

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202291035** (13) **A1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**(43) Дата публикации заявки
2022.07.12(22) Дата подачи заявки
2020.09.29

(51) Int. Cl. *A61P 31/00* (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)

(54) **ПИРИДО[3,2-D]ПИРИМИДИНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ КАК ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ**(31) **62/908,317**(32) **2019.09.30**(33) **US**(86) **PCT/US2020/053190**(87) **WO 2021/067217 2021.04.08**(71) Заявитель:
ИНСАЙТ КОРПОРЕЙШН (US)

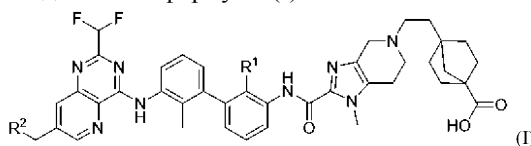
(72) Изобретатель:

**Ли Цзинвэй, Ву Лянсин, Яо Вэньцин
(US)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (I)



которые модулируют взаимодействие белок/белок PD-1/PD-L1, композиции и способы лечения различных заболеваний, включая инфекционные заболевания и рак.

202291035**A1****A1****202291035**

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-573784EA/061

ПИРИДО[3,2-*D*]ПИРИМИДИНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ КАК ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ

ТРЕБОВАНИЕ ПРИОРИТЕТА

В этой заявке испрашивается приоритет перед предварительной заявкой США № 62/908,317, поданной 30 сентября 2019 г., которая полностью включена в настоящее описание посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящая заявка направлена на пиридо[3,2-*d*]пиримидиновые соединения, которые модулируют взаимодействие белок/белок PD-1/PD-L1 и применимы при лечении различных заболеваний, включая инфекционные заболевания и рак.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Иммунная система играет важную роль в контроле и искоренении таких заболеваний, как рак. Однако раковые клетки часто разрабатывают стратегии уклонения или подавления иммунной системы, чтобы способствовать их росту. Одним из таких механизмов является изменение экспрессии костимулирующих и коингибирующих молекул, экспрессируемых на иммунных клетках (Postow *и др.*, J. Clinical Oncology 2015, 1-9). Блокирование передачи сигналов ингибирующей иммунной контрольной точки, такой как PD-1, оказалось многообещающим и эффективным методом лечения.

Запрограммированная гибель клеток-1 (PD-1), также известная как CD279, представляет собой рецептор клеточной поверхности, экспрессируемый на активированных Т-клетках, естественных киллерных Т-клетках, В-клетках и макрофагах (Greenwald *и др.*, Annu. Rev. Immunol. 2005, 23:515-548; Okazaki and Honjo, Trends Immunol 2006, (4):195-201). Он функционирует как внутренняя система отрицательной обратной связи, предотвращая активацию Т-клеток, что, в свою очередь, снижает аутоиммунитет и способствует самопереносимости. Кроме того, известно, что PD-1 играет критическую роль в подавлении антиген-специфического Т-клеточного ответа при таких заболеваниях, как рак и вирусная инфекция (Sharpe *и др.*, Nat. Immunol. 2007 8, 239-245; Postow et al., J. Clinical Oncol. 2015, 1-9).

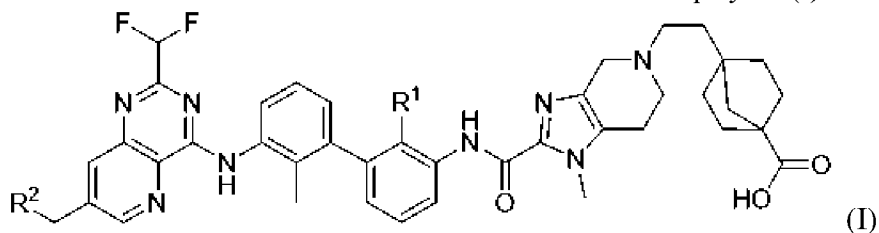
Структура PD-1 состоит из внеклеточного варибельного домена иммуноглобулина, за которым следуют трансмембранная область и внутриклеточный домен (Parry *и др.*, Mol. Cell Biol. 2005, 9543-9553). Внутриклеточный домен содержит два сайта фосфорилирования, расположенные в ингибиторном мотиве иммунорецептора на основе тирозина и мотиве переключения иммунорецептора на основе тирозина, что предполагает, что PD-1 негативно регулирует сигналы, опосредованные Т-клеточным рецептором. PD-1 имеет два лиганда, PD-L1 и PD-L2 (Parry *и др.*, Mol. Cell Biol. 2005, 9543-9553; Latchman et al., Nat. Immunol. 2001, 2, 261-268), и они различаются по своим образцам выражения. Белок PD-L1 активируется на макрофагах и дендритных клетках в ответ на обработку липополисахаридом и GM-CSF, а также на Т-клетках и В-клетках при

передаче сигналов Т-клеточным рецептором и В-клеточным рецептором. PD-L1 также высоко экспрессируется почти на всех опухолевых клетках, и экспрессия еще больше увеличивается после обработки IFN- γ (Iwai *и др.*, PNAS 2002, 99(19):12293-7; Blank et al., Cancer Res. 2004, 64(3):1140-5). Фактически, было показано, что статус экспрессии PD-L1 в опухоли является прогностическим при множестве типов опухолей (Wang *и др.*, Eur. J. Surg. Oncol. 2015; Huang et al., Oncol. Rep. 2015; Sabatier *и др.*, Oncotarget 2015, 6(7): 5449-5464). Экспрессия PD-L2, напротив, более ограничена и экспрессируется в основном дендритными клетками (Nakae *и др.*, J. Immunol. 2006, 177:566-73). Лигирование PD-1 с его лигандами PD-L1 и PD-L2 на Т-клетках доставляет сигнал, который ингибирует продукцию IL-2 и IFN- γ , а также пролиферацию клеток, индуцированную активацией рецептора Т-клеток (Carter et al., Eur. J. Immunol. 2002, 32(3):634-43; Freeman *и др.*, J. Exp. Med. 2000, 192(7):1027-34). Механизм включает рекрутирование фосфатаз SHP-2 или SHP-1 для ингибирования передачи сигналов Т-клеточного рецептора, такого как фосфорилирование Syk и Lck (Sharpe *и др.*, Nat. Immunol. 2007, 8, 239-245). Активация сигнальной оси PD-1 также ослабляет фосфорилирование петли активации PKC- θ , что необходимо для активации путей NF- κ B и AP1, а также для продукции цитокинов, таких как IL-2, IFN- γ и TNF (Sharpe *и др.*, Nat. Immunol. 2007, 8, 239-245; Carter et al., Eur. J. Immunol. 2002, 32(3):634-43; Freeman *и др.*, J. Exp. Med. 2000, 192(7):1027-34).

Несколько линий доказательств из доклинических исследований на животных указывают на то, что PD-1 и его лиганды негативно регулируют иммунные реакции. Было показано, что у мышей с дефицитом PD-1 развивается волчаночноподобный гломерулонефрит и дилатационная кардиомиопатия (Nishimura *и др.*, Immunity 1999, 11:141-151; Nishimura et al., Science 2001, 291:319-322). Используя модель хронической инфекции LCMV, было показано, что взаимодействие PD-1/PD-L1 ингибирует активацию, экспансию и приобретение эффекторных функций вирус-специфических Т-клеток CD8 (Barber *и др.*, Nature 2006, 439, 682-7). Вместе эти данные поддерживают разработку терапевтического подхода к блокированию опосредованного PD-1 ингибирующего сигнального каскада с целью усиления или «спасения» Т-клеточного ответа. Соответственно, существует потребность в новых соединениях, которые блокируют взаимодействие белок/белок PD-1/PD-L1.

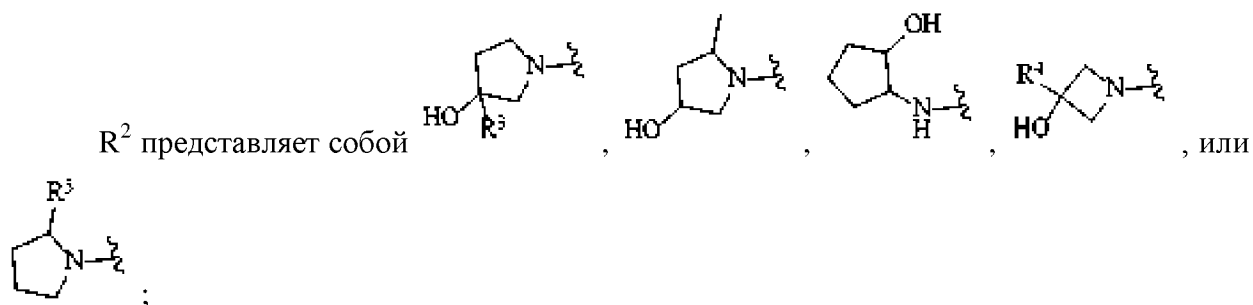
КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее описание обеспечивает соединения Формулы (I):



или его фармацевтически приемлемую соль; в которых:

R¹ представляет собой CH₃ или Cl;



R^3 представляет собой H или CH_3 ;

R^4 представляет собой H или CH_3 ; и

R^5 представляет собой H или CH_3 .

Настоящее описание дополнительно обеспечивает фармацевтическую композицию, содержащую соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ или носителей.

Настоящее описание дополнительно обеспечивает способы ингибирования взаимодействия PD-1/PD-L1, причем указанные способы включают введение пациенту соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли.

Настоящее описание также обеспечивает способы лечения заболевания или расстройства, связанного с ингибированием взаимодействия PD-1/PD-L1, причем указанные способы включают введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли.

В настоящем описании дополнительно предлагаются способы усиления, стимуляции и/или усиления иммунного ответа у пациента, причем указанный способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли.

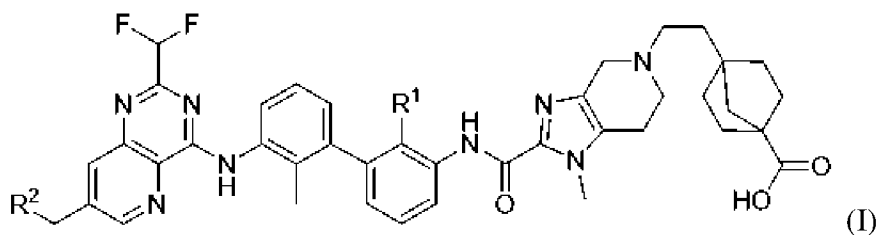
В настоящем описании предложено соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль для применения в любом из способов, описанных в настоящем документе.

Настоящее описание обеспечивает применение соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного средства для применения в любом из способов, описанных в настоящем документе.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

I. Соединения

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает, *среди прочего*, соединение Формулы (I):

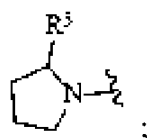


или его фармацевтически приемлемую соль; в которых:

R^1 представляет собой CH_3 или Cl ;

R^2 представляет собой

, или



R^3 представляет собой H или CH_3 ;

R^4 представляет собой H или CH_3 ; и

R^5 представляет собой H или CH_3 .

В некоторых вариантах осуществления, R^1 представляет собой CH_3 .

В некоторых вариантах осуществления, R^1 представляет собой Cl .

В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой

.

В некоторых вариантах осуществления предыдущего варианта осуществления, R^3 представляет собой H . Альтернативно, в некоторых вариантах осуществления, R^3 представляет собой CH_3 .

В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой

.

В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой

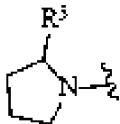
.

В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой

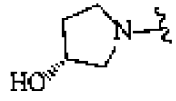
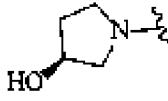
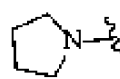
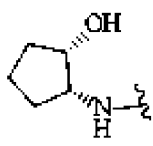
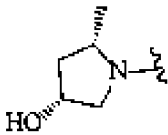
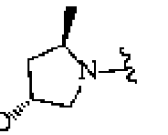
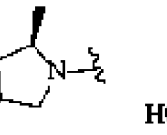
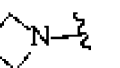
.

В некоторых вариантах осуществления предыдущего варианта осуществления, R^4 представляет собой H . Альтернативно, В некоторых вариантах осуществления, R^4 представляет собой CH_3 .

В некоторых вариантах осуществления предыдущего варианта осуществления, R^2

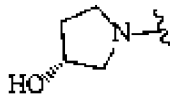
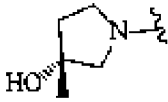
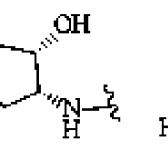
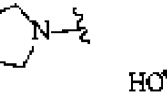
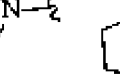
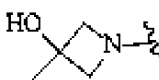
представляет собой .

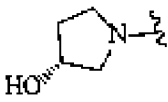
В некоторых вариантах осуществления предыдущего варианта осуществления, R^5 представляет собой H. Альтернативно, В некоторых вариантах осуществления, R^5 представляет собой CH_3 .

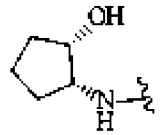
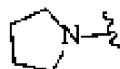
В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой , , , , , , , , , , , или .

В некоторых вариантах осуществления:

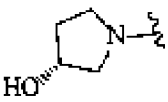
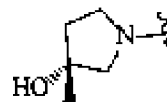
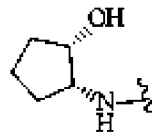
R^1 представляет собой CH_3 или Cl;

когда R^1 представляет собой Cl, тогда R^2 представляет собой , , , , , или ; и

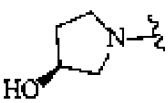
когда R^1 представляет собой CH_3 , тогда R^2 представляет собой  или .

В некоторых вариантах осуществления, R^1 представляет собой Cl; и R^2 представляет собой , , или , , , , или .

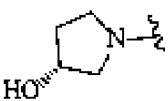
В некоторых вариантах осуществления, R^1 представляет собой Cl; и R^2

представляет собой , , или .

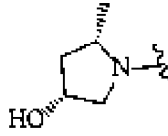
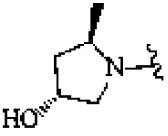
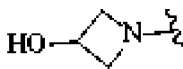
В некоторых вариантах осуществления, R^1 представляет собой Cl; и R^2

представляет собой , , , или .

В некоторых вариантах осуществления, R^1 представляет собой CH_3 ; и R^2

представляет собой , или .

В некоторых вариантах осуществления, R^1 представляет собой Cl; и R^2

представляет собой , , , или .

В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение, выбранное из соединений Примеров 1-16, или его фармацевтически приемлемую соль.

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

В различных местах настоящего описания определенные характеристики соединений раскрыты в группах или в диапазонах. В частности, предполагается, что такое описание включает каждую отдельную подкомбинацию членов таких групп и диапазонов.

Описанные здесь соединения могут быть асимметричными (*например*, иметь один или несколько стереоцентров). Все стереоизомеры, такие как энантиомеры и диастереомеры, являются предполагаемыми, если не указано иное. Соединения настоящего изобретения, которые содержат асимметрично замещенные атомы углерода, могут быть выделены в оптически активных или рацемических формах. В данной области техники известны способы получения оптически активных форм из оптически неактивных исходных материалов, такие как разделение рацемических смесей или стереоселективный синтез. Многие геометрические изомеры олефинов, двойные связи $C=N$ и т.п. также могут присутствовать в соединениях, описанных здесь, и все такие стабильные изомеры

рассматриваются в настоящем изобретении. Описаны *цис*- и *транс*-геометрические изомеры соединений настоящего изобретения, которые могут быть выделены в виде смеси изомеров или в виде отдельных изомерных форм.

Разделение рацемических смесей соединений можно проводить любым из многочисленных способов, известных в данной области техники. Один метод включает фракционную перекристаллизацию с использованием хиральной разделяющей кислоты, которая представляет собой оптически активную солеобразующую органическую кислоту. Подходящими разделяющими агентами для методов фракционной перекристаллизации являются, *например*, оптически активные кислоты, такие как формы D и L винной кислоты, диацетилвинная кислота, дибензоилвинная кислота, миндальная кислота, яблочная кислота, молочная кислота или различные оптически активные камфорсульфокислоты, такие как β -камфорсульфоновая кислота. Другие разделяющие агенты, подходящие для методов фракционной кристаллизации, включают стереоизомерно чистые формы α -метилбензиламина (*например*, S и R формы S и R или диастереомерно чистые формы), 2-фенилглицинол, норэфедрин, эфедрин, N-метилэфедрин, циклогексилэтиламин, 1,2-диаминоциклогексан и т.п.

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

В некоторых вариантах осуществления соединения изобретения имеют (R)-конфигурацию. В других вариантах осуществления соединения имеют (S)-конфигурацию. В соединениях с более чем одним хиральным центром каждый из хиральных центров в соединении может быть независимо (R) или (S), если не указано иное. Соединения настоящего изобретения также включают таутомерные формы. Таутомерные формы возникают в результате замены одинарной связи соседней двойной связью вместе с сопутствующей миграцией протона. Таутомерные формы включают прототропные таутомеры, которые представляют собой изомерные состояния протонирования, имеющие одинаковую эмпирическую формулу и общий заряд. Примеры прототропных таутомеров включают пары кетона-енола, пары амида-имидовой кислоты, пары лактама-лактама, пары енамина-имины и кольцевые формы, в которых протон может занимать два или более положений гетероциклической системы, *например*, 1H- и 3H-имидазол, 1H-, 2H- и 4H- 1,2,4-триазол, 1H- и 2H- изоиндол и 1H- и 2H-пиразол. Таутомерные формы могут находиться в равновесии или стерически замыкаться в одну форму путем соответствующего замещения.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанное в настоящем документе, имеет один или несколько атомов водорода, замещенных дейтерием, или его фармацевтически приемлемой солью.

Соединения настоящего изобретения могут также включать все изотопы атомов, встречающиеся в промежуточных или конечных соединениях. Изотопы включают атомы,

имеющие одинаковый атомный номер, но разные массовые числа. Например, изотопы водорода включают тритий и дейтерий. Один или несколько составляющих атомов соединений настоящего изобретения могут быть заменены или замещены изотопами атомов в естественном или неприродном изобилии. В некоторых вариантах осуществления соединение включает по меньшей мере один атом дейтерия. Например, один или несколько атомов водорода в соединении настоящего изобретения могут быть заменены или замещены дейтерием. В некоторых вариантах осуществления соединения включает два или более атома дейтерия. В некоторых вариантах осуществления соединения включает 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 атомов дейтерия. В данной области техники известны синтетические способы включения изотопов в органические соединения.

Термин «соединение», используемый здесь, подразумевает включение всех таутомеров и изотопов изображенных структур. Термин также предназначен для обозначения соединений настоящего изобретения, независимо от того, как они получены, *например*, синтетическим путем, посредством биологического процесса (*например*, метаболизма или превращения ферментов) или их комбинации.

Все соединения и их фармацевтически приемлемые соли можно найти вместе с другими веществами, такими как вода и растворители (*например*, гидраты и сольваты), или их можно выделить. В твердом состоянии описанные здесь соединения и их соли могут находиться в различных формах и могут, *например*, принимать форму сольватов, включая гидраты. Соединения могут находиться в любой твердой форме, такой как полиморф или сольват, поэтому, если четко не указано иное, ссылку в описании на соединения и их соли следует понимать как включающую любую твердую форму соединения.

В некоторых вариантах осуществления соединения настоящего изобретения или их соли существенным образом выделены. Под «существенным образом выделены» подразумевается, что соединение по меньшей мере частично или существенным образом отделено от окружающей среды, в которой оно образовалось или было обнаружено. Частичное разделение может включать, *например*, композицию, обогащенную соединениями настоящего изобретения. Существенное разделение может включать композиции, содержащие по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60 мас. %, по меньшей мере около 70 мас. %, по меньшей мере около 80 мас. %, по меньшей мере около 90 мас. %, по меньшей мере около 95 мас. %, по меньшей мере около 97 мас. % или не менее по меньшей мере около 99 мас. % соединений настоящего изобретения или их солей.

В некоторых вариантах осуществления термин «около» означает $\pm 10\%$. В некоторых вариантах осуществления термин «около» означает $\pm 5\%$.

Термин «фармацевтически приемлемый» используется здесь для обозначения тех соединений, материалов, композиций и/или дозированных форм, которые, в рамках здравого медицинского суждения, подходят для использования в контакте с тканями

человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соответствующих разумному соотношению польза/риск.

