

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202390093 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.04.07(51) Int. Cl. A61K 31/4025 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 207/08 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2021.06.22(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРОИЗВОДНЫХ
ГЕТЕРОАРИЛБИФЕНИЛАМИДА

(31) 63/042,807

(32) 2020.06.23

(33) US

(86) PCT/US2021/038339

(87) WO 2021/262627 2021.12.30

(71) Заявитель:

КЕМОСЕНТРИКС, ИНК. (US)

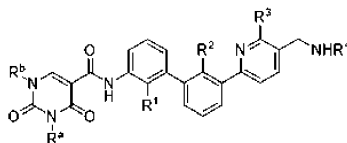
(72) Изобретатель:

Ли Шицзе, Вилальта-Коломер Марта,
Цзэн Ибинь, Чжан Пэнле (US)

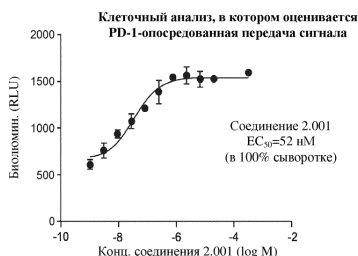
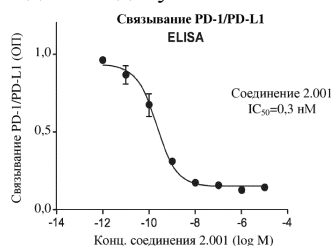
(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) В изобретении представлены способы лечения определенных видов рака, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I)



в том числе его стереоизомеров и фармацевтически приемлемых солей, где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^a и R^b являются такими, как определено в данном документе.



202390093

A1

A1

202390093

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-576927EA/019

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРОИЗВОДНЫХ ГЕТЕРОАРИЛБИФЕНИЛАМИДА

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка заявляет преимущество приоритета согласно 35 U.S.C. § 119(e) на основании предварительной заявки на патент США с серийным № 63/042807, поданной 23 июня 2020 года, описание которой включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

ЗАЯВЛЕНИЕ О ПРАВАХ НА ИЗОБРЕТЕНИЯ, СДЕЛАННЫЕ В РАМКАХ СПОНСИРУЕМЫХ ФЕДЕРАЛЬНЫМ ПРАВИТЕЛЬСТВОМ ИССЛЕДОВАНИЯ И РАЗРАБОТКИ

[0002] НЕ ПРИМЕНИМО

ССЫЛКА НА "ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ", ТАБЛИЦУ ИЛИ ПРИЛОЖЕНИЕ К ПЕРЕЧНЮ КОМПЬЮТЕРНЫХ ПРОГРАММ, ПРЕДСТАВЛЕННАЯ НА КОМПАКТ-ДИСКЕ

[0003] НЕ ПРИМЕНИМО

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0004] Белок запрограммированной клеточной смерти 1 (PD-1) является представителем надсемейства CD28, который передает отрицательные сигналы при взаимодействии с двумя его лигандами PD-L1 или PD-L2. PD-1 и его лиганды широко экспрессируются и проявляют целый ряд иммунорегуляторных функций в активации и толерантности Т-клеток. PD-1 и его лиганды участвуют в ослаблении инфекционного иммунитета и опухолевого иммунитета, а также способствуют хронической инфекции и прогрессированию опухолей.

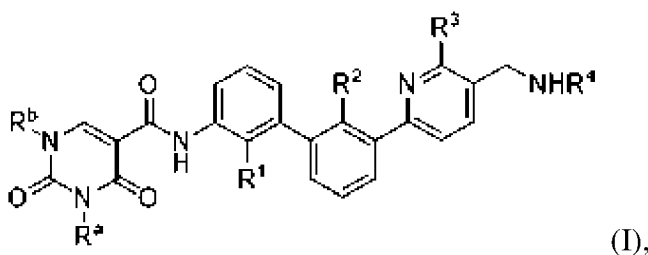
[0005] Модуляция сигнального пути PD-1 имеет терапевтический потенциал при различных заболеваниях человека (Hyun-Tak Jin et al., Curr Top Microbiol Immunol. (2011); 350:17-37). Блокирование пути PD-1 стало перспективной мишенью в терапии рака. Терапевтические антитела, блокирующие сигнальный путь иммунной контрольной точки белка запрограммированной клеточной смерти 1 (PD-1), препятствуют понижающей регуляции Т-клеток и стимулируют иммунные ответы против рака. Несколько ингибиторов сигнального пути PD-1 продемонстрировали устойчивую активность на различных этапах клинических испытаний (RD Harvey, Clinical Pharmacology and Therapeutics (2014); 96(2), 214-223).

[0006] Желательными являются средства, блокирующие взаимодействие PD-L1 либо с PD-1, либо с CD80. Были разработаны и коммерциализированы некоторые антитела. Опубликовано несколько заявок на патенты, раскрывающих непептидные малые молекулы (WO 2015/160641, WO 2015/034820, WO 2017/066227 и WO2018/009505 от BMS; WO 2015/033299 и WO 2015/033301 от Aurigene; WO 2017/070089, US 2017/0145025, WO 2017/106634, US2017/0174679, WO2017/192961, WO2017/222976,

WO2017/205464, WO2017/112730, WO2017/041899 и WO2018/013789 от Incyte, WO2018/006795 от Maxinovel и WO2018/005374 от авторов настоящего изобретения, ChemoCentryx). Однако все еще существует потребность в альтернативных соединениях, таких как малые молекулы, в качестве ингибиторов PD-L1, которые могут обладать преимущественными характеристиками с точки зрения перорального введения, увеличения проникновения в опухоль, стабильности, биодоступности, терапевтического индекса и токсичности.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0007] В некоторых аспектах в данном документе представлены способы лечения рака, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I),



или его фармацевтически приемлемой соли, где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^a и R^b являются такими, как описано в данном документе.

[0008] В некоторых вариантах осуществления рак выбран из группы, состоящей из рака толстой кишки, рака почки, колоректального рака, рака желудка, рака мочевого пузыря, меланомы, немелкоклеточного рака легкого, карциномы из клеток Меркеля, рака печени, рака молочной железы и рака головы или шеи.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0009] На ФИГ. 1A-B представлен график данных ELISA по связыванию PD1/PD-L1 (верхняя панель) и данных клеточного анализа блокады PD-1/PD-L1 (нижняя панель) для соединений 2.001 (A) и 2.002 (B).

[0010] На ФИГ. 2A-C показано, как соединение 2.001 способствует аллогенному иммунному ответу Т-клеток человека в ex vivo анализе реакции смешанных лимфоцитов (MLR); показаны ответы Т-клеток от трех отдельных доноров: донора № 1 (A), донора № 2 (B) и донора № 3 (C).

[0011] На ФИГ. 3A-C показано, как соединение 2.002 способствует аллогенному иммунному ответу Т-клеток человека в ex vivo анализе реакции смешанных лимфоцитов (MLR); показаны ответы Т-клеток от трех отдельных доноров: донора № 1 (A), донора № 2 (B) и донора № 3 (C).

[0012] На ФИГ. 4A-B проиллюстрировано опосредованное PBMC уничтожение опухолевых клеток соединением 2.002 (A, крайние левые столбцы), соединением 2.001 (A, средние столбцы) и контрольным соединением (A, крайние правые столбцы). В дополнительных контрольных экспериментах использовали антитело к PD-L1 (дурвалумаб) (B, крайние левые столбцы) и изотип антитела (B, крайние правые столбцы).

[0013] На **ФИГ. 5** показано, что соединения 2.001 и 2.002 индуцируют димеризацию PD-L1, тогда как антитело к PD-L1 и тестируемые контроли ее не индуцируют.

[0014] На **ФИГ. 6** показаны уровни PD-L1 на поверхности при 4°C (нижняя панель) и 37°C (верхняя панель) при различных условиях проведения испытания. Эта фигура демонстрирует, что соединения 2.001 и 2.002 снижают уровни поверхностного PD-L1, особенно при 37°C, что указывает на интернализацию PD-L1.

[0015] На **ФИГ. 7** показана модель опухоли MC38-hPD-L1 для оценки ингибиторов PD-L1 человека *in vivo*. Сконструированные клетки MC38-hPD-L1 подходят для оценки эффектов специфических ингибиторов PD-L1 человека *in vivo*: hPD-L1 и mPD-L1 связываются с mPD-1 с аналогичной аффинностью; существующие ингибиторы hPD-L1 блокируют взаимодействие hPD-L1 с hPD-1 или mPD-1 с аналогичной эффективностью (данные не показаны). Клетки MC38-hPD-L1 индуцируют рост опухоли у мышей.

[0016] На **ФИГ. 8А-С** проиллюстрировано опосредованное соединением 2.002 подавление роста опухоли зависимым от дозы образом на примере модели опухоли MC38-hPD-L1. **(А)** Графики объема опухоли в зависимости от количества дней после имплантации опухоли; **(В)** графики средней массы опухоли через 35 дней; **(С)** графики концентраций соединения в плазме крови через 3 дня после введения дозы.

[0017] На **ФИГ. 9А-С** показан график размера опухоли через указанное количество дней при обработке средой-носителем (закрашенные круги) и API (антитело к PD-L1 или указанное соединение, закрашенные квадраты). Испытуемыми API были соединение 2.001 **(А)**, соединение 2.003 **(В)** и антитело к PD-L1 **(С)**. На верхней панели представлен график среднего размера опухоли для каждой группы лечения, а на нижней панели представлен график размера опухоли каждой мыши в группе лечения.

[0018] На **ФИГ. 10А-В** представлен график минимальной концентрации соединения 2.001 **(А)** и соединения 2.003 **(В)** в плазме крови через 12 часов после введения дозы, через 6 дней после введения дозы на примере мышинной модели, описанной в биологическом примере 2.

[0019] На **ФИГ. 11** показано окрашивание клеток PD-L1 человека при обработке антителом к PD-L1 (дурвалумабом), изотипным антителом, соединением 2.001 и средой-носителем. Выявляющее антитело к PD-L1, используемое в этом анализе, блокируется соединением 2.001, связывающимся с PD-L1. На данной фигуре показано, что опухоли MC38-hPD-L1, обработанные соединением 2.001, характеризуется почти полной заполненностью соединением 2.001.

[0020] На **ФИГ. 12** показано, как различные условия обработки изменяют количество инфильтрирующих опухоль иммунных клеток на примере модели опухоли MC38-hPD-L1. На графике нижней панели показано количество измеренных CD8⁺ Т-клеток; на графике средней панели показано количество измеренных CD4⁺ Т-клеток; и на графике верхней панели показано количество измеренных CD8⁺ и CD4⁺ Т-клеток.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Общие сведения

[0021] Настоящее изобретение предусматривает способы лечения определенных видов рака с использованием соединений формулы (I). Заявленные соединения обладают выраженными противоопухолевыми свойствами, обладая при этом высокой аффинностью в отношении PD-L1. При введении эти соединения эффективно нарушают передачу сигнала PD-1/PD-L1, а в некоторых вариантах осуществления индуцируют димеризацию и интернализацию PD-L1 на раковых клетках.

[0022] Разработка низкомолекулярных модуляторов PD-1/PD-L1 затруднена необходимостью сбалансировать ряд факторов, включая аффинность PD-1/PD-L1, гидрофобность/гидрофильность соединений, скорость биологического выведения и внецелевую активность (например, ингибирование CYP и hERG). Действительно, на сегодняшний день отсутствуют одобренные ингибиторы PD-1/PD-L1 для перорального введения.

[0023] В отличие от IV лекарственных составов биодоступность перорально вводимого соединения требует, помимо прочего, желудочного всасывания и устойчивости к значительному разрушению в системе портального кровообращения в области печени (при так называемом "метаболизме первого прохождения"). В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в данном документе, обеспечивают модуляторы PD-1/PD-L1, которые неожиданно оказались подходящими для перорального введения в лечении определенных видов рака. Соединения в описанных способах не требуют чрезвычайно высокой концентрации соединения в крови; вместо этого данные соединения могут проявлять противоопухолевые эффекты в диапазоне значений нг/мл.

Аббревиатура и определения

[0024] Используемые в данном документе термины в единственном числе включают не только аспекты с одним элементом, но также включают аспекты с несколькими элементами. Например, формы единственного числа предусматривают ссылки во множественном числе, если в контексте явно не указано иное. Так, например, ссылка на "клетку" включает множество таких клеток, а ссылка на "средство" включает ссылку на одно или несколько средств, известных специалистам в данной области, и т. д.

[0025] Термины "приблизительно" и "примерно" обычно означают приемлемую степень погрешности для измеряемого количества с учетом характера или точности измерений. Типичные, примерные степени погрешности находятся в пределах 20 процентов (%), предпочтительно в пределах 10% и более предпочтительно в пределах 5% от заданного значения или диапазона значений. В качестве альтернативы, и особенно в биологических системах, термины "приблизительно" и "примерно" могут обозначать значения, которые находятся в пределах порядка величины, предпочтительно в пределах 5-кратного и более предпочтительно в пределах 2-кратного значения от заданного значения. Численные количества, приведенные в данном документе, являются приблизительными, если не указано иное, а это означает, что термин "приблизительно" или "примерно" может подразумеваться, даже если это явно не указано.

