

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202290069** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2022.05.16

(51) Int. Cl. *C07D 471/04* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.07.14

(54) **АГОНИСТЫ TOLL-ПОДОБНОГО РЕЦЕПТОРА**

(31) **62/875,465; 62/961,288**

(32) **2019.07.17; 2020.01.15**

(33) **US**

(86) **PCT/IB2020/056605**

(87) **WO 2021/009676 2021.01.21**

(71) Заявитель:
ПФАЙЗЕР ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Ахмад Омар, Фенсоне Эндрю, Фишер

Итан Лоуренс, Лашапелле Эрик

Эльфи, Унвалла Рэймонд Дж., Сяо

Цзюнь, Чжан Лэй (US)

(74) Представитель:

Вахнин А.М. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к имидазопиридиновым соединениям или их фармацевтически приемлемым солям, к фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения и соли, и к способам применения таких соединений, солей и композиций для лечения ненормального роста клеток, включая рак, у субъекта.

A1

202290069

202290069

A1

АГОНИСТЫ TOLL-ПОДОБНОГО РЕЦЕПТОРА

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

5 Toll-подобные рецепторы (TLR) представляют собой семейство трансмембранных протеинов, которые распознают структурно консервативные молекулы, которые являются производными от и уникальные к патогенам, называются как ассоциированный с патогеном молекулярный фрагмент (PAMPs). Таким образом, TLR функционируют в иммунной системе млекопитающих как сенсоры первой линии ассоциированного с патогеном молекулярного фрагмента, обнаруживая проникновение патогенов (Takeuchi и Akira 2010 Cell 140:805-820). Вовлечение TLR в сигнальные иммунные клетки вызывает биосинтез выбранных цитокинов (например, интерферонов типа I), индуцирование соstimулирующих молекул и увеличение способности к презентации антигена. Это важные молекулярные механизмы, которые активируют врожденные и адаптивные иммунные реакции. Соответственно, агонисты и антагонисты TLR находят применение для модулирования иммунных ответов. Агонисты TLR обычно используются для стимуляции иммунных ответов, тогда как антагонисты TLR обычно используются для ингибирования иммунных ответов (Gosu et al 2012. Molecules 17:13503-13529).

Геном человека содержит 10 известных TLR, из которых TLR3, TLR7, TLR8 и TLR9 распознают нуклеиновые кислоты и продукты их разложения. Распространение TLR7, TLR8 и TLR9 ограничивается эндосомальными компартментами клеток и они предпочтительно экспрессируются в клетках иммунной системы. В конфигурации активированного димерного рецептора, TLR7 и TLR8 распознают одноцепочечную РНК на одном сайте связывания лиганда, и продукты разложения рибонуклеозидов, гуанозин и уридин, соответственно (а также низкомолекулярные лиганды с родственными структурными мотивами) на втором сайте связывания лиганда. (Zhang et. al 2016 Immunity 45(4);737-748; Tanji et al 2015 Nat Struct Mol Biol 22: 109-115).

Идентифицированы были некоторые низкомолекулярные агонисты. Такие агонисты могут быть сгруппированы в пуринообразные молекулы, такие как 7-тиа-8-оксогуанозин (TOG, изоторибин) или соединения на основе имидазохинолина, такие как имиквимод. Имиквимод пока является единственным утвержденным агонистом TLR7, который продается в виде 5% крема (Aldara). Он создает примерно 80% 5-летнего очищения от поверхностной базально-клеточной карциномы, которая является наиболее распространенным раком во всем мире, таким образом демонстрируя важность агонистов TLR7 в иммунотерапии рака. Функциональная экспрессия TLR7, как кажется, ограничена

специфическими иммунными клетками. Вовлечение TLR7 в плазмоцитоидные дендритные клетки приводит к индуцированию интерферона α/β , играющего важную функцию в контроле адаптивного иммунного ответа (Bao and Liu 2013 Protein Cell 4:40-5).

5 Вовлечение TLR8 в миелоидные дендритные клетки, моноциты и дендритные клетки, которые происходят из моноцитов, индуцирует выраженный провоспалительный цитокиновый профиль, характеризующийся повышенным продуцированием фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-12 и IL-18 (Eigenbrod et al. J Immunol, 2015, 195, 1092-1099).

10 Низкомолекулярные агонисты TLR также исследовались относительно применения в качестве адъювантов для вакцин (Dowling, *ImmunoHorizons* 2018, 2(6) 185-197).

Таким образом, практически все основные типы моноцитарных и дендритных клеток могут быть активированы агонистами TLR7 и TLR8, чтобы стать высокоэффективными антигенпрезентирующими клетками, тем самым стимулируя эффективный врожденный и адаптивный иммунный ответ. Большинство типов антигенпрезентирующих клеток экспрессируют только один из данных двух рецепторов, соответственно, небольшие молекулы с мощной агонистической активностью против 15 обоих рецепторов TLR7 и TLR8 являются потенциально более эффективными иммунными адъювантами, чем агонисты TLR7 самостоятельно.

Таким образом, низкомолекулярный агонист TLR7/TLR8 (TLR7/8) с двойной 20 биологической активностью может обеспечить дополнительное преимущество по сравнению с более селективным агонистом TLR7 и будет вызвать врожденный иммунный ответ в более широком диапазоне антигенпрезентирующих клеток и других ключевых типов иммунных клеток, включая плазмоцитоидные и миелоидные дендритные клетки, моноциты и В-клетки (van Haren et al 2016 J Immunol 197:4413-4424; Ganapathi et al 2015 Plos One 10(8):e0134640). Такие мощные двойные агонисты TLR7/8 также могут быть эффективны для стимулирования эффективных противоопухолевых ответов на рак (Singh et al 2014 J. Immunol 193 4722-4731; Sabado et al 2015 Cancer Immunol Res 3 278-287, Spinetti et al. 9;5(11):e1230578; Patil et al 2016 Mini Rev Med Chem 16:309-322).

Несмотря на успех имиквимода (Aldera) в лечении поверхностной базально-клеточной карциномы, остается потребность не только в более мощных агонистах TLR7, 30 но и в сбалансированных мощных агонистах TLR7/8 для расширения возможностей лечения пациентов с различными видами рака. Такие варианты лечения могут включать местное применение, которое позволит доставлять препарат непосредственно в опухоль, ограничивая при этом системные побочные эффекты. В качестве альтернативы, системно

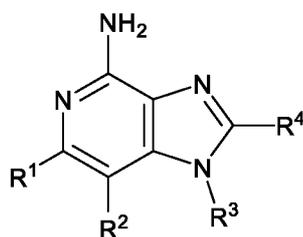
вводимые агонисты TLR7 или агонисты TLR7/8 будут иметь преимущество в том, что они могут достигать труднодоступных опухолей, а также множественных опухолей, посредством системной циркуляции.

5 СУТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение предусматривает, частично, соединения формулы (I), включая формулы (Ia) и (Ib), вместе, соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемую соль. Такие соединения активируют человеческий TLR7 (hTLR7) и также активируют человеческий TLR8 (hTLR8), тем самым влияя на биологические функции. В некоторых вариантах осуществления изобретение предусматривает соединения, которые представляют собой двойные агонисты, которые являются селективными как в отношении TLR7, так и TLR8 (агонисты TLR7/8). В другом варианте осуществления, изобретение предусматривает соединения, представляющие собой агонисты, которые являются селективными в отношении TLR7. Другой вариант осуществления предусматривает фармацевтические композиции и лекарственные средства, содержащие соединения по изобретению, или их фармацевтически приемлемую соль, самостоятельно или в комбинации с дополнительными противораковыми терапевтическими агентами.

Настоящее изобретение также предусматривает, частично, способы получения соединений, фармацевтически приемлемых солей и композиций по изобретению, и способы применения указанных выше самостоятельно или в комбинации с дополнительными противораковыми терапевтическими агентами.

В одном аспекте изобретение предусматривает соединение формулы (I):



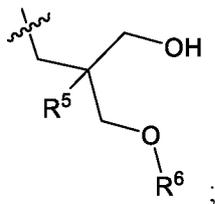
(I)

или его фармацевтически приемлемую соль, в которой

R^1 и R^2 независимо представляют собой C_{1-3} алкил; или

R^1 и R^2 являются соединенными вместе с образованием от 5- до 7-членного карбоциклического кольца, при этом, указанное карбоциклическое кольцо может быть насыщенным или ненасыщенным.

R³ представляет собой



R⁴ представляет собой C₁₋₆ алкил или (CH₂)_nO(CH₂)_mCH₃, при этом, C₁₋₆ алкил или любой углерод из группы (CH₂)_nO(CH₂)_mCH₃ является замещенным от 0 до 3 галогенами, как позволяет валентность;

R⁵ представляет собой C₁₋₃ алкил, или ОС₁₋₃ алкил, при этом C₁₋₃ алкил является замещенным от 0 до 3 F;

R⁶ представляет собой H, или C₁₋₃ алкил, при этом C₁₋₃ алкил является замещенным от 0 до 3 F;

m представляет собой от 0 до 2; и

n представляет собой от 1 до 3.

В другом аспекте, изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую соединение по изобретению, в соответствии с любой из формул, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит два или более фармацевтически приемлемых носителя и/или эксципиента.

В еще другом аспекте, изобретение также предусматривает терапевтические способы и применения, включающие введение соединения по изобретению, или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом аспекте, изобретение предусматривает способ лечения ненормального роста клеток, в частности, рака, у нуждающегося в нем субъекта, который включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли. Соединения по изобретению могут вводиться в качестве единичных агентов или могут вводиться в комбинации с другими противораковыми терапевтическими агентами, включая стандартные средства лечения, соответствующие конкретной форме рака. Это также включает применение соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для лечения ненормального роста клеток, в частности, рака, у нуждающегося в нем субъекта.

В другом аспекте, изобретение предусматривает соединение по изобретению, или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в качестве лекарственного средства, в частности, лекарственного средства для лечения ненормального роста клеток, такого как рак.

5 В еще другом аспекте, изобретение предусматривает применение соединения по изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли для производства лекарственного средства для лечения ненормального роста клеток, такого как рак, у субъекта.

10 В другом аспекте, изобретение включает в пределы своего объема фармацевтически приемлемые соли соединений по изобретению. Соответственно, фраза "или его фармацевтически приемлемая соль" неявна в описании всех соединений, описанных в настоящем документе, если явно не указано противоположное.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

15 Как предусматривается, изобретение относится к соединению формулы (I), как предусматривается выше.

Настоящее изобретение можно понять более легко со ссылкой на следующее подробное описание дополнительных вариантов осуществления изобретения и примеров, включенных в настоящий документ. Следует понимать, что терминология, используемая в
20 настоящем документе, предназначена только для описания конкретных вариантов осуществления и не предназначена для ограничения. Кроме того, следует понимать, что, если специально не определяется в настоящем документе, терминологии, используемой в настоящем документе, должно придаваться ее общепринятое значение, как известно в
25 соответствующей области техники.

Как используется в настоящем документе, термины в единственном числе включают ссылку на множество, если не указывается другое. Например, заместитель включает в себя один или несколько заместителей. Термин «приблизительно» означает, что имеет значение, попадающее в пределы приемлемого стандарта погрешности
30 значения, когда рассматривается квалифицированным специалистом в данной области техники.

Термин "алкил", как используется в настоящем документе, означает одновалентную углеводородную группу с линейной или разветвленной цепью формулы -

$C_nH_{(2n+1)}$. Неограничивающие примеры включают метил, этил, пропил, бутил, 2-метилпропил, 1,1-диметилэтил, пентил и гексил.

В некоторых случаях, количество атомов углерода в углеводородной группе (например, алкиле) указывается, используя префикс "C_x-C_y" или "C_{x-y}", в котором x представляет собой минимальное количество и y представляет собой максимальное количество атомов углерода в группе. Таким образом, например, "(C₁-C₆)алкил" или "C₁₋₆ алкил" касается алкильного заместителя, содержащего от 1 до 6 атомов углерода.

Термин "галоген", используемый в настоящем документе, касается фторида, хлорида, бромида или йодида.

Термин "галогеналкил", как используется в настоящем документе, касается алкильной группы, являющейся замещенной, по меньшей мере, одним заместителем-галогеном. Когда более чем один атом водорода является замещенным на атом галогена, галогены могут быть одинаковыми или разными. Неограничивающие примеры включают фторметил, дифторметил, трифторметил и 2,2,2-трифторэтил.

Как используется в настоящем документе, «биотерапевтический агент» означает биологическую молекулу, такую как антитело или слитый протеин, которая блокирует передачу сигналов лигандом/рецептором в любом биологическом пути, что поддерживает поддержание и/или рост опухоли или угнетает противоопухолевый иммунный ответ.

Как используется в настоящем документе, "химиотерапевтический агент" представляет собой соединение, приемлемое в лечении рака. Химиотерапевтический агент, приемлемый в способах лечения по настоящему изобретению, включают цитостатические и/или цитотоксические агенты. Химиотерапевтические агенты включают агент, сам по себе, или любую его фармацевтически приемлемую соль, сокристалл или сольват. Химиотерапевтические агенты являются дополнительно описанными в настоящем документе.

Как используется в настоящем документе, следующие термины используются как взаимозаменяемые и означают любое одно или несколько терапевтических средств, кроме соединения по изобретению, которое является или может использоваться в лечении рака: "дополнительный противораковый терапевтический агент" или "дополнительный химиотерапевтический агент" или "дополнительный терапевтический агент".

Биотерапевтический агент и химиотерапевтический агент, оба, представляют собой примеры дополнительных противораковых терапевтических агентов.

Как используется в настоящем документе, «цитотоксический агент» касается агента, который имеет цитотоксический и/или цитостатический эффект на клетку, и цитостатический эффект касается ингибирования пролиферации клеток.

5 Как используется в настоящем документе, "цитостатический агент" относится к агенту, который имеет цитостатический эффект на клетку, таким образом ингибируя рост и/или распространение определенной подгруппы клеток (то есть, опухолевых клеток).

10 Как используется в настоящем документе, "иммуномодулирующий агент" касается агента, стимулирующего иммунный ответ путем продуцирования цитокинов и/или антител и/или модулирования функции Т-клеток, таким образом ингибируя или уменьшая рост подгруппы клеток (то есть, опухолевых клеток) непосредственно или опосредованно, позволяя другим агентам быть более эффективными.

15 «Состоит по существу из», и варианты, такие как «по существу состоят из» или «по существу состоящий из», как они используются в описании и формуле изобретения, указывают на включение любых перечисленных элементов или группы элементов, а также необязательное включение других элементов, сходных или отличных от указанных элементов, существенно не изменяющих основные или новые свойства указанного режима дозирования, способа или композиции. В качестве неограничивающего примера агонист OX40, по существу состоящий из указанной аминокислотной последовательности, может также включать одну или несколько аминокислот, включая замещение одного или 20 нескольких аминокислотных остатков, которые существенно не влияют на свойства связывания соединения.

25 Как используется в настоящем документе, «эффективная доза» или «эффективное количество» лекарственного средства, соединения или фармацевтической композиции представляет собой количество, достаточное для воздействия на любое одно или несколько приемлемых или желательных, включая биохимические, гистологические и/или поведенческие, симптомы, заболевание, его осложнения и промежуточных патологических фенотипов, возникающих в процессе развития заболевания. Для терапевтического применения, «терапевтически эффективное количество» касается такого количества вводимого соединения, которое в определенной степени снимает один или 30 несколько симптомов расстройства, которое лечится. Что касается лечения рака, терапевтически эффективное количество касается такого количества, которое имеет эффект (1) уменьшение размера опухоли, (2) ингибирование (представляющее собой, в определенной степени замедление, преимущественно остановку) метастазирования опухоли, (3) ингибирование в определенной степени (которая представляет собой

замедление до определенной степени, предпочтительно остановку) роста опухоли или инвазивности опухоли; средств, необходимых для лечения заболевания, и/или (6) усиление эффекта другого лекарственного средства, и/или (7) задержка прогрессирования заболевания у пациента.

5 Эффективная доза может вводиться за один или несколько приемов. Для целей настоящего изобретения эффективная доза лекарственного средства, соединения или фармацевтической композиции представляет собой количество, достаточное для осуществления профилактического или терапевтического лечения непосредственно или косвенно. Как понятно в клиническом контексте, эффективная доза лекарственного
10 средства, соединения или фармацевтической композиции может быть достигнута или не достигнута, в сочетании с другим лекарственным средством, соединением или фармацевтической композицией.

 «Фармацевтическая композиция» относится к смеси из одного или нескольких соединений по изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата,
15 гидрата или пролекарства, в качестве активного ингредиента и, по меньшей мере, одного фармацевтически приемлемого носителя или эксципиента. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит два или более фармацевтически приемлемых носителей и/или эксципиентов. В других вариантах осуществления, фармацевтическая композиция дополнительно содержит, по меньшей мере, один
20 дополнительный противораковый терапевтический агент.

 В одном аспекте, изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую соединение по изобретению, или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент. В некоторых вариантах
25 осуществления, фармацевтическая композиция содержит два или более фармацевтически приемлемых носителей и/или эксципиентов.

 В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция дополнительно содержит, по меньшей мере, один дополнительный противораковый терапевтический агент. В некоторых таких вариантах осуществления, комбинация
30 предусматривает добавку, больше чем добавку, или синергетический противораковый эффект.

 «Опухоль», как это касается субъекта, у которого диагностирован или подозревается рак, касается злокачественного или потенциально злокачественного новообразования или тканевой массы любого размера и включает первичные опухоли и вторичные новообразования. Солидная опухоль представляет собой ненормальный рост

или массу ткани, обычно не содержащую кист или жидких участков. Примеры солидных опухолей представляют собой саркомы, карциномы и лимфомы. Лейкемии (виды рака крови) обычно не образуют солидных опухолей (National Cancer Institute, Dictionary of Cancer Terms).

5 "Опухолевое бремя" или "опухолевая нагрузка", касается общего количества опухолевого материала, распределенного по всему организму. Опухолевая бремя касается
10 общего количества раковых клеток или общего размера опухоли (опухолей) по всему организму, включая лимфатические узлы и костный мозг. Опухолевое бремя может определяться различными способами, известными в данной области техники, такими как, например, с использованием штангенциркуля или во время нахождения в организме с
15 использованием способов визуализации, например, ультразвукового исследования, сканирования костей, компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Термин "размер опухоли" относится к общему размеру опухоли, который может
15 быть измерен как длина и ширина опухоли. Размер опухоли может быть определен разными способами, известными в данной области техники, такими как, например, измерение размеров опухоли (опухолей) после удаления у субъекта, например, с использованием штангенциркуля, или во время нахождения в организме с помощью методов визуализации, например, сканирования костей, ультразвукового исследования,
20 КТ или МРТ.

Как используется в данном документе, "субъект" касается субъекта-человека или субъекта-животного. Если субъект представляет собой человека, субъект может называться «пациентом».

Термин «лечить» или «лечение» рака, используемый в настоящем документе,
25 означает введение соединения по представленному изобретению субъекту, имеющему рак, или у которого диагностирован рак, для достижения, по меньшей мере, одного положительного терапевтического эффекта, такого как, например, снижение количества раковых клеток, уменьшение размера опухоли, снижение скорости инфильтрации раковых клеток в периферические органы, или снижение скорости опухолевых метастазов или
30 роста опухоли, реверсирование, облегчение, ингибирование прогрессирования или предупреждение расстройства или состояния, к которому применяется такой термин, или один или несколько симптомов такого расстройства или состояния. Термин "лечение", используемый в настоящем документе, если не указывается иное, касается действия

лечения, поскольку "лечение" определяется непосредственно выше. Термин "лечение" также включает адъювантное и неоадъювантное лечение субъекта.

Для целей настоящего изобретения благоприятные или желаемые клинические результаты включают, но не ограничиваются ими, одно или несколько из следующего:

5 уменьшение пролиферации (или уничтожение) неопластических или раковых клеток; ингибирование метастазирования или неопластических клеток; уменьшение или понижение размера опухоли; ремиссия рака; уменьшение симптомов, возникающих в результате рака; повышение качества жизни страдающих раком; уменьшение дозы других лекарственных средств, необходимых для лечения рака; замедление прогрессирования

10 рака; лечение рака; преодоление одного или нескольких механизмов резистентности рака; и/или продление выживаемости пациентов раком. Положительные терапевтические эффекты в лечении рака могут измеряться несколькими способами (смотрите, например, WA Weber, Assessing tumor response to therapy, J. Nucl. Med. 50 Suppl. 1:1S-10S (2009). Например, относительно ингибирования роста опухоли (T/C), согласно стандартам

15 Национального института рака (NCI), T/C меньше или равно 42% представляет собой минимальный уровень противоопухолевой активности, при этом $T/C (\%) = \text{среднему объему опухоли во время лечения} / \text{средний объем опухоли контроля} \times 100$.

В некоторых вариантах осуществления, лечение, достигнутое соединением по изобретению, определяется ссылкой на любое из следующего: частичного ответа (PR),

20 полного ответа (CR), общего ответа (OR), выживаемости без прогрессирования (PFS), выживаемости без признаков заболевания (DFS) и общей выживаемости (OS). PFS, также называемое «Время до прогрессирования опухоли», указывает на период времени во время и после лечения, в течение которого рак не растет, и включает количество времени, в течение которого пациенты испытывали CR или PR, а также количество времени, в

25 течение которого пациенты имели перенесенное стабильное заболевание (SD). DFS относится к длительности времени во время и после лечения, в течение которого пациент остается таким, что не имеет заболевания. OS касается продления ожидаемой продолжительности жизни по сравнению с субъектами или пациентами, являющимися нативными или не получавшими лечение. В некоторых вариантах осуществления, ответом

30 на комбинацию по изобретению является любой из PR, CR, PFS, DFS, OR или OS, который оценивается с использованием критериев оценки ответа в твердых опухолях (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)) 1.1.

Термин "добавка", как используется, означает, что результат комбинации двух соединений, компонентов или целевых агентов не превышает сумму каждого соединения, компонента или целевого агента в отдельности.

5 Термин «синергический» или «синергетический», как используется, означает, что результат комбинации двух соединений, компонентов или целевых агентов больше, нежели сумма каждого соединения, компонента или целевого агента в отдельности. Такое улучшение состояния при заболевании, состояния или расстройстве, которое лечится, является «синергетическим» эффектом. «Синергетическое количество» представляет собой количество комбинации из двух соединений, компонентов или целевых агентов, 10 приводящее к синергетическому эффекту, в том смысле, как определяется «синергетический» в настоящем документе.

Определяя синергетическое взаимодействие между одним или двумя компонентами, оптимальный диапазон эффекта и абсолютные диапазоны доз каждого компонента для эффекта могут быть окончательно измерены путем введения компонентов 15 в различных диапазонах доз и/или соотношения доз пациентам, нуждающимся в лечении. Однако, наблюдение синергизма в моделях *in vitro* или моделях *in vivo* может предусмотреть эффект у людей и других видов, и модели *in vitro* или модели *in vivo* существуют, как описывается в настоящем документе, для измерения синергического эффекта. Результаты таких исследований также могут использоваться для 20 прогнозирования диапазонов эффективной дозы и соотношения концентраций в плазме, а также абсолютных доз и концентраций в плазме, необходимых для людей и других видов, например, путем применения фармакокинетических и/или фармакодинамических способов.

Схема лечения для соединения по изобретению, которая является эффективной для 25 лечения пациента, страдающего раком, может изменяться в зависимости от таких факторов, как состояние заболевания, возраст и вес пациента, а также способность терапии вызывать противораковый ответ у субъекта. Несмотря на то, что вариант осуществления любого из аспектов изобретения может не быть эффективным в достижении положительного терапевтического эффекта у каждого субъекта, он должен 30 работать в статистически значимом количестве субъектов, определенных любым статистическим тестом, известным в данной области техники, таким как параметрический t-критерий Стьюдента, критерий согласованности хи-квадрат, U-критерий по Манну-Уитни, критерий Краскела-Уоллиса (H-критерий), критерий Джонкхиера-Терпстрата и критерий Вилкона.

Термины «схема лечения», «протокол дозировки» и «схема дозировки» используются как взаимозаменяемые для обозначения дозы и времени введения каждого соединения по изобретению, самостоятельно или в комбинации с другим терапевтическим агентом.

5 «Облегчение» означает уменьшение или улучшение одного или нескольких симптомов после лечения комбинацией, описанной в настоящем документе, по сравнению с не введением комбинации. «Облегчение» также включает сокращение или уменьшение длительности симптома.

10 «Ненормальный клеточный рост», как используется в настоящем документе, если не указано иное, относится к клеточному росту, независимому от нормальных регуляторных механизмов (например, потеря контактного торможения). Ненормальный клеточный рост может быть доброкачественным (не раковым) или злокачественным (раковым).

15 Термины “рак” или “раковый” касается любого злокачественного и/или инвазивного роста или опухоли, вызванных ненормальным ростом клеток. Рак включает первичный рак, возникающий в конкретном месте в организме, метастатический рак, распространившийся с места, где он начался, на другие места организма, рецидив начального первичного рака после ремиссии и второй первичный рак, представляющий собой новый первичный рак у пациента с историей предыдущего рака другого типа, 20 нежели второй первичный рак. Рак включает солидные опухоли, названные по типу клеток, которые их образуют, рак крови, костного мозга или лимфатической системы. Примеры солидных опухолей включают саркомы и карциномы. Виды рака крови включает лейкемию, лимфому и миелому. Дополнительные примеры рака включают бластомы и актинический кератоз. Рак также включает первичный рак или метастазы 25 участка, выбранного из группы, состоящей из ротовой полости, пищеварительной системы, дыхательной системы, кожи, молочной железы, половой системы, мочевыделительной системы, глазной системы, нервной системы, эндокринной системы и лимфомы.

30 Если не указывается иное, все ссылки в настоящем документе на соединения по изобретению включают ссылки на соли, сольваты, гидраты и их комплексы, а также на сольваты, гидраты и комплексы их солей, включая полиморфы, стереоизомеры и их изотопно меченные варианты.

Соединения по изобретению могут существовать в форме фармацевтически приемлемых солей, таких как, например, кислотно-аддитивные соли и основные

аддитивно-солевые соединения одной из формул, указанных в настоящем документе. Как используется в данном документе, термин «фармацевтически приемлемая соль» касается тех солей, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства исходного соединения. Фраза «фармацевтически приемлемая(ые) соль(соли)», используемая в
5 настоящем документе, если не указано иное, включает соли кислотных или основных групп, которые могут присутствовать в соединениях формул, раскрытых в настоящем документе.

Например, основные по своей природе соединения по изобретению способны образовывать разнообразные соли с разными неорганическими и органическими
10 кислотами. Хотя, такие соли должны быть фармацевтически приемлемыми для введения животным, на практике часто желательно сначала выделить соединение по представленному изобретению из реакционной смеси, как фармацевтически неприемлемую соль, и затем просто превратить последнюю обратно в соединение свободного основания путем обработки щелочным реагентом, и, впоследствии,
15 превратить последнее основание в фармацевтически приемлемую кислотно-аддитивную соль. Кислотно-аддитивные соли основных соединений по настоящему изобретению могут быть получены обработкой основного соединения по существу эквивалентным количеством выбранной минеральной или органической кислоты в водной среде растворителя или в соответствующем органическом растворителе, таком как метанол или
20 этанол. При испарении растворителя получают желаемую твердую соль. Предпочтительная кислотная соль может также быть осажденной из раствора свободного основания в органическом растворителе, добавив к раствору соответствующую минеральную или органическую кислоту.

Кислоты, которые могут использоваться для получения фармацевтически
25 приемлемых кислотно-аддитивных солей таких основных соединений, которые образуют нетоксичные кислотно-аддитивные соли, то есть солей, которые содержат фармакологически приемлемые анионы, такие как гидрохлорид, гидробромид, гидроиодид, нитрат, сульфат, бисульфат, фосфат, кислый фосфат, изоникотинат, ацетат, лактат, салицилат, цитрат, кислый цитрат, тартрат, пантотенат, битартрат, аскорбат,
30 сукцинат, малеат, гентизинат, фумарат, глюконат, глюкуронат, сахарат, формиат, бензоат, глутамат, метансульфонат, этансульфонат, бензенсульфонат, п-толуолсульфонат и памоатные соли.

Примеры солей включают, но не ограничиваются этим, ацетат, акрилат, бензолсульфонат, бензоат (такие как хлоробензоат, метилбензоат, динитробензоат,

гидроксibenзоат и метоксибензоат), бикарбонат, бисульфат, бисульфит, битартрат, борат, бромид, бутин-1,4-диоат, эдетат кальция, камзилат, карбонат, хлорид, капроат, каприлат, клавуланат, цитрат, деканоат, дигидрохлорид, дигидрогенфосфат, эдетат, эсислят, эстолат, эзилат, этилсукцинат, формиат, фумарат, глюцептат, глюконат, глютамат, гликолят, гликолиларсанилат, гликолатулат, гептаноат, гексин-1,6-диоат, гексилрезорцинат, гидрабамин, гидробромид, гидрохлорид, γ -гидроксибутират, йодид, изобутират, изотионат, лактат, лактобионат, лаурат, малат, малеат, малонат, манделат, мезилат, метафосфат, метансульфонат, метилсульфат, моногидрофосфат, мукат, напсилат, нафтален-1-сульфонат, нафтален-2-сульфонат, нитрат, олеат, оксалат, памоат (эмбонат), пальмитат, пантотенат, фенилацетат, фенилбутират, фенилпропионат, фталат, фосфат/дифосфат, полигалактуронат, пропансульфонат, пропионат, пропиолат, пиррофосфат, пиросульфат, салицилат, стеарат, субацетат, суберат, сукцинат, сульфат, сульфонат, сульфит, таннат, тартрат, теоклат, тозилат и валерат.

Иллюстративные примеры приемлемых солей включают органические соли, полученные из аминокислот, таких как глицин и аргинин, аммиака, первичных, вторичных и третичных аминов и циклических аминов, таких как пиперидин, морфолин и пиперазин, и неорганические соли, полученные из натрия, кальция, калия, магния, марганца, железа, меди, цинка, алюминия и лития.

Соединения по изобретению, включающие основной компонент, такой как аминокислота, могут образовывать фармацевтически приемлемые соли с различными аминокислотами в дополнение к кислотам, указанным выше.

В качестве альтернативы, соединения по изобретению, имеющие кислотную природу, могут способны образовывать основные соли с различными фармакологически приемлемыми катионами. Примеры таких солей включают соли щелочных металлов или щелочноземельных металлов, в частности, соли натрия и калия. Все перечисленные соли получают общепринятыми способами. Химические основания, используемые в качестве реагентов для получения фармацевтически приемлемых основных солей по настоящему изобретению, являются такими, которые образуют нетоксичные основные соли с кислотными соединениями в настоящем документе. Данные соли могут быть получены любым приемлемым способом, например, обработкой свободной кислоты неорганическим или органическим основанием, таким как амин (первичный, вторичный или третичный), гидроксид щелочного металла или гидроксид щелочноземельного металла и прочее. Данные соли также могут быть получены обработкой соответствующих кислотных соединений водным раствором, содержащим желаемые фармакологически приемлемые

катионы, и затем испарением полученного раствора досуха, желательнее при пониженном давлении. В качестве альтернативы, они также могут быть получены смешиванием низших алканольных растворов кислотных соединений и желаемого алкоксида щелочного металла вместе, и затем испарением полученного раствора досуха так же, как и раньше. В 5
обоих случаях, предпочтительно применяют стехиометрические количества реагентов для того, чтобы обеспечить полноту реакции и максимальный выход желаемого конечного продукта.