Термины «температура окружающей среды» и «комнатная температура», используемые здесь, подразумевают в данной области техники и обычно относятся к температуре, *например*, к температуре реакции, равной температуре помещения, в котором проводится реакция, *например*, температура от около 20 °C до около 30 °C.

Настоящее изобретение также включает фармацевтически приемлемые соли описанных здесь соединений. Термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к производным описанных соединений, в которых исходное соединение модифицировано путем превращения существующей кислотной или основной части в форму соли. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются, соли минеральных или органических кислот основных остатков, таких как амины; щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и тому подобное. Фармацевтически приемлемые соли настоящего изобретения включают нетоксичные соли исходного соединения, образованные, *например*, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Фармацевтически приемлемые соли настоящего изобретения могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент, обычными химическими способами. Как правило, такие соли могут быть получены реакцией форм свободной кислоты или основания этих соединений со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе, или в их смеси; как правило, предпочтительны неводные среды, такие как эфир, этилацетат, спирты (*например*, метанол, этанол, изопропанол или бутанол) или ацетонитрил (MeCN). Списки подходящих солей можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th Ed., (Mack Publishing Company, Easton, 1985), p. 1418, Berge *и др.*, J. Pharm. Sci., 1977, 66(1), 1-19 and in Stahl et al., Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, (Wiley, 2002). В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, включают формы N-оксида.

II. Синтез

Соединения настоящего изобретения, включая их соли, могут быть получены способами синтеза, раскрытыми в примерах 1-16 *ниже*.

Реакции получения соединений настоящего изобретения могут быть проведены в подходящих растворителях, которые могут быть легко выбраны квалифицированным специалистом в области органического синтеза. Подходящие растворители могут быть практически нереакционноспособными с исходными материалами (реагентами), промежуточными продуктами или продуктами при температурах, при которых проводятся реакции, *например*, температурах, которые могут находиться в диапазоне от температуры замерзания растворителя до температуры кипения растворителя. Данную реакцию можно проводить в одном растворителе или в смеси более чем одного растворителя. В

зависимости от конкретной стадии реакции квалифицированный специалист может выбрать подходящие растворители для конкретной стадии реакции.

Получение соединений настоящего изобретения может включать защиту и снятие защиты различных химических групп. Необходимость защиты и снятия защиты, а также выбор подходящих защитных групп может легко определить квалифицированный специалист в данной области. Химия защитных групп описана, *например*, in Kocienski, Protecting Groups, (Thieme, 2007); Robertson, Protecting Group Chemistry, (Oxford University Press, 2000); Smith et al., March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 6th Ed. (Wiley, 2007); Petursson et al., "Protecting Groups in Carbohydrate Chemistry," J. Chem. Educ., 1997, 74(11), 1297; and Wuts et al., Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed., (Wiley, 2006).

Реакции можно отслеживать любым подходящим способом, известным в данной области. Например, образование продукта можно отслеживать с помощью спектроскопических средств, таких как спектроскопия ядерного магнитного резонанса (*например*, ^1H или ^{13}C), инфракрасная спектроскопия, спектрофотометрия (*например*, УФ-видимая область), масс-спектрометрия или хроматографические методы, такие как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) или тонкослойной хроматографии (TLC).

III. Использование соединений

Соединения настоящего изобретения или их фармацевтически приемлемые соли могут ингибировать активность взаимодействия белок/белок PD-1/PD-L1 и, таким образом, полезны при лечении заболеваний и нарушений, связанных с активностью PD-1, а также заболеваний и нарушений, связанных с PD-L1, включая его взаимодействие с другими белками, такими как PD-1 и B7-1 (CD80). В некоторых вариантах осуществления соединения настоящего изобретения или их фармацевтически приемлемые соли применимы для терапевтического введения для усиления, стимуляции и/или повышения иммунитета при раке, хронической инфекции или сепсисе, включая усиление ответа на вакцинацию. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ ингибирования взаимодействия белок/белок PD-1/PD-L1. Способ включает введение индивидууму или пациенту описанного здесь соединения или его фармацевтически приемлемой соли. Соединения настоящего изобретения можно использовать отдельно, в комбинации с другими агентами или методами лечения или в качестве адъюванта или неоадъюванта для лечения заболеваний или нарушений, включая рак или инфекционные заболевания. Для применений, описанных в настоящем документе, может быть использовано любое из соединений настоящего изобретения, включая любое из их вариантов осуществления.

Соединения настоящего изобретения ингибируют белок/белковое взаимодействие PD-1/PD-L1, что приводит к блокаде пути PD-1. Блокада PD-1 может усиливать иммунный ответ на раковые клетки и инфекционные заболевания у млекопитающих, включая человека. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение

обеспечивает лечение индивидуума или пациента *in vivo* с использованием соединения, описанного в настоящем документе, или его соли, так что рост раковых опухолей подавляется. Описанное здесь соединение или его соль можно использовать для ингибирования роста раковых опухолей. В качестве альтернативы описанное здесь соединение или его соль можно использовать в сочетании с другими агентами или стандартными методами лечения рака, как описано ниже. В одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ ингибирования роста опухолевых клеток *in vitro*. Способ включает приведение опухолевых клеток в контакт *in vitro* с описанным здесь соединением или его солью. В другом варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ ингибирования роста опухолевых клеток у индивидуума или пациента. Способ включает введение индивидууму или пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или его соли.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения рака. Способ включает введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или его соли. Примеры рака включают рак, рост которого можно ингибировать с помощью соединений настоящего изобретения, и рак, обычно реагирующий на иммунотерапию.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ усиления, стимуляции и/или усиления иммунного ответа у пациента. Способ включает введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или его соли.

Примеры рака включают, но не ограничиваются ими, рак костей, рак поджелудочной железы, рак кожи, рак головы или шеи, кожную или внутриглазную злокачественную меланому, рак матки, рак яичников, рак прямой кишки, рак анальной области, рак желудка, рак яичка, рак матки, карциному фаллопиевых труб, карциному эндометрия, рак эндометрия, карциному шейки матки, карциному влагалища, карциному вульвы, болезнь Ходжкина, неходжкинскую лимфому, рак пищевода, рак тонкой кишки, рак эндокринной системы, рак щитовидной железы, рак паращитовидной железы, рак надпочечников, саркому мягких тканей, рак уретры, рак полового члена, хронические или острые лейкозы, в том числе острый миелоидный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфолейкоз, твердые опухоли детского возраста, лимфоцитарную лимфому, рак мочевого пузыря, рак почки или уретры, карциному почечной лоханки, новообразование центральной нервной системы (ЦНС), первичную лимфому ЦНС, опухолевый ангиогенез, опухоль спинного мозга, глиому ствола головного мозга, аденому гипофиза, саркому Капоши, эпидермоидный рак, плоскоклеточный рак, Т-клеточную лимфому, рак, вызванный окружающей средой, включая рак, вызванный асбестом, и комбинации указанных видов рака. Соединения настоящего изобретения также применимы для лечения метастатического рака, особенно метастатического рака, который экспрессирует PD-L1.

В некоторых вариантах осуществления рак включает меланому (*например*, метастатическую злокачественную меланому, меланому кожи), рак почки (*например*, светлоклеточную карциному), рак предстательной железы (*например*, гормонорезистентную аденокарциному предстательной железы), рак молочной железы (*например*, инвазивную карциному молочной железы), рак толстой кишки, рак легкого (*например*, немелкоклеточный рак легкого и мелкоклеточный рак легкого), плоскоклеточный рак головы и шеи (*например*, плоскоклеточную карциному головы и шеи), уротелиальный рак (*например*, рак мочевого пузыря, немышечно-инвазивный мочевой пузырь рак (NMIBC)) и рак с высокой микросателлитной нестабильностью (MSI^{high}). Кроме того, изобретение включает рефрактерные или рецидивирующие злокачественные новообразования, рост которых можно ингибировать с помощью соединений изобретения.

В некоторых вариантах осуществления рак включает, но не ограничивается ими, твердые опухоли (*например*, рак предстательной железы, рак толстой кишки, рак пищевода, рак эндометрия, рак яичников, рак матки, рак почки, рак печени, рак поджелудочной железы, рак желудка, рак молочной железы, рак легких, рак головы и шеи, рак щитовидной железы, глиобластома, саркому, рак мочевого пузыря и т. д.), гематологические виды рака (*например*, лимфому, лейкемию, такую как острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелогенный лейкоз (AML), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелогенный лейкоз (CML), DLBCL, мантийно-клеточная лимфома, неходжкинская лимфома (включая рецидивирующую или рефрактерную NHL и рецидивирующую фолликулярную), лимфому Ходжкина или множественную миелому) и комбинации указанных видов рака.

В некоторых вариантах осуществления рак включает, но не ограничивается ими, холангиокарциному, рак желчных протоков, рак желчных путей, тройной негативный рак молочной железы, рабдомиосаркому, мелкоклеточный рак легкого, лейомиосаркому, гепатоцеллюлярную карциному, саркому Юинга, рак головного мозга, опухоль головного мозга, астроцитому, нейробластома, нейрофибром, базально-клеточную карциному, хондросаркому, эпителиоидную саркому, рак глаза, рак маточной трубы, рак желудочно-кишечного тракта, стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта, волосатоклеточный лейкоз, рак кишечника, рак островковых клеток, рак ротовой полости, рак рта, рак горла, рак гортани, рак губы, мезотелиому, рак шеи, рак полости носа, рак глаза, меланому глаза, рак таза, рак прямой кишки, почечно-клеточную карциному, рак слюнных желез, рак придаточной пазухи, рак позвоночника, рак языка, тубулярную карциному, рак уретры и рак мочеочника.

В некоторых вариантах осуществления соединения настоящего изобретения можно применять для лечения серповидноклеточного заболевания и серповидноклеточной анемии.

В некоторых вариантах осуществления заболевания и признаки, которые поддаются лечению с использованием соединений настоящего изобретения, включают, но

не ограничиваются ими, гематологические раки, саркомы, раки легких, раки желудочно-кишечного тракта, раки мочеполового тракта, раки печени, раки костей, раки нервной системы, гинекологические раки и раки кожи.

Иллюстративные примеры гематологических раков включают лимфомы и лейкозы, такие как острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелогенный лейкоз (AML), острый промиелоцитарный лейкоз (APL), хронический лимфолейкоз (CLL), хронический миелогенный лейкоз (CML), диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (DLBCL), мантийно-клеточная лимфома, неходжкинская лимфома (включая рецидивирующую или рефрактерную NHL и рецидивирующую фолликулярную), лимфома Ходжкина, миелопролиферативные заболевания (*например*, первичный миелофиброз (PMF), истинная полицитемия (PV) и эссенциальный тромбоцитоз (ET)), синдром миелодисплазии (MDS), Т-клеточная острая лимфобластная лимфома (T-ALL) и множественная миелома (MM).

Иллюстративные примеры сарком включают хондросаркому, саркому Юинга, остеосаркому, рабдомиосаркому, ангиосаркому, фибросаркому, липосаркому, миксому, рабдомиому, рабдосаркому, фиброму, липому, гамартому и тератому.

Иллюстративные примеры раков легкого включают немелкоклеточный рак легкого (NSCLC) (*например*, плоскоклеточный NSCLC), мелкоклеточный рак легкого, бронхогенную карциному (плоскоклеточную, недифференцированную мелкоклеточную, недифференцированную крупноклеточную, аденокарциному), альвеолярную (бронхиолярную) карциному, бронхиальную аденому, хондроматозную гамартому и мезотелиому.

Иллюстративные примеры раков желудочно-кишечного тракта включают раки пищевода (карциному, плоскоклеточную карциному, аденокарциному, лейомиосаркому, лимфому), желудка (карциному, лимфому, лейомиосаркому, аденокарциному), поджелудочной железы (протоковую аденокарциному, инсулиному, глюкагоному, гастриному, карциноидные опухоли, випому), тонкой кишки (аденокарциному, лимфому, карциноидные опухоли, саркому Капоши, лейомиому, гемангиому, липому, нейрофиброму, фиброму), толстой кишки (аденокарциному, тубулярную аденому, ворсинчатую аденому, гамартому, лейомиому) и колоректальный рак (*например*, колоректальную аденокарциному).

Иллюстративные примеры раков мочеполового тракта включают раки почки (аденокарциному, опухоль Вильмса [нефробластома]), мочевого пузыря и уретры (плоскоклеточную карциному, переходно-клеточную карциному, аденокарциному), предстательной железы (аденокарциному, саркому) и яичка (семиному, тератому, эмбриональную карциному, тератокарциному, хориокарциному, саркому, интерстициально-клеточную карциному, фиброму, фиброаденому, аденоматоидные опухоли, липому). В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой урологический рак (*например*, папиллярную карциному почки, рак зародышевых клеток яичка, хромофобную почечно-клеточную карциному, светлоклеточную почечную

карциному или аденокарциному предстательной железы).

Иллюстративные примеры раков печени включают гепатому (гепатоцеллюлярную карциному), холангиокарциному, гепатобластому, ангиосаркому, гепатоцеллюлярную аденому и гемангиому.

Иллюстративные примеры раков костей включают, например, остеогенную саркому (остеосаркому), фибросаркому, злокачественную фиброзную гистиоцитому, хондросаркому, саркому Юинга, злокачественную лимфому (саркому из ретикулярных клеток), множественную миелому, гигантоклеточная саркома, хордома, остеохондрому (остеохрящевые экзостозы), доброкачественную хондрому, хондробластому, хондромиксофиброму, остеонид-остеоид и гигантоклеточные опухоли.

Иллюстративные примеры раков нервной системы включают рак черепа (остеоид, гемангиому, гранулому, ксантому, деформирующий остит), мозговых оболочек (менингиому, менингиосаркому, глиоматоз), головного мозга (астроцитому, медуллобластому, глиому, эпендимому, герминому (пинеалому), глиобластому, мультиформную глиобластому, олигодендроглиому, шванному, ретинобластому, врожденные опухоли) и спинного мозга (нейрофиброму, менингиому, глиому, саркому), а также нейробластому и болезнь Лермитта-Дюкло.

Иллюстративные примеры гинекологических раков включают раки матки (карциному эндометрия), шейки матки (карциному шейки матки, предопухольную дисплазию шейки матки), яичников (карциному яичников (серозная цистаденокарцинома, серозная аденокарцинома, муцинозная цистаденокарцинома, неклассифицированная карцинома), гранулезно-текально-клеточные опухоли, опухоли из клеток Сертоли-Лейдига, дисгерминому, злокачественную тератому), вульвы (плоскоклеточную карциному, интраэпителиальную карциному, аденокарциному, фибросаркому, меланому), влагалища (светлоклеточную карциному, плоскоклеточную карциному, ботриоидную саркому (эмбриональная рабдомиосаркома) и фаллопиевых труб (карцинома).

Иллюстративные примеры раков кожи включают меланому, базальноклеточную карциному, плоскоклеточную карциному (*например*, кожную плоскоклеточную карциному), саркому Капоши, родинки диспластический невус, липому, ангиому, дерматофиброму и келоиды. В некоторых вариантах осуществления заболевания и признаки, которые поддаются лечению с использованием соединений настоящего изобретения, включают, но не ограничиваются ими, серповидноклеточное заболевание (*например*, серповидноклеточную анемию), тройной негативный рак молочной железы (TNBC), миелодиспластические синдромы, рак яичка, рак желчных протоков, рак пищевода и уротелиальную карциному.

Блокада пути PD-1 соединениями настоящего изобретения также может быть использована для лечения инфекций таких как вирусные, бактериальные, грибковые и паразитарные инфекции. Настоящее изобретение обеспечивает способ лечения инфекций, таких как вирусные инфекции. Способ включает введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем

документе, или его соли. Примеры вирусов, вызывающих инфекции, поддающиеся лечению способами настоящего изобретения, включают, но не ограничиваются ими, вирус иммунодефицита человека, вирус папилломы человека, грипп, вирусы гепатита А, В, С или D, аденовирус, поксвирус, вирусы простого герпеса, цитомегаловирус человека, вирус тяжелого острого респираторного синдрома, вирус эбола и вирус кори. В некоторых вариантах осуществления вирусы, вызывающие инфекции, поддающиеся лечению способами настоящего изобретения, включают, но не ограничиваются ими, гепатиты (А, В или С), вирус герпеса (*например*, VZV, HSV-1, HAV-6, HSV-II, и CMV, вирус Эпштейна-Барра), аденовирус, вирус гриппа, флавивирусы, эховирус, риновирус, вирус Коксаки, коронавирусы, респираторно-синцитиальный вирус, вирус свинки, ротавирус, вирус кори, вирус краснухи, парвовирус, вирус коревой оспы, вирус HTLV, вирус денге, папилломавирус, вирус моллюска, полиовирус, вирус бешенства, вирус JC, вирус туберкулеза и арбовирусного энцефалита.

Настоящее изобретение обеспечивает способ лечения бактериальных инфекций. Способ включает введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или его соли. Неограничивающие примеры патогенных бактерий, вызывающих инфекции, поддающиеся лечению способами настоящего изобретения, включают хламидии, бактерии риккетсиозы, микобактерии, стафилококки, стрептококки, пневмококки, менингококки и конококки, клебсиеллы, протей, серратию, синегнойную палочку, легионеллу, дифтерию, сальмонеллу, бациллу, холеру, столбняк, ботулизм, сибирскую язву, чуму, лептоспироз и бактерии болезни Лайма.

Настоящее изобретение обеспечивает способ лечения грибковых инфекций. Способ включает введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или его соли. Неограничивающие примеры патогенных грибов, вызывающих инфекции, поддающиеся лечению способами настоящего изобретения, включают *Candida* (*albicans*, *krusei*, *glabrata*, *tropicalis* и т. д.), *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* (*fumigatus*, *niger* и т. д.), род *Mucorales* (*mucor*, *absidia*, *rhizopus*), *Sporothrix schenckii*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Coccidioides immitis* и *Histoplasma capsulatum*.

Настоящее изобретение обеспечивает способ лечения паразитарных инфекций. Способ включает введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или его соли. Неограничивающие примеры патогенных паразитов, вызывающих инфекции, поддающиеся лечению способами настоящего изобретения, включают *Entamoeba histolytica*, *Balantidium coli*, *Naegleria fowleri*, *Acanthamoeba* sp., *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium* sp., *Pneumocystis carinii*, *Plasmodium vivax*, *Babesia microti*, *Trypanosoma brucei*, *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania donovani*, *Toxoplasma gondii* и *Nippostrongylus brasiliensis*.

Настоящее описание обеспечивает способ лечения нейродегенеративных

заболеваний или нарушений. Способ включает введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или его соли. Неограничивающие примеры нейродегенеративных заболеваний или расстройств включают болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона, прионную болезнь, заболевания двигательных нейронов, спиноцеребеллярную атаксию и спинальную мышечную атрофию.

Считается, что описанные здесь соединения могут обладать удовлетворительным фармакологическим профилем и многообещающими биофармацевтическими свойствами, такими как токсикологический профиль, метаболизм и фармакокинетические свойства, растворимость и проницаемость. Следует понимать, что определение подходящих биофармацевтических свойств находится в пределах знаний специалиста в данной области, *например*, определение цитотоксичности в клетках или ингибирование определенных мишеней или каналов для определения потенциальной токсичности.

Термины «индивидуум» или «пациент», используемые взаимозаменяемо, относятся к любому животному, включая млекопитающих, предпочтительно к мышам, крысам, другим грызунам, кроликам, собакам, кошкам, свиньям, крупному рогатому скоту, овцам, лошадям или приматам и, наиболее предпочтительно, к людям.

Фраза «терапевтически эффективное количество» относится к количеству активного соединения или фармацевтического агента, которое вызывает биологический или лекарственный ответ в ткани, системе, животном, индивидууме или человеке, который ищет исследователь, ветеринар, врач или другой клиницист.

Используемый здесь термин «врачевание» или «лечение» относится к одному или нескольким из (1) ингибирование заболевания; *например*, ингибирование заболевания, состояния или расстройства у индивидуума, который испытывает или проявляет патологию или симптоматику заболевания, состояния или расстройства (*т.е.* остановку дальнейшего развития патологии и/или симптоматики); и (2) облегчение заболевания; *например*, облегчение заболевания, состояния или расстройства у индивидуума, который испытывает или проявляет патологию или симптоматику заболевания, состояния или расстройства (*т.е.* реверсирование патологии и/или симптоматики), такое как уменьшение тяжести заболевания.