[0026] Термин "алкил", сам по себе или как часть другого заместителя, означает, если не указано иное, углеводородную группу с прямой или разветвленной цепью, содержащую обозначенное число атомов углерода (*т. е.* C₁₋₈ означает от одного до восьми атомов углерода). Примеры алкильных групп включают метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, *трет*-бутил, изобутил, *втор*-бутил, *n*-пентил, *n*-гексил, *n*-гептил, *n*-октил и т. п. Термин "алкенил" относится к ненасыщенной алкильной группе, содержащей одну или несколько двойных связей. Подобным образом термин "алкинил" относится к ненасыщенной алкильной группе, содержащей одну или несколько тройных связей. Примеры алкенильных групп включают винил, 2-пропенил, кротил, 2-изопентенил, 2-(бутадиенил), 2,4-пентадиенил и 3-(1,4-пентадиенил). Примеры алкинильных групп включают этинил, 1- и 3-пропинил, 3-бутинил, а также высшие гомологи и изомеры. Термин "циклоалкил" относится к углеводородным кольцам, содержащим указанное число атомов кольца (*например*, C₃₋₆циклоалкил) и являющимся полностью насыщенными или содержащими не более одной двойной связи между вершинами кольца. Подразумевается, что "циклоалкил" также относится к бициклическим и полициклическим углеводородным кольцам, таким как, например, бицикло[2.2.1]гептан, бицикло[2.2.2]октан и т. д. Бициклические или полициклические кольца могут быть конденсированными, мостиковыми, спирокольцами или их комбинацией. Термин "гетероциклоалкил" или "гетероциклил" относится к циклоалкильной группе, которая содержит от одного до пяти гетероатомов, выбранных из N, O и S, при этом атомы азота и серы являются необязательно окисленными, а атом(ы) азота является(-ются) необязательно кватернизованным(и). Гетероциклоалкил может представлять собой моноциклическую, бициклическую или полициклическую кольцевую систему. Бициклические или полициклические кольца могут быть конденсированными, мостиковыми, спирокольцами или их комбинацией. Подразумевается, что упоминание C₄₋₁₂гетероциклила относится к группе, содержащей от 4 до 12 членов кольца, где по меньшей мере один из членов кольца является гетероатомом. Неограничивающие примеры гетероциклоалкильных групп включают пирролидин, имидазолидин, пиразолидин, бутиролактамы, валеролактамы, имидазолидинон, тетразолон, гидантоин, диоксолан, фталимид, пиперидин, 1,4-диоксан, морфолин, тиоморфолин, тиоморфолин-S-оксид, тиоморфолин-S, S-оксид, пиперазин, пиран, пиридон, 3-пирролин, тиопиран, пирон, тетрагидрофуран, тетрагидротиофен, хинуклидин и т. п. Гетероциклоалкильная группа может быть присоединена к остальной части молекулы посредством атома углерода кольца или гетероатома.

[0027] Термин "алкилен" сам по себе или как часть другого заместителя означает двухвалентную группу, полученную от алкана, как показано на примере -CH₂CH₂CH₂CH₂-. Алкиленовая группа может быть линейной или разветвленной. Примерами последней являются -CH₂C(CH₃)₂CH₂-, -CH₂C(CH₃)₂- или -CH(CH₃)CH₂CH₂-. Как правило, алкильная (или алкиленовая) группа будет содержать от 1 до 12 атомов углерода, при этом в настоящем изобретении предпочтительны группы, содержащие 8 или меньше атомов

углерода. Подобным образом "алкенилен" и "алкинилен" относятся к ненасыщенным формам "алкилена", содержащим двойные или тройные связи соответственно.

[0028] Термины "алкокси", "алкиламино" и "алкилтио" (или тиаалкокси) применяются в их общепринятом смысле и относятся к тем алкильным группам, которые присоединены к остальной части молекулы посредством атома кислорода, аминогруппы или атома серы соответственно. Кроме того, в диалкиламиногруппах алкильные части могут быть одинаковыми или разными, а также могут быть объединены с образованием 3-7-членного кольца с атомом азота, к которому каждая из них присоединена. Соответственно, подразумевается, что группа, представленная как $-NR^aR^b$, включает пиперидинил, пирролидинил, морфолинил, азетидинил и т. п.

[0029] Термины "галогено" или "галоген", сами по себе или как часть другого заместителя, означают, если не указано иное, атом фтора, хлора, брома или йода. Кроме того, подразумевается, что такие термины, как "галогеналкил", включают моногалогеналкил и полигалогеналкил. Например, подразумевается, что термин " C_1 -галогеналкил" включает трифторметил, 2,2,2-трифторэтил, 4-хлорбутил, 3-бромпропил и т. п.

[0030] Термин "гидроксиалкил" или "алкил-ОН" относится к алкильной группе, как определено выше, где по меньшей мере один (и не более трех) из атомов водорода заменен(ы) гидроксигруппой. Что касается алкильной группы, гидроксиалкильные группы могут иметь любое подходящее число атомов углерода, например C_{1-6} . Иллюстративные гидроксиалкильные группы включают без ограничения гидроксиметил, гидроксизтил (где гидроксид находится в 1- или 2-положении), гидроксипропил (где гидроксид находится в 1-, 2- или 3-положении) и 2,3-дигидроксипропил.

[0031] Термин "арил" означает, если не указано иное, полиненасыщенную, обычно ароматическую, углеводородную группу, которая может быть представлена одним кольцом или несколькими кольцами (не более трех колец), которые являются конденсированными вместе или связанными ковалентно. Термин "гетероарил" относится к арильным группам (или кольцам), которые содержат от одного до пяти гетероатомов, выбранных из N, O и S, при этом атомы азота и серы являются необязательно окисленными, а атом(ы) азота является(-ются) необязательно кватернизованным(и). Гетероарильная группа может быть присоединена к остальной части молекулы посредством гетероатома. Имеется ввиду, что упоминание C_{5-10} гетероарила относится к гетероарильному фрагменту, содержащему от 5 до 10 членов кольца, где по меньшей мере один из членов кольца является гетероатомом. Неограничивающие примеры арильных групп включают фенил, нафтил и бифенил, а неограничивающие примеры гетероарильных групп включают пиридил, пиридазинил, пиазанил, пириминдинил, триазинил, хинолинил, хиноксалинил, хиназолинил, циннолинил, фталазинил, бензотриазинил, пуринил, бензимидазолил, бензопиразолил, бензотриазолил, бензизоксазолил, изобензофурил, изоиндолил, индолизинил, бензотриазинил, тиенопиридинил, тиенопиримидинил, пиазолопиримидинил, имидазопиридины,

бензотиаксолил, бензофуранил, бензотиенил, индолил, хинолил, изохинолил, изотиазолил, пиразолил, индазолил, птеридинил, имидазолил, триазолил, тетразолил, оксазолил, изоксазолил, тиадиазолил, пирролил, тиазолил, фурил, тиенил и т. п. Заместители для каждой из вышеуказанных арильных и гетероарильных кольцевых систем выбраны из группы приемлемых заместителей, описанных ниже.

[0032] Термин "карбоциклическое кольцо", "карбоциклический" или "карбоциклил" относится к циклическим фрагментам, у которых вершинами кольца выступают исключительно атомы углерода. Карбоциклические кольцевые фрагменты являются насыщенными или ненасыщенными и могут быть ароматическими. Как правило, карбоциклические фрагменты содержат от 3 до 10 членов кольца. Карбоциклические фрагменты со структурой, состоящей из нескольких колец (например, бициклической), могут включать циклоалкильное кольцо, конденсированное с ароматическим кольцом (например, 1,2,3,4-тетрагидронафталином). Таким образом, карбоциклические кольца включают циклопентил, циклогексен, нафтил и 1,2,3,4-тетрагидронафтил. Термин "гетероциклическое кольцо" относится как к "гетероциклоалкильным", так и к "гетероарильным" фрагментам. Таким образом, гетероциклические кольца являются насыщенными или ненасыщенными и могут быть ароматическими. Как правило, гетероциклические кольца содержат от 4 до 10 членов кольца и включают пиперидинил, тетразинил, пиразолил и индолил.

[0033] Когда любой из вышеуказанных терминов (*например*, "алкил", "арил" и "гетероарил") упоминается как "замещенный" без дополнительного указания заместителей, замещенные формы указанной группы будут такими, как предусмотрено ниже.

[0034] Заместители для алкильных групп (включая те группы, которые часто упоминаются как алкилен, алкенил, алкинил и циклоалкил) могут быть различными группами, выбранными из -галогена, -OR', -NR'R'', -SR', -SiR'R''R''', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR'-C(O)NR''R''', -NR''C(O)₂R', -NH-C(NH₂)=NH, -NR'C(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -NR'S(O)₂R'', -CN и -NO₂, в количестве, варьирующем от нуля до (2m'+1), где m' представляет собой общее число атомов углерода в такой группе. Каждый из R', R'' и R''' независимо относится к водороду, незамещенному C₁₋₈алкилу, незамещенному гетероалкилу, незамещенному арилу, арилу, замещенному 1-3 атомами галогена, незамещенному C₁₋₈алкилу, C₁₋₈алкокси- или C₁₋₈тиоалкоксигруппам, или незамещенным арил-C₁₋₄алкильным группам. Когда R' и R'' присоединены к одному и тому же атому азота, они могут быть объединены с атомом азота с образованием 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членного кольца. Например, подразумевается, что -NR'R'' включает 1-пирролидинил и 4-морфолинил. Термин "ацил", используемый отдельно или как часть другой группы, относится к алкильной группе, в которой два заместителя при атоме углерода, который находится ближе всего к точке присоединения группы, заменены заместителем =O (например, -C(O)CH₃, -C(O)CH₂CH₂OR' и т. п.).

[0035] Подобным образом заместители для арильной и гетероарильной групп варьируются и обычно выбраны из -галогена, $-OR'$, $-OC(O)R'$, $-NR'R''$, $-SR'$, $-R'$, $-CN$, $-NO_2$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-C(O)R'$, $-OC(O)NR'R''$, $-NR''C(O)R'$, $-NR''C(O)_2R'$, $-NR'-C(O)NR''R'''$, $-NH-C(NH_2)=NH$, $-NR'C(NH_2)=NH$, $-NH-C(NH_2)=NR'$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R''$, $-NR'S(O)_2R''$, $-N_3$, перфтор(C_1 - C_4)алкокси и перфтор(C_1 - C_4)алкила в количестве, находящемся в диапазоне от нуля до общего числа открытых валентностей на ароматической кольцевой системе; и где R' , R'' и R''' независимо выбраны из водорода, C_{1-8} алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{2-8} алкенила, C_{2-8} алкинила, незамещенного арила и гетероарила, (незамещенный арил)- C_{1-4} алкила и незамещенного арилокси- C_{1-4} алкила. Другие подходящие заместители включают каждый из вышеуказанных арильных заместителей, присоединенных к атому кольца алкиленовой связью из 1-4 атомов углерода.

[0036] Два из заместителей при соседних атомах арильного или гетероарильного кольца могут быть необязательно заменены заместителем формулы $-T-C(O)-(CH_2)_q-U-$, где T и U независимо представляют собой $-NH-$, $-O-$, $-CH_2-$ или одинарную связь, и q представляет собой целое число от 0 до 2. В качестве альтернативы два из заместителей при соседних атомах арильного или гетероарильного кольца могут быть необязательно заменены заместителем формулы $-A-(CH_2)_r-B-$, где A и B независимо представляют собой $-CH_2-$, $-O-$, $-NH-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2NR'-$ или одинарную связь, и r представляет собой целое число от 1 до 3. Одна из одинарных связей образованного таким образом нового кольца может быть необязательно заменена двойной связью. В качестве альтернативы два из заместителей при соседних атомах арильного или гетероарильного кольца могут быть необязательно заменены заместителем формулы $-(CH_2)_s-X-(CH_2)_t-$, где s и t независимо представляют собой целые числа от 0 до 3, и X представляет собой $-O-$, $-NR'-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ или $-S(O)_2NR'-$. Заместитель R' в $-NR'-$ и $-S(O)_2NR'-$ выбран из водорода или незамещенного C_{1-6} алкила.

[0037] Подразумевается, что используемый в данном документе термин "гетероатом" включает кислород (O), азот (N), серу (S) и кремний (Si).

[0038] Настоящее изобретение дополнительно относится к пролекарствам и их биоизостерам. Подходящие биоизостеры, например, будут включать карбоксилатные замены (фосфоновые кислоты, фосфиновые кислоты, сульфоновые кислоты, сульфиновые кислоты и кислые гетероциклические группы, такие как тетразолы). Подходящие пролекарства будут включать те обычные группы, которые, как известно, гидролизуются и/или окисляются в физиологических условиях с обеспечением соединения формулы I.

[0039] Термины "пациент" и "субъект" включают приматов (особенно людей), одомашненных животных-компаньонов (таких как собаки, кошки, лошади и т. п.) и домашний скот (такой как крупный рогатый скот, свиньи, овцы и т. п.).

[0040] Используемый в данном документе термин "проведение лечения" или "лечение" охватывает как лечение, модифицирующее заболевание, так и симптоматическое лечение, которое может быть либо профилактическим (*т. е.* до появления симптомов, чтобы предупредить, задержать симптомы или уменьшить их

тяжесть), либо терапевтическим (*т. е.* после появления симптомов, чтобы уменьшить тяжесть и/или продолжительность симптомов).