Химические основания, которые могут использоваться в качестве реагентов для получения фармацевтически приемлемых основных солей соединений по изобретению, 10
имеющих кислотную природу, являются теми, которые образуют нетоксичные соли оснований с такими соединениями. Такие нетоксичные основные соли включают, но не ограничиваясь ими, соли, полученные из таких фармакологически приемлемых катионов, такие как аддитивные соли катионов щелочных металлов (например, калия и натрия) и катионов щелочноземельных металлов (например, кальция и магния), аммония или 15
водорастворимого амина, такие как N-метилглюкамин (меглюмин), и низший алканоламмоний и другие основные соли фармацевтически приемлемых органических аминов.

Также могут образовываться полусоли кислот и оснований, например, гемисульфатные и гемикальциевые соли.

Для обзора приемлемых солей смотрите Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, и Use by Stahl и Wermuth (Wiley VCH, 2002). Способы получения фармацевтически приемлемых солей соединений по изобретению, и взаимопревращения солей и форм свободного основания, являются известными специалисту в данной области. 20

Соли по настоящему изобретению могут быть получены в соответствии со способами, известными специалистам в данной области. Фармацевтически приемлемая соль соединений по изобретению может быть легко получена путем смешивания вместе растворов соединения и предпочтительной кислоты или основания, если это уместно. Соль может выпадать в осадок из раствора и собираться фильтрованием или может быть выделена путем испарения растворителя. Степень ионизации соли может варьироваться от 25
полностью ионизированной до почти неионизированной. 30

Квалифицированному специалисту в данной области будет понятно, что соединения по изобретению в виде свободного основания, имеющие основную функциональность, могут быть превращены в кислотные аддитивные соли путем обработки стехиометрическим избытком соответствующей кислоты. Кислотные

аддитивные соли соединений, по изобретению, могут быть вновь превращены в соответствующие свободные основания путем обработки стехиометрическим избытком приемлемого основания, такого как калия карбонат или гидроксид натрия, как правило, в присутствии водного растворителя, и при температуре от примерно 0°C до 100°C.

5 Свободно-основная форма может быть выделена, используя традиционные способы, такие как экстракция органическим растворителем. К тому же, кислотные аддитивные соли соединений, по изобретению, могут взаимопревращаться, пользуясь преимуществами в дифференциальных растворимостях солей, летучести или кислотности кислот, или путем
10 обработки соответственно загруженной ионно-обменной смолой. Например, обмен может находиться под влиянием реакции соли соединений по изобретению с незначительным стехиометрическим избытком кислоты с более низким рК, чем у кислотного компонента исходной соли. Данное превращение, как правило, осуществляют при температуре примерно от 0°C до температуры кипения растворителя, который используют как среду для способа. Подобные обмены возможны с основными аддитивными солями, как
15 правило, через посредство формы свободного основания.

Соединения по изобретению могут существовать как в несольватованной, так и в сольватированной формах. Когда растворитель или вода прочно связаны, комплекс будет иметь хорошо определенную стехиометрию, независимую от влажности. Когда, однако, растворитель или вода являются слабо связаны, как в канальных сольватах и
20 гигроскопических соединениях, содержание воды/растворителя будет зависеть от влажности и условий высушивания. В таких случаях, не стехиометрия будет нормой. Термин «сольват» применяют в настоящем документе, чтобы описать молекулярный комплекс, содержащий соединение по изобретению и одну или более молекул фармацевтически приемлемого растворителя, например, этанола. Термин «гидрат»
25 применяют, когда растворителем является вода. Фармацевтически приемлемые сольваты, согласно изобретению, включают гидраты и сольваты, при этом растворитель кристаллизации может быть изотопно замещен, например, D₂O, d₆-ацетон, d₆-ДМСО.

Кроме того, включенными в пределы объема изобретения являются комплексы, такие как хелаты, комплексы включения лекарственного средства-хозяина, где, в отличие
30 от указанных выше сольватов, лекарственное средство и хозяин присутствуют в стехиометрических или нестехиометрических количествах. Кроме того, также сюда включены комплексы лекарственного средства, содержащие два или более органических и/или неорганических компонентов, которые могут быть в стехиометрических или нестехиометрических количествах. Полученные в результате комплексы могут быть

ионизированными, частично ионизированными или неионизированными. Для обзора таких комплексов, смотрите *J. Pharm. Sci.*, 1975, 64(8):1269-1288, Haleblan (August 1975), раскрытие которого является включенным в настоящий документ в качестве ссылки в полном объеме.

5 Изобретение, кроме того, относится к пролекарствам соединений формул, предусмотренных в настоящем документе. Таким образом, определенные производные соединений, согласно изобретению, которые могут иметь небольшую или не иметь фармакологическую активность сами, могут, когда их вводят пациенту, превращаться в соединения по изобретению, например, путем гидролитического расщепления. Такие
10 производные называются «пролекарствами». Дополнительная информация по применению пролекарства может быть найдена в 'Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi и W. Stella), 'Bioreversible Carriers in Drug Design', Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association) и Guarino, V.R; Stella, V.J.: *Biotech Pharm. Aspects* 2007 5 (Pt2) 133 – 187, раскрытие которых включено в настоящий
15 документ в качестве ссылки в полном объеме.

Пролекарства, согласно изобретению, могут, например, получать путем замещения соответствующих функциональностей, присутствующих в соединениях по изобретению, на определенные фрагменты, известные квалифицированному специалисту в данной области относительно уровня техники как «про-фрагменты» как описано, например, в
20 "Design of Prodrugs" Н Bundgaard (Elsevier, 1985), раскрытие которого включено в настоящий документ в качестве ссылки в полном объеме.

Некоторые неограничивающие примеры пролекарств согласно изобретению включают:

(i) когда соединение содержит функциональность карбоновой кислоты (-COOH), ее
25 сложного эфира, например, замещение водорода на (C₁-C₆)алкил;

(ii) когда соединение содержит спиртовую функциональность (-OH), ее простой эфир, например, замещение водорода на (C₁-C₆)алканоилоксиметил, или на фосфатную простоэфирную группу; и

(iii) когда соединение содержит первичную или вторичную
30 аминофункциональность (-NH₂ или NHR, где R ≠ H), ее амид, например, замещение одного или обоих водородов на приемлемую метаболически лабильную группу, такую как амид, карбамат, мочевины, фосфонат, сульфонат, тому подобное.

Дополнительные примеры замещения групп согласно указанным выше примерам и примерам других типов пролекарств могут быть найдены в указанных выше ссылках.

В конце концов, определенные соединения согласно изобретению могут сами действовать как пролекарства других соединений согласно изобретению.

Кроме того, включенными в пределы объема изобретения являются метаболиты соединений по формулам, описанным в настоящем документе, то есть, образующимися *in vivo* соединениями при введении лекарственного средства.

Соединения формул, предусмотренных в настоящем документе, могут иметь асимметричные атомы карбона. Карбон-карбоновые связи соединений, согласно изобретению, могут быть изображены в настоящем документе, применяя сплошную линию (—), сплошной клин (▲) или пунктирный клин (⋯). Применение сплошной линии для изображения связей с асимметричными атомами карбона имеет целью показать, что все возможные стереоизомеры (например, специфические энантиомеры, рацемические смеси и прочее) при таком атоме карбона являются включенными. Применение или сплошного или пунктирного клина для изображения связей с асимметричными атомами карбона имеет целью показать, что включенным является только показанный стереоизомер. Существует возможность, что соединения, согласно изобретению, могут содержать более одного асимметричного атома карбона. В данных соединениях, применение сплошной линии для изображения связей с асимметричными атомами карбона имеет целью показать, что включены все возможные стереоизомеры, которые имеются в виду. Например, если не установлено иное, подразумевается, что соединения, согласно изобретению, могут существовать как энантиомеры и диастереомеры или как рацематы и их смеси. Применение сплошной линии для изображения связей с одним или более асимметричными атомами карбона в соединении, согласно изобретению, и применение сплошного или пунктирного клина для изображения связей с другими асимметричными атомами карбона в соединении имеет целью показать, что присутствует смесь диастереомеров.

Соединения, согласно изобретению, имеющие хиральные центры, могут существовать как стереоизомеры, такие как рацематы, энантиомеры или диастереомеры.

Стереоизомеры соединений формул в настоящем документе могут включать цис и транс изомеры, оптические изомеры, такие как (R) и (S) энантиомеры, диастереомеры, геометрические изомеры, поворотные изомеры, атропоизомеры, конформационные изомеры и таутомеры соединений по изобретению, включая соединения, которые демонстрируют больше, нежели один тип изомеризма; и их смеси (такие как рацематы и диастереомерные пары).

Кроме того, включены кислотные аддитивные соли или основные аддитивные соли, в которых противоион является оптически активным, например, d-лактат или l-лизин, или рацемические, например, dl-тартрат или dl-аргинин.

Когда любой рацемат кристаллизуется, возможны кристаллы двух разных типов.

5 Первый тип является рацемическим соединением (настоящий рацемат), который указан выше, где получают одну гомогенную форму кристалла, содержащую оба энантиомера в эквимольных количествах. Вторым типом представляет собой рацемическую смесь или конгломерат, где две формы кристалла получают в эквимольных количествах, каждое из которых содержит один энантиомер.

10 Соединения, согласно изобретению, могут демонстрировать явление таутомерии и структурной изомерии. Например, соединения могут существовать в нескольких таутомерных формах, включая энольную и иминную форму, и кето и энаминную форму, и геометрические изомеры, и их смеси. Все такие таутомерные формы включены в пределы объема соединений, согласно изобретению. Таутомеры существуют в качестве смеси
15 таутомерных агрегатов в растворе. В твердой форме обычно один таутомер преобладает. Даже, если могут описывать только один таутомер, то настоящее изобретение включает в себя все таутомеры соединений предусмотренных формул.

К тому же, некоторые из соединений, согласно изобретению, могут образовывать атропоизомеры (например, замещенные биариллы). Атропоизомеры являются
20 конформационными стереоизомерами, которые встречаются, когда вращение вокруг одинарной связи в молекуле ограничено или существенно замедлено, в результате чего стерические взаимодействия с другими частями молекулы и заместителями на обоих концах одинарной связи являются несимметричными. Взаимное превращение атропоизомеров является достаточно медленным, чтобы разрешить разделение и
25 выделение, при предварительно заданных условиях. Энергетический барьер термической рацемизации могут определять стерическим торможением свободного вращения одной или более связей, образуя хиральную ось.

Когда соединение, согласно изобретению, содержит алкенильную или алкениленовую группу, геометрические *цис/транс* (или *Z/E*) изомеры являются
30 возможными. *Цис/транс* изомеры могут быть разделены, применяя традиционные способы, хорошо известные квалифицированному специалисту в данной области относительно уровня техники, например, хроматографию и фракционную кристаллизацию.

Общепринятые способы получения/выделения индивидуальных энантиомеров включают хиральный синтез из приемлемого оптически чистого предшественника или разделения рацемата (или рацемата соли или производного), применяя, например, высокоэффективную хиральную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ) или сВЭЖХ критическую хиральную хроматографию (SFC).

Альтернативно, рацемат (или рацемический предшественник) могут подвергать взаимодействию с приемлемым оптически активным соединением, например, спиртом, или, в случае, когда соединение содержит кислотный или основной фрагмент, с кислотой или основанием, такой как винная кислота или 1-фенилэтиламин. Полученная в результате диастереомерная смесь может быть разделена, применяя хроматографию и/или фракционную кристаллизацию, и один или оба диастереоизомера превращаются в соответствующий(е) чистый(е) энантиомер(ы), применяя способы, хорошо известные квалифицированному специалисту в данной области относительно уровня техники.

Хиральные соединения, согласно изобретению, (и их хиральные предшественники) могут получать в энантиомерно-обогащенной форме, применяя хроматографию, как правило, ВЭЖХ, на асимметричной смоле с подвижной фазой, состоящей из углеводорода, как правило, гептана или гексана, содержащего от 0 до 50% изопропанола, как правило, от 2 до 20%, и от 0 до 5% алкиламина, как правило, 0,1% диэтиламина. Концентрирование элюата дает обогащенную смесь.

Стереоизомерные конгломераты могут быть разделены, используя традиционные способы, известные квалифицированному специалисту в данной области относительно уровня техники; смотрите, например, "Stereochemistry of Organic Compounds" by E L Eliel (Wiley, New York, 1994), раскрытие которого включено в настоящий документ в качестве ссылки в полном объеме.

Энантиомерная чистота соединений, описанных в настоящем документе, может быть описана в терминах энантиомерного избытка (э.и.), указывающего на степень, до которой образец содержит один энантиомер в больших количествах, нежели другая. Рацемическая смесь имеет э.и. 0%, тогда как единственный полностью чистый энантиомер имеет э.и. 100%. Аналогично, диастереомерная чистота может быть описана в терминах диастереомерного избытка (д.и.).

Настоящее изобретение, кроме того, включает изотопно-меченные соединения, которые идентичны тем, которые перечислены в одной из предусмотренных формул, но фактически такие, в которых один или более атомов являются замещенными на атом,

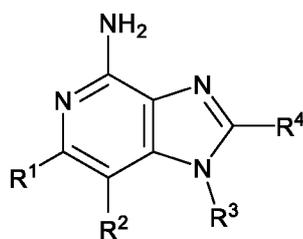
имеющий атомную массу или массовое число отличное от атомной массы или массового числа, обычно встречающегося в природе.

5 Изотопно-меченные соединения, согласно изобретению, как правило, могут получать, применяя общепринятые способы, известные квалифицированному специалисту в данной области относительно уровня техники, или применяя способы аналогичные тем, которые описаны в настоящем документе, применяя соответствующий изотопно-меченный реагент вместо немеченного реагента, который применяют в противном случае.

10 Примеры изотопов, которые могут быть введены в соединения, согласно изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора и хлора, такие как, но не ограничиваясь этим, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , и ^{36}Cl . Конкретные изотопно-меченные соединения, согласно изобретению, например, те, в которые введены радиоактивные изотопы, такие как ^3H и ^{14}C , являются полезными в лекарственных средствах и/или исследованиях распределения субстрата в ткани. Меченый тритием, то есть, ^3H , и углеродом-14, то есть, ^{14}C , изотопами являются особенно
15 предпочтительными благодаря легкости их получения и способности к обнаружению. К тому же, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, то есть, ^2H , может дать конкретные терапевтические преимущества, которые в результате приводят к потенциально большей метаболической стабильности, например, к потенциальному росту *in vivo* периода полувыведения или потенциальному снижению необходимой дозировки и, следовательно, может быть предпочтительным при некоторых обстоятельствах. Изотопно-меченные соединения, согласно изобретению, как правило, могут быть получены путем выполнения методик, раскрытых в схемах и/или в примерах и получениях ниже, путем замещения изотопно-меченым реагентом неизотопно-меченого реагента.
20

Соединения согласно изобретению, предназначенные для фармацевтического
25 применения, могут вводиться как кристаллические или аморфные продукты, или их смеси. Их могут получать, например, как твердые тампоны, порошки или пленки, применяя способы, такие как осаждение, кристаллизация, высушивание при замораживании, высушивание при распылении или высушивание испарением. Использовать могут микроволновую печь или радиочастотное высушивание.

30 В другом варианте осуществления, изобретение предусматривает соединение формулы (Ia)



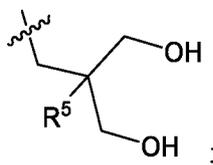
(Ia)

или его фармацевтически приемлемую соль, в которой

R^1 и R^2 независимо представляют собой C_{1-2} алкил; или

5 R^1 и R^2 являются соединенными вместе с образованием от 5- до 7-членного карбоциклического кольца, при этом указанное карбоциклическое кольцо может быть насыщенным или ненасыщенным;

R^3 представляет собой



10 R^4 представляет собой C_{3-5} алкил, или $(CH_2)_nO(CH_2)_mCH_3$;

R^5 представляет собой C_{1-2} алкил;

m представляет собой 1; и

n представляет собой 1.

15 В другом варианте осуществления, изобретение предусматривает соединение формулы (Ia), или его фармацевтически приемлемую соль, в которой R^1 и R^2 независимо представляют собой C_{1-2} алкил.

20 В другом варианте осуществления, изобретение предусматривает соединение формулы (Ia), или его фармацевтически приемлемую соль, R^1 и R^2 являются соединенными вместе с образованием от 5- до 7-членного карбоциклического кольца, при этом указанное карбоциклическое кольцо может быть насыщенным или ненасыщенным.

В другом варианте осуществления, изобретение предусматривает соединение формулы (Ia), или его фармацевтически приемлемую соль, в которой

25 R^1 и R^2 являются соединенными вместе с образованием от 5- до 7-членного карбоциклического кольца, при этом указанное карбоциклическое кольцо может быть насыщенным; и

R^4 представляет собой $(CH_2)_nO(CH_2)_mCH_3$.

В другом варианте осуществления, изобретение предусматривает соединение формулы (Ia), или его фармацевтически приемлемую соль, при этом карбоциклическое кольцо представляет собой циклопентил.

В другом варианте осуществления, изобретение предусматривает соединение формулы (Ia), или его фармацевтически приемлемую соль, при этом карбоциклическое кольцо представляет собой циклогексил.

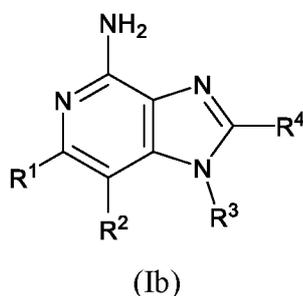
В другом варианте осуществления, изобретение предусматривает соединение формулы (Ia), или его фармацевтически приемлемую соль, в которой

R^1 и R^2 являются соединенными вместе с образованием от 5- до 7-членного карбоциклического кольца, при этом указанное карбоциклическое кольцо может быть ненасыщенным; та

R^4 представляет собой C_{3-5} алкил.

В другом варианте осуществления, изобретение предусматривает соединение формулы (Ia), или его фармацевтически приемлемую соль, при этом карбоциклическое кольцо представляет собой фенил.

В другом варианте осуществления, изобретение предусматривает соединение формулы (Ib)

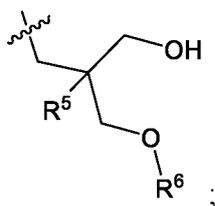


или его фармацевтически приемлемую соль, в которой

R^1 и R^2 независимо представляют собой C_{1-3} алкил; или

R^1 и R^2 являются соединенными вместе с образованием от 5- до 7-членного карбоциклического кольца, при этом указанное карбоциклическое кольцо может быть насыщенным или ненасыщенным;

R^3 представляет собой



R^4 представляет собой C_{1-6} алкил, или $(CH_2)_nO(CH_2)_mCH_3$, при этом значений C_{1-6} алкил или любой углерод из группы $(CH_2)_nO(CH_2)_mCH_3$ является замещенным от 0 до 3 галогенами, как позволяет валентность, при этом галоген представляет собой F;

5 R^5 представляет собой C_{1-3} алкил, или OC_{1-3} алкил, при этом C_{1-3} алкил является замещенным от 0 до 3 F;

R^6 представляет собой H, или C_{1-3} алкил, при этом C_{1-3} алкил является замещенным от 0 до 3 F;

m представляет собой от 0 до 2; и

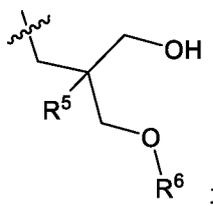
n представляет собой от 1 до 3.

10 В другом варианте осуществления, изобретение предусматривает соединение формулы (Ib), или его фармацевтически приемлемую соль, в которой

R^1 и R^2 независимо представляют собой C_{1-2} алкил; или

15 R^1 и R^2 являются соединенными вместе с образованием от 5- до 7-членного карбоциклического кольца, при этом указанное карбоциклическое кольцо может быть насыщенным или ненасыченным;

R^3 представляет собой



R^5 представляет собой C_{1-3} алкил, или OC_{1-3} алкил, при этом C_{1-3} алкил является замещенным от 0 до 2 F; и

20 R^6 представляет собой H.

В другом варианте осуществления, изобретение предусматривает соединение формулы (Ib), или его фармацевтически приемлемую соль, в которой R^5 представляет собой C_{1-2} алкил.

25 В другом варианте осуществления, изобретение предусматривает соединение формулы (I), (Ia), (Ib), или его фармацевтически приемлемую соль, в которой R^4 представляет собой n-пропил, n-бутил или n-пентил.

В другом варианте осуществления, изобретение предусматривает соединение формулы (I), (Ia), (Ib), или его фармацевтически приемлемую соль, в которой R^4 представляет собой $-CH_2-O-CH_2CH_3$.

В другом варианте осуществления, изобретение предусматривает соединение формулы (I), (Ia), (Ib), или его фармацевтически приемлемую соль, в которой R⁵ представляет собой метил или этил.

В другом варианте осуществления, изобретение предусматривает соединение формулы (I), (Ia), (Ib), или его фармацевтически приемлемую соль, в которой R⁶ представляет собой H.

Другой вариант осуществления изобретения представляет собой один или несколько каждого из примеров, описанных в настоящем документе, и включает, но не ограничивается ими, соединения, выбранные из:

10 2-((4-амино-2-(этоксиметил)-6,7-диметил-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)метил)-2-метилпропан-1,3-диола;

2-((4-амино-2-(этоксиметил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-1-ил)метил)-2-метилпропан-1,3-диола;

15 2-((4-амино-2-(этоксиметил)-7,8-дигидроциклопента[b]имидазо[4,5-d]пиридин-1(6H)-ил)метил)-2-метилпропан-1,3-диола;

2-((4-амино-2-(этоксиметил)-6,7,8,9-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-1-ил)метил)-2-метилпропан-1,3-диола;

3-(4-амино-2-(этоксиметил)-6,7-диметил-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)-2-(метоксиметил)-2-метилпропан-1-ола;

20 (R)-3-(4-амино-2-(этоксиметил)-6,7-диметил-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)-2-(метоксиметил)-2-метилпропан-1-ола;

(S)-3-(4-амино-2-(этоксиметил)-6,7-диметил-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)-2-(метоксиметил)-2-метилпропан-1-ола;

25 2-((4-амино-6,7-диметил-2-(2,2,2-трифторэтил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)метил)-2-метилпропан-1,3-диола;

2-((4-амино-2-(этоксиметил)-6,7-диметил-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)метил)-2-этилпропан-1,3-диола;

2-((4-амино-2-бутил-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-1-ил)метил)-2-метилпропан-1,3-диола;

30 2-((4-амино-2-бутил-6,7-диметил-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)метил)-2-метилпропан-1,3-диола; и

2-((4-амино-2-пентил-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-1-ил)метил)-2-метилпропан-1,3-диола;

или их фармацевтически приемлемые соли.

Другой вариант осуществления изобретения предусматривает один или несколько каждого из примеров, описанных в настоящем документе, и включает, но не ограничивается ими, соединения, выбранные из:

- 5 2-((4-амино-2-бутил-6,7,8,9-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-1-ил)метил)-2-метилпропан-1,3-диола;
- 2-((4-амино-2-бутил-7,8-дигидроциклопента[b]имидазо[4,5-d]пиридин-1(6H)-ил)метил)-2-метилпропан-1,3-диола;
- 2-((4-амино-2-этил-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-1-ил)метил)-2-метилпропан-1,3-диола; и
- 10 2-((4-амино-2-пропил-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-1-ил)метил)-2-метилпропан-1,3-диола;
- или их фармацевтически приемлемые соли.

Другой вариант осуществления изобретения предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую соединения формулы (I) и любые их варианты осуществления, или их фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

15

Другой вариант осуществления изобретения предусматривает способ лечения рака у субъекта, который в этом нуждается, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединений формулы (I) и любых их вариантов осуществления, или их фармацевтически приемлемых солей.

20

Виды рака, подлежащие лечению, включают плоскоклеточную карциному, базальноклеточные карциномы, миелому, мелкоклеточный рак легких, немелкоклеточный рак легких, глиому, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, острый миелоидный лейкоз (AML), множественную миелому, рак желудочно-кишечного тракта, рак почки, рак яичников, рак печени, лимфобластный лейкоз, лимфоцитарный лейкоз, рак толстой и прямой кишок, рак эндометрия, рак почки, рак предстательной железы, рак щитовидной железы, меланому, хондросаркому, нейформобластом, рак поджелудочной железы, мультиформную глиобластому, рак шейки матки, рак мозга, рак желудка, рак матки, рак мочевого пузыря, включая немышечный инвазивный рак мочевого пузыря, гепатому, рак молочной железы и рак головы и шеи.

25

30

Более конкретные примеры видов рака, подлежащих лечению, включают базальноклеточные карциномы, мелкоклеточный рак легких, немелкоклеточный рак легких, неходжкинскую лимфому, рак яичников, рак толстой и прямой кишок, рак почки, рак предстательной железы, рак щитовидной железы, меланому, рак поджелудочной

железы, рак мочевого пузыря (немышечный инвазивный рак мочевого пузыря), гепатому, рак молочной железы, и рак головы и шеи.

Другой вариант осуществления изобретения касается лечения видов рака, выбранных из базальноклеточных карцином, рака яичников, меланомы, неммышечного инвазивного рака мочевого пузыря, рака молочной железы, и рака головы и шеи.

Другой вариант осуществления изобретения относится к лечению меланомы, рака желудочно-кишечного тракта, рака молочной железы, рака яичников, и рака головы и шеи.

Другой вариант осуществления изобретения относится к лечению видов рака желудочно-кишечного тракта. Такие виды рака желудочно-кишечного тракта включают рак ротовой полости, пищевода, желудка, желчевыводящей системы, поджелудочной железы, тонкой кишки, толстой кишки, прямой кишки и ануса.

Другой вариант осуществления изобретения относится к лечению неммышечного инвазивного рака мочевого пузыря.

Другой вариант осуществления изобретения относится к соединению формулы (I) и любого из вариантов его осуществления, или его фармацевтически приемлемой соли, для применения в лечении рака у субъекта, который в этом нуждается.

Другой вариант осуществления изобретения относится к соединению формулы (I) и любому из вариантов его осуществления, или его фармацевтически приемлемой соли, для применения в лечении рака, при этом указанное лечение включает введение дополнительного терапевтического агента.

Во другом аспекте, изобретение предусматривает способ ингибирования пролиферации раковых клеток у субъекта, который включает введение субъекту соединения по изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, в количестве, эффективном для ингибирования пролиферации клеток.

Во другом аспекте, изобретение предусматривает способ ингибирования инвазивности раковых клеток у субъекта, который включает введение субъекту соединения по изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, в количестве, эффективном для ингибирования инвазивности клеток.

В другом аспекте, изобретение предусматривает способ индуцирования апоптоза в раковых клетках у субъекта, который включает введение субъекту соединения по изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, в количестве, эффективном для индуцирования апоптоза.

В другом аспекте, изобретение предусматривает способ ингибирования метастаз раковых клеток у субъекта, включающий введение субъекту соединения по изобретению,

или его фармацевтически приемлемой соли, в количестве, эффективном для ингибирования клеточных метастазов.

В другом аспекте, изобретение предусматривает способ ингибирования ангиогенеза у субъекта, который включает введение субъекту соединения по изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, в количестве, эффективном для ингибирования ангиогенеза.

В другом аспекте, изобретение предусматривает способ лечения рака у субъекта, который в этом нуждается, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли. Указанный способ также включает введение соединения по изобретению с, по меньшей мере, одним дополнительным терапевтическим агентом.

Изобретение также предусматривает способы предотвращения инфекционного заболевания у субъекта, который в этом нуждается, включающих введение фармацевтической композиции в количестве, достаточном для предотвращения инфекционного заболевания у указанного субъекта. То есть, в некоторых вариантах осуществления, представленное раскрытие предполагает профилактические вакцины. В некоторых вариантах осуществления субъект-млекопитающее имеет риск контактирования с инфекционным агентом. «Предотвращение» инфекционного заболевания означает защиту субъекта от развития инфекционного заболевания. В некоторых вариантах осуществления, предотвращение инфекционного заболевания дополнительно включает защиту субъекта перед инфицированием инфекционным агентом (например, защиту субъекта от развития острой или хронической инфекции). Кроме того, представленное раскрытие предусматривает способы облегчения симптома инфекционного заболевания у субъекта-млекопитающего, требующего этого, которые включают введение фармацевтической композиции в количестве, достаточном для облегчения симптома инфекционного заболевания у указанного субъекта. То есть, в некоторых вариантах осуществления представленное раскрытие предполагает терапевтические вакцины. В некоторых вариантах осуществления, субъект является остро или хронически инфицированным инфекционным агентом. Инфекционное заболевание может быть вирусным (например, гепатит, герпес или вирус папилломы человека), бактериальным, грибковым или паразитарным заболеванием. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция дополнительно содержит вирусный, бактериальный, грибковый или паразитарный антиген. «Облегчение» симптома

инфекционного заболевания означает улучшение симптома, предпочтительно, уменьшая степень заболевания.

Терапевтические способы и применение

5 Изобретение, кроме того, предусматривает терапевтические способы и применение, включающие введение соединений, согласно изобретению, или их фармацевтически приемлемых солей, самостоятельно или в комбинации с другими терапевтическими агентами или паллиативными агентами.

10 В одном аспекте, изобретение предусматривает способ лечения ненормального роста клеток у субъекта, который в этом нуждается, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, согласно изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли.

15 В другом аспекте, изобретение предусматривает способ лечения ненормального роста клеток у субъекта, который в этом нуждается, включающий введение субъекту определенного количества соединения, согласно изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, в комбинации с определенным количеством дополнительного терапевтического агента (например, противоракового терапевтического агента), при этом количества вместе являются эффективными в лечении указанного ненормального роста клеток.

20 В другом аспекте, изобретение предусматривает соединение, согласно изобретению, или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в лечении ненормального роста клеток у субъекта.

В дополнительном аспекте, изобретение предусматривает применение соединения, согласно изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, для лечения ненормального роста клеток у субъекта.

25 В другом аспекте, изобретение предусматривает фармацевтическую композицию для применения в лечении ненормального роста клеток у субъекта, который в этом нуждается, при этом фармацевтическая композиция содержит соединение, согласно изобретению, или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

30 В другом аспекте, изобретение предусматривает соединение по изобретению, или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в качестве лекарственного средства, в частности лекарственного средства для лечения ненормального роста клеток.

В еще другом аспекте, изобретение предусматривает применение соединения, согласно изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, для производства лекарственного средства для лечения ненормального роста клеток у субъекта.