В некоторых вариантах осуществления соединения настоящего изобретения полезны для предотвращения или снижения риска развития любого из упомянутых здесь заболеваний; *например*, предотвращение или снижение риска развития заболевания, состояния или расстройства у индивидуума, который может быть предрасположен к заболеванию, состоянию или нарушению, но еще не испытывает или не проявляет патологию или симптоматику заболевания.

Комбинированная терапия

Терапия иммунной контрольной точки

Соединения настоящего изобретения или их фармацевтически приемлемые соли можно использовать в комбинации с одним или несколькими ингибиторами контрольных

точек иммунного ответа для лечения заболеваний, таких как рак или инфекции. Типичные ингибиторы иммунных контрольных точек включают ингибиторы молекул иммунных контрольных точек, таких как CBL-B, CD20, CD122, CD96, CD73, CD47, CSF1R, JAK, PI3K дельта, PI3K гамма, TAM, аргиназа, HPK1, A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3, TIM3, TIGIT, CD112R, VISTA, PD-1, PD-L1 и PD-L2. В некоторых вариантах осуществления молекула иммунной контрольной точки представляет собой стимулирующую молекулу контрольной точки, выбранную из CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40, GITR и CD137 (4-1BB). В некоторых вариантах осуществления молекула иммунной контрольной точки представляет собой молекулу ингибиторной контрольной точки, выбранную из A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-1, TIM3, TIGIT и VISTA. В некоторых вариантах осуществления соединения, представленные в настоящем документе, можно использовать в комбинации с одним или несколькими агентами, выбранными из ингибиторов KIR, ингибиторов TIGIT, ингибиторов LAIR1, ингибиторов CD160, ингибиторов 2B4 и ингибиторов TGF-бета.

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

В некоторых вариантах осуществления агонистом молекулы иммунной контрольной точки является агонист OX40, CD27, CD28, GITR, ICOS, CD40, TLR7/8 и CD137 (также известный как 4-1BB).

В некоторых вариантах осуществления агонист CD137 представляет собой урелумаб. В некоторых вариантах осуществления агонист CD137 представляет собой утомилумаб.

В некоторых вариантах осуществления агонистом молекулы иммунной контрольной точки является агонист CD40. В некоторых вариантах осуществления агонистом CD40 является CP-870893, ADC-1013, CDX-1140, SEA-CD40, RO7009789, JNJ-64457107, APX-005M или Chi Lob 7/4.

В некоторых вариантах осуществления агонистом молекулы иммунной контрольной точки является агонист ICOS. В некоторых вариантах осуществления агонистом ICOS является GSK-3359609, JTX-2011 или MEDI-570.

В некоторых вариантах осуществления агонистом молекулы иммунной контрольной точки является агонист CD28. В некоторых вариантах осуществления агонист CD28 представляет собой терализумаб.

В некоторых вариантах осуществления агонистом молекулы иммунной контрольной точки является агонист CD27. В некоторых вариантах осуществления агонист CD27 представляет собой варлилумаб.

В некоторых вариантах осуществления агонист молекулы иммунной контрольной точки представляет собой агонист TLR7/8. В некоторых вариантах осуществления агонистом TLR7/8 является MEDI9197.

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

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор PD-1, *например*, моноклональное антитело против PD-1. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб, пембролизумаб (также известный как MK-3475), пидилизумаб, цемиплимаб, спартализумаб, камрелизумаб, цетрелимаб, торипалимаб, синтилимаб, SHR-1210, PDR001, MGA012, PDR001, AB122, AMP-224, JTX-4014, BGB-108, BCD-100, BAT1306, LZM009, AK105, HLX10 или TSR-042. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб или пембролизумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD1 представляет собой пембролизумаб. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело против PD-1 представляет собой MGA012. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD1 представляет собой SHR-1210. Другие противораковые средства включают терапевтические средства на основе антител, такие как 4-1BB (*например*, урелумаб, утомилумаб).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор PD-L1, *например*, моноклональное антитело против PD-L1. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело к PD-L1 представляет собой BMS-935559, MEDI4736, MPDL3280A (также известное как RG7446), дурвалумаб (Imfinzi®), атезолизумаб (Tecentriq®), авелумаб (Bavencio®), MSB0010718C, тислелизумаб, FAZ053, KN035, CS1001, SHR-1316, CBT-502, A167, STI-A101, CK-301, BGB-A333, MSB-2311, HLX20 или LY3300054. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело против PD-L1 представляет собой MPDL3280A или MEDI4736.

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

В некоторых вариантах осуществления ингибитор представляет собой MCLA-145.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CTLA-4, *например*, антитело против CTLA-4. В некоторых вариантах осуществления антитело к CTLA-4 представляет собой ипилимумаб, тремелиумаб, AGEN1884 или CP-675,206.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор PD-1 и CTLA-4, *например*, биспецифическое антитело анти-PD-1/CTLA-4. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1/CTLA-4 представляет собой AK104.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной

контрольной точки представляет собой ингибитор LAG3, *например*, антитело против LAG3. В некоторых вариантах осуществления антитело против LAG3 представляет собой BMS-986016, LAG525, INCAGN2385 или эфтилагимод альфа (IMP321).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CD73. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CD73 представляет собой олеклумаб. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CD73 представляет собой MEDI9447.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор TIGIT. В некоторых вариантах осуществления ингибитор TIGIT представляет собой OMP-31M32.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор VISTA. В некоторых вариантах осуществления ингибитором VISTA является JNJ-61610588 или CA-170.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор B7-H3. В некоторых вариантах осуществления ингибитором B7-H3 является эноблитузумаб, MGD009 или 8H9.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор KIR. В некоторых вариантах осуществления ингибитор KIR представляет собой лирилумаб или IPH4102.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор A2aR. В некоторых вариантах осуществления ингибитор A2aR представляет собой CPI-444.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор TGF-бета. В некоторых вариантах осуществления ингибитор TGF-бета представляет собой трабедерсен, галусертиниб или M7824.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор PI3K-гамма. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PI3K-гамма представляет собой IPI-549.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CD47. В некоторых вариантах осуществления ингибитором CD47 является Hu5F9-G4 или TTI-621.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CD70. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CD70 представляет собой кузатузумаб или BMS-936561.

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

В некоторых вариантах осуществления агонист молекулы иммунной контрольной

точки представляет собой агонист GITR, *например*, антитело против GITR. В некоторых вариантах осуществления агонистом является TRX518, MK-4166, INCAGN1876, MK-1248, AMG228, BMS-986156, GWN323, MEDI1873 или MEDI6469.

В некоторых вариантах осуществления агонист молекулы иммунной контрольной точки представляет собой агонист OX40, *например*, антитело-агонист OX40 или слитый белок OX40L. В некоторых вариантах осуществления антитело против OX40 представляет собой MEDI0562, MOXR-0916, PF-04518600, GSK3174998, BMS-986178 или 9B12. В некоторых вариантах осуществления слитый белок OX40L представляет собой MEDI6383.

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

Соединения настоящего изобретения можно использовать в сочетании с биспецифическими антителами. В некоторых вариантах осуществления один из доменов биспецифического антитела нацелен на рецептор PD-1, PD-L1, CTLA-4, GITR, OX40, TIM3, LAG3, CD137, ICOS, CD3 или TGF β . В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело связывается с PD-1 и PD-L1. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело, которое связывается с PD-1 и PD-L1, представляет собой MCLA-136. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело связывается с PD-L1 и CTLA-4. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело, которое связывается с PD-L1 и CTLA-4, представляет собой AK104.

В некоторых вариантах осуществления соединения настоящего изобретения можно использовать в сочетании с одним или несколькими ингибиторами метаболических ферментов. В некоторых вариантах осуществления ингибитор метаболического фермента представляет собой ингибитор IDO1, TDO или аргиназы. Примеры ингибиторов IDO1 включают эпакадостат, NLG919, BMS-986205, PF-06840003, IOM2983, RG-70099 и LY338196.

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

Лечение рака

На рост и выживание раковых клеток может влиять дисфункция нескольких биологических путей. Таким образом, для лечения таких состояний может оказаться полезным комбинировать ингибиторы различных механизмов, такие как ингибиторы ферментов, ингибиторы сигнальной трансдукции, ингибиторы динамики хроматина или модуляторы иммунных ответов. Нацеливание на более чем один сигнальный путь (или более чем на одну биологическую молекулу, вовлеченную в данный сигнальный путь) может снизить вероятность возникновения лекарственной устойчивости в клеточной

популяции или уменьшить токсичность лечения.

Соединения настоящего изобретения можно использовать в сочетании с одним или несколькими другими видами терапии для лечения заболеваний, таких как рак или инфекции. Примеры заболеваний и показаний, поддающихся лечению с помощью комбинированной терапии, включают описанные здесь. Примеры рака включают солидные опухоли и несолидные опухоли, такие как жидкие опухоли, рак крови. Примеры инфекций включают вирусные инфекции, бактериальные инфекции, грибковые инфекции или паразитарные инфекции. Например, соединения настоящего изобретения можно комбинировать с одним или несколькими ингибиторами следующих киназ для лечения рака: Akt1, Akt2, Akt3, BCL2, CDK, TGF- β R, PKA, PKG, PKC, CaM-киназа, киназа фосфорилазы, MEKK, ERK, MAPK, mTOR, EGFR, HER2, HER3, HER4, INS-R, IDH2, IGF-1R, IR-R, PDGF α R, PDGF β R, PI3K (альфа, бета, гамма, дельта, множественный или селективный), CSF1R, KIT, FLK-II, KDR/FLK-1, FLK-4, flt-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, c-Met, PARP, Ron, Sea, TRKA, TRKB, TRKC, киназы TAM (Axl, Mer, Tyro3), FLT3, VEGFR/Flt2, Flt4, EphA1, EphA2, EphA3, EphB2, EphB4, Tie2, Src, Fyn, Lck, Fgr, Btk, Fak, SYK, FRK, JAK, ABL, ALK и B-Raf. В некоторых вариантах осуществления соединения настоящего изобретения можно комбинировать с одним или несколькими из следующих ингибиторов для лечения рака или инфекций. Неограничивающие примеры ингибиторов, которые можно комбинировать с соединениями настоящего изобретения для лечения рака и инфекций, включают ингибитор FGFR (FGFR1, FGFR2, FGFR3 или FGFR4, *например*, пемигатиниб (INCY54828), INCB62079), EGFR ингибитор (также известный как EгВ-1 или HER-1) (*например*, эрлотиниб, гефитиниб, вандетаниб, орсимертиниб, цетуксимаб, нецитумумаб или панитумумаб), ингибитор VEGFR или блокатор пути (*например*, бевацизумаб, пазопаниб, сунитиниб, сорафениб, акситиниб, регорафениб, понатиниб, кабозантиниб, вандетаниб, рамуцирумаб, ленватиниб, зив-афлиберцепт), ингибитор PARP (*например*, олапариб, рукапариб, велипариб или нирапариб), ингибитор JAK (JAK1 и/или JAK2, *например*, руксолитиниб, *барицитиниб* или итацитиниб (INCB39110)), ингибитор IDO (*например*, эпакадостат, NLG919 или BMS-986205, MK7162), ингибитор LSD1 (*например*, INCB59872 и INCB60003), ингибитор TDO, ингибитор PI3K-дельта (*например*, парсаклисиб (INCB50465) и INCB50797), ингибитор PI3K-гамма, такой как селективный ингибитор PI3K-гамма, ингибитор Pim (*например*, INCB53914), ингибитор EGFR (также известный как EгВ-1 или HER-1; *например*, эрлотиниб, гефитиниб, вандетаниб, орсимертиниб, цетуксимаб, нецитумумаб или панитумумаб), ингибитор VEGFR или блокатор пути (*например*, бевацизумаб, пазопаниб, сунитиниб, сорафениб, акситиниб, регорафениб, понатиниб, кабозантиниб, вандетаниб, рамуцирумаб, ленватиниб, зив-афлиберцепт), ингибитор PARP (*например*, олапариб, рукапариб, велипариб, талазопариб или нирапариб), ингибитор CSF1R, рецептор тирозинкиназы TAM (Tyro-3, Axl и Mer), антагонист рецептора аденозина (*например*, антагонист рецептора A2a/A2b), ингибитор HPK1, ингибитор хемокинового рецептора (*например*, ингибитор CCR2 или CCR5), ингибитор фосфатазы SHP1/2, ингибитор

гистондеацетилазы (*HDAC*), такой как ингибитор *HDAC8*, ингибитор ангиогенеза, ингибитор рецептора интерлейкина, ингибиторы членов семейства бромо- и экстратерминальных (например, ингибиторы бромодомена или ингибиторы BET, такие как INCB54329 и INCB57643), ингибитор аргиназы (INCB001158), ингибитор PARP (например, рукапариб или олапариб), ситраватиниб, комбинацию ингибитора B-Raf и ингибитора MEK (например, энкорафениб плюс биниметиниб, дабрафениб плюс траметиниб или кобиметиниб плюс вемурафениб) и антагонист рецептора аденозина или их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления соединения настоящего изобретения можно комбинировать с агонистом TLR7 (*например*, имихимодом).

Соединения настоящего изобретения могут быть дополнительно использованы в сочетании с другими способами лечения рака, например, химиотерапией, лучевой терапией, терапией, нацеленной на опухоль, адъювантной терапией, иммунотерапией или хирургией. Примеры иммунотерапии включают лечение цитокинами (*например*, интерферонами, GM-CSF, G-CSF, IL-2), иммунотерапию CRS-207, противораковую вакцину, моноклональное антитело, биспецифическое или мультиспецифическое антитело, конъюгат антитела с лекарственным средством, адаптивный перенос Т-клеток, агонисты Toll-рецепторов, агонисты STING, агонисты RIG-I, онколитическую виротерапию и иммуномодулирующие малые молекулы, включая талидомид или ингибитор JAK1/2, ингибитор PI3K δ и т.п. Соединения можно вводить в комбинации с одним или несколькими противораковыми препаратами, такими как химиотерапевтический агент. Примеры химиотерапевтических средств включают любой из: абареликс, альдеслейкин, алемтузумаб, алитретиноин, аллопуринол, алтретамин, анастрозол, триоксид мышьяка, аспарагиназу, азациитидин, бевацизумаб, бексаротен, барицитиниб, блеомицин, бортезомиб, бусульфан внутривенно, бусульфан перорально, калустерон, капецитабин, карбоксилат, кармустин, цетуксимаб, хлорамбуцил, цисплатин, кладрибин, клофарабин, циклофосфамид, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, далтепарин натрия, дазатиниб, даунорубицин, децитабин, денилейкин, денилейкин дифтитокс, дексразоксан, доцетаксел, доксорубицин, дромостанолон пропионат, экулизумаб, эпирубицин, эрлотиниб, эстрамустин, этопозид фосфат, этопозид, экземестан, фентанилцитрат, филграстим, флоксуридин, флударабин, фторурацил, фулвестрант, гефитиниб, гемцитабин, гемтузумаб озогамин, гозерелин ацетат, гистрелин ацетат, ибритумомаб тиуксетан, идарубицин, ифосфамид, иматиниб мезилат, интерферон альфа 2а, иринотекан, лапатиниб дитозилат, леналидомид, летрозол, лейковорин, лейпролид ацетат, левамизол, ломустин, меклоретамин, мегестрола ацетат, мелфалан, меркаптопурин, метотрексат, метоксален, митомицин С, митотан, митоксантрон, нандролон фенпропионат, неларабин, нофетумомаб, оксалиплатин, паклитаксел, памидронат, панитумумаб, пегаспаргас, пегфилграстим, пеметрексед динатрий, пентостатин, пипоброман, пликамицин, прокарбазин, хинакрин, расбуриказа, ритуксимаб, руксолитиниб, сорафениб, стрептозоцин, сунитиниб, сунитиниб малеат, тамоксифен,

темозоломид, тенипозид, тестолактон, талидомид, тиогуанин, тиотепа, топотекан, торемифен, тозитумомаб, трастузумаб, третиноин, урацил иприт, валрубицин, винбластин, винкристин, винорелбин, вориностат и золедронат.

Другие противораковые агенты включают терапевтические антитела, такие как трастузумаб (герцептин), антитела к костимулирующим молекулам, таким как CTLA-4 (*например*, ипилимумаб), 4-1BB (*например*, урелумаб, утомилумаб), антитела к PD-1 и PD-L1 или антитела к цитокинам (IL-10, TGF- β и др.). Примеры антител к PD-1 и/или PD-L1, которые можно комбинировать с соединениями настоящего изобретения для лечения рака или инфекций, таких как вирусные, бактериальные, грибковые и паразитарные инфекции, включают, но не ограничиваются, ниволумаб, пембролизумаб, атезолизумаб, дурвалумаб, авелумаб и SHR-1210.

Соединения настоящего изобретения можно дополнительно использовать в комбинации с одним или несколькими противовоспалительными агентами, стероидами, иммунодепрессантами или терапевтическими антителами.

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

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

Соединения настоящего изобретения можно использовать в комбинации с биспецифическими макроциклическими пептидами, которые нацеливают эффекторные клетки, экспрессирующие рецептор Fc альфа или Fc гамма, на опухолевые клетки. Соединения настоящего изобретения также можно комбинировать с макроциклическими пептидами, которые активируют иммунную реакцию хозяина.

Соединения настоящего изобретения можно использовать в сочетании с трансплантацией костного мозга для лечения различных опухолей гемопоезического

происхождения.

Описанные здесь соединения или их соли можно использовать в сочетании с вакцинами для стимуляции иммунного ответа на патогены, токсины и аутоантигены. Примеры патогенов, для которых этот терапевтический подход может быть особенно полезен, включают патогены, против которых в настоящее время нет эффективной вакцины, или патогены, против которых обычные вакцины менее чем полностью эффективны. К ним относятся, помимо прочего, ВИЧ, гепатит (А, В и С), грипп, герпес, лямблии, малярия, лейшманиоз, золотистый стафилококк, синегнойная палочка.

Вирусы, вызывающие инфекции, поддающиеся лечению способами настоящего изобретения, включают, но не ограничиваются ими, вирус папилломы человека, грипп, вирусы гепатита А, В, С или D, аденовирус, поксвирус, вирусы простого герпеса, цитомегаловирус человека, вирус тяжелого острого респираторного синдрома, вирус Эбола, вирус кори, вирус герпеса (*например*, VZV, HSV-1, HAV-6, HSV-II и CMV, вирус Эпштейна-Барра), флавивирусы, эховирус, риновирус, вирус Коксаки, коронавирусы, респираторно-синцитиальный вирус, вирус эпидемического паротита, ротавирус, вирус кори, вирус краснухи, парвовирус, вирус коровьей оспы, вирус HTLV, вирус денге, папилломавирус, вирус моллюска, полиовирус, вирус бешенства, вирус JC и вирус арбовирусного энцефалита.

Патогенные бактерии, вызывающие инфекции, поддающиеся лечению способами настоящего изобретения, включают, но не ограничиваются ими, хламидии, риккетсиозные бактерии, микобактерии, стафилококки, стрептококки, пневмококки, менингококки и конококки, клебсиеллы, протей, серратию, синегнойную палочку, легионеллу, дифтерию, сальмонеллу, бациллу, холеру, столбняк, ботулизм, сибирскую язву, чуму, лептоспироз и бактерии болезни Лайма.

Патогенные грибы, вызывающие инфекции, поддающиеся лечению способами настоящего изобретения, включают, но не ограничиваются ими, *Candida* (*albicans*, *krusei*, *glabrata*, *tropicalis* и т. д.), *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* (*fumigatus*, *niger* и т. д.), род *Mucorales* (*mucor*, *absidia*, *rhizopus*), *Sporothrix schenckii*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Coccidioides immitis* и *Histoplasma capsulatum*.

Патогенные паразиты, вызывающие инфекции, поддающиеся лечению способами настоящего изобретения, включают, но не ограничиваются ими, *Entamoeba histolytica*, *Balantidium coli*, *Naegleria fowleri*, *Acanthamoeba* sp., *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium* sp., *Pneumocystis carinii*, *Plasmodium vivax*, *Babesia microti*, *Trypanosoma brucei*, *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania donovani*, *Toxoplasma gondii* и *Nippostrongylus brasiliensis*.