[0041] Подразумевается, что термин "фармацевтически приемлемые соли" включает соли активных соединений, которые получены с помощью относительно нетоксичных кислот или оснований, в зависимости от конкретных заместителей, присутствующих в описанных в данном документе соединениях. Когда соединения по настоящему изобретению содержат относительно кислотные функциональные группы, соли присоединения оснований могут быть получены путем обеспечения контакта нейтральной формы таких соединений с достаточным количеством желаемого основания, либо в чистом виде, либо в подходящем инертном растворителе. Примеры солей, полученных из фармацевтически приемлемых неорганических оснований, включают соли алюминия, аммония, кальция, меди, железа трехвалентного, железа двухвалентного, лития, магния, марганца трехвалентного, марганца двухвалентного, калия, натрия, цинка и т. п. Соли, полученные из фармацевтически приемлемых органических оснований, включают соли первичных, вторичных и третичных аминов, включая замещенные амины, циклические амины, амины природного происхождения и т. п., такие как аргинин, бетаин, кофеин, холин, N,N'-дибензилэтилендиамин, диэтиламин, 2-диэтиламиноэтанол, 2-диметиламиноэтанол, этаноламин, этилендиамин, N-этилморфолин, N-этилпиперидин, глюкамин, глюкозамин, гистидин, гидабамин, изопропиламин, лизин, метилглюкамин, морфолин, пиперазин, пиперадин, полиаминовые смолы, прокаин, пурины, теобромин, триэтиламин, триметиламин, трипропиламин, трометамин и т. п. Когда соединения по настоящему изобретению содержат относительно основные функциональные группы, соли присоединения кислоты могут быть получены путем обеспечения контакта нейтральной формы таких соединений с достаточным количеством желаемой кислоты, либо в чистом виде, либо в подходящем инертном растворителе. Примеры фармацевтически приемлемых солей присоединения кислот включают соли, полученные из неорганических кислот, таких как хлористоводородная, бромистоводородная, азотная, угольная, одноосновная угольная, фосфорная, одноосновная фосфорная, двухосновная фосфорная, серная, одноосновная серная, йодистоводородная или фосфорные кислоты и т. п., а также соли, полученные из относительно нетоксичных органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, изомасляная, малоновая, бензойная, янтарная, субериновая, фумаровая, миндальная, фталевая, бензолсульфоновая, *n*-толилсульфоновая, лимонная, винная, метансульфоновая и т. п. Также включены соли аминокислот, такие как аргинат и т. п., и соли органических кислот, такие как глюкуроновая или галактуноровая кислоты и т. п. (см., например, Berge, S.M., et al, "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19). Некоторые конкретные соединения по настоящему изобретения содержат как основные, так и кислотные функциональные группы, которые позволяют превращать соединения в соли присоединения либо основания, либо кислоты.

[0042] Нейтральные формы соединений могут быть восстановлены путем обеспечения контакта соли с основанием или кислотой и выделения исходного

соединения обычным способом. Исходная форма соединения отличается от различных солевых форм определенными физическими свойствами, такими как растворимость в полярных растворителях, но в остальном соли эквивалентны исходной форме соединения для целей настоящего изобретения.

[0043] Некоторые соединения по настоящему изобретению могут существовать в несольватированных формах, а также в сольватированных формах, включая гидратированные формы. В целом сольватированные формы эквивалентны несольватированным формам, и предполагается, что они охвачены объемом настоящего изобретения. Определенные соединения по настоящему изобретению могут существовать в нескольких кристаллических или аморфных формах. В целом все физические формы являются эквивалентными для вариантов применения, предусмотренных в настоящем изобретении, и предполагается, что они охвачены объемом настоящего изобретения.

[0044] Некоторые соединения по настоящему изобретению имеют асимметричные атомы углерода (оптические центры) или двойные связи; предполагается, что все рацематы, диастереомеры, геометрические изомеры, региоизомеры и отдельные изомеры (например, отдельные энантиомеры) охвачены объемом настоящего изобретения. Если представлено стереохимическое изображение, предусматривается, что оно относится к соединению, в котором присутствует один из изомеров и по сути отсутствует другой изомер. «По сути отсутствует другой изомер» означает соотношение двух изомеров, составляющее по меньшей мере 80/20, более предпочтительно 90/10, или 95/5, или более. В некоторых вариантах осуществления один из изомеров будет присутствовать в количестве, составляющем по меньшей мере 99%.

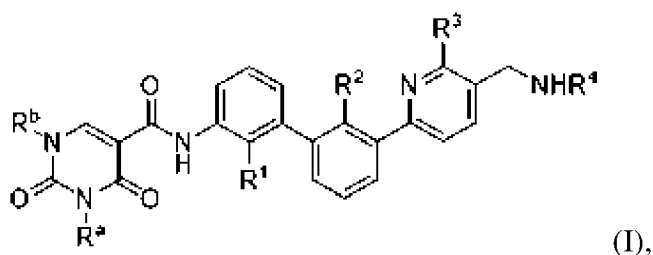
[0045] Соединения по настоящему изобретению могут также содержать неестественные пропорции атомных изотопов при одном или более атомах, составляющих такие соединения. Например, соединения могут быть мечены радиоактивными изотопами, такими как, например, тритий (^3H), йод-125 (^{125}I) или углерод-14 (^{14}C). Все изотопные варианты соединений по настоящему изобретению, как радиоактивные, так и не радиоактивные, охвачены объемом настоящего изобретения. Например, соединения могут быть получены таким образом, что любое количество атомов водорода заменено изотопом дейтерия (^2H). Соединения по настоящему изобретению могут также содержать неестественные пропорции атомных изотопов при одном или более атомах, составляющих такие соединения. Неестественные пропорции изотопа могут быть определены как варьирующие в диапазоне от количества, встречающегося в природе, до количества, составляющего 100% рассматриваемого атома. Например, соединения могут включать радиоактивные изотопы, такие как, например, тритий (^3H), йод-125 (^{125}I) или углерод-14 (^{14}C), или нерадиоактивные изотопы, такие как дейтерий (^2H) или углерод-13 (^{13}C). Такие изотопные вариации могут обеспечивать дополнительные преимущества по сравнению с теми, которые описаны в других разделах настоящей заявки. Например, изотопные варианты соединений по настоящему изобретению могут найти дополнительное применение, в том числе без ограничения в качестве диагностических и/или

визуализирующих реагентов, или в качестве цитотоксических/радиотоксических терапевтических средств. Кроме того, изотопные варианты соединений по настоящему изобретению могут иметь измененные фармакокинетические и фармакодинамические характеристики, которые могут способствовать повышению безопасности, переносимости или эффективности во время лечения. Все изотопные варианты соединений по настоящему изобретению, как радиоактивные, так и не радиоактивные, охвачены объемом настоящего изобретения.

Варианты осуществления настоящего изобретения

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ

[0046] В некоторых аспектах в данном документе представлены способы лечения рака, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I),



или его фармацевтически приемлемой соли, где

каждый из R^1 и R^2 независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl, CH_3 и CF_3 ;

R^3 выбран из группы, состоящей из F, Cl, CH_3 , CF_3 , $-\text{O}-\text{CH}_3$ и $-\text{O}-\text{CF}_3$;

R^4 выбран из группы, состоящей из $-\text{Y}$ и $-\text{X}^1-\text{Y}$, где каждый X^1 представляет собой C_{1-4} алкилен, и Y выбран из группы, состоящей из C_{3-6} циклоалкила, C_{4-6} гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 вершин кольца, представляющих собой гетероатомы, независимо выбранные из группы, состоящей из N, O и S, и 5-6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 вершин кольца, представляющих собой гетероатомы, независимо выбранные из группы, состоящей из N, O и S, каждый из которых является незамещенным или замещенным одним - двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо, OH, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} гидроксиалкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси и C_{1-4} гидроксиалкокси; и

R^a и R^b независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_{1-3} алкила и C_{1-4} галогеналкила.

[0047] В некоторых вариантах осуществления R^1 выбран из группы, состоящей из Cl и CH_3 . В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой Cl. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой CH_3 .

[0048] В некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из группы, состоящей из Cl и CH_3 . В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой Cl. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой CH_3 .

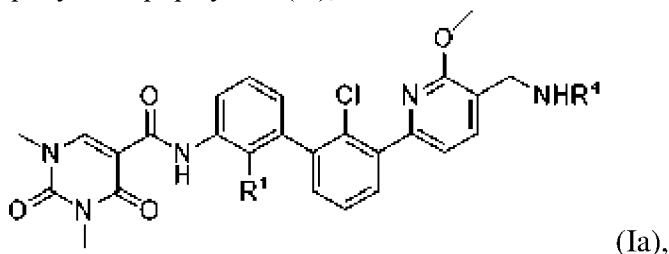
[0049] В некоторых вариантах осуществления R^3 выбран из группы, состоящей из $-\text{O}-\text{CH}_3$ и $-\text{O}-\text{CF}_3$. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой $-\text{O}-\text{CH}_3$. В

некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой $-O-CF_3$.

[0050] В некоторых вариантах осуществления R^a выбран из группы, состоящей из H, CH_3 и CF_3 . В некоторых вариантах осуществления R^a представляет собой CH_3 .

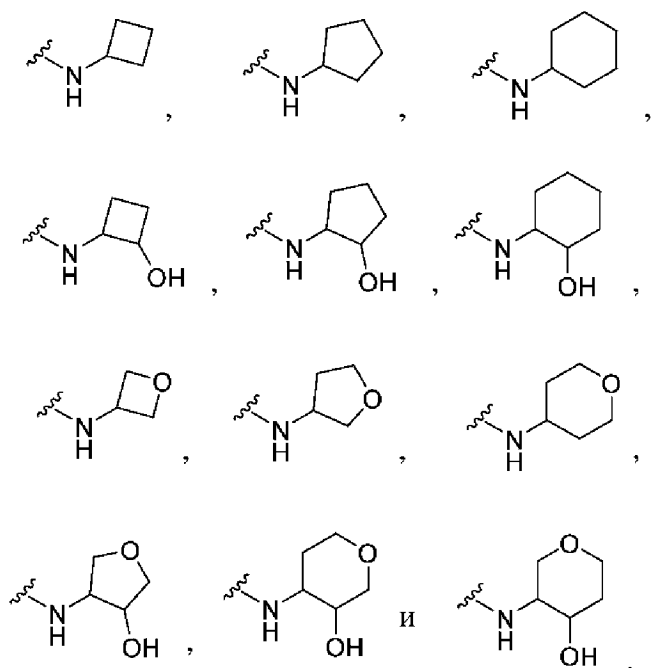
[0051] В некоторых вариантах осуществления R^b выбран из группы, состоящей из H, CH_3 и CF_3 . В некоторых вариантах осуществления R^b представляет собой CH_3 .

[0052] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I характеризуется формулой (Ia),

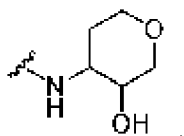


или представлено его фармацевтически приемлемой солью.

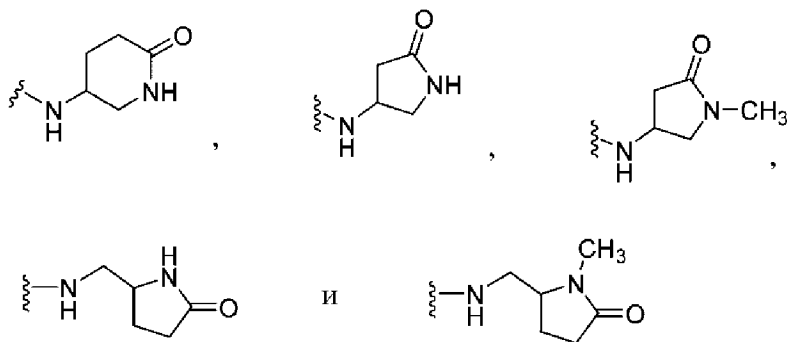
[0053] В некоторых вариантах осуществления $-NH(R^4)$ выбран из группы, состоящей из



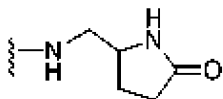
[0054] В некоторых вариантах осуществления $-NH(R^4)$ выбран из группы, состоящей из



[0055] В некоторых вариантах осуществления $-NHR^4$ выбран из группы, состоящей



[0056] В некоторых вариантах осуществления $-NHR^4$ представляет собой



[0057] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой оптически чистый или обогащенный изомер.

[0058] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) выбрано из соединений в таблице 1.

[0059] Как описано в данном документе, раскрытые способы лечения определенных видов рака не требуют чрезвычайно высокой концентрации соединения формулы (I) в крови. Вместо этого данные соединения достаточно эффективны, чтобы обеспечить терапевтическую пользу при более низких концентрациях в плазме крови. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления эффективное количество соединения формулы (I) обеспечивает поддержание минимальной концентрации в плазме крови, составляющей не более 1000 нг/мл. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество соединения формулы (I) обеспечивает поддержание минимальной концентрации в плазме крови, составляющей не более 750 нг/мл. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество соединения формулы (I) обеспечивает поддержание минимальной концентрации в плазме крови, составляющей не более 500 нг/мл. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество соединения формулы (I) обеспечивает поддержание минимальной концентрации в плазме крови, составляющей не более 400 нг/мл. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество соединения формулы (I) обеспечивает поддержание минимальной концентрации в плазме крови, составляющей не более 300 нг/мл. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество соединения формулы (I) обеспечивает поддержание минимальной концентрации в плазме крови, составляющей не более 200 нг/мл. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество соединения формулы (I) обеспечивает поддержание минимальной концентрации в плазме крови, составляющей не более 100 нг/мл.

[0060] В некоторых вариантах осуществления эффективное количество соединения формулы (I) обеспечивает поддержание минимальной концентрации в плазме крови от приблизительно 2 нг/мл до 1000 нг/мл. В некоторых вариантах осуществления

эффективное количество соединения формулы (I) обеспечивает поддержание минимальной концентрации в плазме крови от приблизительно 5 нг/мл до 500 нг/мл. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество соединения формулы (I) обеспечивает поддержание минимальной концентрации в плазме крови от приблизительно 10 нг/мл до 400 нг/мл. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество соединения формулы (I) обеспечивает поддержание минимальной концентрации в плазме крови от приблизительно 20 нг/мл до 300 нг/мл. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество соединения формулы (I) обеспечивает поддержание минимальной концентрации в плазме крови от приблизительно 40 нг/мл до 200 нг/мл.