5 Часто в вариантах осуществления способов, предусмотренных в настоящем документе, ненормальный рост клеток представляет собой рак. Соединения, согласно изобретению, могут вводиться в качестве единичных агентов или могут вводиться в комбинации с другими противораковыми терапевтическими агентами, в частности, со стандартными средствами лечения, которые являются приемлемыми для лечения конкретного вида рака.

10 В некоторых вариантах осуществления, предусмотренные способы в результате приводят к одному или нескольким из следующих эффектов: (1) ингибирование пролиферации раковых клеток; (2) ингибирование инвазивности раковых клеток; (3) индуцирование апоптоза раковых клеток; (4) ингибирование метастазов раковых клеток; или (5) ингибирование ангиогенеза.

15 В некоторых вариантах осуществления, соединение, согласно изобретению, вводится в качестве первой линии терапии. В других вариантах осуществления, соединение, согласно изобретению, вводится в качестве второй (или последней) линии терапии.

Формы и схемы дозирования

20 Введение соединений, согласно изобретению, могут осуществляться любым способом, обеспечивающим доставку соединений к месту действия. Данные способы включают пероральные пути, интрадуоденальные пути, парентеральное инъекционное (включая внутривенное, подкожное, внутримышечное, внутрисосудистое или инфузионное), местное и ректальное введение.

25 Схемы дозировки могут быть скорректированы для обеспечения оптимального желаемого ответа. Например, могут вводить разовой болюсной дозой, могут вводить несколькими разделенными дозами в течение определенного периода времени или дозу могут пропорционально уменьшать или увеличивать, как показано требованиями терапевтической ситуации. Это особенно предпочтительно для формулирования парентеральных композиций в единичной дозированной форме для простоты введения и равномерности дозировки. Единичная дозированная форма, используемая в настоящем документе, касается физически дискретных единиц, которые приемлемы как стандартные дозировки для млекопитающих субъектов, когда млекопитающих подвергают лечению; каждая единица, содержащая предварительно определенное количество активного

30

соединения, рассчитана, чтобы получить желаемый терапевтический эффект, в сочетании с необходимым фармацевтическим носителем. Спецификация для единичных дозированных форм, согласно изобретению, является продиктованной путем и непосредственно в зависимости от (а) уникальных характеристик химиотерапевтического агента и конкретного терапевтического или профилактического эффекта, который должен быть достигнут, и (b) ограничений, характерных для данной области составления такого активного соединения в лечении чувствительности у индивидуумов.

Таким образом, квалифицированный специалист мог бы оценить, основываясь на раскрытии, представленном в настоящем документе, что доза и схема дозировки регулируется в соответствии со способами, хорошо известными в терапевтической отрасли. То есть, максимальная допустимая доза может быть легко установлена, и, кроме того, может быть определено эффективное количество, предусматривающее заметный терапевтический эффект у пациента, и которое может временно требоваться для введения каждого агента, чтобы обеспечить заметный терапевтический эффект у пациента. Соответственно, в то время как определенная доза и схемы введения проиллюстрированы в настоящем документе, данные примеры ни в коей мере не ограничивают дозу и схему введения, которые могут быть предусмотрены для пациента на практике по представленному изобретению.

Следует отметить, что объемы дозировки могут варьировать в зависимости от типа и тяжести состояния, которое следует облегчить, и могут включать единичные или многократные дозы. Необходимо, кроме того, понимать, что для любого конкретного субъекта, конкретные схемы дозировки должны быть скорректированы в течение периода времени, в соответствии с индивидуальной необходимостью и профессиональной оценкой субъекта, которому вводят или контролируют введение композиции, и, что диапазоны доз изложенные в настоящем документе являются только иллюстративными и не предназначены, чтобы ограничить объем или применение на практике заявленной композиции. Например, дозы могут быть скорректированы на основании фармакокинетических или фармакодинамических параметров, которые могут включать клинические эффекты, такие как токсические эффекты и/или лабораторные значения. Таким образом, настоящее изобретение охватывает повышение дозы у одного и того же пациента, определяемое квалифицированным специалистом. Определение соответствующих дозировок и схем введения химиотерапевтического агента хорошо известно в данной области по уровню техники и должно быть понятным, чтобы быть

охваченным квалифицированным специалистом, поскольку обеспечивается выкладками, раскрытыми в настоящем документе.

Количество соединения, согласно изобретению, которое вводят, будет зависеть от лечаемого субъекта, тяжести расстройства или состояния, скорости введения, природы соединения и решения относительно назначения врача. Однако, эффективное дозирование находится в диапазоне от приблизительно 0,001 до приблизительно 100 мг на кг массы тела в день, предпочтительно от приблизительно 1 до приблизительно 35 мг/кг/день, одной или разделенными дозами. Для человека с массой тела 70 кг, это будет составлять от приблизительно 0,05 до приблизительно 7 г/день, предпочтительно от приблизительно 0,1 до приблизительно 2,5 г/день. В некоторых случаях, уровни дозирования ниже нижнего предела указанного диапазона могут быть более чем достаточными, тогда как в других случаях более большие дозы могут быть применены без возникновения какого-либо вредного побочного действия, при условии, что такие более большие дозы сначала делят на несколько небольших доз для введения в течение дня.

15 **Препараты и пути введения**

Как используется в настоящем документе, «фармацевтически приемлемый носитель» касается носителя или разбавителя, что не вызывает значительного раздражения организма и не уменьшает биологическую активность и свойства вводимого активного соединения.

20 Фармацевтически приемлемый носитель может включать любой общепринятый фармацевтический носитель или эксципиент. Выбор носителя и/или эксципиента будет в большой степени зависеть от факторов, таких как конкретный способ введения, воздействия носителя или эксципиента на растворимость и стабильность, и природу дозированной формы.

25 Приемлемые фармацевтические носители включают инертные разбавители или наполнители, воду и различные органические растворители (такие как гидраты и сольваты). Фармацевтические композиции могут, при необходимости, содержать дополнительные ингредиенты, такие как ароматизаторы, связующие вещества, эксципиенты и прочие. Таким образом, для перорального введения, таблетки, содержащие
30 различные эксципиенты, такие как лимонная кислота, могут применяться вместе с различными разрыхлителями, такими как крахмал, альгиновая кислота и определенные сложные силикаты, и со связывающими агентами, такими как сахароза, желатин и аравийская камедь. Примеры, без ограничения, эксципиентов включают карбонат кальция, фосфат кальция, различные сахара и типы крахмала, производные целлюлозы,

желатин, растительные масла и полиэтиленгликоли. Дополнительно, смазывающие агенты, такие как стеарат магния, лаурилсульфат натрия и тальк, часто являются полезными для таблетирования. Твердые композиции подобного типа, кроме того, могут применяться в мягких и жестких наполненных желатиновых капсулах.

5 Неограничивающие примеры материалов, вследствие этого, включают лактозу или молочный сахар и высокомолекулярные полиэтиленгликоли. Если предпочтительными являются водные суспензии или эликсиры для перорального введения, то активное соединение в них могут комбинировать с различными подслащивающими или ароматизирующими агентами, подкрашивающими веществами или красителями и, если
10 необходимо, эмульгирующими агентами или суспендирующими агентами, вместе с разбавителями, такими как вода, пропиленгликоль, глицерин или их комбинации.

Фармацевтическая композиция может, например, находиться в форме приемлемой для перорального введения, такой как таблетка, капсула, драже, порошок, композиции с замедленным высвобождением, раствор или суспензия, для парентеральной инъекции,
15 такой как стерильный раствор, суспензия или эмульсия, для местного введения, такой как мазь или крем, или для ректального введения, такой как суппозиторий.

Иллюстративные формы для парентерального введения включают растворы или суспензии активных соединений в стерильных водных растворах, например, водных растворах пропиленгликоля или декстрозы. Такие дозированные формы могут быть
20 буферными, если необходимо.

Фармацевтическая композиция может быть в единичных дозированных формах, приемлемых для однократного введения точных дозировок.

Фармацевтические композиции приемлемые для доставки соединений по изобретению и способы их производства будут очевидны квалифицированному
25 специалисту в данной области относительно уровня техники. Такие композиции и способы их производства могут быть найдены, например, в 'Remington's Pharmaceutical Sciences', 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995), раскрытие которого включено в настоящий документ в качестве ссылки в полном объеме.

Соединения, согласно изобретению, могут быть введены перорально. Пероральное
30 введение может включать глотание, таким образом, что соединение попадает в желудочно-кишечный тракт, или могут применять либо буккальное, либо сублингвальное введение, по которому соединение попадает в ток крови непосредственно изо рта.

Композиции приемлемые для перорального введения включают твердые композиции, такие как таблетки, капсулы, содержащие частицы, жидкости или порошки,

пастилки (включая наполненные жидкостью), жевательные, мульти- и наночастички, гели, твердый раствор, липосому, пленки (включая мукоадгезивные), вагинальные суппозитории, спреи и жидкие композиции.

5 Жидкие композиции включают суспензии, растворы, сиропы и эликсиры. Такие композиции могут применяться в качестве наполнителей в мягких или твердых капсулах и, как правило, включают носитель, например, воду, этанол, полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, метилцеллюлозу или приемлемое масло, и один или более эмульгирующих агентов и/или суспендирующих агентов. Жидкие композиции, кроме того, могут получаться путем растворения твердого вещества, например, из саше.

10 Соединения, согласно изобретению, кроме того, могут применяться в быстрорастворимых, быстрораспадающихся дозированных формах, как такие, что описаны в Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11(6), 981-986 Liang и Chen (2001), раскрытие которого является включенным в настоящий документ в качестве ссылки в полном объеме.

15 Для таблетированных дозированных форм, в зависимости от дозы, действующее вещество может составлять от 1 масс.% до 80 масс.% дозированной формы, более предпочтительно от 5 масс.% до 60 масс.% дозированной формы. В дополнение к действующему веществу, таблетки, как правило, содержат разрыхлитель. Примеры разрыхлителей включают натрия крахмала гликолят, натрия карбоксиметилцеллюлозу, 20 кальция карбоксиметилцеллюлозу, кроскармелозу натрия, кросповидон, поливинилпирролидон, метилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, замещенную низшим алкилом гидроксипропилцеллюлозу, крахмал, предварительно желатинизированный крахмал и натрия альгинат. Как правило, разрыхлитель будет составлять от 1 масс.% до 25 масс.%, предпочтительно от 5 масс.% до 20 масс.% 25 дозированной формы.

Связующие вещества, как правило, применяют, чтобы придать когезивные свойства таблетированной композиции. Приемлемые связующие вещества включают микрокристаллическую целлюлозу, желатин, сахара, полиэтиленгликоль, природные и синтетические камеди, поливинилпирролидон, предварительно желатинизированный 30 крахмал, гидроксипропилцеллюлозу и гидроксипропилметилцеллюлозу. Таблетки также могут содержать разбавители, такие как лактоза (моногидрат, высушенный при распылении моногидрат, безводный и прочее), маннит, ксилит, декстрозу, сахарозу, сорбит, микрокристаллическую целлюлозу, крахмал и дигидрат двухосновного фосфата кальция.

5 Таблетки, кроме того, могут необязательно включать поверхностно-активные агенты, такие как лаурилсульфат натрия и полисорбат 80, и скользящие вещества, такие как диоксид силиция и тальк. Если присутствуют, поверхностно-активные агенты, как правило, находятся в количествах от 0,2 масс.% до 5 масс.% таблетки, и скользящие

10 вещества, как правило, от 0,2 масс.% до 1 масс.% таблетки. Таблетки, как правило, также содержат смазывающие вещества, такие как магния стеарат, стеарат кальция, стеарат цинка, стеарилфумарат натрия и смеси из стеарата магния с лаурилсульфатом натрия. Смазывающие вещества, как правило, присутствуют в количествах от 0,25 масс.% до 10 масс.%, предпочтительно от 0,5 масс.% до 3 масс.%

Другие общепринятые ингредиенты включают антиоксиданты, красители, ароматизирующие агенты, консерванты и агенты, маскирующие вкус.

15 Иллюстративные таблетки содержат вплоть до приблизительно 80 масс.% действующего вещества, от приблизительно 10 масс.% до приблизительно 90 масс.% связующего вещества, от приблизительно 0 масс.% до приблизительно 85 мас.% разбавителя, от приблизительно 2 масс.% до приблизительно 10 масс.% разрыхлителя, и вот приблизительно 0,25 масс.% до приблизительно 10 масс.% смазывающего вещества.

20 Смеси для таблеток могут прессовать непосредственно или применяя роликовый пресс, чтобы сформировать таблетки. Смеси для таблеток или части смесей, альтернативно, могут быть влажно-, сухо- или расплавленно-гранулированными, расплавленно затвердевшими или полученными экструзионно перед таблетированием. Конечная композиция может включать один или более слоев и могут быть покрытыми или непокрытыми; или инкапсулированными.

25 Состав таблетки подробно обсуждается в “Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1”, Н. Lieberman и L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y., N.Y., 1980 (ISBN 0-8247-6918-X), раскрытие которого включено в настоящий документ в качестве ссылки в полном объеме.

30 Твердые композиции для перорального введения могут быть сформулированы для немедленного и/или модифицированного высвобождения. Модифицированное высвобождение композиций включает отсроченное, замедленное, прерывистое, контролируемое, направленное и программируемое высвобождение.

Приемлемые композиции с модифицированным высвобождением описаны в патенте США № 6,106,864. Детали других технологий приемлемого высвобождения, такие как высокоэнергетические дисперсии, осмотические и покрытые частицы, могут быть найдены в Verma et al, Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14 (2001).

Применение жевательной камеди для достижения контролируемого высвобождения описано в WO 00/35298. Раскрытие данных ссылок включено в настоящий документ посредством ссылки в своем полном объеме.

Соединения, согласно изобретению, кроме того, могут вводить непосредственно в ток крови, в мышцу или во внутренний орган. Подходящие способы для парентерального введения включают внутривенное, внутриартериальное, внутрибрюшинное, интратекальное, внутрижелудочковое, внутриуретральное, интрастернальное, внутрочерепное, внутримышечное и подкожное. Подходящие устройства для парентерального введения включают игольные (включая микроигольчатые) шприцы, безыгольные шприцы и инфузионные устройства.

Парентеральные композиции, как правило, являются водными растворами, которые могут содержать эксципиенты, такие как соли, углеводы и буферные агенты (преимущественно с pH от 3 до 9), но, для некоторых применений, они могут быть более приемлемо сформулированы как стерильный неводный раствор или как сухая форма, чтобы быть примененной в сочетании с приемлемым носителем, таким как стерильная, апиrogenная вода.

Приготовление парентеральных композиций в стерильных условиях, например, путем лиофилизации, может быть легко осуществлено, применяя стандартные фармацевтические способы, хорошо известные квалифицированному специалисту в данной области относительно уровня техники.

Растворимость соединений, согласно изобретению, применяемая в приготовлении парентеральных растворов, может быть увеличена путем применения соответствующих способов формуляции, таких как введение агентов, повышающих растворимость.

Композиции для парентерального введения могут быть сформулированы имеющими немедленное и/или модифицированное высвобождение. Композиции модифицированного высвобождения включают отсроченное, замедленное, прерывистое, контролируемое, направленное и программируемое высвобождение. Таким образом, соединения, согласно изобретению, могут быть потенциально сформулированы как твердые, непolutвердые или тиксотропная жидкость для введения как имплантированное депо, что обеспечивает модифицированное высвобождение активного соединения. Примеры таких композиций включают покрытые лекарственным средством стенты и PGLA микросферы.

Соединения, согласно изобретению, кроме того, могут вводить местно на кожу или слизистую, то есть дермально или трансдермально. Местные композиции для настоящей

цели включают гели, гидрогели, лосьоны, растворы, кремы, мази, присыпки, накладные повязки, пены, пленки, кожные пластыри, капсулы-имплантаты, имплантаты, спонжи, волокна, бандажи и микроэмульсии. Кроме того, могут применяться липосомы. Типичные носители включают спирт, воду, минеральное масло, жидкий вазелин, белый вазелин, 5 глицерин, полиэтиленгликоль и пропиленгликоль. Усилители проницаемости могут вводиться; смотрите, например, J Pharm Sci, 88(10), 955-958 Finnin и Morgan (October 1999). Другие способы местного введения включают доставку с помощью электропорации, ионофореза, фонофореза, сонофореза и микроигольчатой или безыгольной (например, Powderject™, Bioject™ и прочие) инъекции. Раскрытие данных 10 ссылок включено в настоящий документ посредством ссылки в своем полном объеме.

Композиции для местного введения могут быть сформулированы таким образом, что обеспечивают немедленное и/или модифицированное высвобождение. Модифицированное высвобождение композиций включает отсроченное, замедленное, прерывистое, контролируемое, направленное и программируемое высвобождение.

15 Соединения, согласно изобретению, также могут вводить интраназально или путем ингаляции, как правило, в форме сухого порошка (или самостоятельно, как смесь, например, в сухой смеси с лактозой, или как смешанную компонентную долю, например, смешанные с фосфолипидами, такими как фосфатидилхолин) из ингалятора сухого порошка или в виде аэрозольного спрея из контейнера под давлением, насоса, спрея, 20 аэрозольного ингалятора (преимущественно аэрозольного ингалятора с использованием электрогидродинамики для получения мелкодисперсного тумана) или небулайзера, с или без применения приемлемого пропеллента, такого как 1,1,1,2-тетрафлуоретан или 1,1,1,2,3,3,3-гептафлуорпропан. Для интраназального применения порошок может включать биоадгезивный агент, например, хитозан или циклодекстрин.

25 Контейнер под давлением, насос, спрей, аэрозольный распылитель или небулайзер может содержать раствор или суспензию соединения(й) по изобретению, что содержит, например, этанол, водный этанол или приемлемый альтернативный агент для диспергирования, солюбилизации или удлинения высвобождения активного вещества, пропеллент(ы), как растворитель, и необязательное поверхностно-активное вещество, 30 такое как сорбита триолеат, олеиновая кислота или олигомолочная кислота.

Перед использованием в композиции сухого порошка или суспензии продукт лекарственного средства микронизируют до размера приемлемого для доставки путем ингаляции (как правило, меньше 5 микрон). Это могут достигаться любым приемлемым способом измельчения, таким как размол на спиральной струйной мельнице, на струйной

мельнице с псевдооживленным слоем, обработки сВЭЖХкритической жидкостью с образованием наночастиц, гомогенизации высокого давления или сушки с распылением.

Капсулы (изготовленные, например, из желатина или ГПМЦ), блистеры и картриджи для применения в ингаляторе или инсуффляторе могут быть сформулированы так, чтобы содержать порошкообразную смесь соединения по изобретению, приемлемую порошковую основу, такую как лактоза или крахмал, и модификатор активности, такой как l-лейцин, маннит или стеарат магния. Лактоза может быть безводной или в форме моногидрата, предпочтительно последняя. Другие приемлемые эксципиенты включают декстран, глюкозу, мальтозу, сорбит, ксилит, фруктозу, сахарозу и трегалозу.

Приемлемая композиция в виде раствора для применения в аэрозольном распылителе, применяя электрогидродинамику для получения мелкодисперсного тумана, может содержать от 1 мкг до 20 мг соединения по изобретению на одно нажатие и объем нажатия может варьировать от 1 мкл до 100 мкл. Типичная композиция включает соединение по изобретению, пропиленгликоль, стерильную воду, этанол и хлорид натрия. Альтернативные растворители, которые могут применять вместо пропиленгликоля, включают глицерин и полиэтиленгликоль.

Подходящие ароматизаторы, такие как ментол и левоментол, или подсластители, такие как сахарин или сахарин натрия, могут быть добавлены к представленным композициям по изобретению, предназначенным для ингаляционного/интраназального введения.

Композиции для ингаляционного/интраназального введения могут быть сформулированы таким образом, что обеспечивают немедленное и/или модифицированное высвобождение, применяя, например, поли(DL-сополимер молочной и гликолевой кислот (PGLA). Модифицированное высвобождение композиций включает отсроченное, замедленное, перерывное направленное и программируемое высвобождение.

В случае сухих порошковых ингаляторов и аэрозолей, дозированная единица определяется с помощью клапана, выпускающего отмеренное количество. Единицы, в соответствии с изобретением, как правило, являются подготовленными для введения отмеренной дозы или «впрыска», что содержит желаемое количество соединения по изобретению. Общую суточную дозу могут вводить в виде разовой дозы или более обычно, в виде разделенных доз в течение дня.

Соединения, согласно изобретению, могут вводить ректально или вагинально, например, в форме суппозитория, пессария или клизмы. Масло-какао является

традиционной основой суппозиториев, но, в случае необходимости, могут применять разные альтернативы.

Композиции для ректального/вагинального введения могут быть сформулированы таким образом, что обеспечивают немедленное и/или модифицированное высвобождение.

5 Модифицированное высвобождение композиций включает отсроченное, замедленное, прерывистое, контролируемое, направленное и программируемое высвобождение.

Соединения, согласно изобретению, также могут вводить непосредственно в глаза или ухо, как правило, в форме капель микронизированной суспензии или раствора в изотоническом, рН-регулируемом, стерильном солевом растворе. Другие композиции, приемлемые для глазного и ушного введения включают мази, способные к биологическому разложению (например, способные к абсорбированию гелевые спонжи, коллаген) и неспособные к биологическому разложению (например, силикон) имплантаты, капсулы-имплантаты, линзы и аэрозольные или везикулярные системы, такие как нисомы или липосомы. Полимер, такой как перекрестно-сшитая полиакриловая кислота, поливиниловый спирт, гиалуроновая кислота, целлюлозный полимер, например, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза или метилцеллюлоза, или гетерополисахаридный полимер, например, геллановый камедь, могут быть введены в полимер. Такие композиции, кроме того, могут доставляться при помощи ионофореза.

Композиции для глазного/ушного введения могут быть сформулированы таким образом, что обеспечивают немедленное и/или модифицированное высвобождение. Модифицированное высвобождение композиций включает отсроченное, замедленное, прерывистое, контролируемое, направленное и программируемое высвобождение.

Другие технологии

Соединения, согласно изобретению, могут комбинироваться с растворимыми макромолекулярными частицами, такими как циклодекстрин и его приемлемые производные, или полимерами, содержащими полиэтиленгликоль, для того, чтобы улучшить их растворимость, скорость растворения, маскирование вкуса, биодоступность и/или стабильность для применения в любом из указанных выше способов введения.

Комплексы лекарственное средство - циклодекстрин, например, могут использоваться для различных дозированных форм и путей введения. Как комплексы включения, так и комплексы не включения, могут потенциально применяться. В качестве альтернативы непосредственному комплексообразованию с действующим веществом, циклодекстрин могут применять как вспомогательную добавку, то есть, как носитель, разбавитель или солюбилизатор. Наиболее широко применяемыми для данных целей

являются альфа-, бета- и гамма-циклодекстрины, примеры которых могут быть найдены в публикациях РСТ №№ WO 91/11172, WO 94/02518 и WO 98/55148, раскрытие которых включено в настоящий документ в качестве ссылки в полном объеме.

Количество активного вводимого соединения будет зависеть от субъекта, подлежащего лечению, тяжести расстройства или состояния, скорости введения, природы соединения и решения врача по назначению. Однако, эффективная доза, как правило, находится в диапазоне от приблизительно 0,001 до приблизительно 100 мг на кг массы тела в день, предпочтительно от приблизительно 0,01 до приблизительно 35 мг/кг/день, как одноразовую или разделенные дозы. Для человека весом 70 кг это составляло бы количество от приблизительно 0,07 до приблизительно 7000 мг/день, более типично от приблизительно 10 мг/день до приблизительно 1000 мг/день. Иногда, дозировка составляет приблизительно 10, 20, 30, 40, 50, 60, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 525, 550, 575, 600, 625, 650, 675, 700, 750, 800, 900 или 1000 мг/день. Иногда, дозировка составляет от приблизительно 10 мг/день до приблизительно 1000 мг/день, от приблизительно 10 мг/день до приблизительно 750 мг/день, от приблизительно 10 мг/день до приблизительно 600 мг/день, от приблизительно 10 мг/день до приблизительно 300 мг/день, от приблизительно 10 мг/день до приблизительно 150 мг/день, от приблизительно 20 мг/день до приблизительно 750 мг/день, от приблизительно 20 мг/день до приблизительно 600 мг/день, от приблизительно 20 мг/день до приблизительно 300 мг/день, от приблизительно 20 мг/день до приблизительно 150 мг/день, от приблизительно 50 мг/день до приблизительно 750 мг/день, от приблизительно 50 мг/день до приблизительно 600 мг/день, от приблизительно 50 мг/день до приблизительно 300 мг/день, от приблизительно 50 мг/день до приблизительно 150 мг/день, от приблизительно 75 мг/день до приблизительно 750 мг/день, от приблизительно 75 мг/день до приблизительно 600 мг/день, от приблизительно 75 мг/день до приблизительно 300 мг/день, или от приблизительно 75 мг/день до приблизительно 150 мг/день.

В некоторых случаях, уровни дозировки ниже нижней границы указанного выше диапазона могут быть более чем достаточными, тогда как, в других случаях могут применяться еще более высокие дозы, не вызывая никаких вредных побочных эффектов, где такие большие дозы обычно разделяют на несколько меньших доз для введения в течение дня.

Набор-из-частей

Поскольку может быть желательным вводить комбинацию активных соединений, например, с целью лечения конкретного заболевания или состояния, в пределах объема представленного изобретения находится то, что две или более фармацевтические композиции, по меньшей мере, одна из которых содержит соединение, в соответствии с 5 изобретением, объединены в форме набора, приемлемого для совместного ввода композиции. Таким образом, набор, согласно изобретению, включает две или более отдельных фармацевтических композиций, по меньшей мере, одна из которых содержит соединение, согласно изобретению, и означает указанную композицию для отдельного хранения, такую как контейнер, разделенный флакон или разделенный пакет из фольги. 10 Примером такого набора является известный блистер, используемый для упаковки таблеток и капсул и подобное.

Набор, согласно изобретению, особенно приемлем для введения различных лекарственных форм, например, перорального и парентерального, для введения отдельных композиций с разными интервалами дозировки, или для титрования отдельных 15 композиций относительно друг друга. С целью содействия соблюдению, набор обычно включает инструкции по введению и может быть снабжен так называемой памяткой.

Комбинированная терапия

Как используется в настоящем документе, термин «комбинированная терапия» относится к введению соединения, согласно изобретению, вместе с, по меньшей мере, 20 одним дополнительным фармацевтическим или лекарственным агентом (например, противораковым терапевтическим агентом), или последовательно или одновременно.

Как отмечается в настоящем документе, соединения, согласно изобретению, могут применяться в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими противораковыми агентами. Эффективность соединений, согласно 25 изобретению, в некоторых опухолях может быть усилена путем комбинации с другими одобренными или экспериментальными терапиями рака, например, облучением, хирургией, химиотерапевтическими агентами, целевыми терапиями, агентами, которые ингибируют другие сигнальные пути, которые являются дезрегулированными в опухоли, и другие иммунные усиливающие агенты, такие как антагонисты PD-1 или PD-L1, PD-1 и 30 прочие.

При применении комбинированной терапии один или несколько дополнительных противораковых терапевтических агентов могут вводиться последовательно или одновременно с соединением, согласно изобретению. В одном варианте осуществления дополнительный противораковый терапевтический агент вводят млекопитающему

(например, человеку) перед введением соединения, согласно изобретению. Во втором варианте осуществления дополнительный противораковый терапевтический агент вводится млекопитающему после введения соединения, согласно изобретению. Во втором варианте осуществления дополнительный противораковый терапевтический агент вводится млекопитающему (например, человеку) одновременно с введением соединения, согласно изобретению.

Изобретение также касается фармацевтической композиции для лечения ненормального клеточного роста у млекопитающего, включая человека, которая содержит определенное количество соединения, согласно изобретению, как описывается выше (включая гидраты, сольваты и полиморфы указанного соединения или его фармацевтически приемлемых солей), в комбинации с одним или несколькими (предпочтительно от одного до трех) противораковыми терапевтическими агентами.

Классы дополнительных химиотерапевтических средств, которые могут вводиться в комбинации с соединением, согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими: алкилирующие агенты, антиметаболиты, ингибиторы киназы, веретенные ядовитые растительные алкалоиды, цитотоксические/противоопухолевые антибиотики, ингибиторы топоизомеразы, фотосенсибилизаторы, антиэстрогены и селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (SERM), антипрогестероны, супрессоры рецепторов эстрогена (ERD), антагонисты эстрогеновых рецепторов, высвобождающие гормон агонисты лейтинизирующего гормона; агонист рецептора IL-2 (рекомбинантные цитокины или агонисты цитокиновых рецепторов); и антисенсовые олигонуклеотиды или производные олигонуклеотидов, которые ингибируют экспрессию генов, ассоциированных с ненормальной пролиферацией клеток или ростом опухолей.

Другие дополнительные химиотерапевтические средства включают не только таксаны или платиновые агенты, но также нацеленные на HER2 агенты, например, трастузумаб.

Во втором варианте осуществления, такие дополнительные противораковые терапевтические агенты включают соединения, полученные из следующих классов: ингибиторы митоза, алкилирующие агенты, антиметаболиты, противоопухолевые антибиотики, противоангиогенные агенты, ингибиторы топоизомеразы I и II, растительные алкалоиды, веретенные ядовитые растительные алкалоиды, ингибиторы KRAS; ингибиторы MCT4; ингибиторы MAT2a; ингибиторы alk/c-Met/ROS (включая кризотиниб или лорлатиниб); ингибиторы mTOR (включая темсиролимус или гедатолисиб); ингибиторы src/abl (включая бозутиниб); ингибиторы циклинзависимой

киназы (CDK) (включая палбоциклиб, PF-06873600); ингибиторы erb (включая дакомитиниб); ингибиторы PARP (включая талазопариб); ингибиторы SMO (включая гласдегиб); ингибиторы EGFR T790M; ингибиторы PRMT5; ингибиторы TGFβR1; ингибиторы фактора роста; ингибиторы клеточного цикла, модификаторы биологического
5 ответа; ингибиторы ферментов; и цитотоксические агенты.

