R^f ;
- (v) $-(C_{0-3}\text{алкилен})(C_6-C_{10}\text{-арила})$, обязательно замещенного от 1 до 4 R^g ;
- (v) $-(C_{0-3}\text{алкилен})$ гетероарила, включающего от 5 до 10 кольцевых атомов, причем от 1 до 4 кольцевых атомов, каждый независимо, выбраны из N, NH, O и S, где гетероарил обязательно замещен от 1 до 3 R^g ;
- (vi) C_{1-6} алкила, обязательно замещенного от 1 до 2 независимо выбранными R^h ; и
- (vii) $-(C_{0-3}\text{алкилен})C_{4-10}$ циклоалкенила, причем циклоалкенил обязательно замещен от 1 до 2 R^f .

3. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^2 независимо представляет собой H или незамещенный C_{1-3} алкил;

R^3 представляет собой H, незамещенный C_{1-2} алкил или $X-R^8$, причем X представляет собой неразветвленный C_{2-4} алкилен и R^8 представляет собой CO_2R^a или $-CONR^cR^d$;

R^5 независимо выбран из:

- (i) C_{3-6} циклоалкила, обязательно замещенного от 1 до 2 независимо выбранными R^f ;
- (ii) фенила, обязательно замещенного от 1 до 3 R^g ;
- (iii) гетероарила, включающего от 5 до 6 кольцевых атомов, причем от 1 до 3 кольцевых атомов, каждый независимо, выбраны из N, NH, O и S, где гетероарил обязательно замещен от 1 до 3 R^g ;
- (iv) C_{1-6} алкила, обязательно замещенного от 1 до 2 независимо выбранными R^h ; и
- (v) C_{5-6} циклоалкенила, обязательно замещенного от 1 до 2 R^f ; и

R^a представляет собой C_{1-4} алкил, необязательно замещенный ОН, C_{3-6} циклоалкил, фенил или гетероарил, включающий от 5 до 6 кольцевых атомов, где от 1 до 4 кольцевых атомов, каждый независимо, выбран из N, N(R^c), O и S.

4. Соединение по п.1 или 3 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^2 независимо представляет собой H, CH_3 или CH_2CH_3 ;

R^3 представляет собой H, CH_3 или $-(CH_2)_3C(=O)OCH_3$;

R^5 независимо представляет собой CH_3 , циклопентил, циклопентенил, фенил, пиразол-1-ил или пиразол-3-ил; и

R^a представляет собой CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$, циклопропил или тиазолил.

5. Соединение по любому из пп.1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^2 независимо представляет собой H, CH_3 или CH_2CH_3 ;

R^3 представляет собой H или CH_3 ;

R^5 независимо представляет собой CH_3 , циклопентил, циклопентенил, фенил, пиразол-1-ил или пиразол-3-ил; и

R^a представляет собой CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$ или циклопропил.

6. Соединение по любому из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 независимо представляет собой CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$ или $C(=O)R^a$;

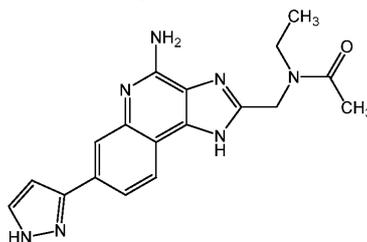
R^2 независимо представляет собой H, CH_3 или CH_2CH_3 ;

R^3 представляет собой H;

R^5 независимо представляет собой циклопентил, циклопентенил, фенил, пиразол-1-ил или пиразол-3-ил; и

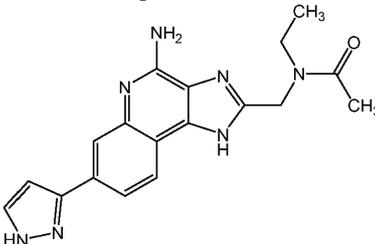
R^a представляет собой CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$ или циклопропил.

7. Соединение по п.1, причем соединение представляет собой

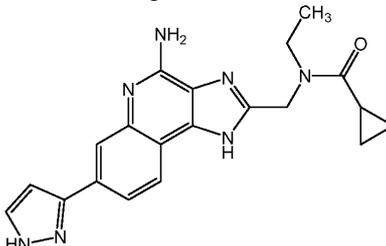


и его фармацевтически приемлемую соль.

8. Соединение по п.1, причем соединение представляет собой

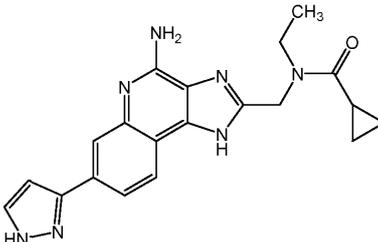


9. Соединение по п.1, причем соединение представляет собой



и его фармацевтически приемлемую соль.

10. Соединение по п.1, причем соединение представляет собой



11. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую

соль, по любому из пп.1-10 и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов.

12. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-10 в качестве лекарственного средства.

13. Применение фармацевтической композиции по п.11 в качестве лекарственного средства.

14. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-10 для лечения рака у субъекта.

15. Применение фармацевтической композиции по п.11 для лечения рака у субъекта.

16. Применение по п.14 или 15, в котором рак выбран из острого миелоидного лейкоза, аденокарциномы, саркомы Капоши, лимфомы, рака анального канала, рака червеобразного отростка, тератоидной/рабдоидной опухоли, базальноклеточной карциномы, рака желчных протоков, рака мочевого пузыря, рака кости, рака головного мозга, рака молочной железы, бронхиальной опухоли, карциноидной опухоли, опухоли сердца, рака шейки матки, хордомы, хронического лимфоцитарного лейкоза, хронической миелопролиферативной опухоли, рака толстой кишки, колоректального рака, краниофарингиомы, рака желчных протоков, рака эндометрия, эпендимомы, рака пищевода, эстезионеробластомы, саркомы Юинга, рака глаза, рака фаллопиевой трубы, рака желчного пузыря, желудочно-кишечной карциноидной опухоли, желудочно-кишечной стромальной опухоли, опухоли зародышевых клеток, лейкоза волосяных клеток, рака головы и шеи, рака сердца, рака печени, гипофарингеального рака, рака поджелудочной железы, рака почки, рака гортани, хронического миелоидного лейкоза, рака губ и полости рта, рака легких, меланомы, карциномы Меркеля, мезотелиомы, рака рта, рака ротовой полости, остеосаркомы, рака яичников, рака полового члена, рака глотки, рака предстательной железы, рака прямой кишки, рака слюнной железы, рака кожи, рака тонкой кишки, саркомы мягких тканей, рака яичка, рака горла, рака щитовидной железы, рака уретры, рака матки, рака влагалища и рака вульвы.

17. Применение по любому из пп.14-16, причем рак представляет собой рефрактерный рак.

18. Применение по п.16, причем рак выбран из рака молочной железы, рака толстой кишки, рака прямой кишки, колоректального рака, рака поджелудочной железы и рака предстательной железы.

19. Применение по любому из пп.14-18, где соединение или композиция может вводиться в комбинации с одной или несколькими дополнительными противораковыми терапиями.

20. Применение по п.19, в котором одна или более дополнительные противораковые терапии включают хирургическое вмешательство, лучевую терапию, химиотерапию, токсотерапию, иммунотерапию, криотерапию или генную терапию или их комбинацию.

21. Применение по п.19, в котором дополнительная противораковая терапия включает одно или несколько средств, выбранных из цисплатина, карбоплатина, мехлорэтамидина, циклофосфамида, хлорамбуцила, ифосфамида, оксалиплатина, азатиоприна, меркаптопурина, винкристина, винбластин, винорелбина, виндезина, таксола, паклитаксела, доцетаксела, иринотекана, амсакрина, этопозиды, этопозиды фосфата, тенипозиды, актиномицина, антрациклинов, доксорубицина, даунорубицина, валрубицина, идарубицина, эпирубицина, блеомицина, пликсамидина, митомицина, лейпрорелина, гозерелина, трипторелина, гистрелина, бикалутамида, флутамида, нилутамида, абциксимаба, адалимумаба, алемтузумаба, атлизумаба, базиликсимаба, белиумаба, беваксимаба, брентуксимаба ведотина, канакинумаба, цетуксимаба, цертолизумаба пегола, даклизумаба, деносумаба, экулизумаба, эфализумаба, гемтузумаба, голимуумаба, ибритумумаба тиуксетана, инфликсимаба, ипилимумаба, муромонаб-CD3, натализумаба, офатумумаба, омализумаба, паливизумаба, панитумумаба, ранибизумаба, ритуксимаба, тоцилизумаба, тозитумумаба, трастузумаба, интерлейкина-2, индолеамин-2,3-диоксигеназы, IL-10, трансформирующего фактора роста-β, CD39, CD73, аденозин-CD39-CD73 и CXCR4-CXCL12.

22. Применение по п.19, в котором дополнительная противораковая терапия включает одно или несколько средств, выбранных из урелумаба, PF 05082566, MEDI6469, TRX518, варлиумаба, CP 870893, пембролизумаба, ниволумаба, атезолизумаба, MEDI4736, авелумаба, PDR001, BMS 986016, MGA271, лирилумаба, IPH2201, эматрузумаба, INCB024360, галунизертиба, улокуплумаба, BKT140, бавитуксимаба, CC 90002, беваксимаба и MNRP1685A.

23. Применение по п.19, в котором дополнительная противораковая терапия включает одно или несколько средств, выбранных из ниволумаба, ипилимумаба, пембролизумаба, атезолизумаба и авелумаба.

24. Применение по любому из пп.12-22, где соединение может быть введено внутрь опухоли или системно.