[0061] Ряд видов рака можно лечить с помощью способов, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления рак выбран из группы, состоящей из меланомы, глиобластомы, опухоли пищевода, назофарингеальной карциномы, увеальной меланомы, лимфомы, лимфоцитарной лимфомы, первичной лимфомы ЦНС, Т-клеточной лимфомы, диффузной В-крупноклеточной лимфомы, первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы, рака предстательной железы, кастрационно-резистентного рака предстательной железы, хронического миелоцитарного лейкоза, саркомы Капоши, фибросаркомы, липосаркомы, хондросаркомы, остеогенной саркомы, ангиосаркомы, лимфангиосаркомы, синовиомы, менингиомы, лейомиосаркомы, рабдомиосаркомы, саркомы мягкой ткани, саркомы, сепсиса, опухоли желчных путей, базальноклеточной карциномы, новообразования тимуса, рака щитовидной железы, рака паращитовидной железы, рака матки, рака надпочечника, инфекции печени, карциномы из клеток Меркеля, опухоли нерва, лимфомы фолликулярного центра, рака толстой кишки, болезни Ходжкина, неходжкинской лимфомы, лейкоза, хронических или острых лейкозов, включая острый миелоидный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, множественной миеломы, опухоли яичника, миелодиспластического синдрома, меланомы кожи или внутриглазной злокачественной меланомы, почечно-клеточной карциномы, мелкоклеточного рака легкого, рака легкого, мезотелиомы, рака печени, рака молочной железы, сквамозного немелкоклеточного рака легкого (SCLC), несквамозного NSCLC, колоректального рака, рака яичников, рака желудочно-кишечного тракта, гепатоцеллюлярной карциномы, карциномы поджелудочной железы, рака поджелудочной железы, протоковой аденокарциномы поджелудочной железы, плоскоклеточной карциномы головы и шеи, рака головы или шеи, пищеварительного тракта, рака желудка, ВИЧ, гепатита А, гепатита В, гепатита С, гепатита D, вирусов герпеса, папилломавирусов, гриппа, рака костей, рака кожи, рака прямой кишки, рака анальной области, рака яичка, карциномы фаллопиевых труб, карциномы эндометрия, карциномы шейки матки, карциномы влагалища, карциномы вульвы, рака пищевода, рака тонкой кишки, рака эндокринной системы, рака уретры, рака полового члена, рака мочевого пузыря, рака почки, рака мочеточника, карциномы почечной лоханки, новообразования центральной нервной системы (ЦНС),

опухолевого ангиогенеза, опухоли оси позвоночника, глиомы ствола мозга, аденомы гипофиза, эпидермоидного рака, абцесса, карциномы, аденокарциномы, папиллярной карциномы, цистаденокарциномы, бронхогенной карциномы, почечноклеточной карциномы, переходноклеточной карциномы, хориокарциномы, семиномы, эмбриональной карциномы, опухоли Вильма, плеоморфной аденомы, печеночноклеточной папилломы, почечной тубулярной аденомы, цистаденомы, папилломы, аденомы, лейомиомы, рабдомиомы, гемангиомы, лимфангиомы, остеомы, хондромы, липомы и фибромы. В некоторых вариантах осуществления каждый из перечисленных видов рака является PD-L1-положительным видом рака.

[0062] В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак толстой кишки, рак почки, колоректальный рак, рак желудка, рак мочевого пузыря, меланому, немелкоклеточный рак легкого, карциному из клеток Меркеля, рак печени, рак молочной железы и рак головы или шеи. В некоторых вариантах осуществления каждый из перечисленных видов рака является PD-L1-положительным видом рака.

[0063] В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой рак толстой кишки. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак почки. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой колоректальный рак. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак желудка. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак мочевого пузыря. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой меланому. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак печени. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления каждый из перечисленных видов рака является PD-L1-положительным видом рака.

[0064] В некоторых вариантах осуществления субъекту дополнительно вводят эффективное количество одного или нескольких дополнительных терапевтических средств. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств выбраны из группы, состоящей из цитотоксического средства, средства, модулирующего экспрессию генов, химиотерапевтического средства, противоракового средства, антиангиогенного средства, иммунотерапевтического средства, антигормонального средства, радиотерапии, радиотерапевтического средства, антинеопластического средства и антипролиферативного средства. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств являются антагонистами хемокинового и/или хемоаттрактантного рецептора, которые включают без ограничения CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10, CCR11, CCR12, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, CXCR6, CXCR7, C3aR и/или C5aR. Антагонисты хемокинового и/или хемоаттрактантного рецептора известны в уровне техники и описаны, например, в WO2007/002667, WO2007/002293, WO/2003/105853, WO/2007/022257, WO/2007/059108, WO/2007/044804, WO2007/115232,

WO2007/115231, WO2008/147815, WO2010/030815, WO2010/075257, WO2011/163640, WO2010/054006, WO2010/051561, WO2011/035332, WO2013/082490, WO2013/082429, WO2014/085490, WO2014/100735, WO2014/089495, WO2015/084842, WO2016/187393, WO2017/127409, WO 2017/087607, WO2017/087610, WO2017/176620, WO2018/222598, WO2018/222601, WO2013/130811, WO2006/076644, WO2008/008431, WO2009/038847, WO2008/008375, WO2008/008374, WO2008/010934, WO2009/009740, WO2005/112925, WO2005/112916, WO2005/113513, WO2004/085384, WO2004/046092. Антагонисты хемокинового и/или хемоаттрактантного рецептора также включают CCX354, CCX9588, CCX140, CCX872, CCX598, CCX6239, CCX9664, CCX2553, CCX3587, CCX3624, CCX2991, CCX282, CCX025, CCX507, CCX430, CCX765, CCX224, CCX662, CCX650, CCX832, CCX168, CCX168-M1, CCX3022 и/или CCX3384.

[0065] Способы лечения, представленные в данном документе, включают в целом введение пациенту эффективного количества одного или нескольких соединений, представленных в данном документе. Подходящие пациенты включают пациентов, страдающих нарушением или заболеванием, указанным в данном документе, или предрасположенных (*т. е.* профилактическое лечение) к таковым. Типичные пациенты для лечения, описанного в данном документе, включают млекопитающих, в частности приматов, особенно людей. Другие подходящие пациенты включают одомашненных животных-компаньонов, таких как собака, кошка, лошадь и т. п., или домашний скот, такой как крупный рогатый скот, свинья, овца и т. п.

ПУТИ ВВЕДЕНИЯ И ДОЗИРОВКА

[0066] Пути введения, предусмотренные в настоящем изобретении, включают те, которые известны в уровне техники для доставки активного средства, предназначенного для лечения рака. Они включают без ограничения пероральное введение, внутриопухолевую инъекцию, внутривенное введение и подкожную инъекцию. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество соединения формулы (I) вводят перорально. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество соединения формулы (I) вводят путем внутриопухолевой инъекции. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество соединения формулы (I) вводят внутривенно. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество соединения формулы (I) вводят путем подкожной инъекции.

[0067] В целом способы лечения, представленные в данном документе, включают введение пациенту эффективного количества соединения формулы (I) или одного или нескольких соединений, представленных в данном документе. Эффективное количество может представлять собой количество, достаточное для модуляции взаимодействия PD-1/PD-L1, замедления роста опухоли, ингибирования роста опухоли и/или уменьшения размера опухоли у субъекта. Предпочтительно вводимое количество является достаточным для получения достаточно высокой концентрации соединения (или его активного метаболита, если соединение является пролекарством) в плазме крови, чтобы в достаточной степени модулировать взаимодействие PD-1/PD-L1. Режимы лечения могут

варьировать в зависимости от используемого соединения и конкретного состояния, подлежащего лечению; для лечения большинства нарушений предпочтительна частота введения 4 раза в день или меньше. В целом более предпочтительным является режим введения дозы 2 раза в день, особенно предпочтительным является введение дозы один раз в день. Однако следует учитывать, что конкретный уровень дозы и режим лечения для любого конкретного пациента будут зависеть от ряда факторов, включая активность конкретного используемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, рацион, период введения, путь введения, скорость выведения, комбинацию лекарственных средств (*т. е.* другие лекарственные средства, вводимые пациенту) и тяжесть конкретного заболевания, подвергающегося терапии, а также от мнения врача, назначающего лечение. В целом предпочтительным является применение минимальной дозы, достаточной для обеспечения эффективной терапии. Пациентов, как правило, можно контролировать на предмет терапевтической эффективности с использованием медицинских или ветеринарных критериев, подходящих для состояния, которое лечат или предупреждают.

[0068] В лечении или предупреждении состояний, включающих взаимодействие PD-1/PD-L1, применимы уровни дозировки порядка от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 140 мг на килограмм массы тела в день (от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 7 г на пациента-человека в день). Количество активного ингредиента, которое может быть объединено с материалами-носителями для получения единичной дозированной формы, будет варьировать в зависимости от получающего лечение субъекта-хозяина и конкретного способа введения. Стандартные лекарственные формы обычно содержат от приблизительно 1 мг до приблизительно 500 мг активного ингредиента. Что касается соединений, вводимых перорально, трансдермально, внутривенно или подкожно, предпочтительно вводить достаточное количество соединения для достижения концентрации в плазме крови, составляющей от 5 нг (нанограмм)/мл до 1 мкг (микрограмма)/мл плазмы крови, более предпочтительно вводить достаточное количество соединения для достижения концентрации в плазме крови, составляющей от 20 нг до 0,5 мкг/мл плазмы крови, наиболее предпочтительно вводить достаточное количество соединения для достижения концентрации в плазме крови, составляющей от 30 нг/мл до 200 нг/мл плазмы крови.

[0069] Частота дозирования также может варьировать в зависимости от используемого соединения, пути введения и конкретного заболевания, подлежащего лечению. Однако для лечения большинства нарушений предпочтительным является режим дозирования 4 раза в день, три раза в день или меньше, особенно предпочтительным является режим дозирования один раз в день или 2 раза в день. Однако следует учитывать, что конкретный уровень дозы для любого конкретного пациента будет зависеть от ряда факторов, включая активность конкретного используемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, рацион, период введения, путь введения и скорость выведения, комбинацию лекарственных средств (*т. е.* другие

лекарственные средства, подлежащие введению пациенту), тяжесть конкретного заболевания, подвергающегося терапии, а также от других факторов, включая мнение врача, назначающего лечение.

Фармацевтические композиции

[0070] Формула (I) при введении субъекту обычно находится в фармацевтической композиции. Термин "композиция", используемый в данном документе, предназначен охватывать продукт, содержащий указанные ингредиенты в указанных количествах, а также любой продукт, который прямо или косвенно является результатом комбинирования указанных ингредиентов в указанных количествах. Под "фармацевтически приемлемым" подразумевается, что носитель, разбавитель или вспомогательное вещество должны быть совместимы с другими ингредиентами состава и не оказывать вредного воздействия на субъекта, который их принимает.

[0071] Фармацевтические композиции для введения соединений по настоящему изобретению для удобства могут быть представлены в стандартной лекарственной форме для перорального применения и могут быть получены любым из способов, хорошо известных в уровне техники фармацевтики и доставки лекарственных средств. Все способы включают стадию обеспечения связывания активного ингредиента с носителем, который представляет собой один или несколько вспомогательных ингредиентов. В целом фармацевтические композиции получают путем обеспечения равномерного и тщательного приведения активного ингредиента в связь с жидким носителем, или тонко измельченным твердым носителем, или обоими, а затем, при необходимости, придания формы продукту желаемого состава. В фармацевтическую композицию активное целевое соединение включают в количестве, достаточном для оказания желаемого эффекта на процесс или состояние заболевания.

[0072] Фармацевтические композиции, содержащие активный ингредиент, могут быть представлены в форме, подходящей для перорального применения, например, в виде таблеток, пастилок, таблеток для рассасывания, водных или масляных суспензий, диспергируемых порошков или гранул, эмульсий и самоэмульгирующихся препаратов, как описано в заявке на патент США 2002-0012680, твердых или мягких капсул, сиропов, настоек, растворов, буккального пластыря, перорального геля, жевательной резинки, жевательных таблеток, шипучего порошка и шипучих таблеток. Композиции, предназначенные для перорального применения, могут быть получены в соответствии с любым способом, известным в уровне техники для изготовления фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать одно или несколько средств, выбранных из группы, состоящей из подсластителей, ароматизаторов, красителей, антиоксидантов и консервантов, чтобы обеспечить фармацевтически привлекательные на вид и приятные на вкус препараты. Таблетки содержат активный ингредиент в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, которые являются подходящими для изготовления таблеток. Данные вспомогательные вещества могут представлять собой, например, инертные разбавители, такие как целлюлоза,

диоксид кремния, оксид алюминия, карбонат кальция, карбонат натрия, глюкоза, маннит, сорбит, лактоза, фосфат кальция или фосфат натрия; гранулирующие и разрыхляющие вещества, такие как кукурузный крахмал или альгиновая кислота; связывающие вещества, такие как PVP, целлюлоза, PEG, крахмал, желатин или камедь акации, и смазывающие вещества, такие как стеарат магния, стеариновая кислота или тальк. Таблетки могут быть не покрыты оболочкой или они могут быть покрыты кишечнорастворимой или иной оболочкой, с помощью известных методик, чтобы задержать распад и всасывание в желудочно-кишечном тракте и тем самым обеспечить пролонгированное действие в течение длительного периода. Например, можно использовать материал, обеспечивающий задержку во времени, такой как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат. Они также могут быть покрыты с помощью методик, описанных в патентах США №№ 4256108, 4166452 и 4265874, для формирования осмотических терапевтических таблеток для контролируемого высвобождения.