В другом варианте осуществления, такие дополнительные противораковые терапевтические агенты включают соединения, производные противоангиогенезного агента, включая, например, ингибиторы рецептора тирозинкиназы / фактора эндотелиального васкулярного роста (VEGF) (VEGFR) (включая сунитиниб, акситиниб,
10 сорафениб и тивозаниб), TIE-2 ингибиторы, PDGFR ингибиторы, ингибиторы ангиопоэтина, ингибиторы PKCβ, ингибиторы COX-2 (циклооксигеназы II), интегрин (альфа-v/бета-3), ингибиторы MMP-2 (матрикс-металлопротеиназы 2), и ингибиторы MMP-9 (матрикс-металлопротеиназы 9). Преимущественные противоангиогенезные агенты включают сунитиниб (Sutent™), бевацизумаб (Avastin™), акситиниб (Inlyta™), SU 14813
15 (Pfizer), и AG 13958 (Pfizer). Дополнительные противоангиогенезные агенты включают ваталаниб (CGP 79787), пегаптаниб октанатрия (Macugen™), вандетаниб (Zactima™), PF-0337210 (Pfizer), SU 14843 (Pfizer), AZD 2171 (AstraZeneca), ранибизумаб (Lucentis™), Neovastat™ (AE 941), тетраиомолибдат (Coprexa™), AMG 706 (Amgen), VEGF Trap (AVE 0005), CEP 7055 (Sanofi-Aventis), XL 880 (Exelixis), телатиниб (BAY 57-9352), и CP-
20 868,596 (Pfizer). Другие дополнительные противоангиогенезные агенты включают энзастаурин (LY 317615), мидостаурин (CGP 41251), перифозин (KRX 0401), тепренон (Selbex™) и UCN 01 (Kyowa Hakko). Другие дополнительные противоангиогенезные агенты включают целекоксиб (Celebrex™), парекоксиб (Dynastat™), деракоксиб (SC 59046), люмиракоксиб (Preige™), вальдекоксиб (Vextra™), рофекоксиб (Vioxx™),
25 игуратимод (Careram™), IP 751 (Invedus), SC-58125 (Pharmacia) и эторикоксиб (Arcoxia™). Другие дополнительные противоангиогенезные агенты включают эксизулинд (Aptosyn™), сальсалат (Amigesic™), дифлунисал (Dolobid™), ибупрофен (Motrin™), кетопрофен (Orudis™), набуметон (Relafen™), пироксикам (Feldene™), напроксен (Aleve™, Naprosyn™), диклофенак (Voltaren™), индометацин (Indocin™), сулиндак (Clinoril™),
30 толметин (Tolectin™), этодолак (Lodine™), кеторолак (Toradol™) и оксапрозин (Daypro™). Другие дополнительные противоангиогенезные агенты включают АВТ 510 (Abbott), апратастат (ТМІ 005), AZD 8955 (AstraZeneca), инциклинид (Metastat™) и РСК 3145 (Procyon). Другие дополнительные противоангиогенезные агенты включают ацитретин (Neotigason™), плитидепсин (aplidine™), циленгид (EMD 121974), комбретастатин А4

(CA4P), фенретинид (4 HPR), галофугинон (Tempostatin™), Panzemest™ (2-метоксиэстрадиол), PF-03446962 (Pfizer), ребимагат (BMS 275291), катумаксаб (Removab™), леналидомид (Revlimid™), скваламин (EVIZON™), талидомид (Thalomid™), Ukrain™ (NSC 631570), Vitaxin™ (MEDI 522) и золедроновую кислоту (Zometa™).

5 В другом варианте осуществления, такие дополнительные противораковые терапевтические агенты включают соединения производные гормональных агентов и антагонистов. Примеры включают такие, в которых антигормональные агенты действуют, регулируя или подавляя действие гормонов на опухоли, такие как антиэстрогены и селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (SERM), и селективные биодеструкторы эстрогеновых рецепторов (SERD), включая тамоксифен, ралоксифен, 10 дролоксифен, 4-гидрокситамоксифен, триоксифен, кеоксифен, LY117018, онапристон, торемифен (Фарестон) и фулвестрант. Примеры также включают ингибиторы ароматазы, которые угнетают фермент ароматазу, регулирующий продуцирование эстрогена в надпочечниках, и включают соединения, такие как 4(5)-имидазол, аминоклутетимид, 15 мегестрола ацетат, экземестан, форместан, фадрозол, ворозол, летрозол, и антиандрогены, такие как флутамид, нилутамид, бикалутамид, лейпролид, флуридил, апалутамид, энзалутамид, циметидин и гозерелин.

В другом варианте осуществления, такие дополнительные противораковые терапевтические агенты включают соединения производные ингибиторов передачи 20 сигнала, таких как ингибиторы протеинтирозинкиназ и/или серин/треонинкиназ: ингибитор передачи сигнала (например, ингибирование средств, при помощи которых регуляторные молекулы, управляющие фундаментальными процессами клеточного роста, дифференцировку и выживание, передаются в пределах клетки). Ингибиторы передачи сигнала включают малые молекулы, антитела и антисмысловые молекулы. Ингибиторы 25 передачи сигнала включают, например, ингибиторы киназы (например, ингибиторы тирозинкиназы или ингибиторы серин/треонинкиназы) и ингибиторы клеточного цикла. Более конкретно, ингибиторы передачи сигнала включают, например, ингибиторы фарнезил-протеинтрансферазы, ингибитор EGF, ErbB-1 (EGFR), ErbB-2, pan erb, ингибиторы IGF1R, MEK (включая биниметиниб (Mektovi™)), ингибиторы c-Kit, 30 ингибиторы FLT-3, ингибиторы K-Ras, ингибиторы PI3-киназы, ингибиторы JAK, ингибиторы STAT, ингибиторы киназы Raf, BRAF (включая энкорафениб (Braftovi™)), ингибиторы Akt, ингибитор mTOR, ингибиторы киназы P70S6, ингибиторы пути WNT и многоцелевые ингибиторы киназы.

В другом варианте осуществления, такие дополнительные противораковые терапевтические агенты включают доцетаксел, паклитаксел, паклитаксел-протеин-связанные частицы, цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин, капецитабин, гемцитабин или винорельбин.

5 В другом варианте осуществления, такие дополнительные противораковые терапевтические агенты включают соединения производные эпигенетического модулятора, при этом примеры включают ингибитор EZH2 (включая PF-06821497), SMARCA4, PBRM1, ARID1A, ARID2, ARID1B, DNMT3A, TET2, MLL1/2/3, NSD1/2, SETD2, BRD4, DOT1L, HKMTsanti, PRMT1-9, LSD1, UTX, IDH1/2 или BCL6.

10 В другом варианте осуществления, такие дополнительные противораковые терапевтические агенты включают соединения, которые представляют собой иммуноонкологические агенты, включая иммуномодулирующие агенты.

В другом варианте осуществления рассматриваются комбинации с рецепторами распознавания структур (PRR). PRR представляет собой рецепторы, экспрессируемые
15 клетками иммунной системы и распознающие разнообразные молекулы, связанные с патогенами и/или повреждением или гибелью клеток. PRR участвуют как во врожденном иммунном ответе, так и в адаптивном иммунном ответе. Агонисты PRR могут использоваться для стимулирования иммунного ответа у субъекта. Существует несколько классов молекул PRR, включая Toll-подобные рецепторы (TLR), RIG-I-подобные
20 рецепторы (RLR), нуклеотидсвязывающий олигомеризационный домен (NOD)-подобные рецепторы, (NLR), рецепторы лектина С-типа (CLR), и стимулятор протеина генов интерферона (STING).

Протеин STING работает как датчик цитозольного ДНК, так и адаптерный протеин в передаче сигналов интерферона 1 типа. Термины «STING» и «стимулятор генов
25 интерферона» относятся к любой форме протеина STING, а также к вариантам, изоформам и гомологам видов, сохраняющим, по меньшей мере, часть активности STING. Если не указывается иное, например, в конкретных ссылках на STING человека, STING включает все виды млекопитающих естественной последовательности STING, например, STING человека, обезьяны и мыши, также известный как - TMEM173.

30 «Агонист STING», как используется в настоящем документе, означает любую молекулу, которая после связывания со STING, (1) стимулирует или активирует STING, (2) усиливает, увеличивает, способствует, индуцирует или продлевает активность, функцию или наличие STING, или (3) усиливает, увеличивает, способствует или индуцирует экспрессию STING. Агонисты STING, полезные в любом из способов лечения,

лекарственных средств и применений, согласно настоящему изобретению, включают, например, лиганды нуклеиновой кислоты, связывающие STING.

Примеры агонистов STING, которые являются полезными в способах лечения, лекарственных средствах и применениях, согласно настоящему изобретению, включают
5 различные иммуностимулирующие нуклеиновые кислоты, такие как синтетическая двуцепная ДНК, циклический ди-GMP, циклический-GMP-AMP (сGAMP), синтетические циклические динуклеотиды (CDN), например, МК-1454 и ADU-S100 (MIW815), и малые молекулы, такие как WO2019027858, WO20180093964, WO2017175156, WO2017175147.

Терапевтические антитела могут иметь специфичность в отношении различных
10 антигенов. Например, терапевтические антитела могут быть направлены на ассоциированный с опухолью антиген, так что связывание антитела с антигеном способствует гибели клетки, экспрессирующей антиген. В другом примере терапевтические антитела могут быть направлены на антиген на иммунной клетке, так, что связывание антитела предотвращает снижение активности клетки, экспрессирующей
15 антиген (и тем самым способствует активности клетки, экспрессирующей антиген). В некоторых ситуациях терапевтическое антитело может функционировать с помощью нескольких различных механизмов (например, оно может как: i) способствовать гибели экспрессирующей антиген клетки, так и ii) предотвращать антиген, который приводит к снижению регуляции активности иммунных клеток при контактировании с клеткой,
20 экспрессирующей антиген).

Во втором варианте осуществления, такие дополнительные противораковые терапевтические агенты включают антитела, которые будут блокировать или ингибировать мишень: CTLA-4 (включая ипилимумаб или тремелиумаб), PD-1 или PD-L1 (включая атезолизумаб, авелумаб, цемиклимаб, дурвалумаб, ниволумаб или
25 пембролизумаб), LAG-3, TIM-3 или TIGIT.

В другом варианте осуществления, такие дополнительные противораковые терапевтические агенты включают антитела, которые представляют собой агонисты 4-1BB, OX40, GITR, ICOS или CD40.

В другом варианте осуществления, противораковая терапия может представлять
30 собой CAR-T-клеточную терапию.

Примеры терапевтического антитела включают: анти-OX40 антитело, анти-4-1BB антитело, анти-HER2 антитело (включая конъюгат анти-HER2 антитело-лекарственное средство (ADC)), биспецифический анти-CD47 / анти-PD-L1 антитело и биспецифическое анти-P-кадгерин/анти-CD3 антитело. Примеры цитотоксических агентов, которые могут

быть включены в ADC, включают антрациклин, ауристин, доластатин, комбретастантин, дуокармицин, димер пирролобензодиазепина, димер индолино-бензодиазепина, энедин, гелтандамицин, майтансин, майтансин, пурамицин, таксан, алкалоид василька, камптотецин, тубулизин, гемиастерлин, сплицеостатин, пладиенолиды и их стереоизомеры, изостеры, аналоги или производные. Иллюстративные иммуномодулирующие агенты, которые могут быть включены в ADC, включают ганцикловир, этанерцепт, такролимус, сиролimus, воклоспорин, циклоспорин, рапамицин, циклофосфамид, азатиоприн, микофенолгат мофетил, метотрекстрат, глюкокортикоид и его аналоги, цитокины, факторы роста стволовых клеток, лимфотоксины, факторы некроза опухоли (TNF), гематопоэтические факторы, интерлейкины (например, интерлейкин-1 (IL-1), IL-2, IL-3, IL-6, IL-10, IL-12, IL-15, IL-18, и IL-21), колониестимулирующие факторы (например, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF) и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF)), интерфероны (например, интерфероны-альфа., -бета. и -гама), фактор роста стволовых клеток, обозначенный как «S 1 фактор», эритропоэтин и тромбопоэтин, или их комбинация.

Дополнительные примеры терапевтических антител могут включать следующие антигены, при этом иллюстративные антитела, направленные на антиген, также являются включенными ниже (скобках/круглых скобках после антигена). Ниже приведенные антигены могут также называться в настоящем документе «антигенами-мишенями» или подобным. Антигены-мишени для терапевтических антител в данном документе включают, например: 4-1BB (например, утомилумаб); 5T4; A33; альфа-фолатный рецептор 1 (например, мирветуксимаб соравтанзин); Alk-1; BCMA [например, смотрите US9969809]; BTN1A1 (например, смотрите WO2018222689); CA-125 (например, абаговомаб); карбоангидразу IX; CCR2; CCR4 (например, могамулизумаб); CCR5 (например, леронлимаб); CCR8; CD3 [например, блинатумомаб (CD3/CD19 биспецифический), CD3/P-кадгерин биспецифический, CD3/BCMA биспецифический], CD19 (например, блинатумомаб, MOR208); CD20 (например, ибритумомаб тиуксетан, обинутузумаб, офатумумаб, ритуксимаб, ублитуксимаб); CD22 (инотузумаб озогамидин, моксетумомаб пасудотокс); CD25; CD28; CD30 (например, брентуксимаб ведотин); CD33 (например, гемтузумаб озогамидин); CD38 (например, даратумумаб, изатуксимаб), CD40; CD-40L; CD44v6; CD47 (например, Hu5F9-G4, CC-90002, SRF231, B6H12); CD52 (например, алемтузумаб); CD56; CD63; CD79 (например, полатузумаб ведотин); CD80; CD123; CD276 / B7-H3 (например, омбуртамаб); CDH17; CEA; ClhCG; CTLA-4 (например,

ипилимумаб, тремелимумаб), CXCR4; десмоглеин 4; DLL3 (например, ровалпитузумаб тезилин); DLL4; Е-кадгерин; EDA; САБР; EFNA4; EGFR (например, цетуксимаб, депатуксизумаб мафодотин, нецитумумаб, панитумумаб); EGFRvIII; эндосиалин; ЕpCAM (например, опортузумаб монатокс); FAP; фетальный ацетилхолиновый рецептор; FLT3 (например, смотрите WO2018/220584); GD2 (например, динутуксимаб, 3F8); GD3; GITR; GloboH; GM1; GM2; HER2/neu [например, маргетуксимаб, пертузумаб, трастузумаб; адотрастузумаб эмтанзин, трастузумаб дуокармазин, [смотрите US8828401]; HER3; HER4; ICOS; IL-10; ITG-AvB6; LAG-3 (например, релатлимаб); Lewis-Y; LG; Ly-6; M-CSF [смотрите US7326414]; MCSP; мезотелин; MUC1; MUC2; MUC3; MUC4; MUC5AC; MUC5B; MUC7; MUC16; Notch1; Notch3; Nectin-4 (например, энфортумаб ведотин); OX40 [смотрите US7960515]; Р-кадгерин [смотрите WO2016/001810]; PCDHB2; PDGFRA (например, оларатумаб); антиген плазматических клеток; PolySA; PSCA; PSMA; PTK7 [смотрите US9409995]; Ror1; SAS; SCRx6; SLAMF7 (например, элотузумаб); SHH; SIRPa (например, ED9, Effi-DEM); STEAP; TGF-бета; TIGIT; TIM-3; TMPRSS3; предшественник TNF-альфа; TROP-2 (например, сацитузумаб говитекан); TSPAN8; VEGF (например, бевацизумаб, бролуцизумаб); VEGFR1 (например, ранибизумаб); VEGFR2 (например, рамуцизумаб, ранибизумаб); Wue-1.

Примерные агенты визуализации, которые могут быть включены в ADC, включают флуоресцеин, родамин, люминофоры лантанидов и их производные, или радиоизотоп, связанный с хелатором. Примеры флуорофоров включают, но не ограничиваются ими, изотиоцианат флуоресцеина (FITC) (например, 5-FITC), флуоресцеина амидит (FAM) (например, 5-FAM), эозин, карбоксифлуоресцеин, эритрозин, Alexa Fluor® (например, Alexa 350, 405, 430, 488, 500, 514, 532, 546, 555, 568, 594, 610, 633, 647, 660, 680, 700 или 750), карбокситетраметилродамин (TAMRA) (например, 5,-TAMRA), тетраметилродамин (TMR) и сульфородамин (SR) (например, SR101). Примеры хелаторов включают, но не ограничиваются ими, 1,4,7,10-тетраазациклододекан-N,N',N',N''-тетрауксусную кислоту (DOTA), 1,4,7-триазациклононан-1,4,7-триуксусную кислоту (NOTA), 1,4,7-триазациклононан, 1-глутаровую кислоту-4,7-уксусную кислоту (дефероксамин), диэтилентриаминпентауксусную кислоту (DTPA) и 1,2-бис(о-аминофенокси)этан-N,N,N',N''-тетрауксусную кислоту (BAPTA).

Иллюстративные терапевтические протеины, которые могут быть включены в ADC, включают токсин, гормон, фермент и фактор роста.

Примеры биосовместимых полимеров, которые могут быть включены в ADC, включают водорастворимые полимеры, такие как полиэтиленгликоль (ПЭГ) или его

производные, и биосовместимые полимеры, содержащие цвиттер-ион (например, полимер, содержащий фосфорилхолин).

Иллюстративные биосовместимые полимеры, которые могут быть включены в ADC, включают антисенновые олигонуклеотиды.

5 Изобретение также относится к применению лучевой терапии в комбинации с любым противораковым терапевтическим агентом, который вводится в настоящем документе. Более конкретно, соединения, согласно изобретению, могут вводиться в комбинации с дополнительными терапиями, такими как лучевая терапия и/или химиотерапия.

10 Химические синтезы

Следующие схемы и письменные описания предоставляют общие детали получения соединений согласно изобретению.

Соединения по изобретению могут быть получены по любому способу, известному в данной области техники, для получения соединений аналогичной структуры. В частности, соединения согласно изобретению могут быть получены с использованием 15 процедур, описанных со ссылкой на нижеприведенные схемы, или с использованием конкретных способов, описанных в Примерах, или с использованием подобных способов.

Квалифицированный специалист в данной области техники поймет, что экспериментальные условия, изложенные на нижеприведенных схемах, иллюстрируют 20 соответствующие условия для осуществления показанных преобразований, и что может быть необходимым или желательным изменять точные условия, используемые для получения соединений формулы (I), и соединения, подпадающие под формулу (I), например, соединения формул (I), (Ia) или (Ib) и прочие.

Кроме того, квалифицированный специалист поймет, что на любой стадии синтеза 25 соединений изобретения может быть необходимой или желательной защита одной или нескольких чувствительных групп для предотвращения нежелательных побочных реакций. В частности, может быть необходимым или предпочтительным защитить амино- или спиртовые группы. Защитные группы (PG), используемые для получения соединений по изобретению, могут использоваться по общепринятому способу. Смотрите, например, 30 те, которые описаны в 'Greene's Protective Groups in Organic Synthesis' Theodora W Greene и Peter G M Wuts, third edition, (John Wiley и Sons, 1999), в частности, разделы 7 ("Protection for the Amino Group") и 2 ("Protection for the Гидроксил Group, Including 1,2- и 1,3-Diols"), включены в данный документ в виде ссылки, которые также описывают способы удаления таких групп.

Все производные формулы (I) могут быть получены с использованием процедур, описанных в общих способах, представленных ниже или посредством их обычных модификаций. Настоящее изобретение также охватывает любой один или несколько из данных процессов для получения производных формулы (I), в дополнение к любым новым промежуточным соединениям, используемым в нем. Квалифицированный специалист в данной области техники поймет, что последующие реакции могут быть нагреты термически или под действием микроволнового излучения или в условиях химического потока.

Далее будет понятно, что может быть необходимым или желательным проводить преобразование в порядке, отличном от описанного на схемах, или модифицировать одно или несколько преобразований, чтобы получить желаемое соединение по изобретению.

Согласно первому способу соединения формулы (I) могут быть получены из соединений промежуточного продукта (i), как проиллюстрировано на **схеме 1**.

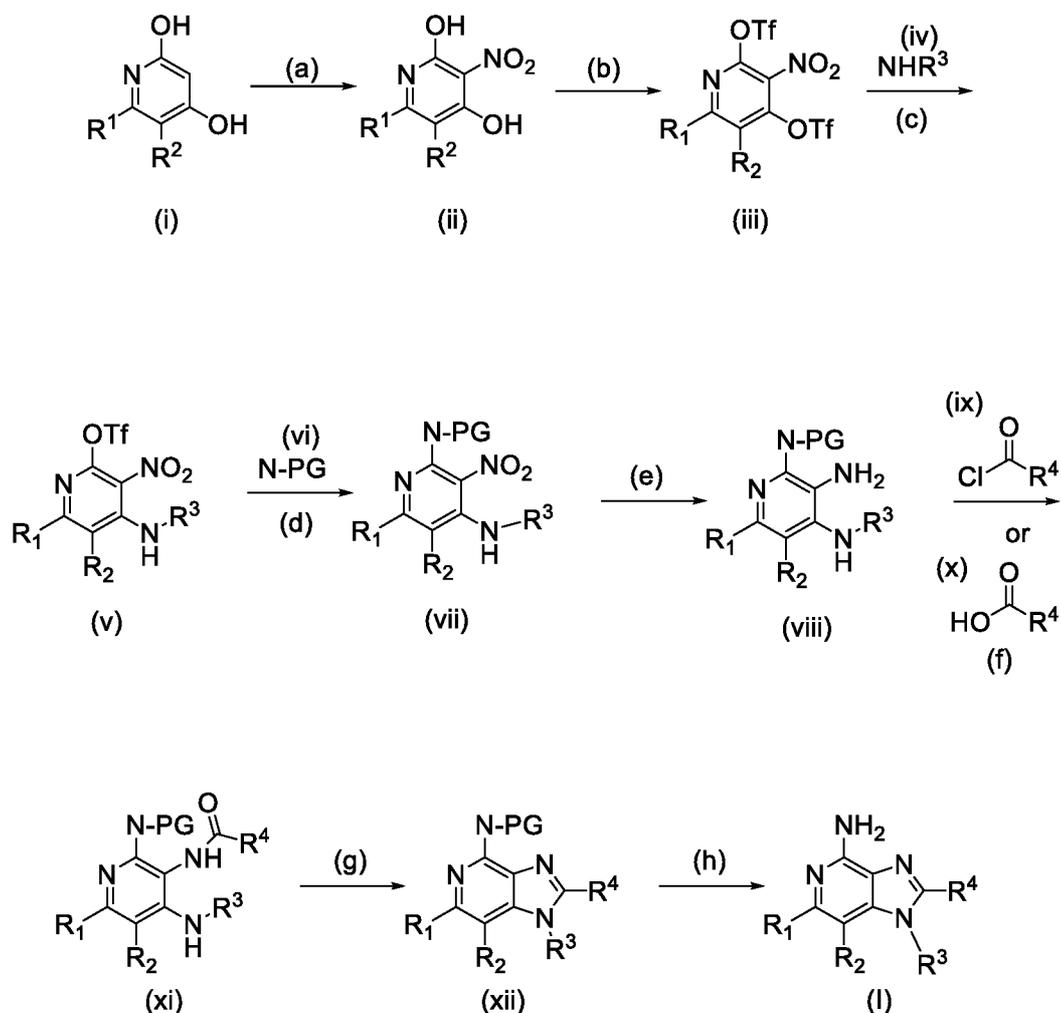


Схема 1

Возможные PG включают 4-метоксибензил, N,N-бис-(4-метоксибензил), трет-октил или другую подходящую аминную защитную группу; N,N-бис-(4-метоксибензил) чаще всего используется для соединений формулы (I).

5 Промежуточные соединения (i), (iv), (vi), (ix), (x) являются коммерчески доступными или могут быть синтезированы специалистами в данной области в соответствии с литературой или получениями, описаниях в настоящем документе. Для схем, которые обсуждаются в настоящем документе, когда соединения формулы (I) имеют хиральные центры, соответствующие энантиомеры могут быть разделены с использованием хирального разделения рацемата, если это необходимо. Кроме того, когда
10 R³ содержит защитную группу, такую как кеталь или силил, при необходимости могут использоваться соответствующие условия для снятия защиты, такие как метансульфоновая кислота в дихлорметане/метаноле/воде.

Промежуточное соединение (ii) может быть получено из промежуточного соединения (i) в соответствии со стадией (a), реакции нитрования. Типичные способы
15 используют применение соответствующего нитрующего агента и соответствующего органического или неорганического растворителя. Предпочтительные условия включают применение азотной кислоты в серной кислоте 10°C.

Промежуточное соединение (iii) может быть получено из промежуточного соединения (ii) в соответствии со стадией (b), реакции образования трифлата. Типичные
20 способы используют применение трифторметансульфонового ангидрида с приемлемым органическим или неорганическим основанием в соответствующем органическом растворителе при пониженных температурах. Предпочтительные условия включают применение триэтиламина в дихлорэтаноле при 0°C.

Промежуточное соединение (v) может быть получено из промежуточного соединения (iii) в соответствии со стадией (c), реакции нуклеофильного ароматического
25 замещения с промежуточным соединением (iv). Типичные способы используют применение приемлемого органического или неорганического основания в соответствующем органическом растворителе при к.т. или повышенных температурах или термически, под действием микроволнового излучения, или условий химического потока.
30 Предпочтительные условия включают применение триэтиламина в дихлорэтаноле.

Промежуточное соединение (vii) может быть получено из промежуточного соединения (v) в соответствии со стадией (d), реакции нуклеофильного ароматического замещения с промежуточным соединением (vi). Типичные способы используют применение приемлемого органического или неорганического основания в

соответствующем органическом растворителе при к.т. или повышенных температурах или термически, под действием микроволнового излучения, или условий химического потока. Например, применение бис(4-метоксибензил)амин с триэтиламин в дихлорэтано при 50°C, нагретом термически, или применение трет-октиламин с триэтиламин в толуоле при 75°C.

Промежуточное соединение (viii) может быть получено из промежуточного соединения (vii) в соответствии со стадией (e), стадией восстановления нитро-группы. Типичные способы используют условия гидрогенизации с соответствующим источником водорода и приемлемым катализатором гидрогенизации в соответствующем органическом растворителе при к.т. или при повышенных температурах, нагретом термически, под действием микроволнового излучения, или условиях химического потока или применении соответствующего металла и приемлемого водорода или донора протонов в соответствующем органическом растворителе. Предпочтительные условия включают применение цинковой пыли и аммония формиата в метаноле.

Промежуточное соединение (xi) может быть получено из промежуточного соединения (viii) в соответствии со стадией (f), стадией образования амидной связи с промежуточным соединением (ix) или (x). Типичные способы используют применение промежуточного соединения (ix) с приемлемым органическим или неорганическим основанием в соответствующем органическом растворителе, или применение промежуточного соединения (x) с соответствующим реагентом амидного соединения и приемлемым органическим или неорганическим основанием в соответствующем органическом растворителе. Типичны условия применения триэтиламина и дихлорметана, когда используется промежуточное соединение (ix). Типичные условия применения: 50 масс. % раствора ангидрида пропилфосфоновой кислоты в этилацетате, триэтиламин и этилацетате, когда используется промежуточное соединение (x).

Промежуточное соединение (xii) может быть получено из промежуточного соединения (xi) в соответствии со стадией (g), образование имидазольного кольца. Типичные способы используют основные условия, применяя приемлемую органическую или неорганическую основу при повышенных температурах, либо термически, либо под действием микроволнового излучения, либо в условиях химического потока; альтернативно, применяя кислотные условия с приемлемой органической или неорганической кислотой при повышенных температурах, или термически, или под действием микроволнового излучения, или условий химического потока. Альтернативно используют соответствующий дегидратирующий агент в соответствующем органическом

растворителе при повышенных температурах, либо термически, либо под действием микроволнового излучения, либо в условиях химического потока. Предпочтительные условия включают применение гидроксида натрия в этаноле при 80°C, нагретом термически, или трифенилфосфина и триэтиламина в тетрахлориде углерода при 80°C, нагретом термически.

Соединения формулы (I) могут быть получены из промежуточного соединения (xii) в соответствии со стадией (h), удаление PG и тех, которые содержатся в R3, если присутствуют, например, силил или кеталь. Типичные способы удаления защитной группы включают применение приемлемой органической или неорганической кислоты в соответствующем органическом растворителе при к.т., либо при повышенных температурах, либо термически, либо под действием микроволнового излучения, либо в условиях химического потока. Предпочтительные условия включают применение метансульфоновой кислоты в дихлорметане при 45°C, термически нагретом, с последующим добавлением метанола и воды.

Альтернативно, соединения формулы (I) могут быть получены из промежуточного соединения (iii), как проиллюстрировано на Схеме 2.

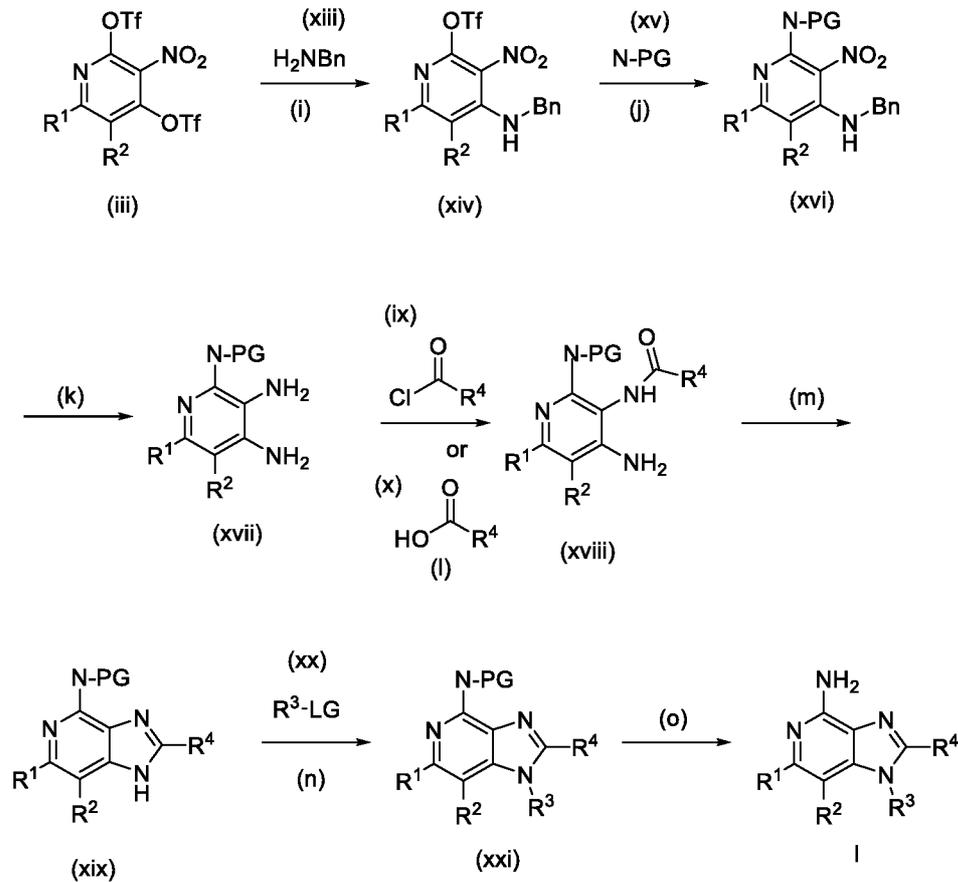


Схема 2

Возможные amino PG включают 4-метоксибензил, N,N-бис(4-метоксибензил), трет-октил, при этом наиболее часто в примерах используется трет-октил.

Отщепляющаяся группа (LG) представляет собой функциональную группу, чтобы помочь с конкретной реакцией, и включает OH, Cl, Br, I, OMs, OTs и OTf, при этом наиболее часто в примерах используется OH.

Промежуточные соединения (ix), (x), (xiii), (xv) являются коммерчески доступными или могут быть синтезированы квалифицированными специалистами в данной области в соответствии с литературой или получениями, описанными в настоящем документе.