Когда пациенту вводят более одного фармацевтического агента, их можно вводить одновременно, по отдельности, последовательно или в комбинации (*например*, для более чем двух агентов).

IV. Состав, лекарственные формы и введение

При использовании в качестве фармацевтических препаратов соединения настоящего изобретения можно вводить в форме фармацевтических композиций. Таким

образом, настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, или любое из его осуществлений, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент. Эти композиции можно приготовить способами, хорошо известными в области фармацевтики, и их можно вводить различными путями, в зависимости от того, показано ли местное или системное лечение, и от области, подлежащей лечению. Введение может быть местным (в том числе чрескожным, эпидермальным, офтальмологическим и на слизистые оболочки, включая интраназальное, вагинальное и ректальное введение), легочным (*например*, путем ингаляции или вдывания порошков или аэрозолей, в том числе с помощью небулайзера; интратрахеально или интраназально), перорально или парентерально. Парентеральное введение включает внутривенное, внутриартериальное, подкожное, внутрибрюшинное, внутримышечное введение или инъекцию или инфузию; или внутричерепное, *например* интратекальное или интравентрикулярное введение. Парентеральное введение может осуществляться в виде однократной болюсной дозы или может осуществляться, *например*, с помощью перфузионного насоса непрерывного действия. Фармацевтические композиции и составы для местного применения могут включать трансдермальные пластыри, мази, лосьоны, кремы, гели, капли, суппозитории, спреи, жидкости и порошки. Могут быть необходимы или желательны обычные фармацевтические носители, водные, порошкообразные или масляные основы, загустители и т.п.

Это описание также включает фармацевтические композиции, которые содержат в качестве активного ингредиента соединение настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемую соль в сочетании с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями или эксципиентами. В некоторых вариантах осуществления композиция подходит для местного применения. При приготовлении композиций настоящего изобретения активный ингредиент обычно смешивают с наполнителем, разбавляют наполнителем или заключают в такой носитель в форме, *например*, капсулы, саше, бумаги или другого контейнера. Когда вспомогательное вещество служит разбавителем, оно может быть твердым, полутвердым или жидким веществом, которое действует как носитель, наполнитель или среда для активного ингредиента. Так, композиции могут быть в виде таблеток, пилюль, порошков, пастилок, саше, облаток, эликсиров, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (в виде твердой или жидкой среды), мазей, содержащих, *например*, до 10% массы действующего вещества, мягкие и твердые желатиновые капсулы, суппозитории, стерильные растворы для инъекций и стерильные расфасованные порошки.

При приготовлении состава активное соединение можно измельчить для получения частиц соответствующего размера перед объединением с другими ингредиентами. Если активное соединение существенным образом нерастворимо, его можно измельчить до размера частиц менее 200 меш. Если активное соединение в значительной степени растворимо в воде, размер частиц можно отрегулировать путем измельчения, чтобы

обеспечить в основном однородное распределение в препарате, *например*, около 40 меш.

Соединения настоящего изобретения могут быть измельчены с использованием известных способов измельчения, таких как мокрое измельчение, для получения частиц с размером, подходящим для получения таблеток и других типов составов. Тонкодисперсные (нанодисперсные) препараты соединений настоящего изобретения могут быть получены способами, известными в данной области техники, см., *например*, WO 2002/000196.

Некоторые примеры подходящих эксципиентов включают лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбит, маннит, крахмалы, гуммиарабик, фосфат кальция, альгинаты, трагакант, желатин, силикат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, целлюлозу, воду, сироп и метилцеллюлозу. Композиции могут дополнительно включать: смазывающие агенты, такие как тальк, стеарат магния и минеральное масло; смачивающие агенты; эмульгаторы и суспендирующие агенты; консерванты, такие как метил- и пропилгидроксibenzoаты; подсластители; и ароматизаторы. Композиции настоящего изобретения могут быть составлены таким образом, чтобы обеспечить быстрое, продолжительное или отсроченное высвобождение активного ингредиента после введения пациенту с использованием процедур, известных в данной области техники.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит силикатированную микрокристаллическую целлюлозу (SMCC) и по меньшей мере одно соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления силикатированная микрокристаллическая целлюлоза содержит около 98% микрокристаллической целлюлозы и около 2% мас./мас. диоксида кремния.

В некоторых вариантах осуществления композиция представляет собой композицию с замедленным высвобождением, содержащую по меньшей мере одно соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит по меньшей мере одно описанное здесь соединение или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один компонент, выбранный из микрокристаллической целлюлозы, моногидрата лактозы, гидроксипропилметилцеллюлозы и полиэтиленоксида. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит по меньшей мере одно описанное здесь соединение или его фармацевтически приемлемую соль, а также микрокристаллическую целлюлозу, моногидрат лактозы и гидроксипропилметилцеллюлозу. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит по меньшей мере одно описанное здесь соединение или его фармацевтически приемлемую соль, а также микрокристаллическую целлюлозу, моногидрат лактозы и полиэтиленоксид. В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит стеарат магния или диоксид кремния. В некоторых вариантах осуществления микрокристаллическая целлюлоза представляет собой Avicel PH102™. В некоторых вариантах осуществления моногидрат лактозы представляет собой

Fast-flo 316™. В некоторых вариантах осуществления гидроксипропилметилцеллюлоза представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозу 2208 K4M (*например*, Methocel K4 M Premier™) и/или гидроксипропилметилцеллюлозу 2208 K100LV (*например*, Methocel K00LV™). В некоторых вариантах полиэтиленоксид представляет собой полиэтиленоксид WSR 1105 (*например*, Polyox WSR 1105™).

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

Композиции могут быть приготовлены в виде стандартной лекарственной формы, каждая из которых содержит от около 5 до около 1000 мг (1 г), чаще от около 100 до около 500 мг активного ингредиента. В некоторых вариантах каждая доза содержит около 10 мг активного ингредиента. В некоторых вариантах каждая доза содержит около 50 мг активного ингредиента. В некоторых вариантах каждая доза содержит около 25 мг активного ингредиента. Термин «разовые лекарственные формы» относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве разовых доз для людей и других млекопитающих, причем каждая единица содержит заранее определенное количество активного вещества, рассчитанное для получения желаемого терапевтического эффекта, в сочетании с подходящим фармацевтическим наполнителем.

Компоненты, используемые для составления фармацевтических композиций, имеют высокую чистоту и существенным образом не содержат потенциально вредных примесей (*например*, по крайней мере, пищевой категории, как правило, по крайней мере, аналитической чистоты и, чаще, по крайней мере, фармацевтической чистоты). В частности, для потребления человеком композиция предпочтительно изготавливается или составляется в соответствии со стандартами Надлежащей производственной практики, как определено в применимых правилах Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США. Например, подходящие составы могут быть стерильными и/или существенным образом изотоническими и/или полностью соответствовать всем правилам надлежащей производственной практики Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США.

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

Терапевтическая доза соединения настоящего изобретения может варьироваться в зависимости, *например*, от конкретного применения, для которого проводится лечение, способа введения соединения, состояния здоровья и состояния пациента и решения лечащего врача. Доля или концентрация соединения настоящего изобретения в фармацевтической композиции может варьироваться в зависимости от ряда факторов,

включая дозировку, химические характеристики (*например*, гидрофобность) и способ введения. Например, соединения настоящего изобретения могут быть предоставлены в виде водного физиологического буферного раствора, содержащего от около 0,1 до около 10% масс./об. соединения для парентерального введения. Некоторые типичные диапазоны доз составляют от примерно 1 мкг/кг до примерно 1 г/кг массы тела в день. В некоторых вариантах осуществления диапазон доз составляет от около 0,01 мг/кг до около 100 мг/кг массы тела в сутки. Дозировка, вероятно, зависит от таких переменных, как тип и степень прогрессирования заболевания или расстройства, общее состояние здоровья конкретного пациента, относительная биологическая эффективность выбранного соединения, состав наполнителя и способ его введения. Эффективные дозы можно экстраполировать из кривых доза-реакция, полученных в тест-системах *in vitro* или на животных моделях.

Для приготовления твердых композиций, таких как таблетки, основной активный ингредиент смешивают с фармацевтическим эксципиентом с образованием твердой композиции предварительного состава, содержащей гомогенную смесь соединения настоящего изобретения. Когда речь идет об этих композициях-преформах как об гомогенных, активный ингредиент обычно равномерно распределен по всей композиции, так что композицию можно легко разделить на одинаково эффективные стандартные лекарственные формы, такие как таблетки, пилюли и капсулы. Этот твердый предварительный состав затем подразделяют на стандартные лекарственные формы описанного выше типа, содержащие, *например*, от около 0,1 до около 1000 мг активного ингредиента настоящего изобретения.

Таблетки или пилюли настоящего изобретения могут быть покрыты или иным образом составлены для получения лекарственной формы, обладающей преимуществом пролонгированного действия. Например, таблетка или пилюля могут содержать внутреннюю дозу и внешнюю дозу, при этом последняя имеет форму оболочки поверх первой. Два компонента могут быть разделены энтеросолюбильным слоем, который служит для предотвращения распада в желудке и позволяет внутреннему компоненту пройти неповрежденным в двенадцатиперстную кишку или высвободиться с задержкой. Для таких энтеросолюбильных слоев или покрытий можно использовать различные материалы, такие материалы, как ряд полимерных кислот и смесей полимерных кислот с такими материалами, как шеллак, цетиловый спирт и ацетат целлюлозы.

Жидкие формы, в которые могут быть включены соединения и композиции настоящего изобретения для введения перорально или путем инъекции, включают водные растворы, подходящие ароматизированные сиропы, водные или масляные суспензии и ароматизированные эмульсии с пищевыми маслами, такими как хлопковое масло, кунжутное масло, кокосовое масло или арахисовое масло, а также эликсиры и аналогичные фармацевтические носители.

Композиции для ингаляции или инсуффляции включают растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых водных или органических растворителях или их смеси, а также порошки. Жидкие или твердые композиции могут содержать подходящие

фармацевтически приемлемые эксципиенты, как описано *выше*. В некоторых вариантах осуществления композиции вводят пероральным или назальным путем для местного или системного действия. Композиции можно распылять с использованием инертных газов. Распыляемые растворы можно вдыхать непосредственно из распылителя или распылитель можно прикрепить к лицевой маске, палатке или дыхательному аппарату прерывистого действия с положительным давлением. Растворы, суспензии или порошковые композиции можно вводить перорально или назально из устройств, которые доставляют состав соответствующим образом.

Препараты для местного применения могут содержать один или несколько обычных носителей. В некоторых вариантах осуществления мази могут содержать воду и один или несколько гидрофобных носителей, выбранных из, *например*, жидкого парафина, алкилового эфира полиоксиэтилена, пропиленгликоля, белого вазелина и т.п. Композиции-носители кремов могут быть основаны на воде в сочетании с глицерином и одним или несколькими другими компонентами, *например*, моностеаратом глицерина, моностеаратом PEG-глицерина и цетилстеариловым спиртом. Гели могут быть составлены с использованием изопропилового спирта и воды, подходящим образом в сочетании с другими компонентами, такими как, *например*, глицерин, гидроксипропилцеллюлоза и т.п. В некоторых вариантах осуществления составы для местного применения содержат по меньшей мере около 0,1, по меньшей мере около 0,25, по меньшей мере около 0,5, по меньшей мере около 1, по меньшей мере около 2 или по меньшей мере около 5 мас. % соединения настоящего изобретения. Составы для местного применения могут быть соответствующим образом упакованы в тубы, *например*, по 100 г, которые необязательно связаны с инструкциями по лечению выбранного показания, *например*, псориаза или другого кожного заболевания.

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

Композиции, вводимые пациенту, могут быть в форме фармацевтических композиций, описанных выше. Эти композиции могут быть стерилизованы обычными методами стерилизации или могут быть подвергнуты стерилизующей фильтрации. Водные растворы могут быть упакованы для использования в чистом виде или лиофилизированы, при этом лиофилизированный препарат перед введением смешивают со стерильным водным носителем. pH составных препаратов обычно составляет от 3 до 11, более предпочтительно от 5 до 9 и наиболее предпочтительно от 7 до 8. Следует понимать, что использование некоторых из вышеперечисленных наполнителей, носителей

или стабилизаторов приведет к образованию фармацевтических солей.

Терапевтическая доза соединения настоящего изобретения может варьироваться в зависимости, *например*, от конкретного применения, для которого проводится лечение, способа введения соединения, состояния здоровья и состояния пациента и решения лечащего врача. Доля или концентрация соединения настоящего изобретения в фармацевтической композиции может варьироваться в зависимости от ряда факторов, включая дозировку, химические характеристики (*например*, гидрофобность) и способ введения. Например, соединения настоящего изобретения могут быть предоставлены в виде водного физиологического буферного раствора, содержащего от около 0,1 до около 10% масс./об. соединения для парентерального введения. Некоторые типичные диапазоны доз составляют от примерно 1 мкг/кг до примерно 1 г/кг веса тела в день. В некоторых вариантах осуществления диапазон доз составляет от около 0,01 мг/кг до около 100 мг/кг массы тела в сутки. Дозировка, вероятно, зависит от таких переменных, как тип и степень прогрессирования заболевания или расстройства, общее состояние здоровья конкретного пациента, относительная биологическая эффективность выбранного соединения, состав наполнителя и способ его введения. Эффективные дозы можно экстраполировать из кривых доза-реакция, полученных в тест-системах *in vitro* или на животных моделях.

V. Меченые соединения и методы анализа

Соединения настоящего изобретения могут быть дополнительно использованы в исследованиях биологических процессов в нормальных и аномальных тканях. Таким образом, еще один аспект настоящего изобретения относится к меченым соединениям согласно настоящему изобретению (радиомеченым, флуоресцентно-меченым и *т.д.*), которые могут быть полезны не только в методах визуализации, но и в анализах как *in vitro*, так и *in vivo* для локализации и количественного определения белка PD-1 или PD-L1 в образцах тканей, включая человека, и для идентификации лигандов PD-L1 путем ингибирования связывания меченого соединения. Соответственно, настоящее изобретение включает анализы связывания PD-1/PD-L1, которые содержат такие меченые соединения.

Настоящее описание дополнительно включает изотопно-меченые соединения настоящего изобретения. «Изотопно» или «меченое радиоактивным изотопом» соединение представляет собой соединение настоящего изобретения, в котором один или несколько атомов заменены или замещены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличающееся от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе (т.е., встречающиеся в природе). Подходящие радионуклиды, которые могут быть включены в соединения настоящего изобретения, включают, но не ограничиваются, ^3H (также обозначается как Т для трития), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I и ^{131}I . Например, один или несколько атомов водорода в соединении настоящего изобретения могут быть заменены атомами дейтерия.

Один или несколько составляющих атомов соединений, представленных в настоящем документе, могут быть заменены или замещены изотопами атомов в

естественном или неприродном изобилии. В некоторых вариантах осуществления соединение включает по меньшей мере один атом дейтерия. В некоторых вариантах осуществления соединение включает два или более атома дейтерия. В некоторых вариантах осуществления соединения соединение включает 1-2, 1-3, 1-4, 1-5 или 1-6 атомов дейтерия. В некоторых вариантах осуществления все атомы водорода в соединении могут быть заменены или замещены атомами дейтерия.

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

Замена более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, может дать определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например, увеличенным периодом полувыведения *in vivo* или уменьшенными требованиями к дозировке, и, следовательно, может быть предпочтительным в некоторых обстоятельствах. (см., например, A. Kerekes et al. J. Med. Chem. 2011, 54, 201-210; R. Xu et al. J. Label Compd. Radiopharm. 2015, 58, 308-312). В частности, замена в одном или нескольких участках метаболизма может обеспечить одно или несколько терапевтических преимуществ.

Радионуклид, включенный в данные соединения с радиоактивной меткой, будет зависеть от конкретного применения этого соединения с радиоактивной меткой. Например, для мечения белка PD-L1 *in vitro* и анализов конкуренции соединения, которые включают ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I , ^{35}S или обычно будут наиболее подходящими. Для приложений радиоизображения могут быть полезны ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br или ^{77}Br .

Понятно, что «радио-меченый» или «меченое соединение» представляет собой соединение, которое включает по меньшей мере один радионуклид. В некоторых вариантах осуществления радионуклид выбирают из группы, состоящей из ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S и ^{82}Br .

Настоящее изобретение может дополнительно включать синтетические способы включения радиоизотопов в соединения настоящего изобретения. Синтетические способы включения радиоизотопов в органические соединения хорошо известны в данной области техники, и средний специалист в данной области техники без труда распознает способы, применимые к соединениям раскрытия.

Меченое соединение настоящего изобретения можно использовать в анализе скрининга для идентификации и/или оценки соединений. Например, вновь синтезированное или идентифицированное соединение (*m.e.* тестируемое соединение),

которое помечено, можно оценить на его способность связывать белок PD-L1, отслеживая изменение его концентрации при контакте с белком PD-L1 посредством отслеживания меченя. Например, тестируемое соединение (помеченное) можно оценить на его способность снижать связывание другого соединения, о котором известно, что оно связывается с белком PD-L1 (*т.е.* стандартное соединение). Соответственно, способность тестируемого соединения конкурировать со стандартным соединением за связывание с белком PD-L1 прямо коррелирует с его аффинностью связывания. И наоборот, в некоторых других скрининговых анализах стандартное соединение помечено, а испытуемые соединения не помечены. Соответственно, отслеживают концентрацию меченого стандартного соединения, чтобы оценить конкуренцию между стандартным соединением и тестируемым соединением, и таким образом устанавливают относительную аффинность связывания тестируемого соединения.

VI. Наборы

Настоящее описание также включает фармацевтические наборы, полезные, *например*, для лечения или профилактики заболеваний или нарушений, связанных с активностью PD-L1, включая его взаимодействие с другими белками, такими как PD-1 и B7-1 (CD80), такими как рак или инфекции, которые включают один или несколько контейнеров, содержащих фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество соединения, описанного в настоящем документе. Такие наборы могут дополнительно включать один или нескольких различных обычных компонентов фармацевтических наборов, таких как, *например*, контейнеры с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями, дополнительные контейнеры и *т. д.*, как будет очевидно квалифицированным специалистам в данной области техники. Инструкции в виде вкладышей или этикеток с указанием количества вводимых компонентов, рекомендации по применению и/или инструкции по смешиванию компонентов также могут быть включены в набор.

Здесь могут быть использованы следующие сокращения: aq. (водный); br (широкий); d (дуплет); dd (двойной дуплет); DCM (дихлорметан); DMF (N, N-диметилформамид); DMSO (диметилсульфоксид); Et (этил); EtOAc (этилацетат); g (грамм(ы)); h (час(ы)); ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография); Гц (герц); J (константа связи); LCMS (жидкостная хроматография - масс-спектрометрия); m (мультиплет); M (моль); MS (масс-спектрометрия); Me (метил); MeCN (ацетонитрил); MeOH (метанол); мг (миллиграмм(ы)); мин. (минут(ы)); мл (миллилитр(ы)); ммоль (миллимоль(и)); нМ (наномолярный); ЯМР (спектроскопия ядерного магнитного резонанса); Ph (фенил); r.t. (комнатная температура), s (синглет); t (триплет или третичный); TBS (трет-бутилдиметилсилил); трет (третичный); tt (тройка троек); ТФУ (трифторуксусная кислота); ТГФ (тетрагидрофуран); мкг (микрограмм(ы)); мкл (микролитр(ы)); мкМ (микромоль); мас. % (массовые проценты).

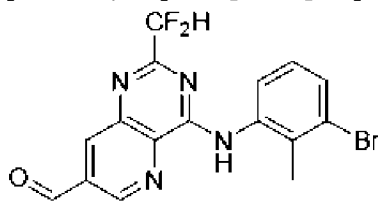
Изобретение будет описано более подробно посредством конкретных примеров. Следующие примеры предложены для иллюстративных целей и никоим образом не

предназначены для ограничения изобретения. Квалифицированным специалистам в данной области техники будет легко распознать множество не критических параметров, которые можно изменить или модифицировать для получения по сути тех же результатов. Было обнаружено, что соединения примеров ингибируют активность взаимодействия белок/белок PD-1/PD-L1 в соответствии с по меньшей мере одним описанным здесь анализом.