[0073] Составы для перорального применения также могут быть представлены в виде твердых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например, карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, полиэтиленгликолем (PEG) различных средних размеров (например, PEG400, PEG4000), и некоторыми поверхностно-активными веществами, такими как кремофор или солютол, или в виде мягких желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с водой или масляной средой, например, арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом. Кроме того, эмульсии могут быть получены с использованием несмешиваемых с водой ингредиентов, таких как масла, и стабилизированы поверхностно-активными веществами, такими как моно- или диглицериды, сложные эфиры PEG и т. п.

[0074] Водные суспензии содержат активные вещества в смеси со вспомогательными веществами, подходящими для изготовления водных суспензий. Такими вспомогательными веществами являются суспендирующие средства, например, карбоксиметилцеллюлоза натрия, метилцеллюлоза, гидрокси-пропилметилцеллюлоза, альгинат натрия, поливинилпирролидон, камедь трагаканта и камедь акации; диспергирующими или смачивающими средствами могут быть фосфатид природного происхождения, например лецитин, или продукты конденсации алкиленоксида с жирными кислотами, например полиоксиэтиленстеарат, или продукты конденсации этиленоксида с длинноцепочечными алифатическими спиртами, например гептадекаэтиленоксицетанол, или продукты конденсации этиленоксида с частичными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и гексита, такие как полиоксиэтиленсорбит моноолеат, или продукты конденсации этиленоксида с частичными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и ангидридов гексита, например полиэтиленсорбитан моноолеат. Водные суспензии могут также содержать один или несколько консервантов, например, этил, или *n*-пропил, *n*-гидроксibenзоат, один или несколько красителей, один или несколько ароматизаторов и один или несколько подсластителей, таких как сахароза или сахарин.

[0075] Масляные суспензии могут быть составлены путем суспендирования активного ингредиента в растительном масле, например, арахисовом масле, оливковом масле, кунжутном масле или кокосовом масле, или в минеральном масле, таком как жидкий парафин. Масляные суспензии могут содержать загуститель, например, пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Подсластители, такие как описанные выше, и ароматизаторы могут быть добавлены для обеспечения приятного на вкус препарата для перорального применения. Эти композиции могут быть сохранены за счет добавления антиоксиданта, такого как аскорбиновая кислота.

[0076] Способные к диспергированию порошки и гранулы, подходящие для приготовления водной суспензии путем добавления воды, обеспечивают активный ингредиент в смеси с диспергирующим или смачивающим средством, суспендирующим средством и одним или несколькими консервантами. Подходящие диспергирующие или смачивающие средства и суспендирующие средства являются примером средств, которые уже упоминались выше. Также могут присутствовать дополнительные вспомогательные вещества, например, подсластители, ароматизаторы и красители.

[0077] Фармацевтические композиции по настоящему изобретению также могут быть представлены в форме эмульсий «масло в воде». Масляная фаза может представлять собой растительное масло, например, оливковое масло или арахисовое масло, или минеральное масло, например, жидкий парафин, или их смеси. Подходящими эмульгаторами могут быть встречающиеся в природе камеди, например, камедь акации или камедь трагаканта, встречающиеся в природе фосфатиды, например, соя, лецитин, и сложные эфиры или частичные сложные эфиры, полученные из жирных кислот и ангидридов гексита, например, сорбитанмоноолеат, и продукты конденсации указанных частичных сложных эфиров с этиленоксидом, например, полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат. Эмульсии могут также содержать подсластители и ароматизаторы.

[0078] Сиропы и настойки могут быть составлены с подсластителями, например, глицерином, пропиленгликолем, сорбитом или сахарозой. Такие составы могут также содержать смягчительное средство, консервант, а также ароматизаторы и красители. Растворы для перорального применения могут быть приготовлены в комбинации, например, с циклодекстрином, PEG и поверхностно-активными веществами.

[0079] Соединения по настоящему изобретению также могут быть объединены с носителем, который является подходящим полимером для нацеливаемых носителей лекарственных средств. Такие полимеры могут включать поливинилпирролидон, сополимер пирана, полигидрокси-пропил-метакриламид-фенол, полигидроксиэтил-аспартамид-фенол или полиэтиленоксид-полилизин, замещенный остатками пальмитоила. Кроме того, соединения по настоящему изобретению могут быть соединены с носителем, который принадлежит к классу биоразлагаемых полимеров, применимых для достижения контролируемого высвобождения лекарственного средства, например, полимолочной кислотой, полигликолевой кислотой, сополимерами полимолочной и полигликолевой

кислот, полиэpsilon-капролактоном, полигидроксимасляной кислотой, сложными полиортоэфирами, полиацеталями, полидигидропиранами, полицианоакрилатами и поперечно связанными или амфипатическими блок-сополимерами гидрогелей. Полимеры и полупроницаемые полимерные матрицы могут быть сформированы в формованные изделия, такие как клапаны, стенты, трубки, протезы и т. п. В одном варианте осуществления настоящего изобретения соединение по настоящему изобретению связано с полимером или полупроницаемой полимерной матрицей, которую формируют в виде стента или устройства стент-графта.

[0080] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит один или несколько дополнительных терапевтических средств. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств выбраны из группы, состоящей из противомикробного средства, противовирусного средства, цитотоксического средства, средства, модулирующего экспрессию генов, химиотерапевтического средства, противоракового средства, антиангиогенного средства, иммунотерапевтического средства, антигормонального средства, противофиброзного средства, радиотерапии, радиотерапевтического средства, антинеопластического средства и антипролиферативного средства. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств являются антагонистами хемокинового и/или хемоаттрактантного рецептора, которые включают без ограничения CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10, CCR11, CCR12, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, CXCR6, CXCR7, C3aR и/или C5aR. Антагонисты хемокинового и/или хемоаттрактантного рецептора известны в уровне техники и описаны, например, в WO2007/002667, WO2007/002293, WO/2003/105853, WO/2007/022257, WO/2007/059108, WO/2007/044804, WO2007/115232, WO2007/115231, WO2008/147815, WO2010/030815, WO2010/075257, WO2011/163640, WO2010/054006, WO2010/051561, WO2011/035332, WO2013/082490, WO2013/082429, WO2014/085490, WO2014/100735, WO2014/089495, WO2015/084842, WO2016/187393, WO2017/127409, WO 2017/087607, WO2017/087610, WO2017/176620, WO2018/222598, WO2018/222601, WO2013/130811, WO2006/076644, WO2008/008431, WO2009/038847, WO2008/008375, WO2008/008374, WO2008/010934, WO2009/009740, WO2005/112925, WO2005/112916, WO2005/113513, WO2004/085384, WO2004/046092. Антагонисты хемокинового и/или хемоаттрактантного рецептора также включают CCX354, CCX9588, CCX140, CCX872, CCX598, CCX6239, CCX9664, CCX2553, CCX3587, CCX3624, CCX 2991, CCX282, CCX025, CCX507, CCX430, CCX765, CCX224, CCX662, CCX650, CCX832, CCX168, CCX168-M1, CCX3022 и/или CCX3384.

ПРИМЕРЫ

[0081] В следующих примерах иллюстрируются различные способы получения соединений по настоящему изобретению, включая соединения формул (I) или (Ia). Следующие примеры предложены для иллюстрации, а не для ограничения заявленного изобретения.

[0082] Реагенты и растворители, используемые ниже, могут быть получены от коммерческих источников, таких как Aldrich Chemical Co. (Миолуоки, Висконсин, США). ¹H-ЯМР спектры регистрировали на спектрометре ЯМР Varian Mercury 400 МГц. Значимые пики приведены относительно TMS и табулированы в порядке: мультиплетность (s - синглет; d - дублет; t - триплет; q - квартет; m - мультиплет) и количество протонов. Результаты масс-спектрометрии представлены в виде соотношения массы и заряда. В примерах приводится одно значение *масса/заряд* для иона M⁺H (или, как отмечено, M-H), содержащего наиболее распространенные атомные изотопы. Изотопные паттерны во всех случаях соответствуют предполагаемой формуле. Анализ методом масс-спектрометрии с ионизацией электрораспылением (ESI) проводили на масс-спектрометре с электрораспылением Hewlett-Packard MSD с использованием HPLC HP1100 для доставки образца. Обычно аналит растворяли в метаноле или CH₃CN при концентрации 0,1 мг/мл и 1 микролитр растворителя для доставки вводили в масс-спектрометр, который проводил сканирование при 100-1000 Дальтон. Все соединения можно было анализировать в положительном или отрицательном режиме ESI, используя ацетонитрил/воду с 1% муравьиной кислоты в качестве растворителя для доставки.

[0083] В примерах и во всем описании настоящего изобретения используются следующие сокращения: TLC означает тонкослойную хроматографию.

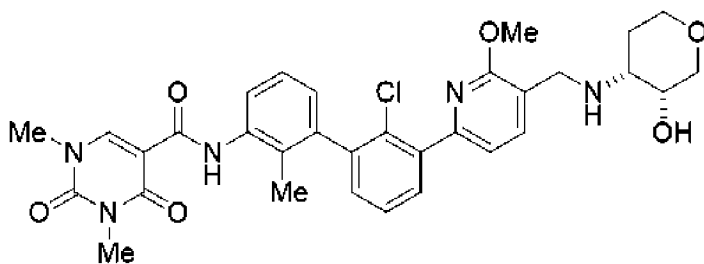
[0084] Соединения, подпадающие под объем настоящего изобретения, могут быть синтезированы, как описано ниже, с использованием ряда реакций, известных специалисту в данной области. Специалисту в данной области также будет понятно, что для синтеза целевых соединений по настоящему изобретению могут быть использованы альтернативные способы, и что подходы, описанные в данном документе, не являются исчерпывающими, но обеспечивают широко применимые и практичные пути получения представляющих интерес соединений.

[0085] Некоторые молекулы, заявленные в настоящем патенте, могут существовать в различных энантиомерных и диастереомерных формах, и если не указан конкретный энантиомер, заявлены все такие варианты данных соединений.

[0086] Подробное описание экспериментальных процедур, применяемых для синтеза ключевых соединений в данном тексте, приводит к получению молекул, которые описываются физическими данными, идентифицирующими их, а также структурными изображениями, связанными с ними.

[0087] Специалистам в данной области также будет известно, что в ходе стандартных процедур в органической химии часто используются кислоты и основания. В ходе экспериментальных процедур, описанных в настоящем патенте, иногда получают соли исходных соединений, если они обладают необходимой свойственной им кислотностью или основностью.

Пример 1. N-(2'-Хлор-3'-(5-(((3R,4R)-3-гидрокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)метил)-6-метоксипиридин-2-ил)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,3-диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид



[0088] Стадия а. К смеси 1,3-диметил-N-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида (3,6 г, 9,0 ммоль), 1,3-дибром-2-хлорбензола (6,9 г, 25,5 ммоль) и K_2CO_3 (3,8 г, 27,5 ммоль) в *n*-диоксане (40 мл) и DI H_2O (6 мл) добавляли комплекс $Pd(dppf)Cl_2$ с дихлорметаном (912 мг, 1,12 ммоль). Реакционную смесь дегазировали (N_2) в течение 2 мин. и перемешивали в атмосфере N_2 при 90°C в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc, фильтровали через целит, промывали солевым раствором и сушили над $MgSO_4$. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от 5 до 100% EtOAc в гексанах, а затем от 0 до 5% MeOH в EtOAc) с получением N-(3'-бром-2'-хлор-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,3-диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для $C_{20}H_{18}BrClN_3O_3 [M+H]^+$ 462,0, найденное 462,0.

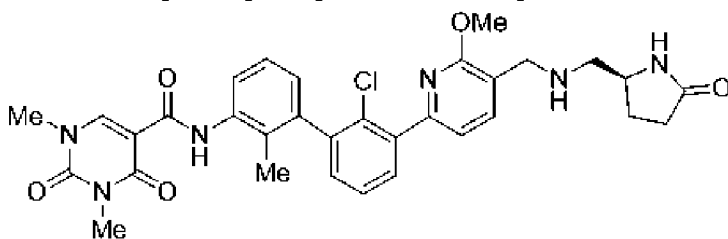
[0089] Стадия b. К смеси N-(3'-бром-2'-хлор-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,3-диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида (1,4 г, 3,03 ммоль), пинаколдиборана (1,0 г, 3,94 ммоль) и KOAc (1,2 г, 10,2 ммоль) в *n*-диоксане (18 мл) добавляли комплекс $Pd(dppf)Cl_2$ с дихлорметаном (350 мг, 0,43 ммоль). Реакционную смесь дегазировали (N_2) в течение 2 мин. и перемешивали в атмосфере N_2 при 90°C в течение 3 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc, фильтровали через целит, промывали солевым раствором и сушили над $MgSO_4$. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от 10 до 60% EtOAc в гексанах) с получением N-(2'-хлор-2-метил-3'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,3-диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для $C_{26}H_{30}BClN_3O_5 [M+H]^+$ 510,2, найденное 510,1.