Промежуточное соединение (xiv) может быть получено из промежуточного соединения (iii) в соответствии со стадией (i), реакции нуклеофильного ароматического замещения с промежуточным соединением (xiii). Типичные способы используют применение приемлемого органического или неорганического основания в соответствующем органическом растворителе при к.т., или повышенных температурах, или термически, под действием микроволнового излучения, или в условиях химического потока. Предпочтительные условия включают применение триэтиламина в дихлорэтаноле.

Промежуточное соединение (xvi) может быть получено из промежуточного соединения (xiv) в соответствии со стадией (j), реакции нуклеофильного ароматического замещения с промежуточным соединением (xv). Типичные способы используют применение приемлемого органического или неорганического основания в соответствующем органическом растворителе при к.т., или повышенных температурах, или термически, под действием микроволнового излучения, или в условиях химического потока. Предпочтительные условия включают применение бис(4-метоксибензил)амин с триэтиламином в дихлорэтаноле при 50°C, термически нагретом, или применение трет-октиламина с триэтиламином в толуоле при 75°C.

Промежуточное соединение (xvii) может быть получено из промежуточного соединения (xvi) в соответствии со стадией (k), tandemного восстановления нитро-группы и стадии дебензилирования. Типичные способы используют условия гидрогенизации с соответствующим источником водорода и приемлемым катализатором гидрогенизации в соответствующем органическом растворителе при к.т., либо при повышенных температурах, нагретом термически, под действием микроволнового излучения, либо в условиях химического потока. Предпочтительные условия включают применение аммония формиата и 30% палладия на угле в этаноле при 55°C.

Промежуточное соединение (xviii) может быть получено из промежуточного соединения (xvii) в соответствии со стадией (l), стадии образования амидной связи с

промежуточным соединением (ix) или (x). Типичные способы используют применение промежуточного соединения (ix) с приемлемым органическим или неорганическим основанием в соответствующем органическом растворителе, или применение промежуточного соединения (x) с соответствующим реагентом амидного соединения и с приемлемым органическим или неорганическим основанием в соответствующем органическом растворителе. Предпочтительные условия включают применение промежуточного соединения (ix) с триэтиламином и дихлорметаном 0°C.

Промежуточное соединение (xix) может быть получено из промежуточного соединения (xviii) в соответствии со стадией (m), образование имидазольного кольца.

10 Типичные способы используют основные условия, применяя приемлемую органическую или неорганическую основу при повышенных температурах или термически, под действием микроволнового излучения или условий химического потока; применяя кислотные условия с приемлемой органической или неорганической кислотой при повышенных температурах, или термически, под действием микроволнового излучения, или в условиях химического потока, или с подходящим дегидратирующим агентом в соответствующем органическом растворителе при повышенных температурах или термически, под действием микроволнового излучения, или условий потока.

15 Предпочтительные условия включают применение гидроксида натрия в этаноле при 75°C, нагретом термически.

20 Промежуточное соединение (xxi) может быть получено из промежуточного соединения (xix) в соответствии со стадией (n), реакции нуклеофильного замещения или реакции мицуноба с промежуточным соединением (xx). Типичные способы включают применение приемлемого органического или неорганического основания в соответствующем органическом растворителе при к.т., или повышенных температурах, или термически, под действием микроволнового излучения, или в условиях химического потока. Альтернативно, когда LG представляет собой гидроксильную группу, используют обработку приемлемым фосфином и соответствующим азодикарбоксилатом (или комбинацией обоих в одном реагенте) в соответствующем органическом растворителе при к.т., или повышенных температурах, или термически, под действием микроволнового излучения, или в условиях химического потока.

25 Предпочтительные условия, когда LG представляет собой гидроксильную группу, включает применение цианометилтрибутилфосфорана в толуоле при 90°C или 100°C, нагретом термически.

30

Соединения формулы (I) могут быть получены из промежуточного соединения (xxi) в соответствии со стадией (o), удаление PG и любой PG, которая содержится в R³, если

присутствует, например, кеталь или силан. Типичные способы включают приемлемую органическую или неорганическую кислоту в соответствующем органическом растворителе при к.т., или при повышенных температурах, или термически, под действием микроволнового излучения или условий химического потока.

- 5 Предпочтительные условия включают применение метансульфоновой кислоты в гексафторизопропанол или трифторуксусной кислоты в дихлорметане с последующим добавлением метанола.

При выполнении синтеза соединений по изобретению специалист в данной области техники будет отслеживать реакции с использованием общепринятых способов, включающих тонкослойную хроматографию (ТСХ), жидкостную хроматографию/масс-
10 спектроскопию (ЖХ-МС) и ядерный магнитный резонанс (ЯМР).

Специалист в данной области техники также поймет, что соединения, согласно изобретению, могут быть получены в виде смесей диастереомеров или геометрических изомеров (например, цис- и транс-замещение в циклоалкановом кольце). Данные изомеры
15 могут быть разделены стандартными хроматографическими методами, такими как нормальнофазовая хроматография на силикагеле, препаративная хроматография высокого давления с обратной фазой или сверхкритическая жидкостная хроматография. Специалист в данной области техники также поймет, что некоторые соединения согласно изобретению хиральны и, таким образом, могут быть получены в виде рацемических или
20 скалемических смесей энантиомеров. Некоторые способы доступны и хорошо известны квалифицированному специалисту в данной области техники для разделения энантиомеров.

ПРИМЕРЫ

Если не указано иное, реакции проводили в атмосфере азота. Хроматографию на
25 силикагеле проводили с использованием силикагеля 250-400 меш с использованием азота под давлением (~10-15 фунтов на квадратный дюйм) для пропускания растворителя через колонку («флэш-хроматография»). Там, где указывается, растворы и реакционные смеси концентрировали на роторном испарителе в вакууме.

Спектры ^1H и ^{19}F ядерного магнитного резонанса (ЯМР) во всех случаях
30 соответствовали предложенным структурам. Характерные химические сдвиги (δ) приводятся в частях на миллион слабого поля от тетраметилсилана (для ^1H -ЯМР) с использованием общепринятых сокращений для обозначения основных пиков: например, с, синглет; д, дублет; т, триплет; кв, квартет; м, мультиплет; ш, широкий. Последующие сокращения используются для общих растворителей: CDCl_3 , дейтерохлороформ; d_6 -

ДМСО, дейтеродиметилсульфоксид; и CD_3OD , дейтерометанол. При необходимости, таутомеры могут быть записаны в данных ЯМР; и некоторые обменные протоны могут быть невидимыми.

5 Масс-спектры, МС (m/z), были записаны с использованием или ионизации электрораспыления (ЭСИ) или химической ионизации при атмосферном давлении (APCI). В соответствующих случаях и, если не указывается иное, представленные данные m/z касаются изотопов ^{19}F , ^{35}Cl , ^{79}Br и ^{127}I .

Номенклатура используется так, как описывается в IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry), которая генерируется в Perkin Elmers Chemdraw 18.0.

10 В неограничивающих Примерах и Получениях, приводимых в настоящем документе, применяются следующие сокращения:

AcOH представляет собой уксусную кислоту;

водн. представляет собой водный;

Bn представляет собой бензил;

15 ш представляет собой широкий;

tBu представляет собой трет-бутил;

$^{\circ}C$ представляет собой градусы по Цельсию;

CO_2 представляет собой диоксид углерода;

CMBP представляет собой цианометилтрибутилфосфоран;

20 Cs_2CO_3 представляет собой цезия карбонат;

ДХЕ представляет собой дихлоретан;

ДХМ представляет собой дихлорметан; метиленхлорид;

DIPEA/DIEA представляет собой N-этилдиизопропиламин, N,N-диизопропилетиламин;

25 DMA представляет собой диметилацетамид;

DMF представляет собой N,N-диметилформамид;

ДМСО представляет собой диметилсульфоксид;

э.и. представляет собой энантиомерный избыток;

EtOAc представляет собой этилацетат;

30 EtOH представляет собой этанол;

Et_3N представляет собой триэтиламин;

г представляет собой грамм;

HSO_2NH_4 представляет собой аммония формиат;

HCl представляет собой гидрохлоридную кислоту;

- HFIP представляет собой 1,1,1,3,3,3-гексафторизопропанол;
- HNO₃ представляет собой азотную кислоту;
- ВЭЖХ представляет собой жидкостную хроматографию высокого давления;
- H₂O представляет собой воду;
- 5 H₂SO₄ представляет собой серную кислоту;
- Час. или час представляет собой час;
- IPA/iPrOH представляет собой изопропанол;
- л представляет собой литр;
- PX-МС представляет собой жидкостная хроматография-масс-спектрометрия;
- 10 LiAlH₄ представляет собой лития алюмогидрид;
- LiOH представляет собой лития гидроксид;
- М представляет собой молярный;
- MeCN представляет собой ацетонитрил;
- MeI представляет собой метилйодид;
- 15 MeOH представляет собой метанол;
- мг представляет собой миллиграмм;
- MgSO₄ представляет собой магния сульфат;
- МГц представляет собой мега Герц;
- мин. представляет собой минуты;
- 20 мл представляет собой миллилитр;
- ммоль представляет собой миллимоль;
- моль представляет собой моль;
- МС m/z представляет собой пик в масс-спектре;
- MsOH представляет собой метансульфоновую кислоту;
- 25 NaN представляет собой натрия гидрид;
- NaHCO₃ представляет собой натрия гидрокарбонат;
- NaOH представляет собой натрия гидроксид;
- Na₂SO₄ представляет собой натрия сульфат;
- NH₃ представляет собой аммиак;
- 30 NH₄OH представляет собой аммония гидроксид;
- NH(PMB)₂ представляет собой бис(4-метоксибензил)амин;
- ЯМР представляет собой ядерный магнитный резонанс;
- Pd/C представляет собой палладия на угле;
- pH представляет собой водородную силу;

- м.д. представляет собой миллионная доля;
фунтов / кв. дюйм представляет собой фунтов на квадратный дюйм;
Rt представляет собой время содержания;
к.т. представляет собой комнатную температуру;
- 5 TBDMS представляет собой трет-бутилдиметилсилил;
TBSCl представляет собой трет-бутилиметилсилилхлорид;
TBME/MTBE представляет собой трет-бутилметиловый простой эфир;
TEA представляет собой триэтиламин;
Tf₂O представляет собой трифторметансульфоновый ангидрид;
- 10 TFO представляет собой трифторуксусную кислоту;
TFOA представляет собой трифторуксусный ангидрид;
TGF представляет собой тетрагидрофуран;
ТСХ представляет собой тонкослойную хроматографию;
TsOH представляет собой п-толуолсульфоновую кислоту;
- 15 Zn представляет собой цинк;
мкл представляет собой микролитр;
мкмоль представляет собой микромоль

Хиральное деление использовали для разделения энантиомеров некоторых промежуточных соединений при получении соединений по изобретению. Когда такое

20 разделение проводили, разделенные энантиомеры обозначали как ENT-1 или ENT-2 в соответствии с их порядком элюирования. Для соединений с двумя хиральными центрами стереоизомеры в каждом стереоцентре были разделены в разное время. Обозначение ENT-1 или ENT-2 промежуточного соединения или примера относится к хиральному центру для разделения, сделанного на данной стадии. Признается, что когда стереоизомеры в

25 хиральном центре разделяются на соединение с двумя или более центрами, разделенные энантиомеры являются диастереомерами друг друга. Обозначение ENT-1 или ENT-2 используется в настоящем документе для согласованности и относится к обособленному хиральному центру. В качестве примера, но не ограничения, примеры 6 и 7 имеют хиральный центр. Энантиомеры были разделены на последней стадии. Хиральный центр

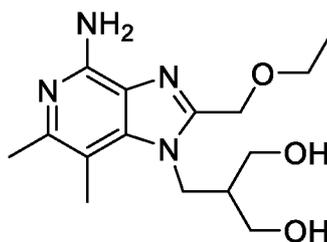
30 изображается как две возможности, но неизвестно, какой пример представляет собой какой энантиомер. Таким образом, обозначения (R) и (S) не связаны ни с примером 6, ни с примером 7. Если разделение происходит на промежуточном соединении в данных получениях, после того, как смесь подвергается процедурам разделения, хиральный центр идентифицируется как «abs» вблизи этого центра, понимая, что разделенные энантиомеры

могут не быть энантимерно чистыми, и специфическая ориентация этой связи не определяется, поскольку энантиомер не был подтвержден. Как правило, обогащенный энантиомер в каждом хиральном центре составляет 90% выделенного материала. Также предпринимаются попытки обогатить энантиомерную чистоту в центре, чтобы она составляла 98% смеси и даже 99%.

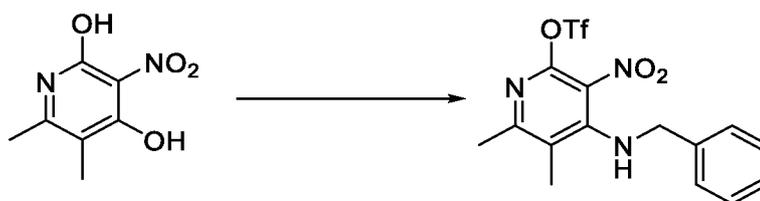
Оптическое вращение энантиомера можно измерить с помощью поляриметра. В соответствии с его наблюдаемыми данными вращения (или его специфическими данными вращения) энантиомер с вращением по часовой стрелке был обозначен как (+)-энантиомер, а энантиомер с вращением против часовой стрелки был обозначен как (-)-энантиомер. Рацемические соединения обозначаются либо отсутствием нарисованной или описанной стереохимии, либо наличием (+/-) соседних со структурой; в этом последнем случае указанная стереохимия представляет собой относительную (а не абсолютную) конфигурацию заместителей соединения.

При использовании препаративной ТСХ или хроматографии на силикагеле, специалист в данной области техники может выбрать любую комбинацию растворителей для очистки желаемого соединения.

Пример (1): 2-((4-амино-2-(этоксиметил)-6,7-диметил-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-1-ил)метил)пропан-1,3-диол, трифторацетатная соль



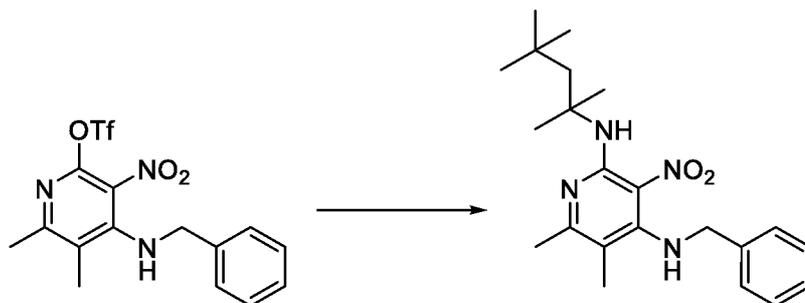
Стадия 1: Синтез 4-(бензиламино)-5,6-диметил-3-нитропиридин-2-ил трифторметансульфоната



В круглодонную колбу в атмосфере азота добавляли 5,6-диметил-3-нитропиридин-2,4-диол (7,56 г, 41,05 ммоль) в дихлорметане (300 мл). К этому добавляли триэтиламин (12,5 г, 123 ммоль, 17,2 мл), и реакционную смесь охлаждали до 0°C. Трифлатный

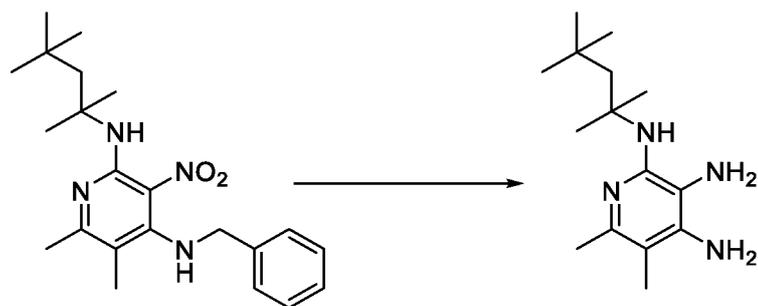
ангидрид (23,2 г, 82,1 ммоль, 13,8 мл) добавляли по каплям в течение 8 минут. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1,5 часа. К этому добавляли бензиламин (4,84 г, 45,2 ммоль, 4,93 мл), и реакционную смесь нагревали до к.т. и перемешивали в течение 3 часов. Реакционную смесь промывали водой (2 x 100 мл) и насыщенным соевым раствором (1 x 100 мл). Органические фазы сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали. Остаток чистили с использованием силикагелевой хроматографии (гептан: этилацетат 0-50% Градиент) с получением указанного соединения. Выход: 12,4 г, 30,5 ммоль, 74,3%. РХ-МС m/z 406,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,34-7,44 (м, 3H), 7,28-7,31 (м, 2H), 5,24 (ш с, 1H), 4,31 (д, $J=5,07$ Гц, 2H), 2,47 (с, 3H), 2,12-2,20 (м, 3H).

Стадия 2: Синтез N4-бензил-5,6-диметил-3-нитро-N2-(2,4,4-триметилпентан-2-ил)пиридин-2,4-диамина



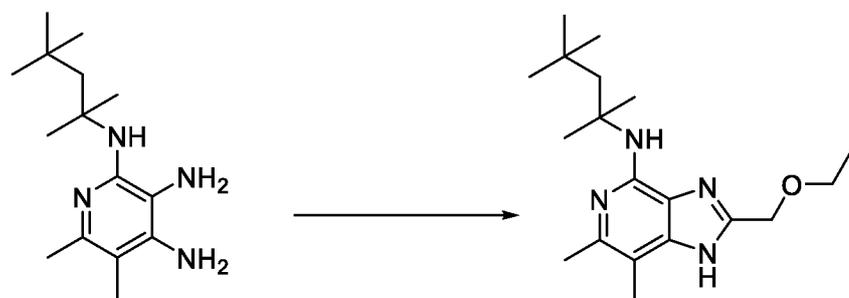
В круглодонную колбу загружали с добавлением 4-(бензиламино)-5,6-диметил-3-нитропиридин-2-илтрифторметансульфоната (12,4 г, 30,5 ммоль) и толуола (100 мл). Добавляли триэтиламин (4,63 г, 45,7 ммоль, 6,38 мл) с последующим добавлением трет-октиламина (5,91 г, 45,7 ммоль, 7,34 мл). Реакционную смесь нагревали при 75°C в течение 16 часов, добавляли трет-октиламин (5,91 г, 45,7 ммоль, 7,34 мл), и реакционную смесь нагревали при 75°C в течение 48 часов. Раствор концентрировали на Celite[®], и чистили с использованием силикагелевой хроматографии (гептан:этилацетат 0-50% Градиент.) с получением указанного соединения в виде красного масла. Выход: 8,93 г, 23,2 ммоль, 76,2%. РХ-МС m/z 386,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,76 (с, 1H), 8,38 (ш с, 1H), 7,32-7,39 (м, 2H), 7,27-7,31 (м, $J=3,12$, 3,12 Гц, 3H), 4,46 (д, $J=4,29$ Гц, 2H), 2,33 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 1,99 (с, 2H), 1,56 (с, 6H), 0,98 (с, 9H).

Стадия 3: Синтез 5,6-диметил-N2-(2,4,4-триметилпентан-2-ил)пиридин-2,3,4-триамина



В круглодонную колбу с N4-бензил-5,6-диметил-3-нитро-N2-(2,4,4-триметилпентан-2-ил)пиридин-2,4-диамином (8,90 г, 23,2 ммоль) и этанолом (150 мл) добавляли аммония формиат (14,6 г, 231 ммоль). Добавляли палладий на угле (200 мг, 30% Pd), и реакционную смесь перемешивали при 55°C в течение 2 часов. Реакционную смесь потом охлаждали до к.т. и фильтровали через Celite®, и фильтрат концентрировали. Остаток перемешивали в этилацетате в течение 1 часа, потом твердые вещества удаляли путем фильтрации через Celite®. Фильтрат концентрировали с получением указанного соединения в виде оранжевой смолы. Выход: 5,6 г, 21,2 ммоль, 91,5%. РХ-МС m/z 265,3 $[M+H]^+$. ¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ 8,62 (с, 1H), 2,40 (с, 3H), 1,98 (с, 3H), 1,66 (с, 2H), 1,29 (с, 6H), 1,05 (с, 9H).

Стадия 4: Синтез 2-(этоксиметил)-6,7-диметил-N-(2,4,4-триметилпентан-2-ил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-4-амина

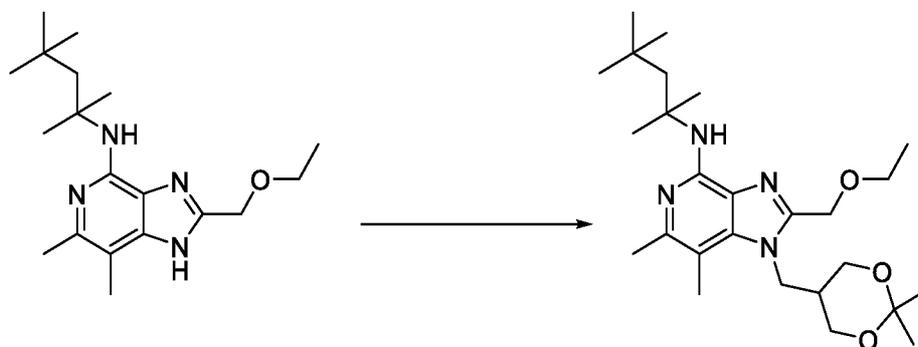


Раствор 5,6-диметил-N2-(2,4,4-триметилпентан-2-ил)пиридин-2,3,4-триамина (5,60 г, 21,2 ммоль) и дихлорметана (100 мл) охлаждали до 0°C. К нему добавляли 2-этоксиацетилхлорид (2,73 г, 22,2 ммоль, 2,44 мл) с последующим добавлением триэтиламина (3,21 г, 31,8 ммоль, 4,43 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1,5 часа. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (100 мл), и органические фазы промывали водой (2 x 50 мл). Органические фазы сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали. Остаток разбавляли этанолом (100 мл), и добавляли натрия гидроксид (5,08 г, 127 ммоль, 8,47 мл, 15н.). Реакционную смесь нагревали при 75°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до к.т., и

разбавляли этилацетатом, и промывали водой (2 х). Объединенные водные фазы промывали этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали. Остаток чистили с использованием силикагелевой хроматографии (гептан:этилацетат, 0-100% Градиент) с получением
5 указанного соединения. Выход: 1,40 г, 4,21 ммоль, 19,8%. РХ-МС m/z 333,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,10 (ш с, 1H), 4,96 (ш с, 1H), 4,73 (с, 2H), 3,65 (кв., $J=7,02$ Гц, 2H), 2,42 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,07 (с, 2H), 1,59 (с, 6H), 1,29 (т, $J=7,02$ Гц, 3H), 0,99 (с, 9H).

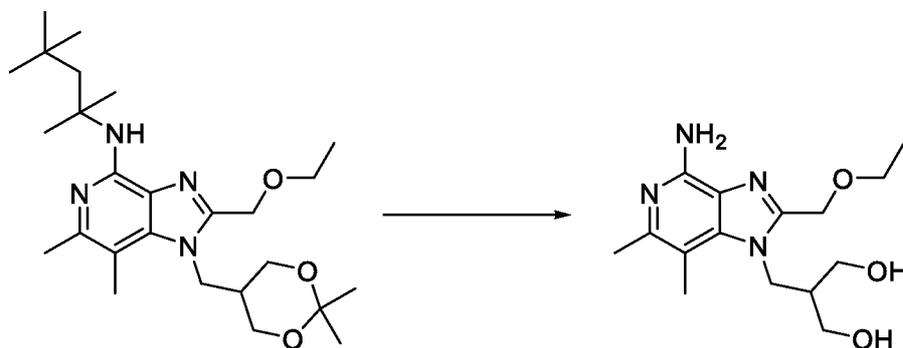
Стадия 5: Синтез 1-((2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)метил)-2-(этоксиметил)-6,7-диметил-N-(2,4,4-триметилпентан-2-ил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-4-амина

10



К раствору 2-(этоксиметил)-6,7-диметил-N-(2,4,4-триметилпентан-2-ил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-4-амина (125 мг, 0,376 ммоль), (2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)метанола (68,7 мг, 0,470 ммоль) в толуоле (2 мл) добавляли
15 цианометилтрибутилфосфоран (136 мг, 0,564 ммоль, 0,564 мл, 1М в толуоле), и Реакционную смесь нагревали при 90 °С в течение 1,5 часа, потом охлаждали до к.т. и перемешивали в течение 16 часов. Добавляли цианометилтрибутилфосфоран (136 мг, 0,564 ммоль, 0,564 мл, 1М в толуоле), и реакцию смесь перемешивали при 90°С в течение 1,5 часов. Реакционную смесь абсорбировали на силикагеле и чистили с
20 использованием силикагелевой хроматографии (гептан:этилацетат 0-100% Градиент.) с получением указанного соединения. Выход: 72 мг, 0,156 ммоль, 42%. РХ-МС m/z 461,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5,13 (с, 1H), 4,79 (с, 2H), 4,62 (д, $J=7,81$ Гц, 2H), 4,02 (dd, $J=2,93, 12,29$ Гц, 2H), 3,60 (кв., $J=7,02$ Гц, 2H), 3,51 (д, $J=10,93$ Гц, 2H), 2,43 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 2,06 (с, 2H), 1,90-1,98 (м, 1H), 1,58 (с, 6H), 1,47 (с, 6H), 1,24 (т, $J=7,02$ Гц, 3H),
25 0,99 (с, 9H).

Стадия 6: Синтез Примера 1: 2-((4-амино-2-(этоксиметил)-6,7-диметил-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)метил)пропан-1,3-диол, трифторацетатная соль

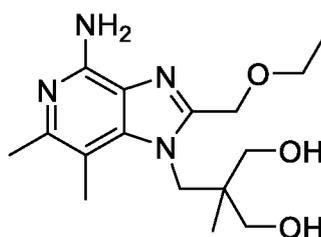


5 Раствор 1-((2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)метил)-2-(этоксиметил)-6,7-диметил-N-(2,4,4-триметилпентан-2-ил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-4-амина (72 мг, 0,16 ммоль) в 4:1 смеси дихлорметана:трифторуксусной кислоты (5 мл) перемешивали при к.т. в течение 30 минут. Добавляли метанол (10 мл), и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1,5 часа. Реакционную смесь концентрировали, и остаток растворяли в диметилсульфоксиде (1 мл) и чистили с использованием ВЭЖХ з оберненою фазою.

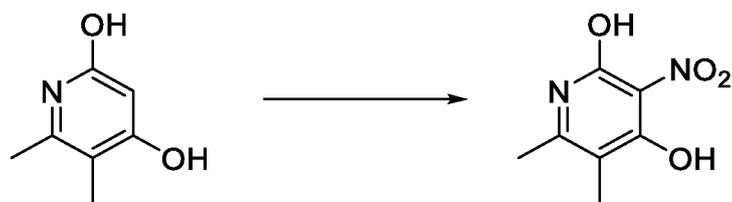
10 (Колонка: Waters Sunfire C18 19x100, 5u; Подвижная фаза А: 0,05% ТФО в воде (об./об.); Подвижная фаза В: 0,05% ТФО в ацетонитриле (об./об.); Градиент: HOLD при 95,0% H₂O/5,0% ацетонитрила в течение 1,0 минуты, 95,0% H₂O/5,0% ацетонитрила линейный до 0% H₂O/100% ацетонитрила на 9,0 минут, HOLD при 0% H₂O/100% ацетонитрила до 10,0 минут. Поток: 25мл/минуту). Выход: 18,1 мг, 0,043 ммоль, 27% ВЭЖХ Время

15 удерживания: 1,17 минут. (Колонка: Waters Atlantis[®] dc18 4,6x50, 5u; Подвижная фаза А: 0,05% ТФО в воде (об./об.); Подвижная фаза В: 0,05% ТФО в ацетонитриле (об./об.); Градиент: 95,0% H₂O/5,0% ацетонитрила линейный до 5% H₂O/95% ацетонитрила на 4,0 минуты, HOLD при 5% H₂O/95% ацетонитрила до 5,0 минут. Поток: 2 мл/минуту); ВЭЖХ *m/z* 309,4 [M+H]⁺.

20 **Пример (2): 2-((4-амино-2-(этоксиметил)-6,7-диметил-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)метил)-2-метилпропан-1,3-диол**

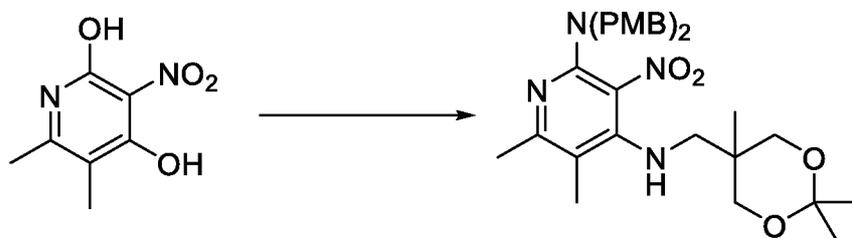


Стадия 1: Синтез 5,6-диметил-3-нитропиридин-2,4-диола



К 5,6-диметилпиридин-2,4-диолу (40,0 г, 287 ммоль) (*Org. Lett.*, **2003**, 5 (25), pp 4779–4782) при 18°C добавляли концентрированную серную кислоту (174 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0°C, в данный момент добавляли азотную кислоту (68-
 5 70%, 45,8 мл) в течение 1,5 часа, поддерживая внутреннюю температуру ниже 10°C. После того, как добавление завершилось, реакционную смесь перемешивали при 10°C в течение 30 минут. Данную реакционную смесь объединяли со второй реакционной смесью с 40 г 5,6-диметилпиридин-2,4-диола. Объединенную реакционную смесь выливали в воду со льдом (2 л). Желтый осадок собирали путем фильтрования и
 10 промывали водой (5 x 200 мл) и МТВЕ (5 x 100 мл). Собранные твердые вещества сушили в вакууме с получением указанного соединения в виде желтого твердого вещества. Объединенный выход: 50 г, 271,7 ммоль, 47% выход на основе 80 г исходного пиридина. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) 12,34 (ш. с., 1H), 11,90 (ш. с., 1H), 2,21 (с, 3H), 1,90 (с, 3H).