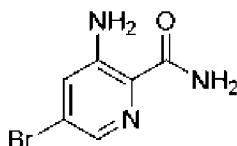
ПРИМЕРЫ

Экспериментальные процедуры для соединений изобретения представлены ниже. Препаративная LCMS с открытым доступом. Очистку некоторых полученных соединений проводили на системах масс-направленного фракционирования Waters. Настройка основного оборудования, протоколы и управляющее программное обеспечение для работы этих систем подробно описаны в литературе. См., например, Blom, "Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS", K. Blom, J. Combi. Chem., **2002**, 4, 295-301; Blom et al., "Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification", J. Combi. Chem., **2003**, 5, 670-83; and Blom et al., "Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", J. Combi. Chem., **2004**, 6, 874-883.

Промежуточное соединение 1. 4-((3-бromo-2-метилфенил)амино)-2-(дифторметил)пиридо[3,2-d]пиримидин-7-карбальдегид

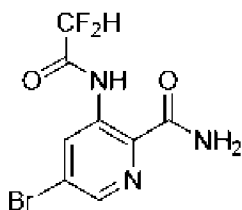


Стадия 1: 3-амино-5-бромпиридинамид



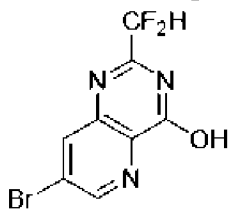
В реактор загружали последовательно 5-бром-3-нитропиридинитрил (3,0 кг, 13,2 моль), метанол (15,0 л) и $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (356 г, 1,3 моль). Затем в реактор по каплям добавляли моногидрат гидразина (2,0 кг, 39,6 моль). Реакционную смесь нагревали при 70 °C в течение 3 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали через слой диатомовой земли и промывали метанолом (1,0 л). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением черного масла, которое повторно растворяли в этилацетате (2,0 л) и воде (2,0 л) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разделяли, органическую фазу сушили и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением черного твердого вещества (1,8 кг, выход 63%), которое использовали непосредственно на Стадии 2 без дополнительной очистки.

Стадия 2: 5-бromo-3-(2,2-дифторацетамидо)пиридинамид



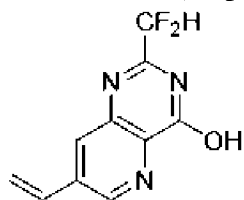
В реактор 1 загружали последовательно 3-амино-5-бромпиколинамид (2,0 кг, 9,3 моль), DCM (8,0 л) и триэтиламин (2,8 кг, 27,8 моль). Смесь в реакторе 1 охлаждали до 5-10 °С. Затем в реактор 2 загружали последовательно дифторуксусную кислоту (2,1 кг, 21,4 моль), DCM (2,0 л) и DMF (50 мл). Смесь в реакторе 1 медленно добавляли в реактор 2. Температуру реакции поддерживали на уровне ниже 15°С во время добавления. После добавления реакционную смесь перемешивали при 15-20°С в течение 4 часов. Затем реакционную смесь выливали в воду со льдом (5,0 л). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Органический слой отделяли, промывали рассолом (2,0 л) и затем концентрировали в вакууме с получением коричневого твердого вещества (2,0 кг, выход 75%), которое использовали непосредственно на *Стадии 3* без дополнительной очистки.

Стадия 3: 7-бromo-2-(диформетил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ол



В реактор загружали последовательно 5-бром-3-(2,2-дифторацетамидо)пиколинамид (870 г, 3,0 моль), этанол (2,0 л), воду (0,5 л) и гидроксид натрия (118 г, 3,0 моль). Реакционную смесь перемешивали при 50-60 °С в течение 4 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь выливали в воду со льдом (2,0 л). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов суспензию фильтровали с получением коричневого твердого вещества (500 г, выход 60%), которое сушили на воздухе и использовали непосредственно на *Стадии 4* без дополнительной очистки.

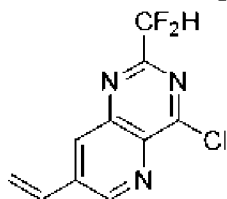
Стадия 4: 2-(диформетил)-7-винилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ол



В реактор загружали последовательно 7-бром-2-(диформетил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ол (1,3 кг, 4,7 моль), этанол (6,0 л), воду (6,0 л), карбонат калия (1,9 кг, 14,1 моль), дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) (130 г, 10 мас.%) и пинаколовый эфир винилбороновой кислоты (0,9 кг, 6,1 моль). Смесь перемешивали при 80-85°С в течение 60-70 часов. После охлаждения до комнатной температуры

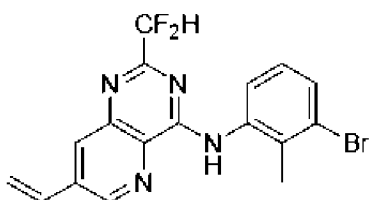
реакционную смесь фильтровали через слой диатомовой земли и промывали этилацетатом (0,5 л). Затем фильтрат доводили конц. раствором HCl до pH 2-3 перед трехкратной экстракцией этилацетатом (3×10,0 л). Органические слои объединяли и промывали соляным раствором (4,0 л) и концентрировали с получением неочищенного остатка. К остатку добавляли петролейный эфир (2,0 л). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем суспензию фильтровали и собирали твердое вещество в виде желтого твердого вещества (500 г, выход 50%).

Стадия 5: 4-хлоро-2-(дифторметил)-7-винилпиридо[3,2-d]пиримидин



В реактор загружали последовательно толуол (1,0 л), 2-(дифторметил)-7-винилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ол (200 г, 0,9 моль) и затем фосфорилхлорид (206 г, 1,35 моль) медленно. Затем в реактор по каплям добавляли N, N-диметиланилин (190 г, 1,35 моль). Затем смесь перемешивали при 130°C в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь выливали в воду со льдом (1,0 л). Смесь трижды экстрагировали этилацетатом (1,0 л, 0,5 л, 0,5 л). Органические слои объединяли, затем промывали соляным раствором (0,5 л) и концентрировали с получением неочищенного остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением твердого вещества желтого цвета (170 г, выход 80%).

Стадия 6: N-(3-бromo-2-метилфенил)-2-(дифторметил)-7-винилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин



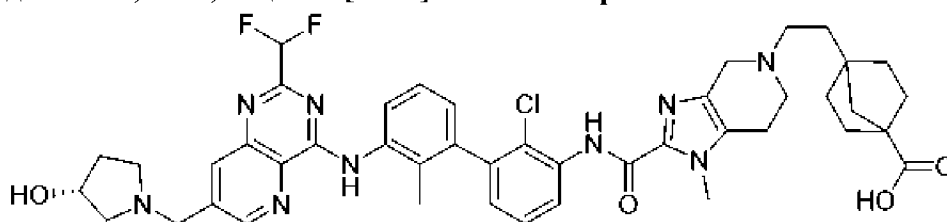
В реактор загружали последовательно *трет*-бутанол (2,5 л), 4-хлор-2-(дифторметил)-7-винилпиридо[3,2-d]пиримидин (250 г, 1,04 моль) и 3-бром-2-метиланилин (188 г, 1,25 моль). Смесь перемешивали при 50°C в течение ночи. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Суспензию фильтровали, собирали твердое вещество (375 г, выход 92%) и использовали без дополнительной очистки.

Стадия 7: 4-((3-бromo-2-метилфенил)амино)-2-(дифторметил)пиридо[3,2-d]пиримидин-7-карбальдегид

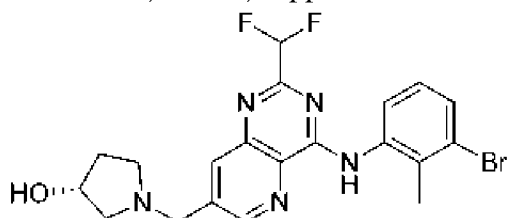
В реактор загружали последовательно THF (7,0 л) и воду (2,0 л) при комнатной температуре, затем периодат натрия (620 г, 2,8 моль), 2,6-диметилпиридин (205 г, 1,9 моль) при 5-10 °C, тетраоксид осмия (2,0 г, 0,09 моль) при 5-10°C и N-(3-бром-2-метилфенил)-2-(дифторметил)-7-винилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (370 г, 0,96 моль)

при 5-10 °С. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь концентрировали перед добавлением к остатку воды (2,0 л). После фильтрации твердое вещество собирали и повторно растворяли в этилацетате (1,5 л). Смесь перемешивали при температуре кипения с обратным холодильником в течение 3 часов. После охлаждения до комнатной температуры суспензию фильтровали, твердое вещество собирали и сушили на воздухе (325 г, выход 85%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10,75 (s, 1H), 10,34 (s, 1H), 9,35 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,78 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,57 (t, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,24 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,74 (m, $J=54,0$ Гц, 1H), 2,30 (s, 3H). ^{13}C ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 192,5 (s), 159,7 (s), 158,2 (t, $J=96$ Гц), 149,0 (s), 144,5 (s), 139,2 (s), 137,9 (s), 135,2 (s), 134,6 (s), 134,3 (s), 131,0 (s), 128,0 (s), 126,9 (s), 125,2 (s), 112,8 (t, $J=960$ Гц), 19,0 (s).

Пример 1. (R)-4-(2-(2-((2-хлоро-3'-((2-(дифторметил)-7-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)этил)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновая кислота

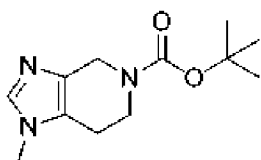


Стадия 1: (R)-1-((4-((3-бром-2-метилфенил)амино)-2-(дифторметил)пиридо[3,2-d]пиримидин-7-ил)метил)пирролидин-3-ол



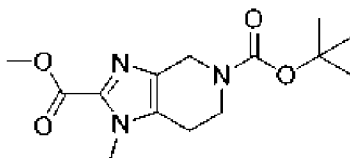
Смесь 4-((3-бром-2-метилфенил)амино)-2-(дифторметил)пиридо[3,2-d]пиримидин-7-карбальдегида (**Промежуточное соединение 1**: 1027 мг), (R)-пирролидин-3-ола (273 мг) и уксусной кислоты (220 мкл) в DCM (7 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (830 мг). Смесь дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакцию гасили водным раствором $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$, экстрагировали DCM. Органическую фазу объединяли и сушили над MgSO_4 . После фильтрации раствор DCM концентрировали до остатка, который очищали флэш-хроматографией (0-12% MeOH/DCM). LC-MS рассчитан для $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{BrF}_2\text{N}_5\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z=464,1$, $466,1$; найдено $464,0$, $466,0$.

Стадия 2: трет-бутил 1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилат



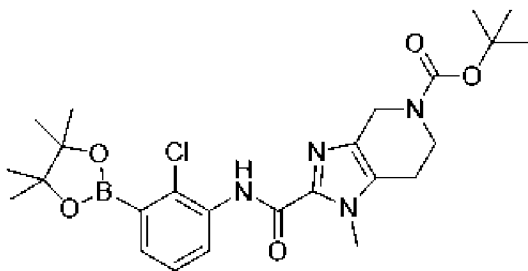
Раствор 1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридина (Accela, кат. № SY032476: 2,0 г), $(\text{Boc})_2\text{O}$ (3,38 мл) в дихлорметане (60 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NaHCO_3 и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт использовали на *Стадии 3* без дополнительной очистки. LCMS рассчитан для $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2$ $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z=238,2$; найдено 238,2.

Стадия 3: 5-(трет-бутил) 2-метил 1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-с]пиридин-2,5-дикарбоксилат



n-Бутиллитий в гексане (2,5 М, 7,00 мл) добавляли к холодному ($-78\text{ }^\circ\text{C}$) раствору неочищенного продукта *трет*-бутил-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-с]пиридин-5-карбоксилат со *Стадии 2* (3,46 г) в тетрагидрофуране (60,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при $-78\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 10 мин, затем добавляли метилхлорформиат (1,69 мл). После перемешивания при $-78\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 30 минут реакцию гасили насыщенным водным раствором NaHCO_3 и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя от 0 до 80% этилацетата в гексанах, с получением желаемого продукта. LCMS рассчитан для $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_4$ $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z=296,2$; найдено 296,3.

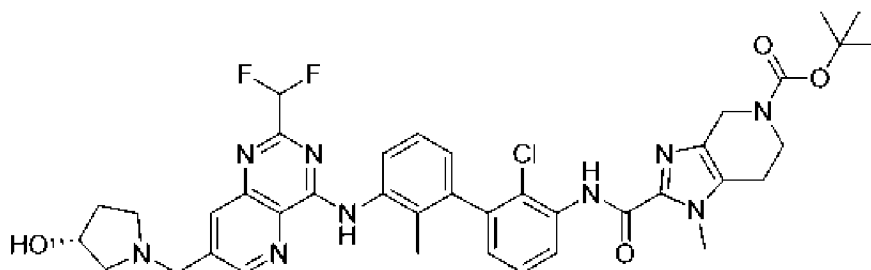
Стадия 4: трет-бутил 2-((2-хлоро-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-с]пиридин-5-карбоксилат



Раствор *трет*-бутоксиды калия (1,0 М в THF, 16,1 мл) добавляли к раствору 5-(*трет*-бутил)2-метил-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-с]пиридин-2,5-дикарбоксилата (2,38 г) и 2-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина

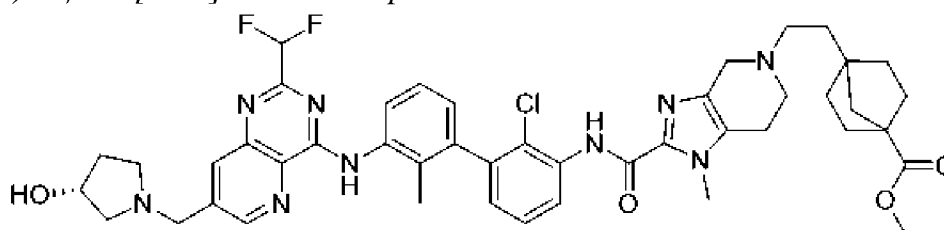
(Ambeed, кат. № A719321: 2,04 г) в THF (53,7 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 0,5 ч реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем с использованием этилацетата в гексане (0-50%), получая продукт. LC-MS рассчитан для $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{BClN}_4\text{O}_5$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z=517,2$; найдено 517,2.

Стадия 5: *трет-бутил* (R)-2-((2-хлоро-3'-((2-(дифторметил)-7-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-с]пиридин-5-карбоксилат



Смесь (R)-1-((4-((3-бromo-2-метилфенил)амино)-2-(дифторметил)пиридо[3,2-d]пиримидин-7-ил)метил)пирролидин-3-ола (48 мг), *трет*-бутил 2-((2-хлоро-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-с]пиридин-5-карбоксилата (51,3 мг), фосфата калия (54,9 мг) и хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (8,1 мг) в смеси воды (0,09 мл) и 1,4-диоксана (0,43 мл), продували N_2 и затем перемешивали при 100°C в течение 2 часов. Реакцию охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и затем промывали H_2O и раствором соли. Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали, получая неочищенный остаток, который очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем. LC-MS рассчитан для $\text{C}_{39}\text{H}_{43}\text{ClF}_2\text{N}_9\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z=774,3$; найдено 774,4.

Стадия 6: *метил* (R)-4-(2-(2-((2-хлоро-3'-((2-(дифторметил)-7-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)этил)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоксилат



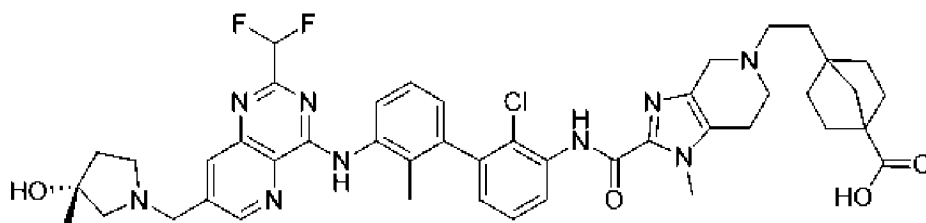
К раствору *трет*-бутил (R)-2-((2-хлоро-3'-((2-(дифторметил)-7-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2'-метил-[1,1'-

бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-карбоксилата (15 мг) в DCM (130 мкл) добавляли трифторуксусную кислоту (130 мкл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Затем летучие вещества выпаривали при пониженном давлении. Остаток повторно растворяли в DCM и нейтрализовали насыщенным раствором NaHCO_3 . Водный слой трижды экстрагировали DCM. Объединенные слои DCM сушили над MgSO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением сырого тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридина. К указанному выше неочищенному материалу в DCM (130 мкл) добавляли метил-4-(2-оксоэтил)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоксилат (PharmaBlock, кат. № PB96551: 7,60 мг), а затем триацетоксиборгидрид натрия (10,3 мг). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Затем реакционную смесь разбавляли DCM и гасили добавлением водного раствора гидроксида аммония. Слой DCM концентрировали с получением неочищенного продукта, который использовали непосредственно на *Стадии* 7. LC-MS рассчитан для $\text{C}_{45}\text{H}_{51}\text{ClF}_2\text{N}_9\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=854,4$; найдено 854,5.

Стадия 7: (R)-4-(2-(2-((2-хлоро-3'-((2-(дифторметил)-7-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)этил)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновая кислота

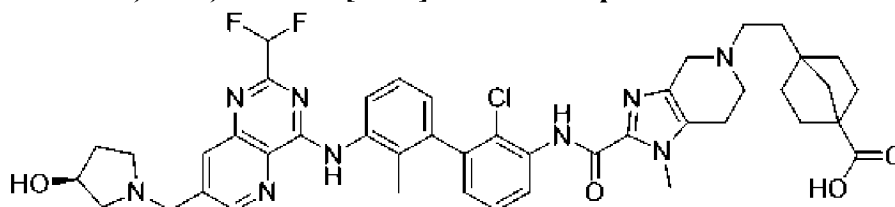
К раствору метил (R)-4-(2-(2-((2-хлоро-3'-((2-(дифторметил)-7-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)этил)бицикло[2.2.1] гептан-1-карбоксилата (16 мг) в смешанном растворителе THF (150 мкл), воды (150 мкл) и MeOH (75 мкл) добавляли LiOH (2,2 мг). Смесь перемешивали при 40°C в течение 6 часов. Реакционную смесь разбавляли MeOH и затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. LC-MS рассчитан для $\text{C}_{44}\text{H}_{49}\text{ClF}_2\text{N}_9\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=840,4$; найдено 840,4. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,54 (s, 1H), 9,93 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,27 (dd, J=8,2, 1,2 Гц, 1H), 7,66 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,49 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,38 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,16-7,14 (m, 2H), 7,13-7,12 (m, 1H), 6,87-6,62 (m, 1H), 4,84-4,63 (m, 2H), 4,57-4,39 (m, 3H), 4,32-4,20 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,89-3,79 (m, 1H), 3,73-3,64 (m, 1H), 3,62-3,52 (m, 1H), 3,50-3,39 (m, 1H), 3,37-3,21 (m, 3H), 3,19-3,10 (m, 1H), 3,10-2,93 (m, 2H), 2,39-2,27 (m, 1H), 2,05-1,92 (m, 6H), 1,92-1,82 (m, 2H), 1,61-1,49 (m, 4H), 1,46 (s, 2H), 1,37 (s, 2H).