[0090] Стадия с. К смеси N-(2'-хлор-2-метил-3'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,3-диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида (400 мг, 0,78 ммоль), 6-хлор-2-метоксиникотинальдегида (200 мг, 1,17 ммоль) и K_2CO_3 (350 мг, 2,53 ммоль) в *n*-диоксане (10 мл) и DI H_2O (2 мл) добавляли комплекс $Pd(dppf)Cl_2$ с дихлорметаном (70 мг, 0,086 ммоль). Реакционную смесь дегазировали (N_2) в течение 2 мин. и перемешивали в атмосфере N_2 при 95°C в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc, фильтровали через целит, промывали солевым раствором и сушили над $MgSO_4$. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от 10 до 65% EtOAc в гексанах) с получением N-(2'-хлор-3'-

(5-формил-6-метоксипиридин-2-ил)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,3-диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для $C_{27}H_{24}ClN_4O_5$ $[M+H]^+$ 519,1, найденное 519,1.

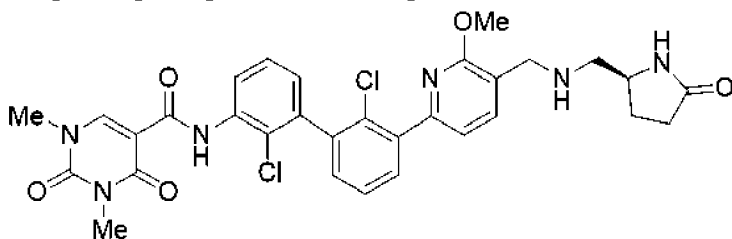
[0091] Стадия d. К перемешанному раствору N-(2'-хлор-3'-(5-формил-6-метоксипиридин-2-ил)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,3-диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида (40 мг, 0,077 ммоль) и (3R,4R)-4-аминотетрагидро-2H-пиран-3-ола гидрохлорида (24 мг, 0,154 ммоль) в дихлорэтаноле (2 мл) и этаноле (1 мл) добавляли триэтиламин (2 капли), а затем уксусную кислоту (2 капли). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 1 часа. Затем смесь охлаждали до 0°C и медленно добавляли $NaCNBH_3$ (10 мг, 0,154 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 минут. Смесь пропускали через шприцевой фильтр, а затем очищали с помощью препаративной HPLC (от 0-40% до 100% ацетонитрил/ H_2O) с получением N-(2'-хлор-3'-(5-(((3R,4R)-3-гидрокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)метил)-6-метоксипиридин-2-ил)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,3-диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 11,18 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,13-8,06 (m, 1H), 7,88 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,61 (dd, J=7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,49 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,39-7,25 (m, 3H), 7,00 (d, J=7,7 Гц, 1H), 4,35 (d, J=13,3 Гц, 1H), 4,24 (d, J=13,2 Гц, 1H), 4,11-3,93 (m, 6H), 3,61-3,36 (m, 10H), 2,13 (s, 4H), 1,87 (d, J=12,4 Гц, 1H). MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для $C_{32}H_{34}ClN_5O_6$ $[M+H]^+$ 620,2, найденное 620,2.

Пример 2. (S)-N-(2'-Хлор-3'-(6-метокси-5-(((5-оксопирролидин-2-ил)метил)амино)метил)пиридин-2-ил)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,3-диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида



[0092] Указанное в заголовке соединение получали из N-(2'-хлор-3'-(5-формил-6-метоксипиридин-2-ил)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,3-диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида и (S)-5-аминометилпирролидин-2-она гидрохлорида с применением той же процедуры, что и в примере 1. Неочищенный продукт очищали посредством обращенно-фазовой HPLC (колонка C18, ацетонитрил/ H_2O с 0,1% TFA в качестве элюента) с получением желаемого продукта (S)-N-(2'-хлор-3'-(6-метокси-5-(((5-оксопирролидин-2-ил)метил)амино)метил)пиридин-2-ил)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,3-диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,63 (d, J=1,1 Гц, 1H), 8,12 (dd, J=7,9, 1,3 Гц, 1H), 7,88 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,61 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,50 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,41-7,25 (m, 3H), 7,00 (d, J=7,5 Гц, 1H), 4,34 (d, J=2,0 Гц, 2H), 4,13-4,00 (m, 4H), 3,55 (d, J=1,0 Гц, 3H), 3,39 (d, J=1,0 Гц, 3H), 3,34-3,22 (m, 2H), 2,49-2,32 (m, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,92 (q, J=7,5 Гц, 1H). MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для $C_{32}H_{33}ClN_6O_5$ $[M+H]^+$ 617,2, найденное 617,2.

Пример 3. (S)-N-(2,2'-Дихлор-3'-(6-метокси-5-(((5-оксопирролидин-2-ил)метил)амино)метил)пиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,3-диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид

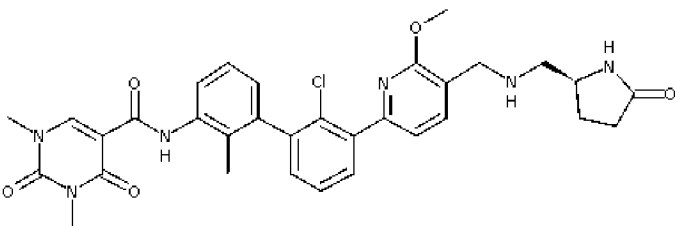
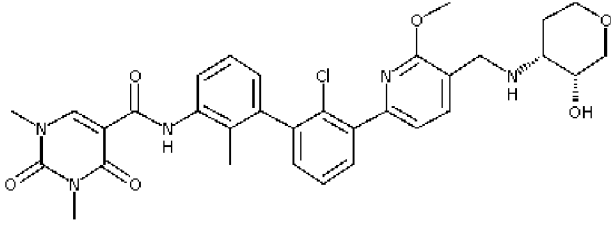
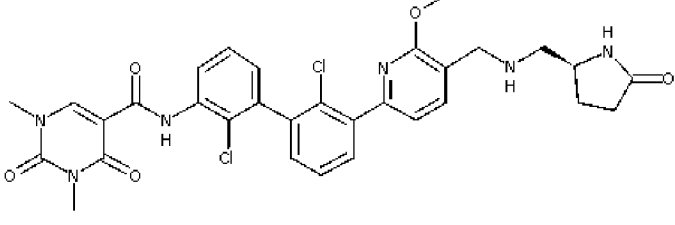


[0093] Указанное в заголовке соединение получали из N-(2,2'-дихлор-3'-(5-формил-6-метоксипиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,3-диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид и (S)-5-(аминометил)пирролидин-2-она гидрохлорида с применением процедуры, подобной процедуре из примера 1. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (колонка C18, MeCN/H₂O с 0,1% TFA в качестве элюента) с получением (S)-N-(2,2'-дихлор-3'-(6-метокси-5-(((5-оксопирролидин-2-ил)метил)амино)метил)пиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,3-диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 11,69 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,54 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,93-7,85 (m, 1H), 7,65 (dd, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,51 (dd, J=7,7, 7,7 Гц, 1H), 7,45-7,35 (m, 3H), 7,10 (d, J=7,6 Гц, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,14-4,01 (m, 4H), 3,56 (d, J=1,6 Гц, 3H), 3,39 (d, J=1,8 Гц, 3H), 3,30-3,20 (m, 3H), 2,40 (dd, J=11,8, 11,1 Гц, 2H), 2,03 (d, J=1,7 Гц, 1H), 1,92 (d, J=6,9 Гц, 1H). MS: (ES) масса/заряд, рассчитанное для C₃₁H₃₁Cl₂N₆O₅ [M+H]⁺ 637,2, найденное 637,2.

Биологический пример 1. Ферментный иммуносорбентный анализ - ELISA

[0094] 96-Луночные планшеты покрывали в течение ночи при 4°C с помощью PD-L1 человека (полученного от R&D) в PBS в концентрации, составляющей 1 мкг/мл. Затем лунки блокировали с помощью 2% BSA в PBS (масс./об.) с 0,05% TWEEN-20 в течение 1 часа при 37°C. Планшеты промывали 3 раза с помощью PBS/0,05% TWEEN-20, и соединения серийно разбавляли (1:5) в среде для разбавления и добавляли в планшеты для ELISA. Добавляли PD-1 человека и биотин 0,3 мкг/мл (ACRO Biosystems) и инкубировали в течение 1 часа при 37°C, затем промывали 3 раза с помощью PBS/0,05% TWEEN-20. Выполняли второй блок с 2% BSA в PBS (масс./об.)/0,05% TWEEN-20 в течение 10 минут при 37°C и планшеты промывали 3 раза с помощью PBS/0,05% TWEEN-20. Добавляли стрептавидин-HRP в течение 1 часа при 37°C, затем планшеты промывали 3 раза с помощью PBS/0,05% TWEEN-20. Добавляли субстрат ТМВ и обеспечивали прохождение реакции в течение 20 минут при 37°C. Добавляли стоп-раствор (2 н. водную H₂SO₄). Проводили считывание спектральной поглощающей способности при 450 нм с использованием спектрофотометра для микропланшетов. Результаты показаны в таблице 1: значения IC₅₀ представлены следующим образом: от 1000 до 10000 нМ (+); от 10 до 1000 нМ (++); менее 10 нМ (+++).

Таблица 1

Соединение	Структура	ELISA IC ₅₀
2.001		+++
2.002		+++
2.003		+++

Биологический пример 2. Противоопухолевый эффект соединений 2.001, 2.002 и 2.003

[0095] В данном примере продемонстрированы биологические противоопухолевые эффекты соединений 2.001, 2.002 и 2.003, раскрываемых в данном документе.

[0096] ELISA: данный анализ выполняли по сути так, как описано в биологическом примере 1.

[0097] *Клеточные линии и культура клеток.* Клетки CHO, конститутивно экспрессирующие агонист TCR и PD-L1, выращивали с использованием раствора Хэма, дополненного 10% FBS, и применяли для клеточного анализа. Линию подобных Т-лимфоцитам клеток (Jurkat), модифицированную для конститутивной экспрессии PD-1 и несущую репортерный ген люциферазы, управляемый TCR-индуцибельным элементом ответа NFAT (эффекторные клетки, EC) (Jurkat PD-1), выращивали в RPMI, дополненной 10% FBS и 1X пенициллином-стрептомицином, и использовали для клеточного анализа. Линию клеток меланомы человека A375 и линию клеток рака молочной железы человека MDA-MB-231 получали из ATTC и выращивали в DMEM, дополненной 10% FBS и 1X пенициллином-стрептомицином. Клетки PBMC человека выделяли самостоятельно и выращивали в RPMI, дополненной 10% FBS и 1X пенициллином-стрептомицином.

[0098] *Клеточный анализ блокады PD-1/PD-L1.* Высевали 6×10^4 клеток Cho PD-L1 в 96-луночные планшеты на ночь при 37°C. После промывки клеток с помощью PBS 1X добавляли по 40 мкл соединения, разбавленного с помощью RPMI с 1% FBS (начальная

концентрация 5 мкМ с последующим разбавлением 1:5), вместе с 40 мкл TJurkat PD-1 (1×10^6 клеток/мл) в каждую лунку и инкубировали в течение 6 часов при 37°C. После охлаждения клеток до комнатной температуры в среду добавляли 80 мкл реагента Bio-Glo (Promega, Мэдисон, Висконсин) и измеряли относительные световые единицы (RLU) на устройстве для считывания планшетов FlexStation 3 при скорости 500 мс/лунка. При совместном культивировании двух клеток взаимодействие PD-1/PD-L1 ингибирует передачу сигнала TCR и NFAT-RE-опосредованную люминесценцию. При добавлении антител к PD-1 или антител к PD-L1/соединений, блокирующих взаимодействие PD-1/PD-L1, высвобождается сигнал ингибирования, что приводит к активации TCR и NFAT-RE-опосредованной люминесценции.

[0099] *Выделение PBMC.* Мононуклеарные клетки периферической крови (PBMC) выделяли из лейкоцитарной пленки из камер LRS (системы лейкоредукции) от здоровых доноров путем центрифугирования в градиенте плотности с использованием пробирок StemCell SepMateTM-50 (STEMCELL Technologies, Ванкувер, Калифорния), содержащих Ficoll-Paque Plus (Sigma Aldrich Inc., Сент-Луис, Миссури).

[0100] *Получение дендритных клеток, происходящих из моноцитов.* Моноциты CD14⁺ выделяли из PBMC путем магнитной сепарации с использованием CD14⁺ человека MicroBeads (MACS Miltenyi Biotech, Бергш-Гладбах, Германия) и autoMACS® Pro Separator. Выделенные моноциты высевали при концентрации 1×10^6 клеток/мл и дифференцировали в дендритные клетки путем добавления GM-CSF (100 нг/мл) и IL-4 (50 нг/мл) в течение 6 дней. В день 0 и день 2 добавляли свежую среду с добавлением цитокина. Зрелые дендритные клетки индуцировали в день 6 путем добавления IL-6 (2000 МЕ/мл), IL-1β (400 МЕ/мл) (Peprotech, Inc., Роки-Хилл, Нью-Джерси), TNF-α (2000 МЕ/мл) и PGE2 (2 мкг/мл) (Sigma Aldrich, Inc.) и культивировали в течение 24 часов.

[0101] *Получение эффекторных клеток человека.* CD4⁺ Т-клетки выделяли из PBMC путем магнитной сепарации с использованием CD4⁺ человека MicroBeads (MACS Miltenyi Biotech) и autoMACS® Pro Separator.