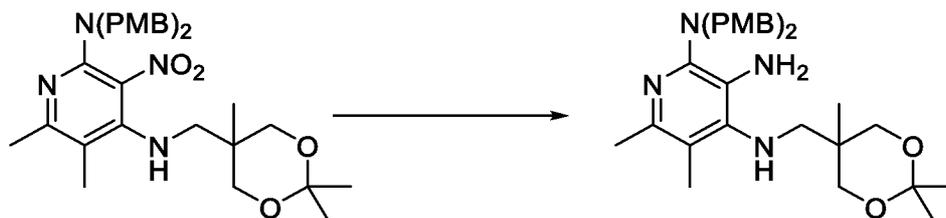
Стадия 2: Синтез N2,N2-бис(4-метоксибензил)-5,6-диметил-3-нитро-N4-((2,2,5-триметил-
 15 1,3-диоксан-5-ил)метил)пиридин-2,4-диамина



К раствору 5,6-диметил-3-нитропиридин-2,4-диола (70,0 г, 380,1 ммоль) в дихлорэтано (1,4 л), охлажденному до 0°C добавляли триэтиламин (80,8 г, 798 ммоль). Трифторметансульфоновый ангидрид (220 г, 779 ммоль) добавляли в течение 30 минут
 20 при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1,5 часа. Добавляли триэтиламин (42,3 г, 418 ммоль) с последующим добавлением частями (2,2,5-триметил-1,3-диоксан-5-ил)метанамина (72,6 г, 456 ммоль) (полученного в соответствии с *Organic & Biomolecular Chemistry*, 14(2), 483-494; 2016). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 20 минут, потом перемешивали при 15 °C в течение 18 часов. Реакционную
 25 смесь охлаждали до 0 °C, в данный момент добавляли триэтиламин (115 г, 1,14 моль) с последующим добавлением бис(4-метоксибензил)амина (127 г, 494 ммоль). Реакционную

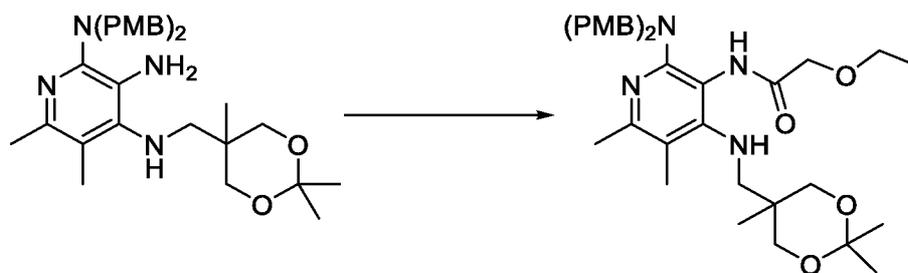
смесь потом перемешивали при 50°C в течение 12 часов. Растворитель удаляли, и остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (Петролейный эфир:Этилацетат Градиент 0-10%). Фракции с продуктом собирали и испаряли до объема 10%. Твердые вещества собирали фильтрованием, и отфильтрованную лепешку промывали петролейным эфиром (3 x 50 мл). Фильтрат концентрировали и чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (Петролейный эфир:Этилацетат Градиент 0-10%). Фракции с продуктом собирали и испаряли до объема 10%. Твердые вещества собирали фильтрованием, и отфильтрованную лепешку промывали петролейным эфиром (3 x 20 мл), получая указанное соединение в виде желтого твердого вещества. Выход: 98 г, 173,6 ммоль, 45,7%. РХ-МС m/z 564,9 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,05 (д, $J=8,78$ Гц, 4H), 6,80 (д, $J=8,78$ Гц, 4H), 6,47 (т, $J=6,15$ Гц, 1H), 4,34 (с, 4H), 3,79 (с, 6H), 3,54-3,67 (м, 4H), 3,42 (д, $J=6,02$ Гц, 2H), 2,35 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 1,43 (с, 3H), 1,41 (с, 3H), 0,83 (с, 3H).

Стадия 3: Синтез N2,N2-бис(4-метоксибензил)-5,6-диметил-N4-((2,2,5-триметил-1,3-диоксан-5-ил)метил)пиридин-2,3,4-триамина



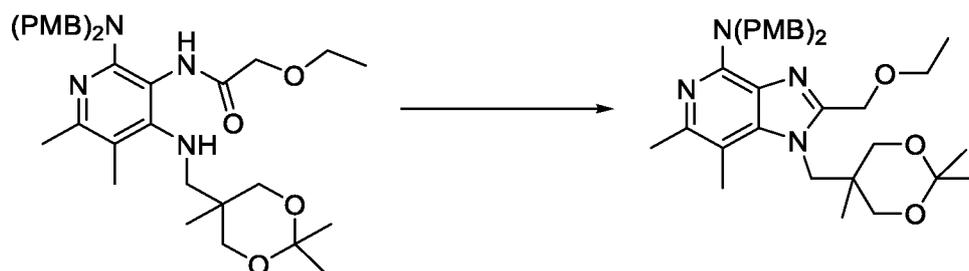
К раствору N2,N2-бис(4-метоксибензил)-5,6-диметил-3-нитро-N4-((2,2,5-триметил-1,3-диоксан-5-ил)метил)пиридин-2,4-диамина (57,0 г, 100,9 ммоль) в метаноле (673 мл) добавляли аммония формиат (63,7 г, 1,01 моль) и потом цинковую пыль (66,0 г, 1,01 моль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут при 15°C. Реакционную смесь фильтровали через Celite[®], и фильтрат концентрировали. Остаток растворяли в этилацетате, и медленно добавляли воду до образования белого осадка. Водный шар экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали с получением указанного соединения в виде коричневого масла. Использовали без дополнительной очистки. Выход: 50,0 г, 96,4 ммоль, 95,5%. РХ-МС m/z 535,0 $[M+H]^+$.

Стадия 4: Синтез N-(2-(бис(4-метоксибензил)амино)-5,6-диметил-4-(((2,2,5-триметил-1,3-диоксан-5-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)-2-этоксиацетамида



К раствору N2,N2-бис(4-метоксибензил)-5,6-диметил-N4-((2,2,5-триметил-1,3-диоксан-5-ил)метил)пиридин-2,3,4-триамина (100 г, 192,8 ммоль) в дихлорметане (1 л) добавляли триэтиламин (97,5 г, 964 ммоль, 134 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0°C, в данный момент по каплям добавляли 2-этоксиацетилхлорид (37,8 г, 308 ммоль). Ледяную баню удаляли, и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. Растворитель удаляли, и продукт использовали без дополнительной очистки. Выход: 150 г, 192,8 ммоль, считается количественным.

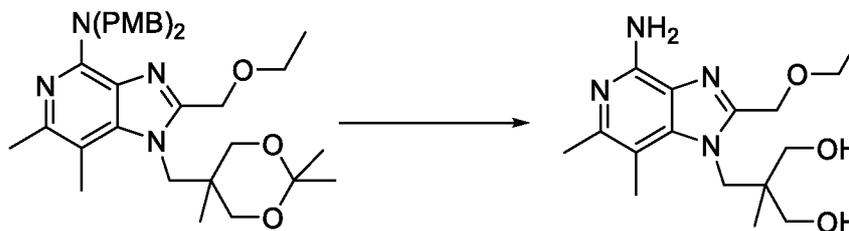
Стадия 5: Синтез 2-(этоксиметил)-N,N-бис(4-метоксибензил)-6,7-диметил-1-((2,2,5-триметил-1,3-диоксан-5-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-4-амина



К раствору сырого N-(2-(бис(4-метоксибензил)амино)-5,6-диметил-4-((2,2,5-триметил-1,3-диоксан-5-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)-2-этоксиацетамида из реакции выше в этаноле (3,45 л охлаждали до 0°C) добавляли натрия гидроксид (64,4 мл, 15н. водный). После добавления, реакционную смесь нагревали с кипячением с обратным холодильником в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до 15°C, в данный момент образовывался белый осадок. Твердые вещества фильтровали, и отфильтрованную лепешку промывали водой и МТВЕ. Белые твердые вещества розчиняли в этилацетате (1 л), и органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали. Остаток чистили с использованием силикагелевой хроматографии (Этилацетат: Петролейный эфир Градиент 0-45%) с получением продукта. Данный материал объединяли с дополнительными 7,2 г продукта из другой партии, и перемешивали в течение 20 минут в 2:1 растворе петролейного эфира:МТВЕ. Твердые вещества фильтровали и сушили в вакууме с

получением указанного соединения в виде белого твердого вещества. Объединенный выход: 94,52 г, 157 ммоль, 76% выход. РХ-МС m/z 603,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (600 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,16 (д, $J=8,22$ Гц, 4H), 6,83 (д, $J=8,80$ Гц, 4H), 4,82-5,27 (м, 6H), 4,36-4,80 (м, 4H), 3,70 (с, 6H), 3,51-3,68 (м, 2H), 3,40-3,46 (м, 2H), 2,41 (с, 3H), 2,34 (с, 3H), 1,39 (с, 3H), 1,34 (с, 3H), 1,07 (т, $J=7,04$ Гц, 3H), 0,56 (с, 3H).

Стадия 6: Синтез Пример (2): 2-((4-амино-2-(этоксиметил)-6,7-диметил-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)метил)-2-метилпропан-1,3-диола

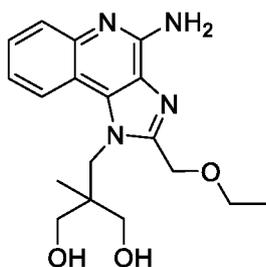


10 К раствору 2-(этоксиметил)-N,N-бис(4-метоксибензил)-6,7-диметил-1-((2,2,5-триметил-1,3-диоксан-5-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-4-амина (477 мг, 0,791 ммоль) и дихлорметана (3 мл) в емкости добавляли концентрированную гидрохлоридную кислоту (7,91 ммоль, 0,66 мл) по каплям. Емкость накрывали, и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 часов, потом нагревали при 50°C в течение 1 часа.

15 Добавляли дополнительное количество концентрированной гидрохлоридной кислоты (4,8 ммоль, 0,40 мл), и реакцию продолжали, нагревая при 50°C в течение 30 минут. Реакционную смесь потом охлаждали до к.т. и перемешивали в течение 16 часов. Добавляли воду (2 мл), и водную фазу промывали дихлорметаном (2 x 3 мл). Водную фазу доводили до pH 9 твердым натрия карбонатом. Реакционную смесь потом нагревали

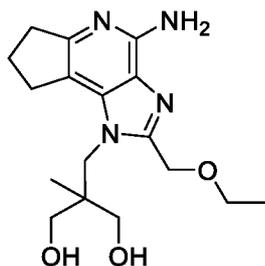
20 при кипячении с обратным холодильником и охлаждали до 4°C. Твердые вещества фильтровали и промывали водой (5мл) и эфиром (5мл) и сушили в вакууме с получением указанного соединения в виде белого твердого вещества. Выход: 194 мг, 0,602 ммоль, 76,0%. РХ-МС m/z 323,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 5,76 (с, 2H), 4,91-5,09 (м, 1H), 4,69-4,90 (м, 2H), 4,27-4,59 (м, 3H), 3,39-3,56 (м, 2H), 3,29-3,37 (м, 1H, предполагается, что частично перекрывается H_2O), 3,14-3,29 (м, 2H), 2,95-3,13 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 1,06-1,14 (м, 3H), 0,48 (с, 3H).

Пример (3): 2-((4-амино-2-(этоксиметил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-1-ил)метил)-2-метилпропан-1,3-диол



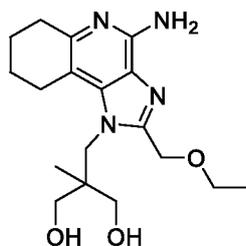
Получают способом, аналогичном способу получения 2-((4-амино-2-(этоксиметил)-6,7-диметил-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)метил)-2-метилпропан-1,3-диола, исходя из хинолин-2,4-диола. Получали 18,5 мг. РХ-МС m/z 345,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 0,58 (с, 3 H) 1,15 (т, $J=7,02$ Гц, 3 H) 3,07 - 3,77 (м, 7 H) 4,58 - 5,26 (м, 5 H) 7,52 (т, $J=8,0$ Гц, 1 H) 7,71 (т, $J=8,0$ Гц, 1 H) 7,79 (д, $J=8,0$ Гц, 1 H) 8,74 (д, $J=8,0$ Гц, 1 H) 9,19 (ш. с., 1 H)

Пример (4): 2-((4-амино-2-(этоксиметил)-7,8-дигидроциклопента[b]имидазо[4,5-d]пиридин-1(6H)-ил)метил)-2-метилпропан-1,3-диол



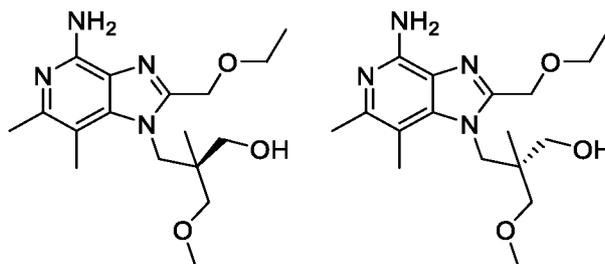
Получают способом, аналогичном способу получения 2-((4-амино-2-(этоксиметил)-6,7-диметил-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)метил)-2-метилпропан-1,3-диола, исходя из 6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-2,4-диола, получали 60 мг. РХ-МС Время удержания: 0,715 минут. (Колонка: ACQUITY UPLC BEH C18 50*2,1мм ,1,7мкм; Подвижная фаза А: 0,05% NH_4OH в воде (об./об.); Подвижная фаза В: Ацетонитрил; Градиент: HOLD при 100% H_2O в течение 0,10 минут, 100% H_2O до 0% H_2O /100% ацетонитрила за 0,90 минут, HOLD при 0% H_2O /100% ацетонитрила в течение 0,2 минут. Поток: 1,0 мл/минуту). РХ-МС m/z 335,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц), характеристические пики: δ 5,1-5,3 (м, 2H), 4,8-5,0 (м, 2H), 4,1-4,8 (м, 3H), 3,5-3,8 (м, 6H), 3,1-3,3 (м, 2H), 2,9-3,0 (м, 2H), 2,1-2,2 (м, 2H), 1,26 (т, 3H, $J=7,0$ Гц), 0,65 (с, 3H).

Пример (5): 2-((4-амино-2-(этоксиметил)-6,7,8,9-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-1-ил)метил)-2-метилпропан-1,3-диол, формиатная соль

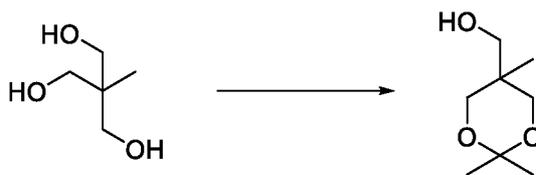


Получают способом, аналогичном способу получения 2-((4-амино-2-(этоксиметил)-6,7-диметил-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)метил)-2-метилпропан-1,3-диола, исходя из 6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-2,4-диола, получали 34 мг. РХ-МС
 5 удерживания: 0,621 минут. (Колонка: ACQUITY UPLC ВЕН С18 50*2,1мм, 1,7мкм; Подвижная фаза А: 0,05% NH₄ОН в воде (об./об.); Подвижная фаза В: Ацетонитрил; Градиент: 95% H₂O/5% ацетонитрила до 0% H₂O/100% ацетонитрила в течение 1 минуты, HOLD при 0% H₂O/100% ацетонитрила в течение 0,2 минут. Поток: 1,0 мл/минуту). РХ-МС *m/z* 349,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (Метанол-d₄, 400 МГц), характеристические пики: δ 8,4-8,6
 10 (м, 1H), 4,63 (с, 2H), 3,59-3,68 (м, 2H), 3,1-3,6 (м, 5H, предполагается, что частично перекрывается растворителем), 2,8-3,0 (м, 3H), 1,72-2,06 (м, 4H), 1,22 (т, 3H, J=7,0 Гц), 0,60 (с, 3H).

Примеры (6) и (7): (R)-3-(4-амино-2-(этоксиметил)-6,7-диметил-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)-2-(метоксиметил)-2-метилпропан-1-ол и (S)-3-(4-амино-2-(этоксиметил)-6,7-диметил-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)-2-(метоксиметил)-2-метилпропан-1-ол
 15



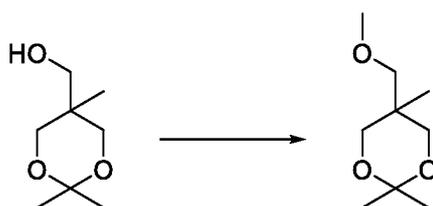
Стадия 1: Синтез (2,2,5-триметил-1,3-диоксан-5-ил)метанола



20 К перемешиваемому раствору 2-(гидроксиметил)-2-метилпропан-1,3-диола (50,0 г, 416,2 ммоль) и 2,2-диметоксипропан (65,0 г, 624,0 ммоль) добавляли ацетон (46 мл) и п-

толуолсульфоновую кислоту (3,96 г, 20.8 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 30°C в течение 12 часов. Реакционную смесь охлаждали до к.т., и добавляли раствор натрия бикарбоната (12 г) в воде (400 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом, и органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным натрием сульфатом, фильтровали и концентрировали с получением указанного соединения в виде белого твердого вещества. Выход: 52,9 г, 330,2 ммоль, 79,3%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 4,58 (т, J=5,40 Гц, 1H), 3,53-3,57 (м, 2H), 3,41-3,45 (м, 2H), 3,33-3,36 (м, 2H, частично перекрывается растворителем), 1,32 (с, 3H), 1,26 (с, 3H), 0,74 (с, 3H).

Стадия 2: Синтез 5-(метоксиметил)-2,2,5-триметил-1,3-диоксана

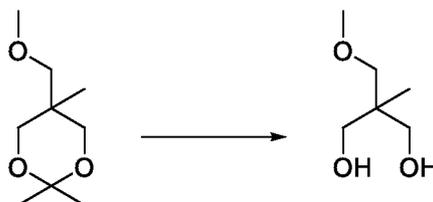


10

К суспензии натрия гидроксида (33,8 г, 844 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле) в толуоле (1,35 л) охлаждали до 0°C добавляли (2,2,5-триметил-1,3-диоксан-5-ил)метанол (67,6 г, 421,9 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 минут и потом перемешивали до 40°C в течение 18 часов. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, добавляли метилиодид (135 г, 951,1 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 60 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (300 мл), и водную фазу экстрагировали петролейным эфиром (3 × 100 мл). Объединенный органический слой концентрировали с получением указанного соединения в виде желтого масла. Выход: 60,0 г, 344,4 ммоль, 81,6%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 3,51-3,57 (м, 2H), 3,43-3,49 (м, 2H), 3,28 (с, 2H), 3,25 (с, 3H), 1,33 (с, 3H), 1,27 (с, 3H), 0,79 (с, 3H).

20

Стадия 3: Синтез 2-(метоксиметил)-2-метилпропан-1,3-диола

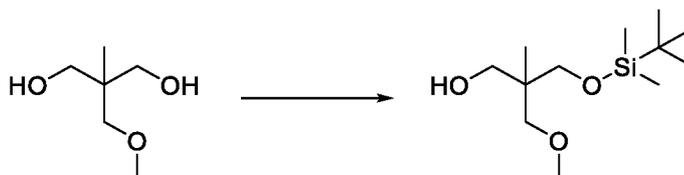


К суспензии 5-(метоксиметил)-2,2,5-триметил-1,3-диоксана (55,0 г, 315,7 ммоль) в метаноле (316 мл), охлажденной до 0°C, добавляли гидрохлоридную кислоту (31,6 мл, 3M водный). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 30 минут. Реакционную

25

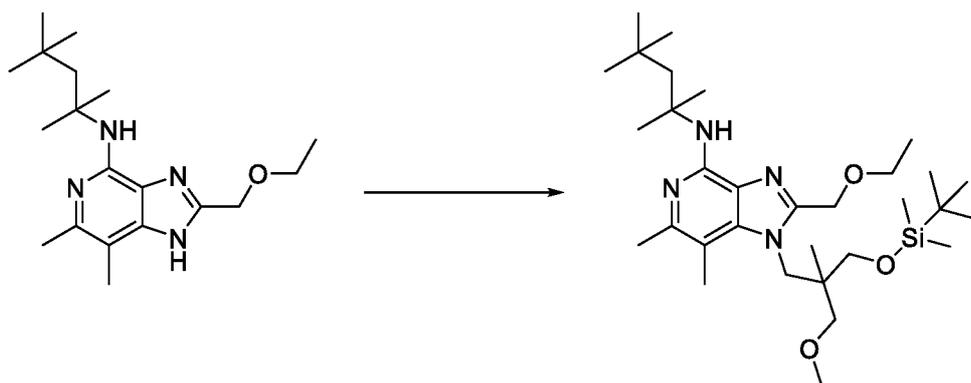
смесь концентрировали, и к остатку добавляли воду (100 мл). Водную фазу экстрагировали петролейным эфиром (3 × 200 мл) и потом лиофилизовали с получением указанного соединения в виде желтого масла. Выход: 32,2 г, 239,8 ммоль, 75,9%. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 3,65-3,69 (м, 2H), 3,62 (с, 2H), 3,54-3,58 (м, 2H), 3,37 (с, 2H), 3,34 (с, 3H), 0,81 (с, 3H).

Стадия 4: Синтез 3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(метоксиметил)-2-метилпропан-1-ола



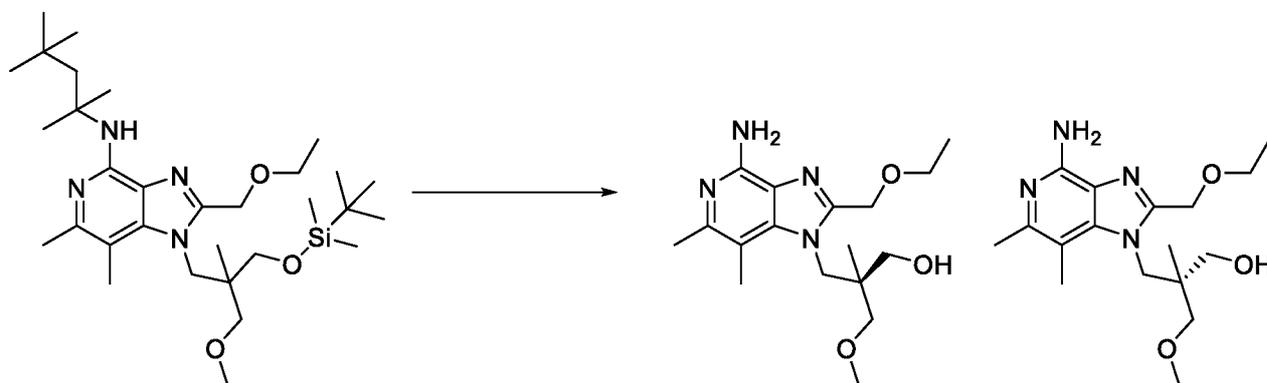
К раствору 2-(метоксиметил)-2-метилпропан-1,3-диола (515 мг, 3,84 ммоль) в тетрагидрофуране (25 мл), охлажденного до 0°C, добавляли натрия гидрид (144 мг, 3,61 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 минут. Добавляли трет-бутилдиметилсилилхлорид (579 мг, 3,84 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) по каплям. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут и при к.т. в течение 3 часов. Реакционную смесь потом разбавляли метанолом (1 мл), насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (10 мл) и водой (15 мл). Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (2 × 40 мл). Объединенные органические фазы сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали. Остаток чистили с использованием силикагелевой хроматографии (гептан:этилацетат, Градиент 0-60%) с получением указанного соединения, Выход: 446 мг, 1,80 ммоль, 46,8%. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 3,55-3,64 (м, 4H), 3,37 (д, J=3,90 Гц, 2H), 3,35 (с, 3H), 0,90-0,91 (с, 9H), 0,82 (с, 3H), 0,05-0,08 (с, 6H).

Стадия 5: Синтез 1-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(метоксиметил)-2-метилпропил)-2-(этоксиметил)-6,7-диметил-N-(2,4,4-триметилпентан-2-ил)-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-амина



К раствору 2-(этоксиметил)-6,7-диметил-N-(2,4,4-триметилпентан-2-ил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-4-амина (69 мг, 0,21 ммоль) и 3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(метоксиметил)-2-метилпропан-1-ола (111 мг, 0,42 ммоль) в толуоле (1 мл) добавляли 5 цианометилентрибутилфосфоран (125 мг, 0,519 ммоль, 0,519 мл, 1,0М в ацетонитриле). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов. Реакционную смесь абсорбировали на силикагеле и чистили с использованием силикагелевой хроматографии (гептан:этилацетат, Градиент 0-60%) с получением указанного соединения. Выход: 69 мг, 0,12 ммоль, 59%. РХ-МС m/z 563,7 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 4,38-4,78 (м, 4H), 3,44-3,65 (м, 4H), 3,02-3,22 (м, 2H), 2,47 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 2,08 (ш с, 2H), 1,56 (с, 6H), 1,25-1,35 (м, 4H), 1,19 (т, $J=6,83$ Гц, 3H), 0,94 (с, 9H), 0,92 (с, 9H), 0,69 (с, 3H), 0,07 (с, 6H).

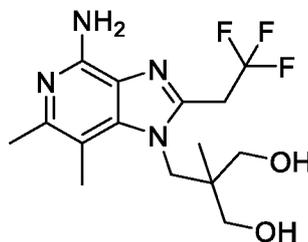
Стадия 6: Синтез Пример (6) и (7) (R)-3-(4-амино-2-(этоксиметил)-6,7-диметил-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)-2-(метоксиметил)-2-метилпропан-1-ола и (S)-3-(4-амино-2-(этоксиметил)-6,7-диметил-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)-2-(метоксиметил)-2-метилпропан-1-ола



К раствору 1-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(метоксиметил)-2-метилпропил)-2-(этоксиметил)-6,7-диметил-N-(2,4,4-триметилпентан-2-ил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-4-амина (69 мг, 0,12 ммоль) в гексафторизопропанолу (5,0 мл)

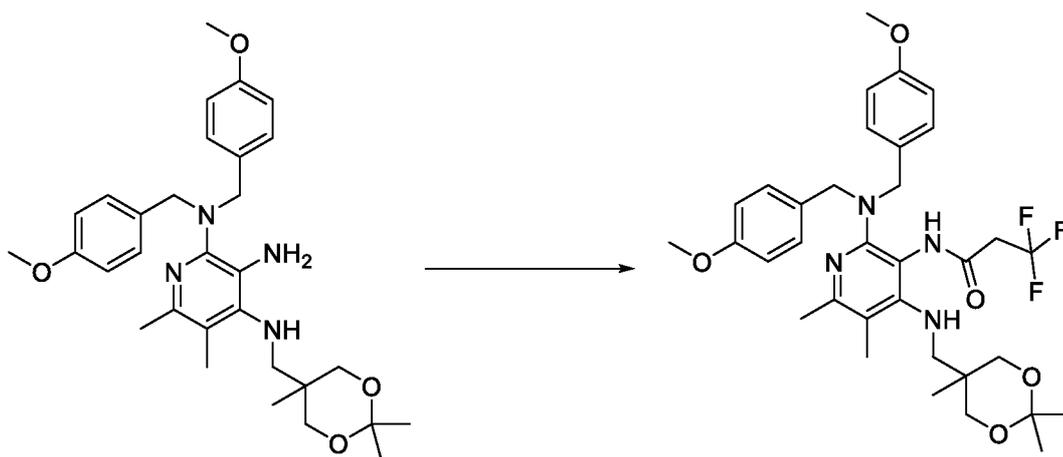
добавляли метансульфоновую кислоту (70,7 мг, 0,735 ммоль, 0,048 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 часов при к.т. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и промывали этилацетатом (1 ×) и дихлорметаном (1 ×). Органические слои объединяли, сушили над безводным натрием сульфатом, 5 фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с использованием силикагелевой хроматографии (дихлорметан: метанол, Градиент 0-30%). Продукт собирали, концентрировали и фильтровали через нейлоновый диск. Растворитель удаляли, чтобы получить 41мг рацемата. Рацемат потом растворяли в 1 мл этанола и чистили с использованием сверхкритической жидкостной хроматографии. (Колонка: Phenomenex 10 Lux Cellulose 4 5мкм 21×250мм); Подвижная фаза А: Метанол масс./ 0,2% аммония гидроксид (об./об.); Подвижная фаза В: CO₂ (об./об.); Градиент: 70,0% CO₂/ 30,0% метанол масс./ 0,2% аммония гидроксид, изократический режим в течение 5 минут. Поток: 75 мл/минуту. Противодавление: 120 бар), с получением Ent 1, как в Примере (6): 13,8мг, 0,041 ммоль, 33,6%, 99% э.и., и Ent 2, как в Примере (7): 13,1 мг, 0,039 ммоль, 31,9%, 99% 15 э.и. SFC Время удерживания Ent 1, как в Примере (6): 3,04 минут, *m/z* 337,5 [M+H]⁺, SFC Время удерживания Ent 2, как в Примере (7): 4,15 хв., *m/z* 337,5 [M+H]⁺ (Колонка: Phenomenex Lux Cellulose 4 5мкм 4,6x100мм; Подвижная фаза А: Метанол масс./ 0,2% амония гидроксид (об./об.); Подвижная фаза В: CO₂ (об./об.); Градиент: 60,0% CO₂/ 40,0% Метанол масс./ 0,2% амония гидроксид, изократический режим в течение 5 минут. Поток: 20 1,5 мл/минуту. Противодавление: 120 бар). Конкретная стереохимия Примера (6) и Примера (7) не указана, но каждый энантиомер представляет собой 99% э.и., как указано выше.

Пример (8): 2-((4-амино-6,7-диметил-2-(2,2,2-трифторэтил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)метил)-2-метилпропан-1,3-диол, трифторацетатная соль



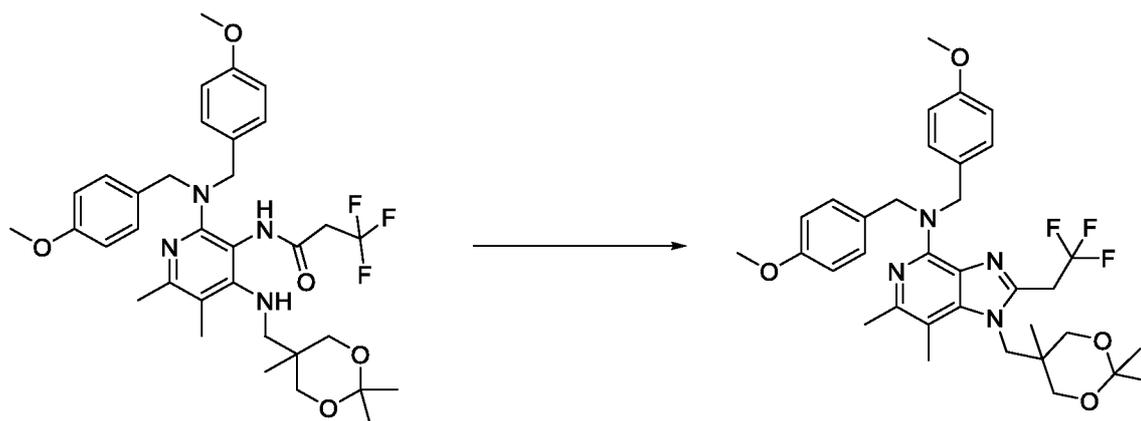
25

Стадия 1: Синтез N-(2-(бис(4-метоксибензил)амино)-5,6-диметил-4-(((2,2,5-триметил-1,3-диоксан-5-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)-3,3,3-трифторпропанамида



К раствору 3,3,3-трифторпропионовой кислоты (15,1 мг, 0,118 ммоль, 0,0104 мл) добавляли N2,N2-бис(4-метоксибензил)-5,6-диметил-N4-((2,2, 5-триметил-1,3-диоксан-5-ил)метил)пиридин-2,3,4-триамин (60 мг, 0,11 ммоль) и триэтиламин (22,7 мг, 0,224 ммоль, 0,031 мл). Добавляли ангидрид пропилфосфоновой кислоты (143 мг, 0,224 ммоль, 0,101 мл, 50% в этилацетате), и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 1 часа. Добавляли воду и водную фазу промывали дважды этилацетатом. Органические фазы объединяли и сушили над безводным натрием сульфатом, фильтровали и концентрировали. Сырое соединение использовалось на следующей стадии без
 5
 10 дополнительной очистки или анализа, выход: 60 мг, 0,093 ммоль, 83%.