Пример 2. (R)-4-(2-(2-((2-хлоро-3'-((2-(дифторметил)-7-((3-гидрокси-3-метилпирролидин-1-ил)метил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)этил)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновая кислота

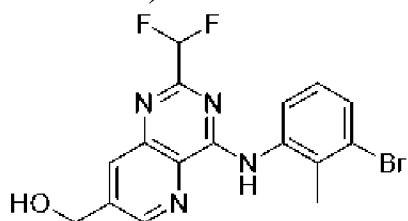


Это соединение было получено с использованием процедур, подобных описанным для *Примера 1*, с использованием (*R*)-3-метилпирролидин-3-ола вместо (*R*)-пирролидин-3-ола (*Стадия 1*). Реакционную смесь на последней стадии разбавляли MeOH и затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода +ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. LC-MS рассчитан для $C_{45}H_{51}ClF_2N_9O_4$ (M+H)⁺: m/z=854,4; найдено 854,4. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,54 (s, 1H), 10,23 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,28 (dd, J=8,2, 1,4 Гц, 1H), 7,66 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,50 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,39 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,17-7,14 (m, 1H), 7,14-7,12 (m, 1H), 6,88-6,62 (m, 1H), 4,81-4,60 (m, 2H), 4,57-4,46 (m, 1H), 4,32-4,19 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,90-3,78 (m, 1H), 3,73-3,59 (m, 1H), 3,54-3,37 (m, 2H), 3,35-3,14 (m, 4H), 3,11-2,94 (m, 2H), 2,19-2,07 (m, 1H), 2,03-1,94 (m, 6H), 1,93-1,84 (m, 2H), 1,61-1,49 (m, 4H), 1,47 (s, 3H), 1,41-1,37 (m, 2H), 1,35 (s, 3H).

Пример 3. (S)-4-(2-(2-((2-хлоро-3'-((2-(дифторметил)-7-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)этил)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновая кислота



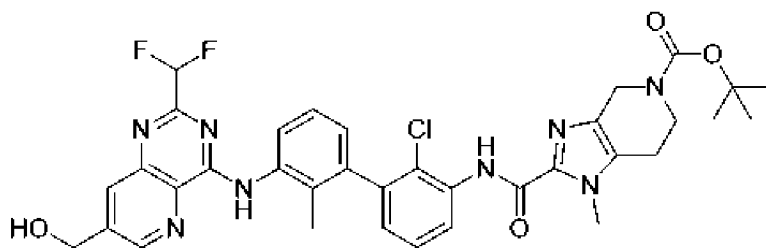
Стадия 1: (4-((3-бром-2-метилфенил)амино)-2-(дифторметил)пиридо[3,2-d]пиримидин-7-ил)метанол



К смеси 4-((3-бром-2-метилфенил)амино)-2-(дифторметил)пиридо[3,2-d]пиримидин-7-карбальдегида (**промежуточное соединение 1**: 1513 мг) в MeOH (19 мл) и CH₂Cl₂ (19 мл) добавляли боргидрид натрия (146 мг). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем реакцию гасили 1 N водным раствором HCl и трижды экстрагировали DCM. Органическую фазу объединяли и сушили над MgSO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали с получением продукта светло-желтого цвета, который сразу использовали без дополнительной очистки. LC-MS рассчитано для

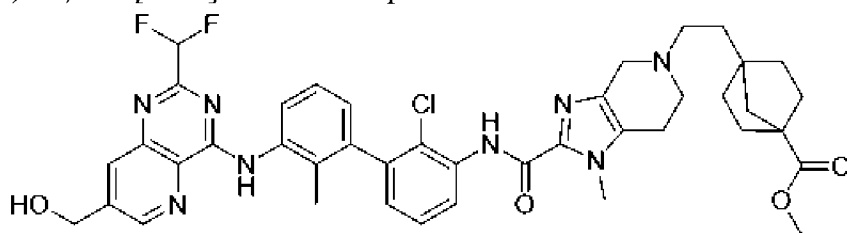
$C_{16}H_{14}BrF_2N_4O$ (M+H)⁺: m/z=395,0, 397,0; найдено 395,1, 397,1.

Стадия 2: *трет*-бутил 2-((2-хлоро-3'-((2-(дифторметил)-7-(гидроксиметил)тиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-ил)амино)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-*c*]пиридин-5-карбоксилат



Смесь (4-((3-бromo-2-метилфенил)амино)-2-(дифторметил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-7-ил)метанола (767 мг), *трет*-бутил 2-((2-хлоро-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-*c*]пиридин-5-карбоксилата (1053 мг), карбоната калия (671 мг) и хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (153 мг) в смешанном растворителе из воды (3,2 мл) и 1,4-диоксана (16,2 мл) продували N₂, а затем перемешивали при 110°C в течение 3 часов. Реакцию охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и затем промывали H₂O и насыщенным водным раствором NaCl. Органический слой сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют, получая неочищенный остаток, который очищают флэш-хроматографией на колонке с силикагелем. LC-MS рассчитан для C₃₅H₃₆ClF₂N₈O₄ (M+H)⁺: m/z=705,2; найдено 705,2.

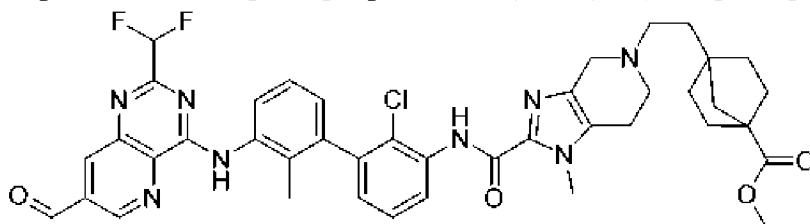
Стадия 3: метил 4-(2-(2-((2-хлоро-3'-((2-(дифторметил)-7-(гидроксиметил)тиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-ил)амино)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-*c*]пиридин-5-ил)этил)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоксилат



К раствору *трет*-бутил 2-((2-хлоро-3'-((2-(дифторметил)-7-(гидроксиметил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-ил)амино)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-*c*]пиридин-5-карбоксилата (701 мг) в DCM (5 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (7 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток повторно растворяли в DCM и нейтрализовали насыщенным раствором NaHCO₃. Водный слой трижды экстрагировали DCM. Объединенные слои DCM сушили над MgSO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали, получая неочищенный аминовый продукт, который сразу использовали. Смесь указанного выше сырого амина и метил-4-(2-

оксоэтил)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоксилата (PharmaBlock, кат. № PB96551: 217 мг) в DCM (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (421 мг). Смесь дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакцию разбавляли в DCM и гасили NH_4OH . Водную фазу промывали DCM, органическую фазу объединяли и сушили над MgSO_4 . После фильтрации фильтрат концентрировали и соответствующий остаток очищали колоночной хроматографией (0-16% MeOH в DCM). LC-MS рассчитан для $\text{C}_{41}\text{H}_{44}\text{ClF}_2\text{N}_8\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z=785,3$; найдено 785,3.

Стадия 4: метил 4-(2-(2-((2-хлоро-3'-((2-(дифторметил)-7-формилтиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)этил)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоксилат



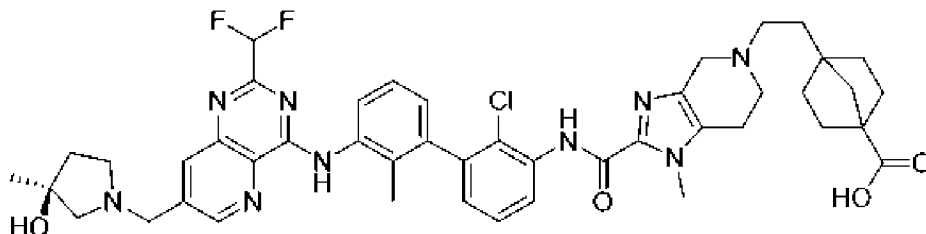
К раствору метил 4-(2-(2-((2-хлоро-3'-((2-(дифторметил)-7-(гидроксиметил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)этил)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоксилата (210 мг) в DCM (2,7 мл) добавляли диоксид марганца (930 мг). Смесь перемешивали при 40 °С в течение 2 часов. Затем реакцию смесь фильтровали через слой целита для удаления твердых веществ. Фильтрат выпаривали, а остаток использовали непосредственно на *Стадии 5*. LC-MS рассчитан для $\text{C}_{41}\text{H}_{42}\text{ClF}_2\text{N}_8\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z=783,3$; найдено 783,4.

Стадия 5: (S)-4-(2-(2-((2-хлоро-3'-((2-(дифторметил)-7-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)тиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)этил)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновую кислоту

К раствору метил 4-(2-(2-((2-хлоро-3'-((2-(дифторметил)-7-формилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)этил)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоксилата (15 мг) и (S)-пирролидин-3-ола (3,4 мг) в CH_2Cl_2 (0,2 мл) была добавлена уксусная кислота (2,2 мкл). После перемешивания смеси при комнатной температуре в течение 30 минут к реакционной смеси добавляли триацетоксиборгидрид натрия (8,1 мг) и реакционную смесь продолжали перемешивать в течение 1 часа. Затем реакционную смесь упаривали. Остаток использовали непосредственно. К раствору вышеуказанного остатка в смешанном растворителе (150 мкл, THF/вода/MeOH=2/2/1) добавляли LiOH (3 мг). Смесь перемешивали при 40 °С в течение 6 часов. После завершения реакцию смесь разбавляли MeOH и затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода +ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. LC-MS

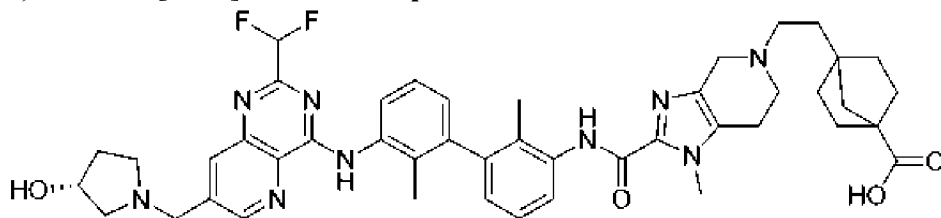
рассчитан для $C_{44}H_{49}ClF_2N_9O_4$ ($M+H$)⁺: $m/z=840,4$; найдено 840,3.

Пример 4. (S)-4-(2-(2-((2-хлоро-3'-((2-(дифторметил)-7-((3-гидрокси-3-метилпирролидин-1-ил)метил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)этил)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновая кислота



Это соединение было получено с использованием процедур, подобных описанным для *Примера 3*, с заменой (S)-3-пирролидин-3-ола (S)-пирролидин-3-ола (*Стадия 5*). Реакционную смесь на последней стадии разбавляли MeOH и затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода +ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. LC-MS рассчитан для $C_{45}H_{51}ClF_2N_9O_4$ ($M+H$)⁺: $m/z=854,4$; найдено 854,3.

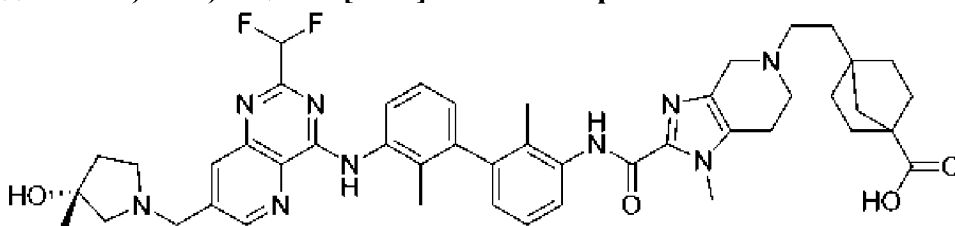
Пример 5. (R)-4-(2-(2-((3'-((2-(дифторметил)-7-((3-гидрокси-3-метилпирролидин-1-ил)метил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)этил)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновая кислота



Это соединение было получено с использованием процедур, аналогичных описанным в *Примере 1*, с использованием 2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (Combi-Blocks, кат. № PN-9127) вместо 2-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (*Стадия 4*). Реакционную смесь на последней стадии разбавляли MeOH и затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода +ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. LC-MS рассчитан для $C_{45}H_{52}F_2N_9O_4$ ($M+H$)⁺: $m/z=820,4$; найдено 820,4. ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 10,59 (s, 1H), 10,37 (s, b, 1H), 9,86 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,50 (s, 2H), 7,61 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,57 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,35 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,30 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,08 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,03 (d, J=7,3 Гц, 1H), 6,87-6,57 (m, 1H), 4,80-4,62 (m, 2H), 4,52-4,45 (m, 1H), 4,47-4,14 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,87-3,80 (m, 1H), 3,71-3,64 (m, 1H), 3,63-3,50 (m, 1H), 3,49-3,38 (m, 1H), 3,36-3,23 (m, 3H), 3,17-3,10 (m, 1H), 3,08-2,93 (m, 2H), 2,37-1,91 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,99-1,94 (m, 2H), 1,92 (s, 3H), 1,90-1,85 (m, 2H), 1,59-1,49 (m, 4H), 1,46 (s, 2H), 1,42-1,34 (m, 2H).

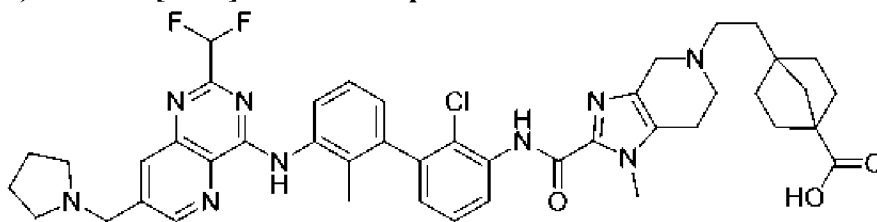
Пример 6. (R)-4-(2-(2-((3'-((2-(дифторметил)-7-((3-гидрокси-3-

метилпирролидин-1-ил)метил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)этил)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновая кислота



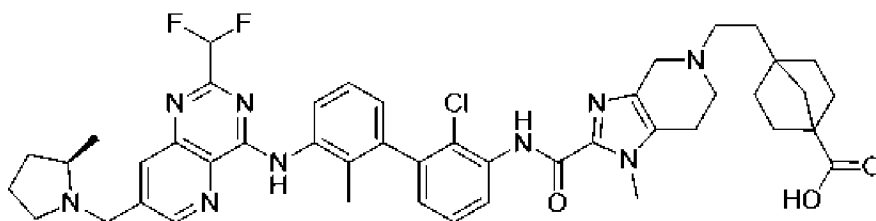
Это соединение было получено с использованием процедур, аналогичных описанным в *Примере 1*, с использованием 2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (Combi-Blocks, кат. № PN-9127) вместо 2-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (*Стадия 4*) и (R)-3-метилпирролидин-3-ол, заменяющий (R)-пирролидин-3-ол (*Стадия 1*). Реакционную смесь на последней стадии разбавляли MeOH и затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода +ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. LC-MS рассчитан для $C_{46}H_{54}F_2N_9O_4$ ($M+H$)⁺: m/z=834,4; найдено 834,4. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,57 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,62 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,57 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,36 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,30 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,08 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,03 (d, J=7,4 Гц, 1H), 6,86-6,58 (m, 1H), 4,79-4,60 (m, 2H), 4,53-4,41 (m, 1H), 4,32-4,16 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,87-3,79 (m, 1H), 3,69-3,60 (m, 1H), 3,53-3,35 (m, 2H), 3,33-3,25 (m, 2H), 3,25-3,12 (m, 2H), 3,09-2,91 (m, 2H), 2,17-2,08 (m, 2H), 2,03-1,94 (m, 7H), 1,92 (s, 3H), 1,90-1,83 (m, 2H), 1,61-1,49 (m, 4H), 1,47 (s, 2H), 1,41-1,36 (m, 2H), 1,35 (s, 3H).

Пример 7. 4-(2-(2-((2-хлор-3'-((2-(дифторметил)-7-(пирролидин-1-ил)метил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)этил)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновая кислота



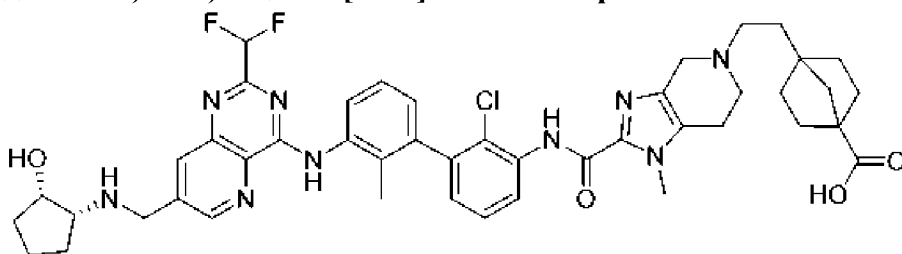
Это соединение было получено с использованием процедур, подобных описанным для *Примера 3*, с заменой (S)-пирролидин-3-ола пирролидином (*Стадия 5*). Реакционную смесь на последней стадии разбавляли MeOH и затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода +ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. LC-MS рассчитан для $C_{44}H_{49}ClF_2N_9O_3$ ($M+H$)⁺: m/z=824,4; найдено 824,3.

Пример 8. (R)-4-(2-(2-((2-хлор-3'-((2-(дифторметил)-7-((2-метилпирролидин-1-ил)метил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)этил)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновая кислота



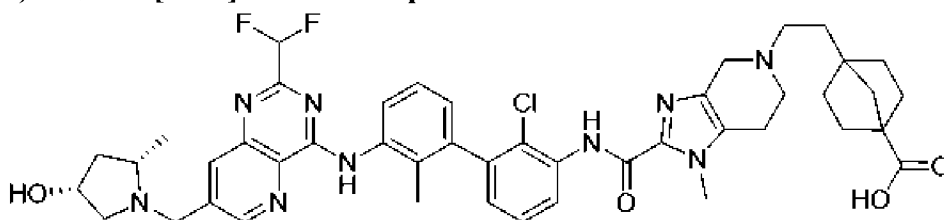
Это соединение было получено с использованием процедур, подобных описанным для *Примера 3*, с заменой (*S*)-пирролидин-3-ола пирролидином (*Стадия 5*). Реакционную смесь на последней стадии разбавляли MeOH и затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода +ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. LC-MS рассчитан для $C_{45}H_{51}ClF_2N_9O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z=838,4$; найдено 838,3.

Пример 9. 4-(2-(2-((2-хлоро-3'-((2-(дифторметил)-7-(((1R,2S)-2-гидроксициклопентил)амино)метил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)этил)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновая кислота



Это соединение было получено с использованием процедур, подобных описанным для *Примера 3*, с использованием (1*S*,2*R*)-2-аминоциклопентан-1-ола вместо (*S*)-пирролидин-3-ола (*Стадия 5*). Реакционную смесь на последней стадии разбавляли MeOH и затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода +ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. LC-MS рассчитан для $C_{45}H_{51}ClF_2N_9O_4$ ($M+H$)⁺: $m/z=854,4$; найдено 854,5.

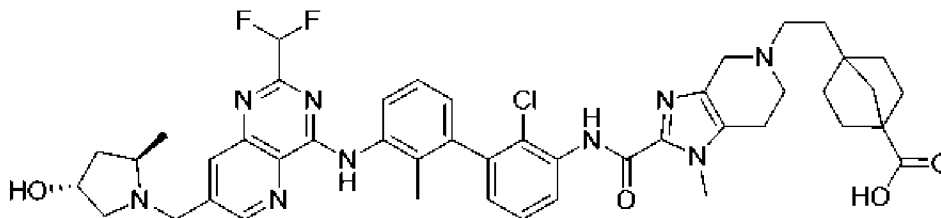
Пример 10. 4-(2-(2-((2-хлоро-3'-((2-(дифторметил)-7-(((2*S*,4*R*)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-ил)метил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)этил)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновая кислота



Это соединение получали, используя процедуры, аналогичные описанным для *Примера 3*, с заменой (3*R*,5*S*)-5-метилпирролидин-3-ола на (*S*)-пирролидин-3-ол (*Стадия 5*). Реакционную смесь на последней стадии разбавляли MeOH и затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода +ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. LC-MS рассчитан для $C_{45}H_{51}ClF_2N_9O_4$ ($M+H$)⁺:

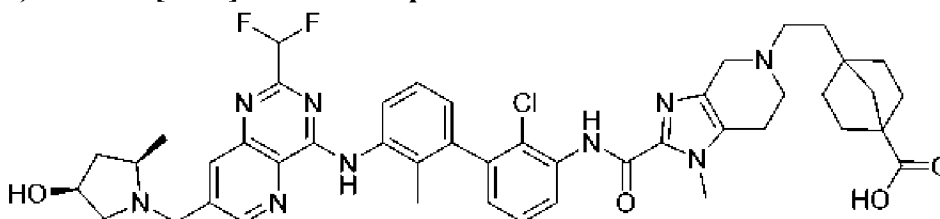
$m/z=854,4$; найдено 854,3.