[0102] *Реакция смешанных лимфоцитов (MLR).* DC и CD4⁺ Т-клетки от несовместимых доноров культивировали вместе в соотношении 1:10 в течение 5 дней в 96-луночных планшетах с плоским дном (Thermo Scientific). Добавляли испытуемые соединения, как указано, с начальной концентрацией, составляющей 1 мкМ, при разбавлении 1:4 с использованием DMSO. Антитело к PD-L1 (аналог AZ Medi4736) и изотипный контроль (IgG1 человека, Kappa Isotype Control) (CrownBio, Пекин) использовали в качестве положительного и отрицательного контроля соответственно. Надосадочные жидкости собирали после 5 дней инкубации и проводили выявление IFNγ человека с помощью ELISA с использованием Human IFN-gamma DuoSet ELISA (R&D Systems, Миннеаполис) в соответствии с инструкциями производителя.

[0103] *In vitro анализ эффективности иммунотерапии.* Клетки A375-eGFP-Puro (ATCC) выращивали в полной среде (DMEM+10% FBS+P/S 1X), содержащей 1 мкг/мл пурамицина. Мононуклеарные клетки периферической крови (hPBMC) выделяли из

лейкоцитарной пленки из камер LRS (системы лейкоредукции) от здоровых доноров путем центрифугирования в градиенте плотности с использованием пробирок StemCell SepMate™-50 (STEMCELL Technologies, Ванкувер, Калифорния), содержащих Ficoll-Paque Plus (Sigma Aldrich Inc., Сент-Луис, Миссури). Свежевыделенные hPBMC стимулировали с помощью 100 нг/мл Staphylococcal Enterotoxin B (SEB) (EMD Milipore, № по каталогу 324798) в течение трех дней. Клетки дважды промывали и повторно суспендировали в обычной среде для роста. Высевали 3×10^4 клеток A375-eGFP-Puro в 96-луночные черные обработанные TC планшеты с прозрачным дном в конечном объеме 100 мкл (Corning). В лунки добавляли испытуемые соединения или антитело к PD-L1 человека (аналог AZ Medi4736, CrownBio, Пекин) в разных концентрациях. Добавляли в лунки SEB-стимулированные hPBMC при соотношении Е:Т (эффекторные клетки: целевые клетки) 2:1. Смешанные клетки инкубировали в течение 96-120 часов при 37°C в 5% CO₂. Среду тщательно аспирировали и в каждую лунку добавили 100 мкл PBS 1X. Флуоресценцию клеток A375-eGFP выявляли с помощью устройства для считывания планшетов FlexStation 3.

[0104] Анализ димеризации. Димеризацию белка PD-L1 оценивали *in vitro* путем хемилюминесцентного выявления с применением анализа димеризации PathHunter® (DiscoverX, Фримонт, Калифорния). Анализ проводили в соответствии с протоколом производителя. Высевали 2×10^4 клеток U2OS в 96-луночные обработанные TC планшеты с белым дном (Costar, Сан-Хосе, Калифорния) в конечном объеме 100 мкл. Соединения ChemoCentryx или антитело к PD-L1 человека (аналог AZ Medi4736, CrownBio, Пекин) добавляли к экспериментальным клеткам в разных концентрациях и инкубировали в течение 16 часов при 37°C в 5% CO₂. В каждую лунку добавляли по 110 мкл реагента для выявления PathHunter Flash (DiscoverX) и инкубировали в течение 1 часа при комнатной температуре в темноте. Хемилюминесцентный сигнал измеряли на устройстве для считывания планшетов FlexStation 3 (Molecular Devices, Сан-Хосе, Калифорния) при скорости 100 мс/лунка.

[0105] Анализ интернализации. Клетки MC38-hPD-L1 (GenOway S.A., Франция) и клетки RKO (ATCC), выращиваемые при 37°C в 5% CO₂, отделяли, повторно суспендировали в холодном буфере FACS (PBS 1X с 10% FBS и 0,1% азида) и добавляли в 96-луночные аналитические планшеты (V-Bottom) (Axygen, Юнион-Сити, Калифорния) при концентрации 10×10^4 клеток/лунка. Соединения ChemoCentryx или антитело к PD-L1 человека (аналог AZ Medi4736) добавляли в лунки в разных концентрациях и инкубировали в течение 2 часов при 37°C или 4°C. Клетки дважды промывали холодным буфером FACS и окрашивали с использованием рекомбинантного кроличьего моноклонального антитела к PD-L1 человека ([28-8] (PE) (ab209962), Abcam) или рекомбинантного кроличьего моноклонального IgG в качестве изотипного контроля ([EPR25A] (PE) (ab209478), Abcam) в течение 30 минут на льду. Клетки дважды промывали буфером FACS перед проведением анализа FACS. Данные анализировали с использованием программного обеспечения FlowJo.

[0106] *Получение и культивирование клеток MC38-hPD-L1.* Известно, что соединения вступают в перекрестную реакцию только с PD-L1 человека, поэтому использовали сингенную опухолевую модель с мышинными клетками опухоли толстой кишки MC-38, экспрессирующими PD-L1 человека (модель опухоли MC38-hPD-L1). Клетки MC38-hPD-L1 были получены компанией GenOway. Сначала осуществляли нокаут эндогенного мышинового PD-L1 в клетках MC38 с применением технологии CRISPR, затем PDL1 человека стабильно трансфицировали в эти клетки MC38 с нокаутом мышинового PD-L1. Клетки MC38-hPD-L1 культивировали в стандартных условиях для клеток MC38 (DMEM с 10% фетальной бычьей сывороткой и пенициллином/стрептомицином) с добавлением G418 для поддержания экспрессии трансгена. За 2 дня до инокуляции этих клеток мышам клетки трипсинизировали и высевали без антибиотиков.

[0107] *In vivo исследования.* 8-Недельным самкам мышей C57BL/6 инъецировали s.c. 5×10^5 клеток MC38-hPD-L1 в правый бок. Через 9 дней после инокуляции опухоли мышей случайно распределяли по группам лечения в зависимости от размера опухоли. В исследованиях использовали только тех мышей, у которых развились измеримые опухоли. Антитело к PD-L1 (дурвалумаб) или изотипный контроль вводили i.p. дважды в неделю при 100 мкг на мышь на дозу в течение 2 недель. Соединение 2.001 и соединение 2.002, суспендированное в 1% НРМС, вводили p.o. ежедневно в указанных дозах с объемом вводимой дозы 100 мкл на мышь. Среду-носитель - 1% НРМС - вводили в том же объеме с той же частотой контрольным животным.

[0108] Объем опухоли измеряли три раза в неделю с использованием цифрового штангенциркуля и рассчитывали следующим образом ($\text{ширина}^2 \times \text{длина}/2$). Мышей умерщвляли, когда объем опухоли достигал 2000 мм^3 в соответствии с руководством IACUC.

[0109] Ширину (W) и длину (L) опухоли измеряли штангенциркулем 3 раза в неделю и рассчитывали объем опухоли по формуле $V = (W^2 \times L)/2$. Когда опухоли достигали 2000 мм^3 , мышей умерщвляли и опухоли иссекали для дальнейшего анализа.

[0110] *Клеточное фенотипирование опухолевых инфильтратов.* Иссеченные опухоли мелко измельчали лезвием и просеивали через сито с размером отверстий 200 мкм. Затем клетки фильтровали через сито с размером отверстий 70 мкм. Клетки промывали и повторно суспендировали в буфере FACS (PBS 1X с 10% FBS и 0,1% азида).

[0111] Антитела для проточной цитометрии получали от BioLegend (Сан-Диего, Калифорния). Панель проточного цитометра включала CD45 в FITC, PD-L1 в PE, CD8 в APC, CD4 в APC-Cy7. Данные проточной цитометрии получали на цитометре FACSCanto II (BD Biosciences, Сан-Хосе, Калифорния) и анализировали с использованием FlowJO v10.2 (FlowJo, Эшленд, Орегон).

Результаты

[0112] В ферментном иммуносорбентном анализе (ELISA) оба соединения 2.001 и 2.002 эффективно ингибировали прямое взаимодействие PD-L1 с PD-1. Средняя IC_{50} соединений 2.001 и 2.002 по результатам нескольких анализов составляет 0,3 нМ и 0,4 нМ

соответственно (**ФИГ. 1**). В клеточном анализе, в котором оценивается PD-1-опосредованная нисходящая передача сигнала, эти соединения усиливают управляемую промотором NFAT экспрессию люциферазы, которая подавляется за счет взаимодействия PD-L1/PD-1. Средние значения EC_{50} соединений 2.001 и 2.002 в данном анализе составляют 52 нМ и 46 нМ соответственно.

[0113] В анализе реакции смешанных лимфоцитов (MLR) (**ФИГ. 2** и **ФИГ. 3**) соединение 2.001 и соединение 2.002 зависимым от дозы образом усиливают высвобождение INF-гамма из Т-клеток человека. Ответная реакция Т-клеток от разных доноров варьирует, но оба соединения демонстрируют EC_{50} менее 100 нМ с различными Т-клетками.

[0114] В присутствии предварительно стимулированных первичных PBMC человека соединения 2.001 и 2.002 способствуют уничтожению меченной GFP линии раковых клеток человека A375 (**ФИГ. 4А**). Дурвалумаб, одобренное FDA антитело к PD-L1, использовали в качестве положительного контроля и средства сравнения в данном исследовании (**ФИГ. 4В**).

[0115] В анализе PathHunter (анализе на димеризацию) димеризация 2 молекул PD-L1 позволит объединить 2 субъединицы фермента и получить функциональный фермент, который генерирует биолюминесцентный сигнал. Оба соединения 2.001 и 2.002 в значительной степени индуцировали сигнал димеризации, в то время как контрольное соединение и антитело к PD-L1 не индуцировали такой сигнал (**ФИГ. 5**).

[0116] Поверхностный PD-L1 на линии опухолевых клеток измеряли с помощью проточной цитометрии. На связывание выявляющего антитела с PD-L1 не влияют низкомолекулярные ингибиторы, о чем свидетельствуют минимальные изменения окрашивания PD-L1 при обработке соединением при 4°C. **[0124]** Все публикации, патентные заявки, номера доступа и другие ссылки, приведенные в настоящем изобретении, включены в данный документ посредством ссылки, как если бы каждая отдельная публикация или патентная заявка была специально и индивидуально указана для включения посредством ссылки. При температуре 37°C, обеспечивающей интернализацию рецептора, соединения 2.001 и 2.002 значительно снижают уровни поверхностного PD-L1 на поверхности клеток (**ФИГ. 6**). Антитело к PD-L1 не влияет на уровни PD-L1 на поверхности. Эти факты позволяют предположить, что соединения 2.001 и 2.002 способствуют интернализации PD-L1.

[0117] Клеточную линию опухоли мыши MC38, в которой мышиный PD-L1 был заменен человеческим трансгеном PD-L1, использовали для индуцирования роста опухоли у мыши (**ФИГ. 7**). Авторы настоящего изобретения подтвердили, что PD-L1 человека и мышиный PD-L1 связывается с мышиным PD-1 с аналогичной аффинностью, а ингибиторы PD-L1 по настоящему изобретению блокируют взаимодействие PD-L1 человека с мышиным PD-1 с аналогичной эффективностью (данные не показаны).

[0118] В данной модели соединение 2.002, вводимое перорально, зависимым от дозы образом подавляет рост опухоли (**ФИГ. 8А-С**). Восемь из десяти мышей,

обработанных 30 мг/кг (b.i.d.) соединения 2.002, достигали полного уничтожения опухолей (**ФИГ. 8А**). Окончательные массы опухолей соответствует измерениям размеров опухолей, и уничтоженные опухоли не были включены в график массы опухолей (**ФИГ. 8В**). Концентрации соединения в плазме крови также демонстрировали зависимость от дозы (**ФИГ. 8С**).

[0119] Каждое из соединения 2.001 и соединения 2.003, вводимых в дозе 30 мг/кг перорально (b.i.d.), также приводили к подавлению опухолей, аналогично антителу к PD-L1 (дурвалумабу) (сравните **ФИГ. 9А**, **ФИГ. 9В** и **ФИГ. 9С**). На **ФИГ. 9А** представлен график роста опухоли при введении мышам соединения 2.001, на **ФИГ. 9В** представлен график роста опухоли при введении мышам соединения 2.003 и на **ФИГ. 9С** представлен график роста опухоли при введении мышам антитела к PD-L1 (дурвалумаба). На верхней панели каждой фигуры показаны средние размеры опухолей от 10 мышей в каждой группе, а на нижних графиках показаны уровни прогрессирования опухолей у отдельных животных. 6 животных в группе, получавшей обработку антителом к PD-L1, 4 в группе, получавшей обработку соединением 2.001, и 4 в группе, получавшей обработку соединением 2.001, достигали полной регрессии.

[0120] В вышеупомянутой модели концентрацию в плазме крови соединения 2.001 и соединения 2.003 (каждое вводили в дозе 30 мг/кг, перорально, b.i.d.) измеряли у каждой мыши через 6 дней после введения дозы. Минимальная концентрация в плазме крови показана на графике на **ФИГ. 10**.

[0121] Для изучения степени занятости PD-L1 соединением 2.001 на опухолевых клетках авторы настоящего изобретения использовали другое выявляющее антитело к PD-L1 для окрашивания клеток, выделенных из этих опухолей. Это выявляющее антитело не связывается с PD-L1 после связывания соединения 2.001 или обработки антителом к PD-L1 (дурвалумабом). Клетки из опухолей, обработанных соединением 2.001, полностью лишены окрашивания PD-L1 этим выявляющим антителом, что демонстрирует почти полную занятость PD-L1 соединением 2.001 (**ФИГ. 11**).