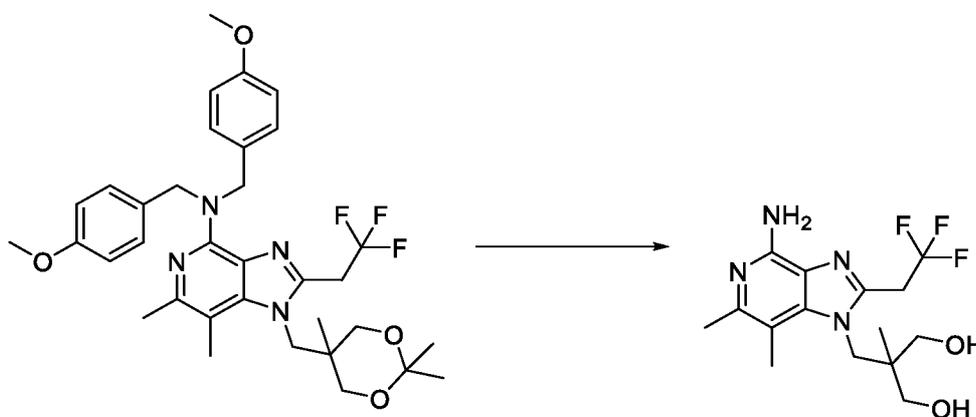
Стадия 2: Синтез N,N-бис(4-метоксибензил)-6,7-диметил-2-(2,2,2-трифторэтил)-1-((2,2,5-триметил-1,3-диоксан-5-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-амина



К раствору N-(2-(бис(4-метоксибензил)амино)-5,6-диметил-4-(((2,2,5-триметил-1,3-диоксан-5-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)-3,3,3-трифторпропанамида (40 мг, 0,062 ммоль) добавляли тетрахлорид углерода (1 мл). К этому добавляли триэтиламин (18,8 мг, 0,186 ммоль, 0,026 мл) и трифенилфосфин (48,8 мг, 0,186 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали затем до к.т. и фильтровали
 15

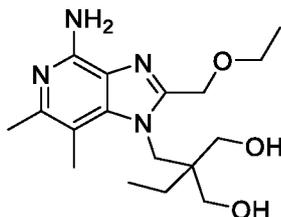
через Celite[®], и отфильтрованный корж промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали и остаток чистили с использованием силикагелевой хроматографии (гептан: этилацетат, градиент 0-30%) с получением указанного соединения. Выход: 10 мг, 0,016 ммоль, 26%. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,27-7,30 (м, 4H, предполагается, что частично перекрывается с остатком CHCl₃), 6,82 (д, J=8,59 Гц, 4H), 5,25-5,37 (м, 2H), 4,83-5,01 (м, 3H), 4,33-4,58 (м, 2H), 3,79 (с, 6H), 3,76-3,84 (м, 1H, предполагается, что частично перекрывается с пиком при 3,79 м.ч.), 3,60-3,74 (м, 2H), 3,48-3,56 (м, 1H), 3,19-3,27 (м, 1H), 2,45 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 1,50 (с, 3H), 1,48 (с, 3H), 0,63 (с, 3H). РХ-МС *m/z* 627,5 [M+H]⁺.

Стадия 3: Синтез Пример (8): 2-((4-амино-6,7-диметил-2-(2,2,2-трифторэтил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)метил)-2-метилпропан-1,3-диол, трифторацетатная соль



К раствору N,N-бис(4-метоксибензил)-6,7-диметил-2-(2,2,2-трифторэтил)-1-((2,2,5-триметил-1,3-диоксан-5-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-4-амин (10 мг, 0,016 ммоль) в гексафторизопропанол (0,5 мл) добавляли метансульфовую кислоту (2 капли).
15 Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 часов. Реакционную смесь затем концентрировали и остаток разбавляли 1 мл диметилсульфоксида и чистили с использованием ВЭЖХ с обращенной фазой (Колонка: Waters Sunfire C18 19x100, 5μ; Подвижная фаза А: 0,05% ТФО в воде (об./об.); Подвижная фаза В: 0,05% ТФО в ацетонитриле (об./об.); Градиент: 95,0% Н₂О/5,0% ацетонитрила линейно до 70% Н₂О /30%
20 ацетонитрила на 8,5 минут до 0% Н₂О/100% MeCN до 9,0 минут, HOLD при 0% Н₂О / 100% ацетонитрила от 9,0 до 10,0 минут. Поток: 25 мл/минуту) с получением указанного соединения, выход: 5,5 мг, 0,012, 75%; ВЭЖХ: Время содержания: 1,31 минут. (Колонка: Waters Atlantis[®] dc18 4,6x50, 5μ; Подвижная фаза А: 0,05% ТФО в воде (об./об.); Подвижная фаза В: 0,05% ТФО в ацетонитриле (об./об.); 95,0% Н₂О/5,0% ацетонитрила
25 линейно до 5% Н₂О/95% ацетонитрила на 4 минуты, HOLD при 5% Н₂О/95% ацетонитрила до 5,0 минут. Поток: 2 мл/минуту). ВЭЖХ *m/z* 347,5 [M+H]⁺.

Пример (9): 2-((4-амино-2-(этоксиметил)-6,7-диметил-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)метил)-2-этилпропан-1,3-диол, трифторацетатная соль



Подготовлено способом, аналогичным Примеру (2), с использованием (5-этил-2,2-
5 диметил-1,3-диоксан-5-ил)метанола (Polymer Chemistry, 8(3), 592-604; 2017) на Стадии 5.
Продукт был выделен с использованием обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка: Waters
Sunfire C18 19x100, 5μ; Подвижная фаза А: 0,05% TFA в воде (об./об.); Подвижная фаза В:
0,05% TFA в ацетонитриле (об./об.); Градиент: 95,0% H₂O/5,0% ацетонитрила линейно до
45% H₂O/55% ацетонитрила через 8,5 минут до 0% H₂O/100% MeCN до 9,0 минут, HOLD
10 при 0% H₂O / 100% ацетонитрила от 9,0 до 10,0 минут. Поток: 25 мл/минуту) для
получения указанного соединения, выход: 25,2 мг, 0,056 ммоль, 46,7%; время
удерживания при ВЭЖХ: 1,35 мин (колонка: Waters Atlantis® dc18 4,6x50, 5μ; Подвижная
фаза А: 0,05% TFA в воде (об./об.); Подвижная фаза В: 0,05% TFA в ацетонитриле
(об./об.); 95,0% H₂O/5,0% ацетонитрила линейно до 5% H₂O/95% ацетонитрила на 4,0
15 минуты, HOLD при 5% H₂O/95% ацетонитрила до 5,0 минут. Поток: 2 мл/минуту); ВЭЖХ
m/z 337,5 [M+H]⁺.

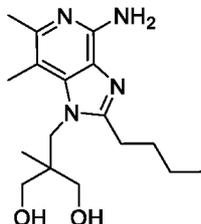
Пример (10): 2-((4-амино-2-бутил-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-1-ил)метил)-2-метилпропан-1,3-диол



20 Получают способом, аналогичным Примеру (1) 2-((4-амино-2-(этоксиметил)-6,7-
диметил-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)метил)-2-метилпропан-1,3-диол, исходя из
хинолин-2,4-диола на стадии 1, и с использованием валероилхлорида на стадии 4.
Получали 37,8 мг. Время удержания при ВЭЖХ: 1,69 минут. (Колонка: Waters Atlantis®
dc18 4,6x50,5μ; Подвижная фаза А: 0,05% ТФО в воде (об./об.); Подвижная фаза В: 0,05%
25 ТФО в ацетонитриле (об./об.) Градиент: 95,0% H₂O/5,0% ацетонитрила линейно до 5%

H₂O/95% ацетонитрила на 4,0 минуты, HOLD при 5% H₂O/95% ацетонитрила до 5,0 минут. Поток: 2 мл/минуту). ВЭЖХ *m/z* 343,5 [M+H]⁺.

Пример (11): 2-((4-амино-2-бутил-6,7-диметил-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)метил)-2-метилпропан-1,3-диол

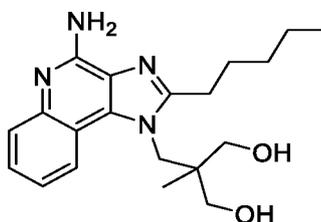


5

Получают по способу, аналогичному способу получения 2-((4-амино-2-(этоксиметил)-6,7-диметил-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)метил)-2-метилпропан-1,3-диола, используя валероилхлорид в Примере 1, Стадия 4. Получали 260 мг. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 5,56 (с, 2H), 4,8-5,0 (м, 2H), 4,3-4,5 (м, 1H), 4,1-4,3 (м, 1H), 3,1-3,3 (м, 3H), 3,0-3,1 (м, 1H), 2,8-3,0 (м, 2H), 2,40 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 1,6-1,7 (м, 2H), 1,3-1,4 (м, 2H), 0,91 (т, 3H, *J*=7,2 Гц), 0,45 (с, 3H). РХ-МС *m/z* 321,2 [M+H]⁺.

10

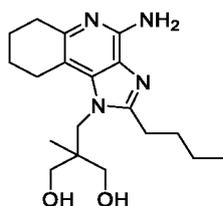
Пример (12): 2-((4-амино-2-пентил-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-1-ил)метил)-2-метилпропан-1,3-диол



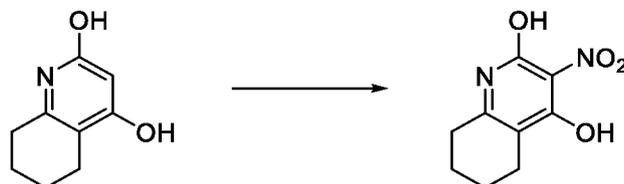
Получен способом, аналогичным Примеру (1) 2-((4-амино-2-(этоксиметил)-6,7-диметил-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)метил)-2-метилпропан-1,3-диола, исходя из хинолин-2,4-диола на стадии 1 и с использованием гексаноилхлорида на стадии 4. Получали 31,2 мг. Время удерживания при ВЭЖХ: 1,88 минут (Колонка: Waters Atlantis[®] dc18 4,6x50, 5μ; Подвижная фаза А: 0,05% ТФО в воде (об./об.); Подвижная фаза В: 0,05% ТФО в ацетонитриле (об./об.); Градиент: 95,0% H₂O/5,0% ацетонитрила линейно до 5% H₂O/95% ацетонитрила за 4,0 минуты., HOLD при 5% H₂O/95% ацетонитрила до 5,0 минут. Поток: 2 мл/минуту). ВЭЖХ *m/z* 357,5 [M+H]⁺.

20

Пример (13): 2-((4-амино-2-бутил-6,7,8,9-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-1-ил)метил)-2-метилпропан-1,3-диол, формиатная соль

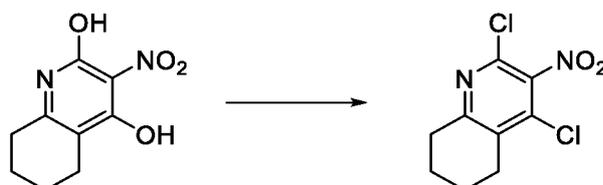


Стадия 1: Синтез 3-нитро-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2,4-диола



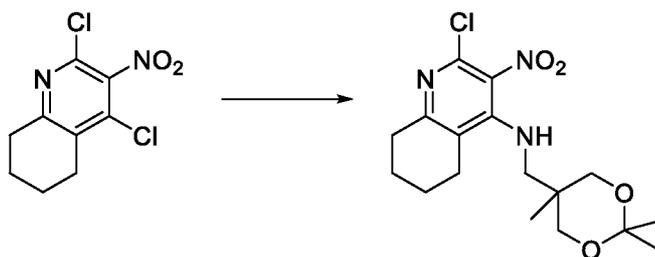
В колбу объемом 2 л добавляли серную кислоту (275 мл). Реакционную смесь
 5 охлаждали на бане со льдом, и порциями добавляли 5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2,4-диол
 (65 г, 390 ммоль) в течение 15 минут. Реакционную смесь перемешивали в течение
 дополнительных 10 минут. Добавляли порциями азотную кислоту (39,6 мл, 885 ммоль) со
 скоростью, поддерживающей внутреннюю температуру реакционной смеси ниже 30°C.
 Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение дополнительных 2 часов.
 10 Реакционную смесь медленно выливали на лед (2 л), твердые вещества фильтровали и
 промывали водой. Твердые вещества сушили в вакууме при 50 °С. Выход: 52,2 г, 390
 ммоль, 63%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.ч. 12,25 (ш. с., 1 H), 11,75 (ш. с., 1 H), 2,48
 (м, 2 H), 2,34 (м, 2 H), 1,66 (м, 4 H). РХ-МС *m/z* 211,2 [M+H].

Стадия 2: Синтез 2,4-дихлор-3-нитро-5,6,7,8-тетрагидрохинолина



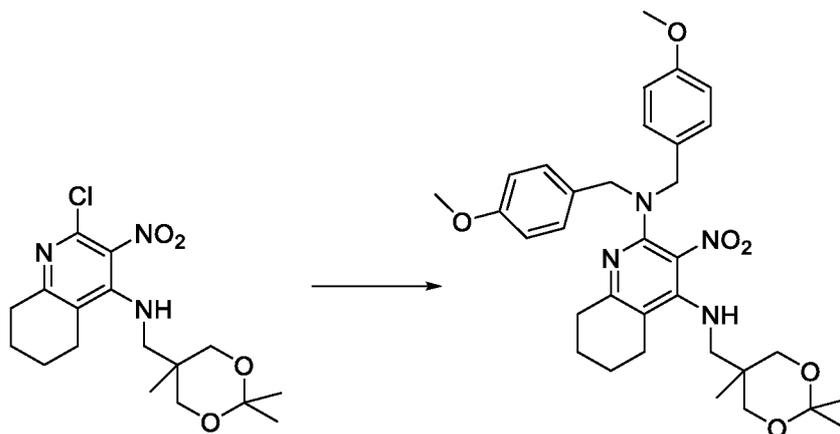
15 В 500мл колбу добавляли 3-нитро-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2,4-диол (13,1 г, 53,0
 ммоль), дихлоретан (70,0 мл), фосфора (V) оксихлорид (65,1 г, 425 ммоль, 40,0 мл).
 Реакционную смесь нагревали при 80 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь
 охлаждали затем до к.т. и выпаривали с последующим испарением из толуола (2×).
 20 Остаток фильтровали через слой силикагеля с дихлорметаном, и элюент испаряли с
 получением коричнево/оранжевого восковидного твердого вещества. Выход: 9,2 г, 37,2
 ммоль, 70%. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 2,92-3,02 (м, 2H), 2,77-2,85 (м, 2H), 1,85-1,95 (м,
 4H). GCMS *m/z* 246,0. Дополнительный материал получали, применяя аналогичные
 условия.

Стадия 3: Синтез 2-хлор-3-нитро-N-((2,2,5-триметил-1,3-диоксан-5-ил)метил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-4-амина



К 2,4-дихлор-3-нитро-5,6,7,8-тетрагидрохинолину (10,9 г, 44,5 ммоль) и
5 диметилацетамиду (55 мл, содержит 20% воды). Добавляли триэтиламин (9 г, 89,0 ммоль, 12,4 мл) и потом (2,2,5-триметил-1,3-диоксан-5-ил)метанамин (12,7 г, 80,1 ммоль), и реакцию смесь нагревали при 35 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до 0°С, добавляли воду (70 мл), и реакцию смесь перемешивали в течение 45 минут. Твердые вещества отфильтровывали и промывали водой с получением
10 указанного соединения в виде оранжевого твердого вещества. Выход: 14,78 г, 39,96 ммоль, 89,8%. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5,57 (ш с, 1H), 3,67-3,78 (м, 4H), 3,21 (д, J=4,68 Гц, 2H), 2,83 (т, J=5,66 Гц, 2H), 2,48 (т, J=5,66 Гц, 2H), 1,78-1,92 (м, 4H), 1,47 (д, J=5,85 Гц, 6H), 0,87 (с, 3H). РХ-МС m/z 370,4 [M+H].

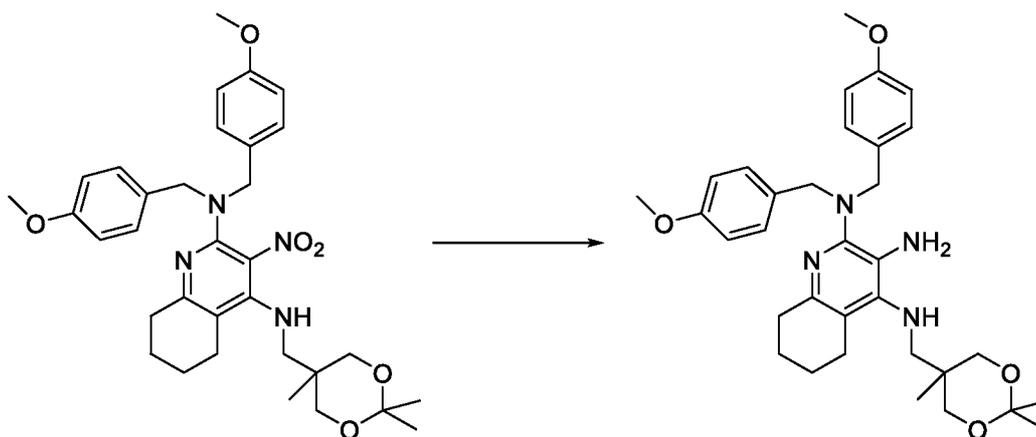
Стадия 4: Синтез N2,N2-бис(4-метоксибензил)-3-нитро-N4-((2,2,5-триметил-1,3-диоксан-
15 5-ил)метил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2,4-диамина



К 2-хлор-3-нитро-N-((2,2,5-триметил-1,3-диоксан-5-ил)метил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-4-амину (12,98 г, 35,09 ммоль) добавляли бис(4-метоксибензил)амин (27,1 г, 105 ммоль) и изопропанол (65 мл). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 51 часов, затем перемешивали при к.т. в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (100 мл) и фильтровали через Celite®. Твердые вещества промывали дихлорметаном (50 мл). Органические фазы концентрировали, и разбавляли этанолом (40 мл), и перемешивали при к.т. в течение 16

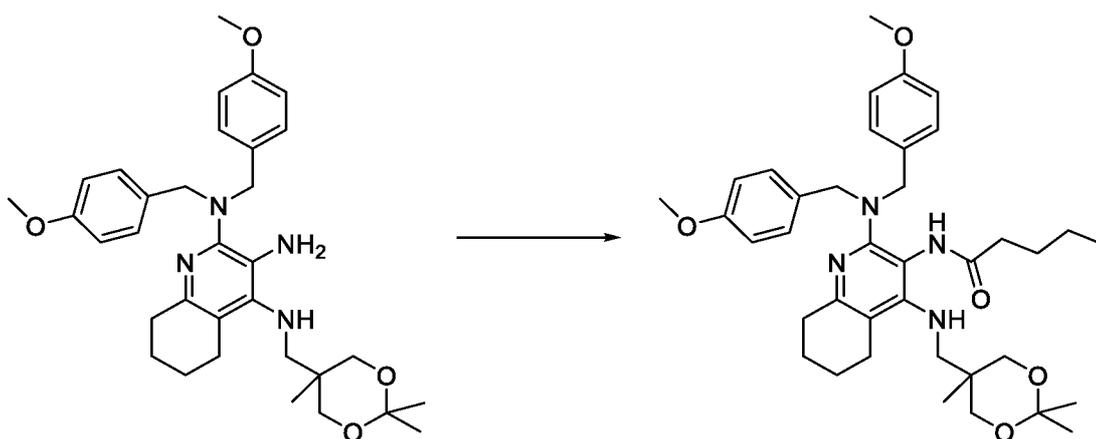
часов. Твердые вещества отфильтровывали, и колбу промывали этанолом (60 мл). Твердые вещества промывали этанолом (30 мл) и сушили в вакууме, получая желтое твердое вещество. Выход: 14,5 г, 24,6 ммоль, 70,0%. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,07-7,12 (м, 4H), 6,76-6,84 (м, 4H), 6,39 (т, *J*=5,66 Гц, 1H), 4,30 (с, 4H), 3,79 (с, 6H), 3,55-3,67 (м, 4H),
 5 3,45 (д, *J*=5,85 Гц, 2H), 2,73 (т, *J*=6,44 Гц, 2H), 2,66 (т, *J*=5,85 Гц, 2H), 1,72-1,86 (м, 4H), 1,44 (с, 3H), 1,41 (с, 3H), 0,82-0,88 (м, 3H). РХ-МС *m/z* 591,4 [M+H].

Стадия 5: N2,N2-бис(4-метоксибензил)-N4-((2,2,5-триметил-1,3-диоксан-5-ил)метил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2,3,4-триамин



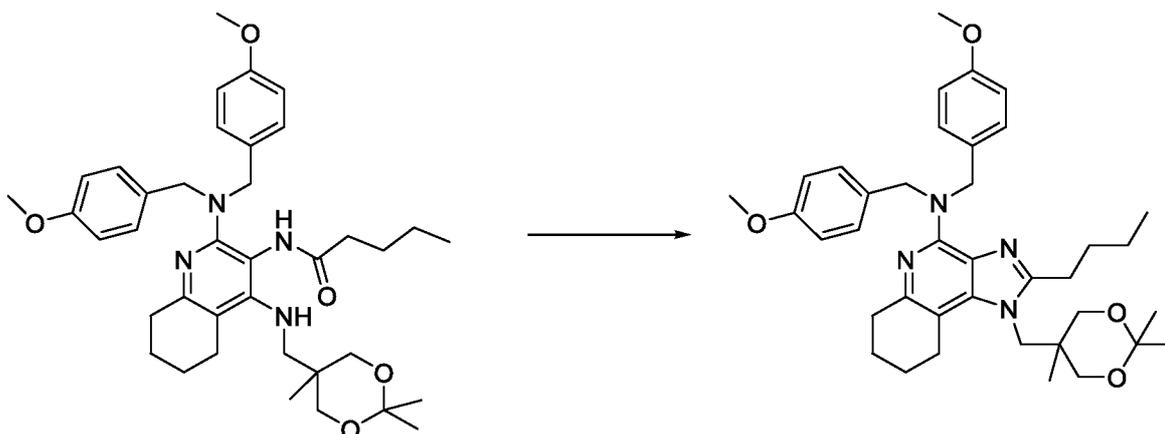
10 К N2,N2-бис(4-метоксибензил)-3-нитро-N4-((2,2,5-триметил-1,3-диоксан-5-ил)метил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2,4-диамину (7,2 г, 12,2 ммоль) добавляли метанол (40,6 мл), амония формиат (3,84 г, 60,9 ммоль), и цинковую пыль (3,99 г, 60,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 25 минут. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite[®], и фильтрат концентрировали. Остаток растворяли в этилацетате,
 15 промывали водой, насыщенным соевым раствором и органическую фазу сушили над безводным натрия сульфатом. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали с получением указанного соединения. Выход: 6,83 г, 12,19 ммоль, 100%, ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ м.ч. 7,21 (д, *J*=8,59 Гц, 4 H), 6,81 (д, *J*=8,59 Гц, 4 H), 4,15 (с, 4 H), 3,99 (с, 2 H), 3,76 - 3,83 (м, 8 H), 3,63 - 3,70 (м, 2 H), 3,21 (ш. с., 2 H), 2,74 (ш. т., *J*=5,66 Гц, 2 H),
 20 2,55 (ш. т., *J*=5,46 Гц, 2 H), 1,74 - 1,87 (м, 4 H), 1,48 (с, 3 H), 1,46 (с, 3 H), 0,93 (с, 3 H) РХ-МС *m/z* 561,5 [M+H].

Стадия 6: Синтез N-(2-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-(((2,2,5-триметил-1,3-диоксан-5-ил)метил)амино)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-ил)пентанамида



К N2,N2-бис(4-метоксибензил)-N4-(((2,2,5-триметил-1,3-диоксан-5-ил)метил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2,3,4-триамину (6,84 г, 12,19 ммоль) добавляли дихлорметан (60,9 мл), воду (30,5 мл) и натрия бикарбонат (2,56 г, 30,5 ммоль). Валерилхлорид (1,62 г, 13,4 ммоль, 1,59 мл) добавляли по каплям в течение 1 минуты и затем перемешивали в течение 55 минут. Органический слой отделяли и водную фазу промывали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного соединения, которое использовали без дополнительной очистки. Выход: 7,86 г, 12,19 ммоль. РХ-МС m/z 645,7 [M+H].

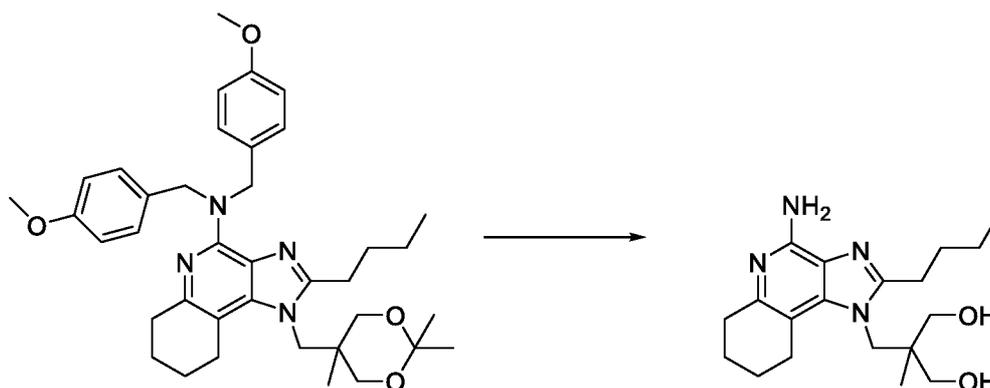
Стадия 7: Синтез 2-бутил-N,N-бис(4-метоксибензил)-1-(((2,2,5-триметил-1,3-диоксан-5-ил)метил)-6,7,8,9-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-4-амина



К N-(2-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-(((2,2,5-триметил-1,3-диоксан-5-ил)метил)амино)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-ил)пентанамиду (7,86 г, 12,19 ммоль) добавляли этанол (122 мл) и натрия гидроксид (4,88 г, 60,9 ммоль, 3,22 мл, 50 масс.% раствора в воде). Реакционную смесь нагревали при 100 °С в течение 48 часов. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и твердые вещества отфильтровывали, промывали этанолом, и сушили с получением указанного соединения. Выход: 6,7 г, 10,7 ммоль, 87,7%.

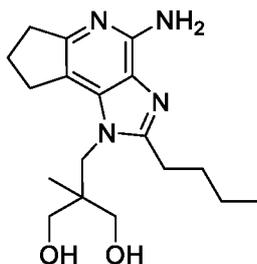
¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ м.ч. 7,26 (д, *J*=8,59 Гц, 4 Н), 6,81 (д, *J*=8,59 Гц, 4 Н), 4,96 - 5,40 (м, 4 Н), 4,39 - 4,72 (м, 2 Н), 3,79 (с, 6 Н), 3,41 - 3,69 (м, 4 Н), 2,63 - 3,13 (м, 6 Н), 1,84 (ш. с., 4 Н), 1,69 (квин., *J*=7,51 Гц, 2 Н), 1,57 (ш. с., 4 Н), 1,46 (с, 6 Н), 1,35 (д кв., *J*=14,83, 7,41 Гц, 2 Н), 0,89 (т, *J*=7,41 Гц, 3 Н), 0,57 (с, 3 Н). РХ-МС *m/z* 627,7 [M+H].

- 5 Стадия 8: Синтез 2-((4-амино-2-бутил-6,7,8,9-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-1-ил)метил)-2-метилпропан-1,3-диола



К 2-бутил-N,N-бис(4-метоксибензил)-1-((2,2,5-триметил-1,3-диоксан-5-ил)метил)-6,7,8,9-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-4-амину (6,70 г, 10,69 ммоль) добавляли 10 толуол (32,4 мл) и концентрированную гидрохлоридную кислоту (21 мл). Реакционную смесь нагревали при 60 °С в течение 3,25 часов. Водный шар промывали толуолом, нагретым до 60 °С, и доводили до pH 10 твердым калия карбонатом. Реакционную смесь потом перемешивали при 60 °С в течение 1 часа и 40 минут с последующим охлаждением до к.т. Твердые вещества отфильтровывали, промывали водой и сушили в вакууме при 15 40 °С с получением Примера (13). Выход: 2,44 г, 7,04 ммоль, 65,9% выход. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.ч. 5,67 (ш. с., 2 Н), 4,78 (ш. с., 2 Н), 4,07 - 4,45 (м, 2 Н), 2,71 - 3,30 (м, 8 Н), 2,66 (ш. с., 2 Н), 1,53 - 1,93 (м, 6 Н), 1,35 (м, *J*=7,34, 7,34, 7,34, 7,34, 7,34 Гц, 2 Н), 0,91 (т, *J*=7,41 Гц, 3 Н), 0,43 (с, 3 Н). РХ-МС *m/z* 347,3 [M+H].

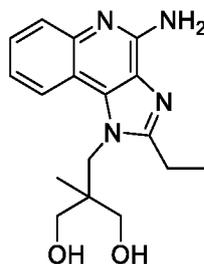
20 **Пример (14): 2-((4-амино-2-бутил-7,8-дигидроциклопента[b]имидазо[4,5-d]пиридин-1(6H)-ил)метил)-2-метилпропан-1,3-диол**



Получают способом, аналогичным Примеру 13, исходя из 6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-2,4-диола. Получали 336 мг (42,5% выход). Чистили с

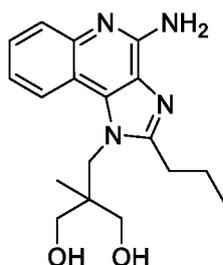
использованием ВЭЖХ (Колонка: Welch Xtimate 75*40мм*3мкм; Подвижная фаза А: 0,05% NH₄OH в воде (об./об.); Подвижная фаза В: ацетонитрил; Градиент: от 80% А до 40% А/60% В на 10 хв., HOLD при 0% H₂O/100% ацетонитрила в течение 4 минут. Поток: 25 мл/минуту). РХ-МС *m/z* 333,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 5,72 (с, 2H), 4,80 (ш с, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,25 (ш с, 3H), 2,99-3,34 (м, 3H), 2,88 (ш с, 2H), 2,62-2,78 (м, 2H), 2,02 (видимый квин., *J*=7,34 Гц, 2H), 1,64-1,75 (м, 2H), 1,35 (видимый кв. д., *J*=7,47, 14,74 Гц, 2H), 0,91 (т, *J*=7,28 Гц, 3H), 0,50 (с, 3H).