Пример 11. 4-(2-(2-((2-хлоро-3'-((2-(дифторметил)-7-(((2R,4R)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-ил)метил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)этил)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновая кислота



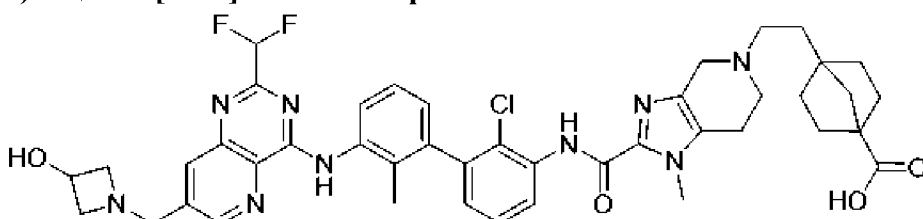
Это соединение получали, используя процедуры, аналогичные описанным для Примера 3, с заменой (3R,5R)-5-метилпирролидин-3-ола на (S)-пирролидин-3-ол (Стадия 5). Реакционную смесь на последней стадии разбавляли MeOH и затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода +ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. LC-MS рассчитан для $C_{45}H_{51}ClF_2N_9O_4$ (M+H)⁺: $m/z=854,4$; найдено 854,3.

Пример 12. 4-(2-(2-((2-хлоро-3'-((2-(дифторметил)-7-(((2R,4S)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-ил)метил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)этил)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновая кислота



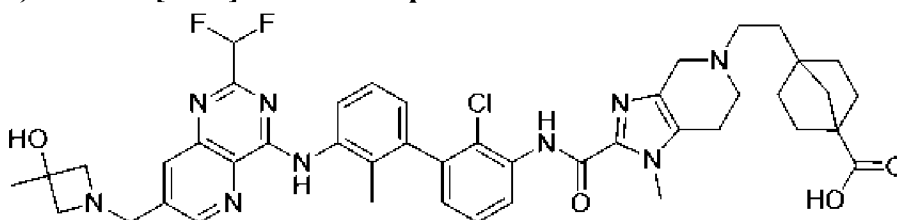
Это соединение получали, используя процедуры, аналогичные описанным для Примера 3, с заменой (3S,5R)-5-метилпирролидин-3-ола на (S)-пирролидин-3-ол (Стадия 5). Реакционную смесь на последней стадии разбавляли MeOH и затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода +ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. LC-MS рассчитан для $C_{45}H_{51}ClF_2N_9O_4$ (M+H)⁺: $m/z=854,4$; найдено 854,3.

Пример 13. 4-(2-(2-((2-хлоро-3'-((2-(дифторметил)-7-((3-гидроксиазетидин-1-ил)метил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)этил)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновая кислота



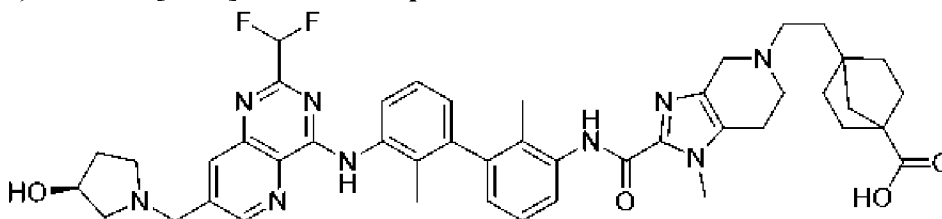
Это соединение было получено с использованием процедур, подобных описанным для *Примера 3*, с заменой (*S*)-пирролидин-3-ола азетидин-3-олом (*Стадия 5*). Реакционную смесь на последней стадии разбавляли MeOH и затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода +ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. LC-MS рассчитан для $C_{43}H_{47}ClF_2N_9O_4$ (M+H)⁺: m/z=826,3; найдено 826,4.

Пример 14. 4-(2-(2-((2-хлоро-3'-((2-(дифторметил)-7-((3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)метил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)этил)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновая кислота



Это соединение было получено с использованием процедур, подобных описанным для *Примера 3*, с использованием 3-метилазетидин-3-ола вместо (*S*)-пирролидин-3-ола (*Стадия 5*). Реакционную смесь на последней стадии разбавляли MeOH и затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода +ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. LC-MS рассчитан для $C_{44}H_{49}ClF_2N_9O_4$ (M+H)⁺: m/z=840,4; найдено 840,3.

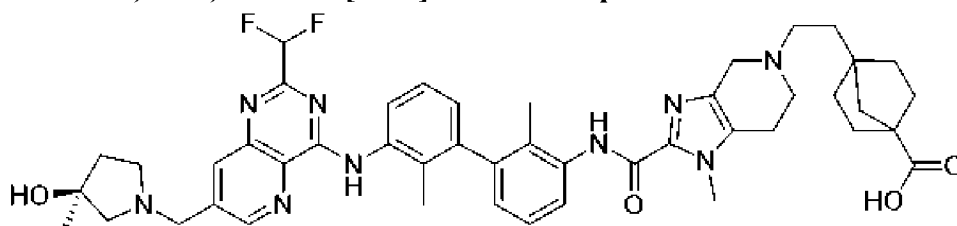
Пример 15. (*S*)-4-(2-(2-((3'-((2-(дифторметил)-7-((3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)метил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)этил)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновая кислота



Это соединение было получено с использованием процедур, аналогичных описанным в *Примере 1*, с использованием 2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (Combi-Blocks, кат. № PN-9127) вместо 2-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (*Стадия 4*) и (*S*)-пирролидин-3-ола вместо (*R*)-пирролидин-3-ола (*Стадия 1*). Реакционную смесь на последней стадии разбавляли MeOH и затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода +ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. LC-MS рассчитан для $C_{45}H_{52}F_2N_9O_4$ (M+H)⁺: m/z=820,4; найдено 820,4.

Пример 16. (*S*)-4-(2-(2-((3'-((2-(дифторметил)-7-((3-гидрокси-3-метилпирролидин-1-ил)метил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2,2'-диметил-

[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)этил)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновая кислота



Это соединение было получено с использованием процедур, аналогичных описанным в *Примере 1*, с использованием 2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (Combi-Blocks, кат. № PN-9127) вместо 2-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (*Стадия 4*) и (S)-3-метилпирролидин-3-ола вместо (R)-пирролидин-3-ола (*Стадия 1*). Реакционную смесь на последней стадии разбавляли MeOH и затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода +ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. LC-MS рассчитан для $C_{46}H_{54}F_2N_9O_4$ ($M+H$)⁺: $m/z=834,4$; найдено 834,4.

Пример А. Анализ связывания гомогенной флуоресценции с временным разрешением (HTRF) PD-1/PD-L1

Анализы проводили в стандартном черном 384-луночном полистироловом планшете с конечным объемом 20 мкл. Ингибиторы сначала серийно разбавляли в DMSO, а затем добавляли в лунки планшета перед добавлением других компонентов реакции. Конечная концентрация DMSO в анализе составляла 1%. Анализы проводили при 25 °C в буфере PBS (pH 7,4) с 0,05% Tween-20 и 0,1% BSA. Рекombинантный белок PD-L1 человека (19-238) с His-меткой на C-конце был приобретен у AcroBiosystems (PD1-H5229). Рекombинантный белок PD-1 человека (25-167) с Fc-меткой на C-конце также был приобретен у AcroBiosystems (PD1-H5257). Белки PD-L1 и PD-1 разводили в буфере для анализа и добавляли 10 мкл в лунку планшета. Планшеты центрифугировали и белки предварительно инкубировали с ингибиторами в течение 40 минут. После инкубации добавляли 10 мкл буфера для обнаружения HTRF, дополненного меченым криптоном европия античеловеческим IgG (PerkinElmer-AD0212), специфичным к Fc, и анти-His-антителом, конъюгированным с SureLight®-аллофикоцианином (APC, PerkinElmer-AD0059H). После центрифугирования планшет инкубировали при 25 °C в течение 60 мин. перед чтением на планшетном ридере PHERAstar FS (соотношение 665 нм/620 нм). Конечные концентрации в анализе составляли - 3 нМ PD1, 10 нМ PD-L1, 1 нМ европия против IgG человека и 20 нМ анти-His-аллофикоцианина. Определение IC₅₀ проводили путем подгонки кривой процентной контрольной активности в зависимости от логарифма концентрации ингибитора с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 5.0.

Пример В. Анализ области 2 гомологии Src, содержащей домен фосфатазы (SHP).

Клетки U2OS/PD-L1 (DiscoverX Corporation) поддерживали в среде McCoy's 5A с

добавлением 10% FBS, 0,25 мкг/мл пуромицина. После удаления культуральной среды клеточную среду заменяли средой для анализа (среда RPMI1640 с 1% FBS). Затем клетки U2OS/PD-L1 добавляли в 384-луночный планшет для анализа с черным прозрачным дном (планшеты для культур тканей CELLCOAT®, Greiner Bio-One) по 5000 клеток на лунку в 20 мкл среды для анализа. Испытываемые соединения готовили путем серийного разведения в DMSO, и 125 нл соединения сначала переносили в лунку планшета 384 REMP (Thermofisher) с помощью жидкостного обработчика ECHO (Labcyte), а затем добавляли 27,5 мкл среды для анализа. 5 мкл/лунку соединений в среде для анализа переносили на клеточный планшет с 0,05% DMSO в конечном анализе при 0,25 мкМ. Клетки Jurkat-PD-1-SHP (DiscoverX Corporation) культивировали в среде RPMI1640 с добавлением 10% FBS, 250 мкг/мл гигромицина В, 500 мкг/мл G418. После замены культуральной среды на среду для анализа в каждую лунку вносили по 5000 клеток Jurkat-PD-1-SHP по 20 мкл. Аналитический планшет инкубировали при 37 °C, 5% CO₂ в течение 2 часов, после чего в каждую лунку добавляли 2,5 мкл реагента PathHunter 1 (DiscoverX Corporation). Планшет для анализа встряхивали в течение 1 мин при 350 об/мин в темноте с последующим добавлением 10 мкл реагента PathHunter 2 (DiscoverX Corporation). Хемилюминесцентный сигнал регистрировали с помощью считывающего устройства TopCount (Perkin Elmer) после инкубации при комнатной температуре в течение 1 часа. В качестве положительного контроля использовали лунки с DMSO, а в качестве отрицательного контроля использовали лунки, не содержащие клеток. Определение IC₅₀ проводили путем подгонки кривой процента контрольной активности к логарифму концентрации соединения с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 6.0.

Пример С. Анализ ядерного фактора активированных Т-клеток (NFAT)

Клетки PD-L1 aAPC/CHO-K1 (Promega) поддерживали в среде F-12 с добавлением 10% FBS, 200 мкг/мл гигромицина В, 250 мкг/мл генетицина (G418). Эффекторные клетки Jurkat-PD-1-NFAT (Promega) культивировали в среде RPMI 1640 с добавлением 10% FBS, 100 мкг/мл гигромицина В, 500 мкг/мл G418. Культуральную среду клеток PD-L1 aAPC/CHO-K1 сначала заменяли средой для анализа (среда RPMI1640 с 1% FBS). Затем клетки PD-L1 aAPC/CHO-K1 добавляли в белый 384-луночный планшет для анализа с белым прозрачным дном (планшеты для культур тканей CELLCOAT®, Greiner Bio-One) по 8000 на лунку в 10 мкл среды для анализа. Тестируемые соединения готовили путем серийного разведения в DMSO, и 0,8 мкл тестируемого соединения в DMSO сначала переносили в лунку планшета 384 REMP (Thermofisher) с помощью PlateMate Plus (Thermofisher), а затем добавление 50 мкл среды для посева. 5 мкл соединений в среде для анализа переносили в клетки с 0,4% DMSO в конечном анализе при 2 мкМ. После удаления культуральной среды в каждую лунку вносили 10000 эффекторных клеток Jurkat-PD-1-NFAT в 5 мкл среды для анализа. Планшет для анализа инкубировали при 37 °C, 5% CO₂ в течение 24 часов. После того как планшет для анализа был уравновешен до комнатной температуры в течение 15 минут, добавляли 20 мкл/лунку реагента Bio-Glo™

(Promega). После 8-минутной инкубации при комнатной температуре люминесценцию считывали с помощью считывающего устройства для микропланшетов Pherastar (BMG Labtech). Коэффициент индукции (FOI) рассчитывали на основе отношения люминесценции, нормализованной к лункам с DMSO, в каждом планшете для анализа. О максимальном проценте индукции сообщали на основе соотношения между самым высоким FOI каждого соединения и максимальным FOI контрольного соединения в каждом планшете для анализа. Лунки с DMSO служили в качестве отрицательного контроля, а лунки, содержащие контрольное соединение с самым высоким FOI, использовали в качестве положительного контроля. Определение EC₅₀ выполняли путем подбора кривой процентной контрольной активности по сравнению с логарифмом концентрации соединения с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 6.0.

Пример D. Анализ интернализации цельной крови PD-L1.

Для определения интернализации PD-L1 в цельной крови человека, нормальной человеческой крови (Biological Specialty Corp, Colmar, PA) инкубировали в присутствии или в отсутствие диапазона концентраций тестируемых соединений и 1 нг/мл человеческого интерферона γ (R&D Systems Inc. Minn. MN) в 96-луночном «аналитическом блоке 2 мл» (Corning, Corning NY) в течение 18-20 часов при 37⁰C. Затем кровь окрашивали PD-L1 (M1H1, eBioscience или BD Biosciences, San Jose, CA), CD14 (Life Technologies, Carlsbad, CA) в течение 30 минут в темноте при комнатной температуре. Цельную кровь/эритроциты лизировали/фиксировали (лизирующий буфер BD Biosciences) в течение 5 минут при 37⁰C в темноте, а затем центрифугировали при 1600 об/мин в течение 5 минут. Клетки ресуспендировали в Stain Buffer (BD Bioscience, San Jose, CA) и переносили в 96-луночные планшеты с круглым дном (Corning). Клетки гейтировали по CD14⁺ (BD Biosciences), и экспрессию PD-L1 определяли по средней интенсивности флуоресценции (MFI) (BD LSRFortessa™ X-20). Определение IC₅₀ выполняли путем подгонки кривой процентного ингибирования соединения по отношению к логарифму концентрации соединения с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 7.0.

Пример E. Фармакокинетика in vivo у крыс и обезьян.

Для фармакокинетических экспериментов in vivo тестируемые соединения вводили самцам крыс Sprague Dawley или самцам и самкам обезьян Cynomolgus внутривенно или через пероральный желудочный зонд. Для внутривенного (IV) дозирования испытуемые соединения вводили в количестве от 0,5 до 1 мг/кг с использованием состава 10% диметилацетамида (DMAC) в подкисленном солевом растворе посредством внутривенного болюса для крыс и 5-минутной или 10-минутной внутривенной инфузии для обезьян. Для перорального (PO) дозирования испытуемые соединения вводили в количестве от 1,0 до 3,0 мг/кг с использованием 5% DMAC в 0,5% метилцеллюлозе в цитратном буфере (pH 3,5). Образцы крови собирали перед введением дозы и в различные моменты времени вплоть до 24 часов после введения дозы. Все образцы крови были

собраны с использованием EDTA в качестве антикоагулянта и центрифугированы для получения образцов плазмы. Концентрации тестируемых соединений в плазме определяли методами LC-MS. Измеренные концентрации в плазме использовали для расчета фармакокинетических параметров стандартными некомпартментными методами с использованием программного обеспечения Phoenix[®] WinNonlin (версия 7.0, Pharsight Corporation).

У крыс и обезьян проводили кассетное дозирование испытуемых соединений для получения предварительных PK-параметров.

Фармакокинетические эксперименты *in vivo* на самцах гончих собак можно проводить в условиях, описанных выше.

Результаты Примеров А-Е для соединений примеров

Соединения примеров оценивали в каждом из анализов связывания HTRF PD-1/PD-L1 (Пример А), анализа SHP (Пример В), анализа NFAT (Пример С) и анализа интернализации цельной крови через 24 часа (Пример D).

Результаты для соединений из примеров 1, 2 и 9 показаны в Таблице 1. Результаты для соединений из Примеров 3, 4, 7 и 14 показаны в Таблице 2. Результаты для соединений из Примеров 5 и 6 показаны в Таблице 3. Результаты для соединений из Примеров 8, 10, 11 и 13 показаны в Таблице 4. Результаты для соединений из Примеров 12, 15 и 16 показаны в Таблице 5. «nt» не тестировалось.

Таблица 1

Пример	Связывание HTRF IC ₅₀ (нМ)	NFAT EC ₅₀ (нМ)	SHP IC ₅₀ (нМ)	Цельная кровь IC ₅₀ (нМ)
1	2,2	2	3	7,9
2	1,5	4	3,9	8
9	1,7	3	4	6,4

Таблица 2

Пример	Связывание HTRF IC ₅₀ (нМ)	NFAT EC ₅₀ (нМ)	SHP IC ₅₀ (нМ)	Цельная кровь IC ₅₀ (нМ)
3	1,5	4	2,5	18
4	1,9	4	3,5	17
7	1,5	4	2,2	16
14	1,7	3	3	20

Таблица 3

Пример	Связывание HTRF IC ₅₀ (нМ)	NFAT EC ₅₀ (нМ)	SHP IC ₅₀ (нМ)	Цельная кровь IC ₅₀ (нМ)
5	2,1	9,2	4	60

6	не тестировалось	8,2	2,2	31
---	------------------	-----	-----	----

Таблица 4

Пример	Связывание HTRF IC ₅₀ (нМ)	NFAT EC ₅₀ (нМ)	SHP IC ₅₀ (нМ)	Цельная кровь IC ₅₀ (нМ)
8	1,5	7	4	33
10	1,5	4	4	35
11	1,5	5	3	27
13	1,8	3	3	24

Таблица 5

Пример	Связывание HTRF IC ₅₀ (нМ)	NFAT EC ₅₀ (нМ)	SHP IC ₅₀ (нМ)	Цельная кровь IC ₅₀ (нМ)
12	1,5	41	3	30
15	1,5	9	2,9	57
16	1,7	6	2,4	53

Фармакокинетику некоторых соединений из примеров также оценивали на крысах или обезьянах в условиях, показанных в Примере Е (см. Таблицы 6 и 7). Таблицы 6 и 7 показывают кажущийся объем распределения в равновесном состоянии (V_{ss}), кажущийся общий клиренс препарата из плазмы (Cl), период полувыведения ($t_{1/2}$), максимальную (пиковую) концентрацию в плазме (C_{max}), площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени от нуля до бесконечности (AUC_{0-inf}) и биодоступность (F). В Таблице 6 и Таблице 7 приведены результаты исследований кассетного дозирования: V_{ss} , Cl и $t_{1/2}$ основаны на 1,0 мг/кг внутривенно, и C_{max} , AUC_{0-inf} и F основаны на 3,0 мг/кг перорально.

Таблица 6: Результаты фармакокинетики крыс in vivo

Пример	V_{ss} (л/кг)	Cl (л/ч/кг)	$t_{1/2}$ (ч)	C_{max} (нМ)	AUC_{0-inf} (нМ*ч)	F (%)
1	1,75	0,369	4,4	166	1400	14
2	2,63	0,471	4,4	111	1070	14
5	1,63	0,416	3,9	241	1650	19
6	2,99	0,764	4,5	182	1430	30

Таблица 7. Результаты фармакокинетики яванского макака in vivo.

Пример	V_{ss} (л/кг)	Cl (л/ч/кг)	$t_{1/2}$ (ч)	C_{max} (нМ)	AUC_{0-inf} (нМ*ч)	F (%)
1	1,01	0,255	6,35	794	8240	59
2	1,36	0,287	6,23	579	6840	57

5	1,14	0,296	8,48	1300	11100	89
---	------	-------	------	------	-------	----

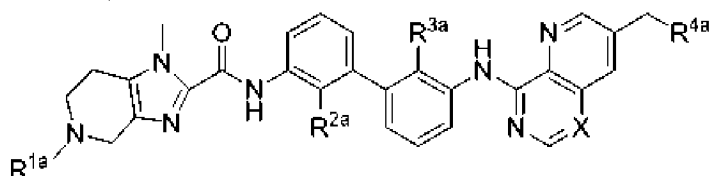
Соединения из публ. патентов США № 20180179202 ('202) также тестировали в анализах Примеров А, В, С и D (см. Таблицу А1; номера примеров относятся к описанию '202). Фармакокинетику некоторых соединений также оценивали на крысах (перорально в дозе 3,0 мг/кг) в условиях, показанных в Примере Е (см. Таблицу А2). В Таблице А2 представлены результаты исследований касетного дозирования: V_{ss} , Cl , и $t_{1/2}$ основаны на 1,0 мг/кг внутривенно, а C_{max} , AUC_{0-inf} и F основаны на 3,0 мг/кг перорально.