Пример (15): 2-((4-амино-2-этил-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-1-ил)метил)-2-метилпропан-1,3-диол



10 Получают способом, аналогичным получению 2-((4-амино-2-(этоксиметил)-6,7-диметил-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)метил)-2-метилпропан-1,3-диола, исходя з хинолин-2,4-диола. Получали 301 мг. Чистили с использованием ВЭЖХ (Колонка: Phenomenex Gemini NX-C18 150*30мм*5мкм; Подвижная фаза А: 0,05% NH₄OH в воде
15 (об./об.); Подвижная фаза В: ацетонитрил; Градиент: от 95% А до 55% А/45% В на 7 минут, HOLD при 0% H₂O/100% ацетонитрила в течение 2 минут. Поток: 30 мл/минуту) ¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 8,51 (д, *J*=8,1 Гц, 1H), 7,58 (д, *J*=8,3 Гц, 1H), 7,38 (т, *J*=7,5 Гц, 1H), 7,18 (т, *J*=7,4 Гц, 1H), 6,43 (с, 2H), 4,98 (ш. с., 2H), 4,78 (ш. с., 1H), 4,45 (ш. с., 1H), 3,19 (ш. с., 4H), 3,02 (кв., *J*=7,4 Гц, 2H), 1,34 (т, *J*=7,4 Гц, 3H), 0,55 (с, 3H). РХ-МС *m/z*
20 315,1 [M+H]⁺.

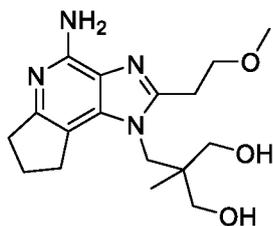
Пример (16): 2-((4-амино-2-пропил-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-1-ил)метил)-2-метилпропан-1,3-диол



Получают способом, аналогичным Примеру 13, исходя из хинолин-2,4-диола.
25 Получали 15,8 мг. Чистили с использованием ВЭЖХ (Колонка: Waters XBridge C18

19x100, 5 мкм; Подвижная фаза А: 0,03% NH₄OH в воде (об./об.); Подвижная фаза В: 0,03% NH₄OH ацетонитрил; Градиент: от 95% А до 50% А/50% В на 8,5 минут, HOLD при 0% H₂O/100% ацетонитрила в течение 1 минуты. Поток: 25 мл/минуту). ВЭЖХ QC (Колонка: Waters Atlantis dC18 4,6x50, 5 мкм; Подвижная фаза А: 0,05% ТФО в воде (об./об.); Подвижная фаза В: 0,05% ТФО ацетонитрил; Градиент: от 95% А до 5% А/95% В на 4,0 минуты, HOLD при 5% H₂O/95% ацетонитрила в течение 1 минуты. Поток: 2 мл/минуту; Время удерживания: 1,38 хв.). РХ-МС *m/z* 329,5 [M+H]⁺.

Пример (17): 2-((4-амино-2-(2-метоксиэтил)-7,8-дигидроциклопента[b]имидазо[4,5-d]пиридин-1(6H)-ил)метил)-2-метилпропан-1,3-диол

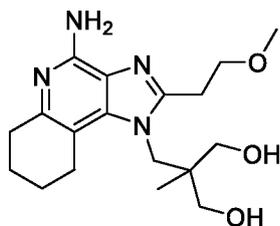


10

Пример 17 получали способом, аналогичным получению 2-((4-амино-2-(этоксиметил)-6,7-диметил-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)метил)-2-метилпропан-1,3-диола, исходя из 6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-2,4-диола. Получали 70 мг. Чистили с использованием ВЭЖХ (Колонка: Phenomenex Gemini NX-C18 75*30мм*3мкм; Подвижная фаза А: 0,05% NH₄OH в воде (об./об.); Подвижная фаза В: ацетонитрил; Градиент: от 100% А до 70% А/30% В на 7 минут, HOLD при 0% H₂O/100% ацетонитрила в течение 2 минут. Поток: 30мл/минуту). РХ-МС *m/z* 335,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 5,87 (ш с, 2H), 4,81 (ш с, 2H), 4,17 (ш с, 2H), 3,71 (видимый т, *J*=6,72 Гц, 2H), 3,30 (ш с, 3H), 3,20-3,28 (м, 4H), 3,23 (с, 3H), 2,68-2,79 (м, 2H), 2,03 (квин., *J*=7,27 Гц, 2H), 0,50 (с, 3H). 1 протон не наблюдается (затеняется).

20

Пример (18): 2-((4-амино-2-(2-метоксиэтил)-6,7,8,9-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-1-ил)метил)-2-метилпропан-1,3-диол

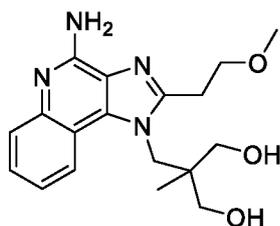


Пример (18) получали способом, аналогичным получению 2-((4-амино-2-(этоксиметил)-6,7-диметил-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)метил)-2-метилпропан-1,3-диола, исходя из 5,6,7,8-тетрагидро-хинолин-2,4-диола. Получали 68 мг. Чистили с

25

использованием ВЭЖХ (Колонка: Phenomenex Gemini NX-C18 75*30мм*3мкм; Подвижная фаза А: 0,05% NH₄OH в воде (об./об.); Подвижная фаза В: ацетонитрил; Градиент: от 100% А до 60% А/40% В на 7 минут, HOLD при 0% H₂O/100% ацетонитрила в течение 2 минут. Поток: 30 мл/минуту). ¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 5,70 (с, 2H), 4,82 (ш. с., 2H), 4,29 (ш. с., 2H), 3,69 (ш. с., 2H), 3,30 - 2,72 (м, 11H), 2,66 (ш. с., 2H), 1,74 (ш. с., 4H), 0,43 (с, 3H). РХ-МС *m/z* 349,2 [M+H]⁺.

Пример (19): 2-((4-амино-2-(2-метоксиэтил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-1-ил)метил)-2-метилпропан-1,3-диол



10 Пример (19) получали способом, аналогичным получению 2-((4-амино-2-(этоксиметил)-6,7-диметил-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)метил)-2-метилпропан-1,3-диола, исходя из хинолин-2,4-диола. Получали 108 мг. Чистили с использованием ВЭЖХ (Колонка: Phenomenex Gemini NX-C18 75*30мм*3мкм; Подвижная фаза А: 0,05% NH₄OH в воде (об./об.); Подвижная фаза В: ацетонитрил; Градиент: от 97% А до 57% А/43% В на 15 7 минут, HOLD при 0% H₂O/100% ацетонитрила в течение 2 минут. Поток: 25 мл/минуту) РХ-МС *m/z* 345,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ = 8,52 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,58 (дд, J=1,1, 8,3 Гц, 1H), 7,43 - 7,34 (м, 1H), 7,23 - 7,14 (м, 1H), 6,45 (с, 2H), 5,00 (т, J=4,8 Гц, 2H), 4,76 (ш. с., 1H), 4,53 (ш. с., 1H), 3,79 (ш. с., 2H), 3,43 (ш д, J=5,8 Гц, 3H), 3,30 - 3,24 (м, 4H), 3,19 (ш. с., 2H), 0,55 (с, 3H).

20

Биологическое исследование

Описанные примеры были на биологическую активность в функциональных клеточных анализах с использованием клеток НЕК293, которые стабильно сВЭЖХэкспрессируют TLR7 или TLR8 человека. В анализах исследовали способность 25 каждого примера стимулировать секрецию интерферона альфа (IFNα) первичными моноядерными клетками крови человека (PBMC).

Функциональные анализы hTLR7 и hTLR8 клеток

Для определения способности каждого примера активировать человеческий toll-подобный рецептор 7 (hTLR7) или человеческий toll-подобный рецептор 8 (hTLR8), использовали клеточные репортерные системы. Клетки HEK293, стабильно сВЭЖХэкспрессирующие или hTLR7, или hTLR8 вместе с репортерным геном, содержащим оптимизированный секретированный ген эмбриональной щелочной фосфатазы (SEAP), под контролем минимального промотора IFN- β , слитого с пятью сайтами связывания AP-1, были получены от Invivogen (HEK-Blue™ hTLR7, cat# Hkb-htlr7; HEK-Blue™ hTLR8, cat# Hkb-htlr8). Стимуляция hTLR7 или hTLR8 в данных клетках активирует NF- κ B и AP-1 и индуцирует продуцирование SEAP, которое может быть количественно определено с помощью реагента для обнаружения щелочной фосфатазы.

Клетки поддерживали в модифицированной среде Дульбекко (DMEM) (содержащее инактивированную теплом фетальную бычью сыворотку (FBS), глутамакс (2 мМ), пенициллин/стрептомицин, бластицидин (10 мкг/мл), зеоцин (100 мкг/мл) и нормоцин (100 мкг/мл)). На первый день анализа готовили примеры с использованием 11-точечных полулогарифмических серийных разведений из 10 мМ исходного раствора ДМСО и 50 нл помещали в 384-луночные планшеты Viewplates (PerkinElmer, кат. № 6007480). Положительный контрольный агонист TLR7/8 и отрицательный контроль (ДМСО, пример отсутствует) также были подмечены в анализируемой планшете и использовались для определения процентного эффекта во время процесса анализа. После повторного суспендирования в среде для анализа DMEM, содержащей термоинактивированный FBS (10%), глутамакс (2 мМ) и пенициллин/стрептомицин, к предварительно подготовленным планшетам добавляли 10000 клеток/20 мкл/лунку. Планшеты инкубировали в течение ночи (16-20 часов) при 37°C в среде 5% CO₂. Для предотвращения испарения использовали предварительно увлажненные крышки Microclimate (Labcyte, LLS-0310). Во второй день анализа реагент для обнаружения QUANTI-Blue™ был приготовлен путем восстановления порошка QUANTI-Blue™ (InvivoGen, Rep-qb1) в 100 мл стерильной воды, и давали уравниваться до 37°C в течение 15 минут. В каждую лунку добавляли 20 мкл реагента для обнаружения QUANTI-Blue™ и планшеты инкубировали при комнатной температуре в течение 180 минут. После окончания инкубирования, планшеты считывали на планшетном ридере Envision (Perkin Elmer), который фиксировал поглощение при 650 нм.

Используя положительный (агонист TLR7/8) и отрицательный (ДМСО) контроль, процент (%) эффекта рассчитывали для каждого примера с использованием следующего уравнения:

$$\% \text{ эффекта} = 100 - [100 * \{(\text{Пример} - \text{Положительный контроль}) / (\text{Отрицательный контроль} - \text{Положительный контроль})\}]$$

Процент эффекта для каждой концентрации каждого примера рассчитывался с использованием программного обеспечения ABase (IBDS) и составлял по отношению к количеству SEAP, продуцируемому в лунках положительного и отрицательного контроля, содержащихся в каждом планшете для анализа. Значения концентрации и % эффекта для каждого примера были подогнаны с использованием 4-параметрической логистической модели в ABase, и была рассчитана концентрация каждого примера, которая вызывала 50% ответ (EC50).

Анализ INF α из мононуклеарных клеток периферической крови (PBMC)

Для определения способности каждого примера индуцировать высвобождение интерферона альфа (IFN α) из свежeweделенных мононуклеарных клеток периферической крови (PBMC) использовали анализ гомогенной флуоресценции с разделением во времени (HTRF). Цельную кровь человека собирали у здоровых доноров путем веной пункции в соответствии с протоколами Pfizer (Протокол No. GONW RDP-01), утвержденными Shulman Institutional Review Board. 50 мл образца венозной крови человека от отдельных доноров гепаринизировали путем добавления в коническую пробирку, содержащую 714 единиц гепарина натрия для инъекций MDV (Fresenius Kabi, кат. № 70041) с последующим осторожным переворачиванием пробирки несколько раз. Затем кровь переносили в колбу, коническую пробирку промывали 40 мл PBS, содержащую 2 мМ ЭДТУ (PBS-ЭДТУ), и промывные добавляли в колбу с кровью при осторожном перемешивании. 30 мл разбавленной крови добавляли в 3 отдельные пробирки с раствором Histopaque (Sigma, cat#A0561), нанося непосредственно на фритту. Затем пробирки с раствором Histopaque вращали в течение 15 минут при 1000 \times g в настольной центрифуге. После разделения по плотности избыток верхней фазы плазмы отсасывали в пределах ~5 мл выше интерфазы, и оставшуюся плазму вместе с мутной интерфазой, содержащей PBMC, осторожно декантировали в новую коническую пробирку. 15 мл PBS-ЭДТУ добавляли в пробирки с раствором Histopaque и осторожно покрутили, чтобы удалить остатки PBMC, прилипшие к стенке пробирки, и данную промывку добавили к существующим PBMC в пробирке. Объем пробирки доводили до 40 мл с использованием

PBS-ЭДТУ и центрифугировали пробирки при 250 x g в течение 12 минут при комнатной температуре. После отсоса супернатанта осадок осторожно повторно суспендировали в 10 мл PBS-ЭДТУ и снова центрифугировали при 250 × g в течение 12 минут. Полученный в результате супернатант декантировали и осадок повторно суспендировали в 20 мл лизирующего буфера АСК (ThermoFisher, cat#A10492-01) с последующим инкубированием при комнатной температуре в течение 5 минут. Объем каждой пробирки доводили до 50 мл путем добавления PBS-ЭДТУ и пробирки центрифугировали при 177 × g в течение 12 минут при комнатной температуре. Осадок РВМС снова повторно суспендировали в 10 мл PBS без ЭДТУ, и пробирки центрифугировали в последний раз при 177 × g в течение 10 минут. Супернатант декантировали и РВМС повторно суспендировали в среде для анализа (основная среда RPMI с 10% инактивированным теплом FBS, 2 mM глутамакса и пенициллина/стрептомицина).

Каждый пример был подготовлен для анализа с использованием 11-точечных полулогарифмических серийных разбавлений из 2,5 mM исходного раствора ДМСО и 400 нл были помещены в 384-луночный планшет Viewplate (Perkin Elmer, кат. № 6007480). Положительные и отрицательные контроли (описанные ранее) также были помещены в планшет для анализа и использовались для определения процентного эффекта во время процесса анализа. РВМС подсчитывали и высевали с плотностью 100 000 клеток/100 мкл/лунку; планшеты накрывали предварительно увлажненной крышкой для микроклимата, для предотвращения испарения, и инкубировали в течение 24 часов при 37 °C в атмосфере 5% CO₂. После окончания инкубирования крышку для микроклимата снимали и планшеты центрифугировали при 1000 об./минуту в течение 5 минут. 16 мкл кондиционированной среды из клеточного планшета переносили в отдельный 384-луночный планшет малого объема (Greiner One, 784080). Уровни IFNα определялись количественно с использованием набора HTRF® (Cisbio, cat # 62HIFNAPEG) в соответствии с инструкциями производителя. Набор содержит два разных специфических антитела, одно меченное D2 (акцептор), а другое меченное криплатом (донор), и буфер для обнаружения. Исходные растворы антител разводили 1:20 в буфере для обнаружения. Для одного 384-луночного планшета к 2,375 мл буфера для детектирования добавляли 62,5 мкл исходного раствора антитела D2 и 62,5 мкл исходного раствора криплатного антитела и хорошо перемешали. 4 мкл смеси антител добавляли к каждой лунке, содержащей кондиционированную среду, полученную из соответствующей лунки Viewplate. Планшеты с небольшим объемом закрывали и инкубировали в течение 24 часов при комнатной температуре. Сигнал HTRF считывался с помощью многомеченного

планшетного ридера Envision (Perkin Elmer), с использованием возбуждения на длине волны 330 нм и излучения на 615 нм и 665 нм. Результаты рассчитывали как (соотношение 665 нм/615 нм)*10000, и исходные данные преобразовывали в концентрацию IFN α (пг/мл) с помощью цитокиновой стандартной кривой. Как обсуждалось выше, положительный (агонист TLR7/8) и отрицательный (ДМСО) контроли использовали для расчета процента (%) эффекта для каждого примера с помощью следующего уравнения:

$$\% \text{ эффекта} = 100 - [100 * \{(\text{Пример} - \text{Положительный контроль}) / (\text{Отрицательный контроль} - \text{Положительный контроль})\}]$$

Процент эффекта для каждой концентрации для каждого примера рассчитывался с использованием программного обеспечения ABase (IBDS) и составлял по отношению к количеству IFN α , образующемуся в лунках положительного и отрицательного контроля, содержащихся в каждом планшете для анализа. Значения концентрации и процент (%) эффекта для каждого примера были подобраны с использованием 4-параметрической логистической модели в ABase, и концентрация примера, которая дала 50% ответа (EC50), была рассчитана и приведена в таблице 1, как среднее геометрическое EC50, когда пример исследовали больше одного раза. Пустая клетка в таблице 1 указывает, что данные для этого примера не были получены в данном конкретном анализе.

20

Таблица 1

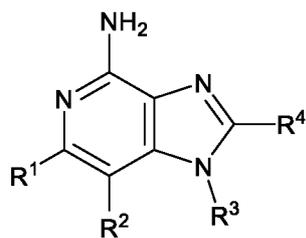
Номер примера	hTLR7 (клетка) EC₅₀ (мкМ)	hTLR8 (клетка) EC₅₀ (мкМ)	IFNα (PBMC) EC₅₀ (мкМ)
1	0,644	2,549	0,099
2	0,054	0,811	0,019
3	0,029	0,194	0,007
4	0,054	0,400	
5	0,042	0,273	
6	0,049	6,398	0,022

7	0,103	16,472	0,198
8	0,078	8,018	0,048
9	0,027	1,443	0,002
10	0,004	0,092	0,001
11	0,013	0,160	
12	0,009	0,191	
13	0,009	0,104	0,0004
14	0,014	0,247	0,007
15	0,075	0,613	0,012
16	0,019	0,325	0,011
17	0,156	1,064	
18	0,016	0,119	
19	0,009	0,310	

Все публикации и заявки на патенты, цитируемые в описании, включены в настоящий документ в виде ссылки в полном объеме. Для квалифицированных специалистов в данной области техники будет очевидно, что определенные изменения и модификации могут быть внесены в них, не отступая от духа или объема прилагаемой формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



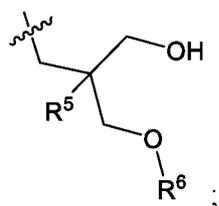
(I)

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой

R^1 и R^2 независимо представляют собой C_{1-3} алкил; или

R^1 и R^2 соединены вместе с образованием от 5- до 7-членного карбоциклического кольца, при этом указанное карбоциклическое кольцо может быть насыщенным или ненасыщенным;

R^3 представляет собой



R^4 представляет собой C_{1-6} алкил, или $(CH_2)_nO(CH_2)_mCH_3$, при этом C_{1-6} алкил или любой углерод из $(CH_2)_nO(CH_2)_mCH_3$ группы является замещенным от 0 до 3 галогенами, как позволяет валентность;

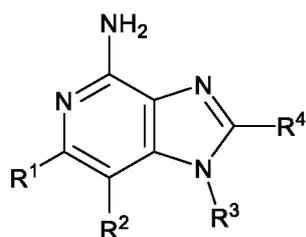
R^5 представляет собой C_{1-3} алкил, или OC_{1-3} алкил, при этом C_{1-3} алкил является замещенным от 0 до 3 F;

R^6 представляет собой H, или C_{1-3} алкил, при этом C_{1-3} алкил является замещенным от 0 до 3 F;

m представляет собой от 0 до 2; и

n представляет собой от 1 до 3.

2. Соединение формулы (Ia)



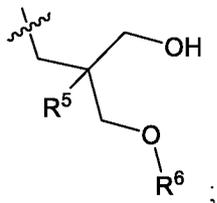
(Ia)

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой

R^1 и R^2 независимо представляют собой C_{1-2} алкил; или

R^1 и R^2 соединены вместе с образованием от 5- до 7-членного карбоциклического кольца, при этом указанное карбоциклическое кольцо может быть насыщенным или ненасыщенным;

R^3 представляет собой



R^4 представляет собой C_{3-5} алкил или $(CH_2)_nO(CH_2)_mCH_3$;

R^5 представляет собой C_{1-2} алкил;

R^6 представляет собой H;

m представляет собой 1; и

n представляет собой 1.

3. Соединение по пункту 2, или его фармацевтически приемлемая соль, в которой R^1 и R^2 независимо представляют собой C_{1-2} алкил.

4. Соединение по пункту 2, или его фармацевтически приемлемая соль, в которой R^1 и R^2 соединены вместе с образованием от 5- до 7-членного карбоциклического кольца, при этом указанное карбоциклическое кольцо может быть насыщенным или ненасыщенным.

5. Соединение по пункту 4, или его фармацевтически приемлемая соль, в которой R^1 и R^2 соединены вместе с образованием от 5- до 7-членного карбоциклического кольца, при этом указанное карбоциклическое кольцо может быть насыщенным.

6. Соединение по пункту 5, или его фармацевтически приемлемая соль, при этом карбоциклическое кольцо представляет собой циклопентил.

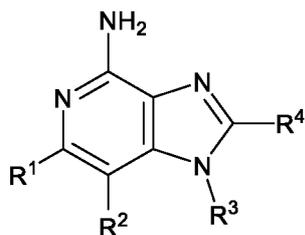
7. Соединение по пункту 5, или его фармацевтически приемлемая соль, при этом карбоциклическое кольцо представляет собой циклогексил.

8. Соединение по пункту 4, или его фармацевтически приемлемая соль, при этом

R^1 и R^2 соединены вместе с образованием от 5- до 7-членного карбоциклического кольца, при этом указанное карбоциклическое кольцо может быть ненасыщенным; и R^4 представляет собой C_{3-5} алкил.

9. Соединение по пункту 8, или его фармацевтически приемлемая соль, при этом карбоциклическое кольцо представляет собой фенил.

10. Соединение формулы (Ib)



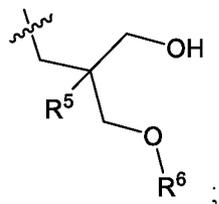
(Ib)

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой

R^1 и R^2 независимо представляют собой C_{1-3} алкил; или

R^1 и R^2 соединены вместе с образованием от 5- до 7-членного карбоциклического кольца, при этом указанное карбоциклическое кольцо может быть насыщенным или ненасыщенным;

R^3 представляет собой



R^4 представляет собой C_{1-6} алкил или $(CH_2)_nO(CH_2)_mCH_3$, при этом указанный C_{1-6} алкил или любой углерод из $(CH_2)_nO(CH_2)_mCH_3$ группы является замещенным от 0 до 3 галогенами, как позволяет валентность, в котором галоген представляет собой F;

R^5 представляет собой C_{1-3} алкил, или OC_{1-3} алкил, при этом C_{1-3} алкил является замещенным от 0 до 3 F;

R^6 представляет собой H, или C_{1-3} алкил, при этом C_{1-3} алкил является замещенным от 0 до 3 F;

m представляет собой от 0 до 2; и

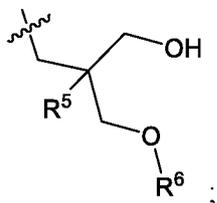
n представляет собой от 1 до 3.

11. Соединение по пункту 10, или его фармацевтически приемлемая соль, в которой

R^1 и R^2 независимо представляют собой C_{1-2} алкил; или

R^1 и R^2 соединены вместе с образованием от 5- до 7-членного карбоциклического кольца, при этом указанное карбоциклическое кольцо может быть насыщенным или ненасыщенным;

R^3 представляет собой



R^5 представляет собой C_{1-3} алкил или OC_{1-3} алкил, при этом C_{1-3} алкил является замещенным от 0 до 2 F; и

R^6 представляет собой H.

12. Соединение по пункту 11, или его фармацевтически приемлемая соль, в которой R^5 представляет собой C_{1-2} алкил.

13. Соединение выбрано из:

2-((4-амино-2-(этоксиметил)-6,7-диметил-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)метил)-2-метилпропан-1,3-диола;

2-((4-амино-2-(этоксиметил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-1-ил)метил)-2-метилпропан-1,3-диола;

2-((4-амино-2-(этоксиметил)-7,8-дигидроциклопента[b]имидазо[4,5-d]пиридин-1(6H)-ил)метил)-2-метилпропан-1,3-диола;

2-((4-амино-2-(этоксиметил)-6,7,8,9-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-1-ил)метил)-2-метилпропан-1,3-диола;

3-(4-амино-2-(этоксиметил)-6,7-диметил-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)-2-(mэтоксиметил)-2-метилпропан-1-ола;

(R)-3-(4-амино-2-(этоксиметил)-6,7-диметил-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)-2-(mэтоксиметил)-2-метилпропан-1-ола;

(S)-3-(4-амино-2-(этоксиметил)-6,7-диметил-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)-2-(mэтоксиметил)-2-метилпропан-1-ола;

2-((4-амино-6,7-диметил-2-(2,2,2-трифторэтил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)метил)-2-метилпропан-1,3-диола;

2-((4-амино-2-(этоксиметил)-6,7-диметил-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)метил)-2-этилпропан-1,3-диола;

2-((4-амино-2-бутил-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-1-ил)метил)-2-метилпропан-1,3-диола;

2-((4-амино-2-бутил-6,7-диметил-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)метил)-2-метилпропан-1,3-диола; и

2-((4-амино-2-пентил-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-1-ил)метил)-2-метилпропан-1,3-диола;

или его фармацевтически приемлемая соль.

14. Соединение, которое представляет собой 2-((4-амино-2-(этоксиметил)-6,7-диметил-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)метил)-2-метилпропан-1,3-диол; или его фармацевтически приемлемая соль.

15. Соединение по пункту 14, которая представляет собой 2-((4-амино-2-(этоксиметил)-6,7-диметил-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)метил)-2-метилпропан-1,3-диол.

16. Соединение, которое представляет собой 2-((4-амино-2-(этоксиметил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-1-ил)метил)-2-метилпропан-1,3-диол; или его фармацевтически приемлемая соль.

17. Соединение по пункту 16, которая представляет собой 2-((4-амино-2-(этоксиметил)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-1-ил)метил)-2-метилпропан-1,3-диол.

18. Соединение, которая представляет собой 2-((4-амино-2-(этоксиметил)-7,8-дигидроциклопента[b]имидазо[4,5-d]пиридин-1(6H)-ил)метил)-2-метилпропан-1,3-диол; или

2-((4-амино-2-(этоксиметил)-6,7,8,9-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-1-ил)метил)-2-метилпропан-1,3-диол;

или его фармацевтически приемлемая соль.

19. Соединение по пункту 18, которое представляет собой 2-((4-амино-2-(этоксиметил)-7,8-дигидроциклопента[b]имидазо[4,5-d]пиридин-1(6H)-ил)метил)-2-метилпропан-1,3-диол; или

2-((4-амино-2-(этоксиметил)-6,7,8,9-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-1-ил)метил)-2-метилпропан-1,3-диол.

20. Соединение, которое представляет собой 3-(4-амино-2-(этоксиметил)-6,7-диметил-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)-2-(этоксиметил)-2-метилпропан-1-ол;
(R)-3-(4-амино-2-(этоксиметил)-6,7-диметил-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)-2-(этоксиметил)-2-метилпропан-1-ол; или
(S)-3-(4-амино-2-(этоксиметил)-6,7-диметил-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)-2-(этоксиметил)-2-метилпропан-1-ол;
или его фармацевтически приемлемая соль.
21. Соединение по пункту 20, которое представляет собой 3-(4-амино-2-(этоксиметил)-6,7-диметил-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)-2-(этоксиметил)-2-метилпропан-1-ол;
(R)-3-(4-амино-2-(этоксиметил)-6,7-диметил-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)-2-(этоксиметил)-2-метилпропан-1-ол; или
(S)-3-(4-амино-2-(этоксиметил)-6,7-диметил-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)-2-(этоксиметил)-2-метилпропан-1-ол.
22. Соединение, которая представляет собой 2-((4-амино-2-бутил-1Н-имидазо[4,5-с]хинолин-1-ил)метил)-2-метилпропан-1,3-диол; или
2-((4-амино-2-пентил-1Н-имидазо[4,5-с]хинолин-1-ил)метил)-2-метилпропан-1,3-диол;
или его фармацевтически приемлемая соль.
23. Соединение по пункту 22, которое представляет собой 2-((4-амино-2-бутил-1Н-имидазо[4,5-с]хинолин-1-ил)метил)-2-метилпропан-1,3-диол; или
2-((4-амино-2-пентил-1Н-имидазо[4,5-с]хинолин-1-ил)метил)-2-метилпропан-1,3-диол.
24. Фармацевтическая композиция, которая содержит соединение по любому одному из пунктов с 1 по 23, или его фармацевтически приемлемая соль, и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.
25. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, который включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому одному из пунктов с 1 по 23, или его фармацевтически приемлемой соли.

26. Способ по пункту 25, в котором соединение вводится с, по меньшей мере, одним дополнительным терапевтическим агентом.

27. Соединение по любому одному из пунктов 1 - 23, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения в лечении рака у субъекта, нуждающегося в этом.

28. Соединение выбрано из

2-((4-амино-2-бутил-6,7,8,9-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-1-ил)метил)-2-метилпропан-1,3-диола;

2-((4-амино-2-бутил-7,8-дигидроциклопента[b]имидазо[4,5-d]пиридин-1(6H)-ил)метил)-2-метилпропан-1,3-диола;

2-((4-амино-2-этил-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-1-ил)метил)-2-метилпропан-1,3-диола; и

2-((4-амино-2-пропил-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-1-ил)метил)-2-метилпропан-1,3-диола;

или его фармацевтически приемлемая соль.

29. Соединение по пункту 28, или его фармацевтически приемлемая соль, которая представляет собой 2-((4-амино-2-бутил-6,7,8,9-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-1-ил)метил)-2-метилпропан-1,3-диол.

30. Соединение по пункту 28, или его фармацевтически приемлемая соль, которая представляет собой 2-((4-амино-2-бутил-7,8-дигидроциклопента[b]имидазо[4,5-d]пиридин-1(6H)-ил)метил)-2-метилпропан-1,3-диол.

31. Соединение по пункту 28, или его фармацевтически приемлемая соль, которая представляет собой 2-((4-амино-2-этил-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-1-ил)метил)-2-метилпропан-1,3-диол.

32. Соединение по пункту 28, или его фармацевтически приемлемая соль, которая представляет собой 2-((4-амино-2-пропил-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-1-ил)метил)-2-метилпропан-1,3-диол.

33. Фармацевтическая композиция, которая содержит соединение по любому одному из пунктов 28 - 32, или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

34. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, который включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому одному из пунктов 28 - 32, или его фармацевтически приемлемой соли.

35. Способ за пунктом 34, в котором соединение вводится с, по меньшей мере, одним дополнительным терапевтическим агентом.

36. Соединение по любому одному из пунктов 28 - 32, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения в лечении рака у субъекта, нуждающегося в этом.