Соединения из публ. патентов США № 20180177870 ('870) также тестировали в анализах Примеров А, В, С и D (см. Таблицу А3; номера примеров относятся к описанию '870). Фармакокинетику некоторых соединений также оценивали на крысах (перорально в дозе 3,0 мг/кг) в условиях, показанных в Примере Е (см. Таблицу А4). В Таблице А4 представлены результаты исследований касетного дозирования: V_{ss} , Cl , и $t_{1/2}$ основаны на 1,0 мг/кг внутривенно, а C_{max} , AUC_{0-inf} и F основаны на 3,0 мг/кг перорально.

Соединения из публ. патентов США № 20180179197 ('197) также тестировали в анализах Примеров А, В, С и D (см. Таблицу А5; номера примеров относятся к описанию '197). Фармакокинетику некоторых соединений также оценивали на крысах (перорально в дозе 3,0 мг/кг) в условиях, показанных в Примере Е (см. Таблицу А6). В Таблице А6 представлены результаты исследований касетного дозирования: V_{ss} , Cl , и $t_{1/2}$ основаны на 1,0 мг/кг внутривенно, а C_{max} , AUC_{0-inf} и F основаны на 3,0 мг/кг перорально.

Описания из публ. патентов США №№ 20180179202, 20180177870 и 20180179197 полностью включены в настоящий документ посредством ссылки.

Таблица А1



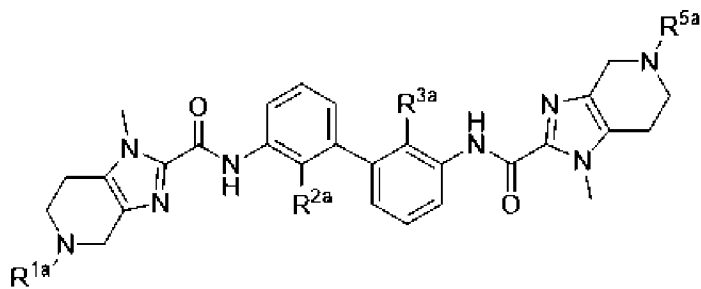
Пр	X	R ^{1a}	R ^{2a}	R ^{3a}	R ^{4a}	Связыва- ние HTRF IC ₅₀ (нМ)	NFA T EC ₅₀ (нМ)	SHP IC ₅₀ (нМ)	Цельная кровь IC ₅₀ (нМ)
47	CH		Cl	Me		1,7	45	6,2	149
48	CH		Cl	Me		2	18	5,6	85
49	CH		Cl	Me		1,5	43	5,5	196
51	CH		Cl	Me		1,5	138	5,4	471

Пр	X	R ^{1a}	R ^{2a}	R ^{3a}	R ^{4a}	Связыва ние HTRF IC ₅₀ (нМ)	NFA T EC ₅₀ (нМ)	SHR IC ₅₀ (нМ)	Цельная кровь IC ₅₀ (нМ)
52	CH		Cl	Me		2,7	15	5,1	67
53	CH		Cl	Me		2,5	26	6,9	92
55	CH		Cl	Me		2,1	35	14	93
56	CH		Cl	Me		1,8	21	6,7	65
61	CH		Cl	Me		2,2	24	6	90
63	CH		Me	Me		2,5	27	5,3	116
65	CH		Cl	Cl		1,8	18	6,7	98
66	CH		Me	Cl		<1,5	23	5,7	84
69	N		Cl	Me		2,5	37	2,5	169

Таблица А2

Пример	V _{ss} (л/кг)	Cl (л/ч/кг)	t _{1/2} (ч)	C _{max} (нМ)	AUC _{0-inf} (нМ*ч)	F (%)
47	8,99	2,47	5,79	38	309	20
48	3,73	1,39	2,78	61	412	14
52	3,82	1,50	2,55	29	205	7

Таблица А3



Пр	R ^{1a}	R ^{2a}	R ^{3a}	R ^{5a}	Связыва ние HTRF IC ₅₀ (нМ)	NFAT EC ₅₀ (нМ)	SHP IC ₅₀ (нМ)	Цельная кровь IC ₅₀ (нМ)
----	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	--	----------------------------------	---------------------------------	---

84		Cl	Cl	Me	8,3	47	6,9	97
102		Me	Cl	Me	2,4	76	4,9	149
119		Cl	Me	Me	3,4	82	4,9	178
176		Cl	Cl	Et	2,9	122	17	732
177		Cl	Cl	iPr	1,5	31	5,7	185
178		Cl	Cl		1,9	82	13	587
179		Cl	Cl		18	709	61	не тестирова лось
180		Cl	Cl	- CH ₂ CH ₂ OH	1,5	30	4,4	166
181		Cl	Cl		1,6	41	6,1	161
182		Cl	Cl		1,7	30	4,4	92
183		Cl	Cl		1,8	18	5,6	49

Таблица А4

Пример	V _{ss} (л/кг)	Cl (л/ч/кг)	t _{1/2} (ч)	C _{max} (нМ)	AUC _{0-inf} (нМ*ч)	F (%)
84	2,45	0,99	3,47	234	1200	28
102	1,96	1,14	1,90	398	1500	39
180	2,48	1,57	2,21	231	956	38

Таблица А5

Пр	Структура	Связывание HTRF IC ₅₀ (нМ)	NFAT EC ₅₀ (нМ)	SHF IC ₅₀ (нМ)	Цельная кровь IC ₅₀ (нМ)
----	-----------	--	----------------------------------	---------------------------------	---

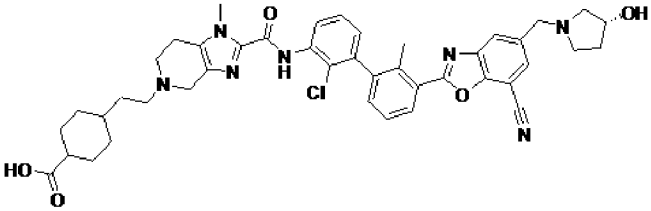
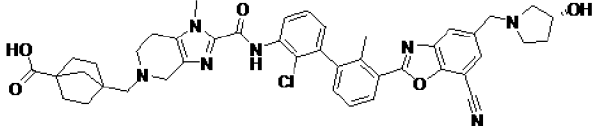
265		2,3	15	4,9	62
267		2,3	39	7,8	121

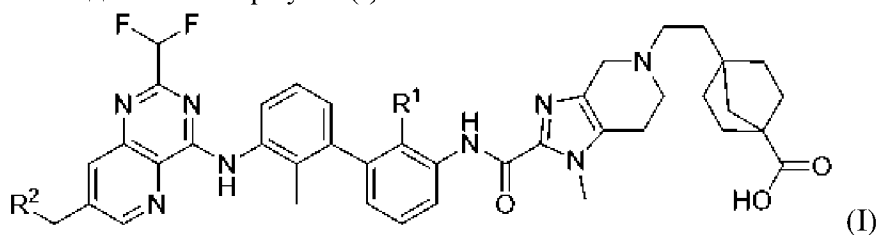
Таблица А6

Пример	V _{ss} (л/кг)	Cl (л/ч/кг)	t _{1/2} (ч)	C _{max} (нМ)	AUC _{0-inf} (нМ*ч)	F (%)
265	4,45	3,82	-	57	398	8
267	2,22	-	3,28	108	687	12

Различные модификации изобретения, в дополнение к описанным здесь, будут очевидны специалистам в данной области техники из вышеприведенного описания. Такие модификации также подпадают под объем прилагаемой формулы изобретения. Каждая ссылка, включая без ограничения все патенты, патентные заявки и публикации, цитируемые в настоящей заявке, полностью включена в настоящее описание посредством ссылки.

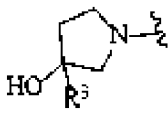
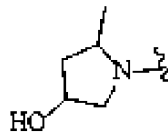
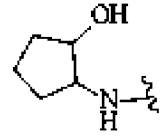
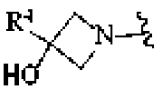
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

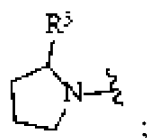
1. Соединение Формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль; где:

R^1 представляет собой CH_3 или Cl ;

R^2 представляет собой , , , , или



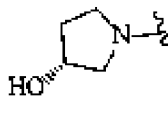
R^3 представляет собой H или CH_3 ;

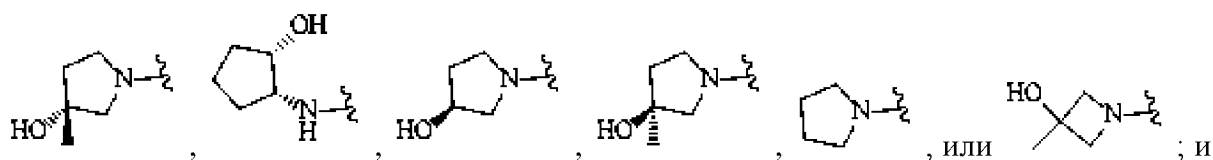
R^4 представляет собой H или CH_3 ; и

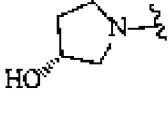
R^5 представляет собой H или CH_3 .

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

R^1 представляет собой CH_3 или Cl ;

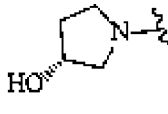
когда R^1 представляет собой Cl , тогда R^2 представляет собой ,

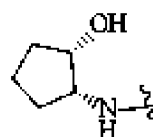


когда R^1 представляет собой CH_3 , тогда R^2 представляет собой  или

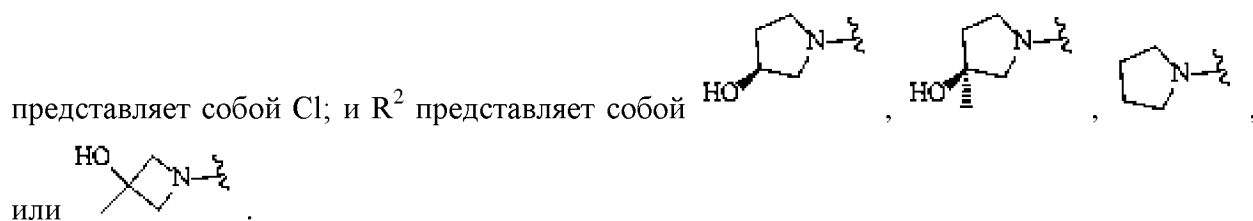


3. Соединение по п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1

представляет собой Cl ; и R^2 представляет собой , , или



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



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



6. Соединение по п. 2, где соединение представляет собой (R)-4-(2-(2-((2-хлор-3'-((2-(дифторметил)-7-((3-гидрокси-3-метилпирролидин-1-ил)метил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)этил)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновую кислоту, или ее фармацевтически приемлемую соль.

7. Соединение по п. 2, где соединение представляет собой (R)-4-(2-(2-((2-хлор-3'-((2-(дифторметил)-7-((3-гидрокси-3-метилпирролидин-1-ил)метил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)этил)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновую кислоту, или ее фармацевтически приемлемую соль.

8. Соединение по п. 2, где соединение представляет собой (S)-4-(2-(2-((2-хлор-3'-((2-(дифторметил)-7-((3-гидрокси-3-метилпирролидин-1-ил)метил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)этил)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновую кислоту, или ее фармацевтически приемлемую соль.

9. Соединение по п. 2, где соединение представляет собой (S)-4-(2-(2-((2-хлор-3'-((2-(дифторметил)-7-((3-гидрокси-3-метилпирролидин-1-ил)метил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)этил)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновую кислоту, или ее фармацевтически приемлемую соль.

10. Соединение по п. 2, где соединение представляет собой (R)-4-(2-(2-((3'-((2-(дифторметил)-7-((3-гидрокси-3-метилпирролидин-1-ил)метил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)этил)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновую кислоту, или ее фармацевтически приемлемую соль.

11. Соединение по п. 2, где соединение представляет собой (R)-4-(2-(2-((3'-((2-(дифторметил)-7-((3-гидрокси-3-метилпирролидин-1-ил)метил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)этил)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновую кислоту, или ее фармацевтически приемлемую соль.

12. Соединение по п. 2, где соединение представляет собой 4-(2-(2-((2-хлор-3'-((2-(дифторметил)-7-(пирролидин-1-илметил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)этил)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновую кислоту, или ее фармацевтически приемлемую соль.

13. Соединение по п. 2, где соединение представляет собой 4-(2-(2-((2-хлор-3'-((2-(дифторметил)-7-(((1R,2S)-2-гидроксициклопентил)амино)метил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)этил)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновую кислоту, или ее фармацевтически приемлемую соль.

14. Соединение по п. 2, где соединение представляет собой 4-(2-(2-((2-хлор-3'-((2-(дифторметил)-7-((3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)метил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)этил)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновую кислоту, или ее фармацевтически приемлемую соль.

15. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-14 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент или носитель.

16. Способ ингибирования взаимодействия PD-1/PD-L1, включающий введение пациенту соединения по любому из пп. 1-14 или его фармацевтически приемлемой соли.

17. Способ лечения заболевания или расстройства, связанного с ингибированием взаимодействия PD-1/PD-L1, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-14 или его фармацевтически приемлемой соли.

18. Способ по п. 17, отличающийся тем, что заболевание или нарушение представляет собой инфекционное заболевание, воспаление, аутоиммунное заболевание, рак или нейродегенеративное заболевание.

19. Способ по п. 18, отличающийся тем, что заболевание или расстройство представляет собой рак.

20. Способ по п. 19, отличающийся тем, что рак выбран из рака кости, рака поджелудочной железы, рака кожи, рака головы или шеи, внутриглазной злокачественной меланомы, рака матки, рака яичников, рака прямой кишки, рака анальной области, рака желудка, рак яичка, карциномы фаллопиевых труб, карциномы эндометрия, рака эндометрия, карциномы шейки матки, карциномы влагалища, карциномы вульвы, болезни Ходжкина, неходжкинской лимфомы, рака пищевода, рака тонкой кишки, рака эндокринной системы, рака щитовидной железы, рака парашитовидной железы, рака надпочечников, саркомы мягких тканей, рака уретры, рака полового члена, хронического лейкоза, острого лейкоза, солидных опухолей детского возраста, лимфоцитарной лимфомы, рака мочевого пузыря, карциномы почечной лоханки, новообразования центральной нервной системы (ЦНС), первичной лимфомы ЦНС, опухолевого

ангиогенеза, опухоли спинного мозга, глиомы ствола головного мозга, аденомы гипофиза, саркомы Капоши, эпидермоидного рака, плоскоклеточного рака, Т-клеточной лимфомы, рака, вызванного воздействием окружающей среды, в том числе вызванного асбестом, меланомы, метастатической злокачественной меланомы, меланомы кожи, рака почки, рака предстательной железы, гормонорезистентной аденокарциномы предстательной железы, рака молочной железы, инвазивной карциномы молочной железы, рака толстой кишки, рака легких, плоскоклеточного рака головы и шеи, плоскоклеточной карциномы головы и шеи, уротелиального рака, немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (NMIBC), рака с высокой микросателлитной нестабильностью (MSI^{high}), солидных опухолей, рака печени, рака желудка, рака щитовидной железы, глиобластомы, саркомы, гематологических раков, лимфомы, лейкомии, рецидивирующей неходжкинской лимфомы, рефрактерной неходжкинской лимфомы, рецидивирующей фолликулярной лимфомы, холангиокарциномы, рака желчных протоков, рака желчных путей, рабдомиосаркомы, лейомиосаркомы, гепатоцеллюлярной карциномы, саркомы Юинга, опухоли головного мозга, астроцитомы, нейробластомы, нейрофибромы, базально-клеточной карциномы, хондросаркомы, эпителиоидной саркомы, рака глаза, рака маточной трубы, рака желудочно-кишечного тракта, стромальной опухоли желудочно-кишечного тракта, волосатоклеточного лейкоза, рака кишечника, рака островковых клеток, рака ротовой полости, рака рта, рака горла, рака гортани, рака губы, мезотелиомы, рака полости носа, рака глаза, меланомы глаза, рака малого таза, почечно-клеточной карциномы, рака слюнных желез, рака пазухи, рака позвоночника, рака языка, тубулярной карциномы, рака мочеточника, рака мочевого пузыря, рака печени, рака нервной системы, рака гинекологии, острого лимфобластного лейкоза (ALL), острого миелогенного лейкоза (AML), острого промиелоцитарного лейкоза (APL), хронического лимфолейкоза (CLL), хронического миелогенного лейкоза (CML), диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL), мантийноклеточной лимфомы, миелопролиферативных заболеваний, первичного миелофиброза (PMF), истинной полицитемии (PV), эссенциального тромбоцитоза (ET), синдрома миелодисплазии (MDS), Т-клеточной острой лимфобластной лимфомы (T-ALL), множественной миеломы (MM), остеосаркомы, ангиосаркомы, фибросаркомы, липосаркомы, миксомы, рабдомиомы, рабдосаркомы, фибромы, липомы, гамартомы, тератомы, немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), плоскоклеточного NSCLC, мелкоклеточного рака легкого, бронхогенной карциномы, недифференцированной мелкоклеточной бронхогенной карциномы, недифференцированной крупноклеточной бронхогенной карциномы, аденокарциномы, альвеолярной (бронхиолярной) карциномы, бронхиальной аденомы, хондроматозной гамартомы, плоскоклеточной карциномы, карциномы, протоковой аденокарциномы, инсулиномы, глюкагономы, гастриномы, карциноидных опухолей, випомы, рака тонкой кишки, лейомиомы, гемангиомы, рака толстой кишки, тубулярной аденомы, ворсинчатой аденомы, колоректального рака, колоректальной аденокарциномы, рака почки, опухоли Вильмса [нефробластома], переходно-клеточной карциномы, рака яичка, семиномы,

эмбриональной карциномы, тератокарциномы, хориокарциномы, интерстициально-клеточной карциномы, фиброаденомы, аденоматоидных опухолей, урологического рака, папиллярной карциномы почки, герминогенного рака яичка, хромофобной почечно-клеточной карциномы, светлоклеточной карциномы почки, аденокарциномы предстательной железы, гепатомы, гепатобластомы, гепатоцеллюлярной аденомы, остеогенной саркомы, злокачественной фиброзной гистиоцитомы, злокачественной лимфомы, ретикулярно-клеточной саркомы, злокачественной гигантоклеточной опухоли, хордомы, остеохондромы, костно-хрящевых экзостоз, доброкачественной хондромы, хондробластомы, хондромиксофибромы, остеонид-остеоиды, гигантоклеточных опухолей, рака черепа, остеомы, гранулемы, ксантомы, деформирующего остеоидита, рака мозговых оболочек, менингиомы, менингиосаркомы, глиоматоза, рака головного мозга, медуллобластомы, глиомы, эпендимомы, герминомы, пинеаломы, мультиформной глиобластомы, олигодендроглиомы, шванномы, ретинобластомы, врожденных опухолей, рака спинного мозга, болезни Лермитта-Дюкло, рака матки, карциномы эндометрия, рака шейки матки, предопухолевой дисплазии шейки матки, карциномы яичников, серозной цистаденокарциномы, серозной аденокарциномы, муцинозной цистаденокарциномы, неклассифицированной карциномы, гранулезно-текально-клеточных опухолей, опухолей из клеток Сертоли-Лейдига, дисгерминомы, злокачественной тератомы, рака вульвы, интраэпителиальной карциномы, рака влагалища, светлоклеточной карциномы, ботриоидной саркомы, эмбриональной рабдомиосаркомы, кожной плоскоклеточной карциномы, родинок, диспластических невусов, ангиом, дерматофибром, келоидов, тройного негативного рака молочной железы (TNBC), миелодиспластических синдромов и уротелиальной карциномы.

21. Способ по п. 19, отличающийся тем, что рак представляет собой метастатический рак, который экспрессирует PD-L1.

22. Способ усиления, стимуляции и/или усиления иммунного ответа у пациента, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-14 или его фармацевтически приемлемой соли.

По доверенности