[0122] Каждое условие обработки в вышеупомянутой мышинной модели анализировали на наличие инфильтрирующих опухоль иммунных клеток. Число как CD8⁺, так и CD4⁺ Т-клеток за счет обработки соединением 2.001 повышается аналогично опухолям, обработанным антителом к PD-L1 (**ФИГ. 12**).

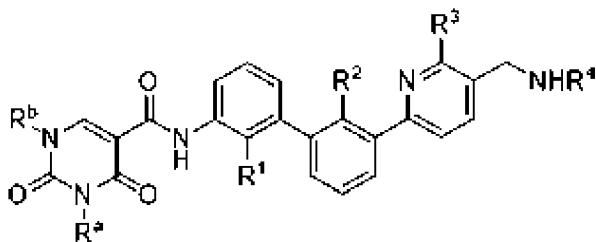
[0123] В данном документе описаны конкретные варианты осуществления настоящего изобретения, включая наилучший способ, известный авторам настоящего изобретения, для осуществления настоящего изобретения. После прочтения приведенного выше описания варианты раскрытых вариантов осуществления могут стать очевидными для специалистов, работающих в данной области, и предполагается, что эти специалисты смогут использовать такие варианты по мере необходимости. Соответственно, предполагается, что настоящее изобретение будет осуществляться иначе, чем конкретно описано в данном документе, и что настоящее изобретение включает все модификации и эквиваленты заявляемого объекта, указанные в прилагаемой к данному документу

формуле изобретения, как это допускается действующим законодательством. Кроме того, настоящим изобретением охватывается любая комбинация вышеописанных элементов во всех возможных их вариациях, если иное не указано в данном документе или это явным образом не противоречит контексту.

[0124] Все публикации, патентные заявки, номера доступа и другие ссылки, приведенные в настоящем изобретении, включены в данный документ посредством ссылки, как если бы каждая отдельная публикация или патентная заявка была специально и индивидуально указана для включения посредством ссылки

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения рака, выбранного из группы, состоящей из рака толстой кишки, рака почки, колоректального рака, рака желудка, рака мочевого пузыря, меланомы, немелкоклеточного рака легкого, карциномы из клеток Меркеля, рака печени, рака молочной железы и рака головы или шеи, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I),



(I),

или его фармацевтически приемлемой соли, где

каждый из R^1 и R^2 независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl, CH_3 и CF_3 ;

R^3 выбран из группы, состоящей из F, Cl, CH_3 , CF_3 , $-O-CH_3$ и $-O-CF_3$;

R^4 выбран из группы, состоящей из $-Y$ и $-X^1-Y$, где каждый X^1 представляет собой C_{1-4} алкилен, и Y выбран из группы, состоящей из C_{3-6} циклоалкила, C_{4-6} гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 вершин кольца, представляющих собой гетероатомы, независимо выбранные из группы, состоящей из N, O и S, и 5-6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 вершин кольца, представляющих собой гетероатомы, независимо выбранные из группы, состоящей из N, O и S, каждый из которых является незамещенным или замещенным одним - двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо, OH, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} гидроксиалкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси и C_{1-4} гидроксиалкокси; и

R^a и R^b независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_{1-3} алкила и C_{1-4} галогеналкила.

2. Способ по п. 1, где эффективное количество соединения формулы (I) вводят перорально.

3. Способ по п. 1 или п. 2, где R^1 выбран из группы, состоящей из Cl и CH_3 .

4. Способ по п. 1 или п. 2, где R^1 представляет собой Cl.

5. Способ по п. 1 или п. 2, где R^1 представляет собой CH_3 .

6. Способ по любому из пп. 1-5, где R^2 выбран из группы, состоящей из Cl и CH_3 .

7. Способ по любому из пп. 1-5, где R^2 представляет собой Cl.

8. Способ по любому из пп. 1-5, где R^2 представляет собой CH_3 .

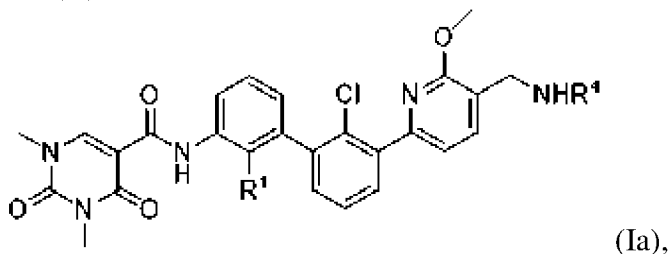
9. Способ по любому из пп. 1-8, где R^3 выбран из группы, состоящей из $-O-CH_3$ и $-O-CF_3$.

10. Способ по любому из пп. 1-8, где R^3 представляет собой $-O-CH_3$.

11. Способ по любому из пп. 1-8, где R^3 представляет собой $-O-CF_3$.

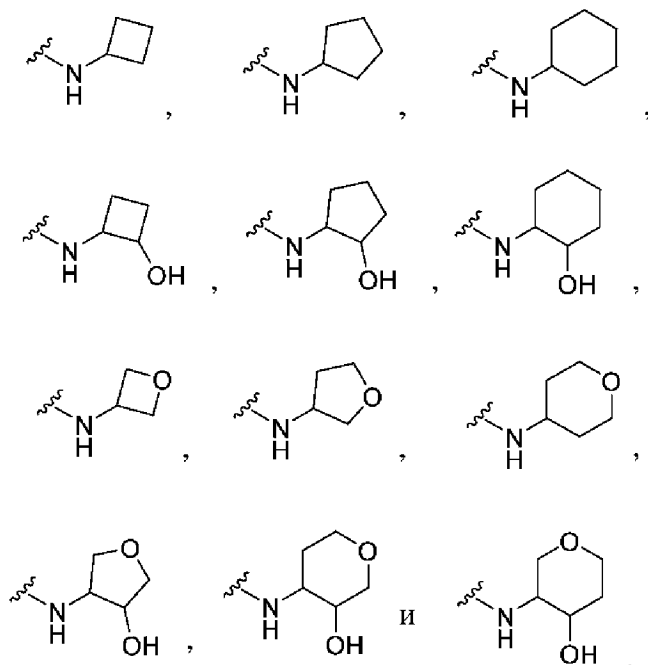
12. Способ по любому из пп. 1-11, где R^a выбран из группы, состоящей из H, CH_3 и CF_3 .

13. Способ по любому из пп. 1-11, где R^a представляет собой CH_3 .
14. Способ по любому из пп. 1-13, где R^b выбран из группы, состоящей из H, CH_3 и CF_3 .
15. Способ по любому из пп. 1-13, где R^b представляет собой CH_3 .
16. Способ по любому из пп. 1-5, где соединение формулы I характеризуется формулой (Ia),

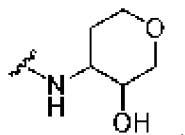


или представлено его фармацевтически приемлемой солью.

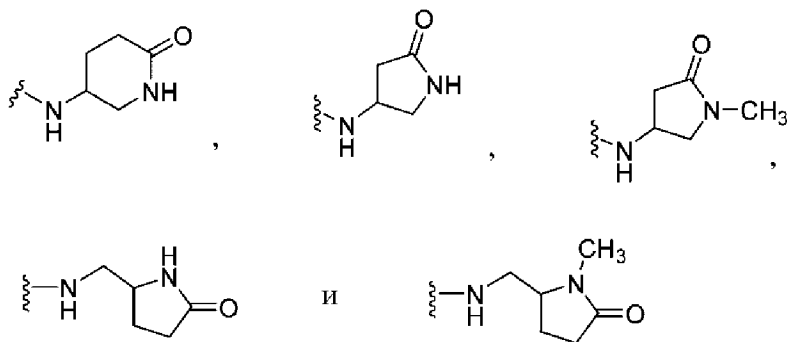
17. Способ по любому из пп. 1-16, где $-NH(R^4)$ выбран из группы, состоящей из



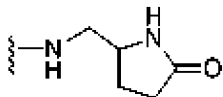
18. Способ по любому из пп. 1-16, где $-NH(R^4)$ выбран из группы, состоящей из



19. Способ по любому из пп. 1-16, где $-NHR^4$ выбран из группы, состоящей из



20. Способ по любому из пп. 1-16, где -NHR₄ представляет собой



21. Способ по любому из пп. 1-20, где соединение формулы (I) представляет собой оптически чистый или обогащенный изомер.

22. Способ по п. 1, где соединение формулы (I) выбрано из соединений в таблице 1.

23. Способ по любому из пп. 1-22, где эффективное количество формулы (I) обеспечивает поддержание минимальной концентрации в плазме крови от приблизительно 2 нг/мл до приблизительно 1000 нг/мл.

24. Способ по любому из пп. 1-22, где эффективное количество формулы (I) обеспечивает поддержание минимальной концентрации в плазме крови от приблизительно 5 нг/мл до приблизительно 500 нг/мл.

25. Способ по любому из пп. 1-22, где эффективное количество формулы (I) обеспечивает поддержание минимальной концентрации в плазме крови от приблизительно 20 нг/мл до приблизительно 300 нг/мл.

26. Способ по любому из пп. 1-22, где эффективное количество формулы (I) обеспечивает поддержание минимальной концентрации в плазме крови от приблизительно 30 нг/мл до приблизительно 200 нг/мл.

27. Способ по любому из пп. 1-26, где заболевание или нарушение представляет собой рак толстой кишки.

28. Способ по любому из пп. 1-26, где заболевание или нарушение представляет собой колоректальный рак.

29. Способ по любому из пп. 1-26, где заболевание или нарушение представляет собой рак молочной железы.

30. Способ по любому из пп. 1-26, где заболевание или нарушение представляет собой рак печени.

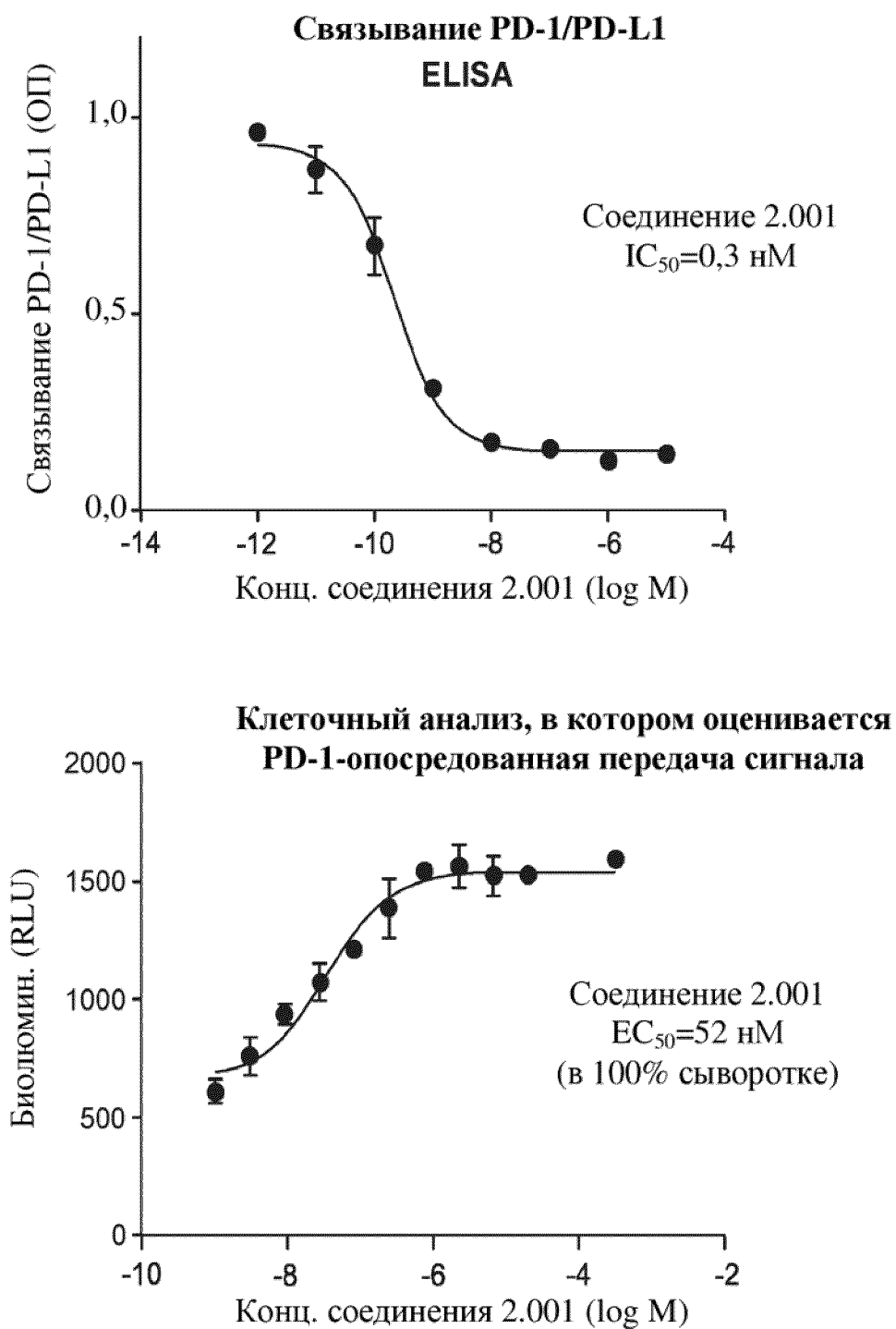
31. Способ по любому из пп. 1-26, где заболевание или нарушение представляет собой меланому.

32. Способ по любому из пп. 1-31, дополнительно включающий введение субъекту эффективного количества одного или нескольких дополнительных терапевтических средств.

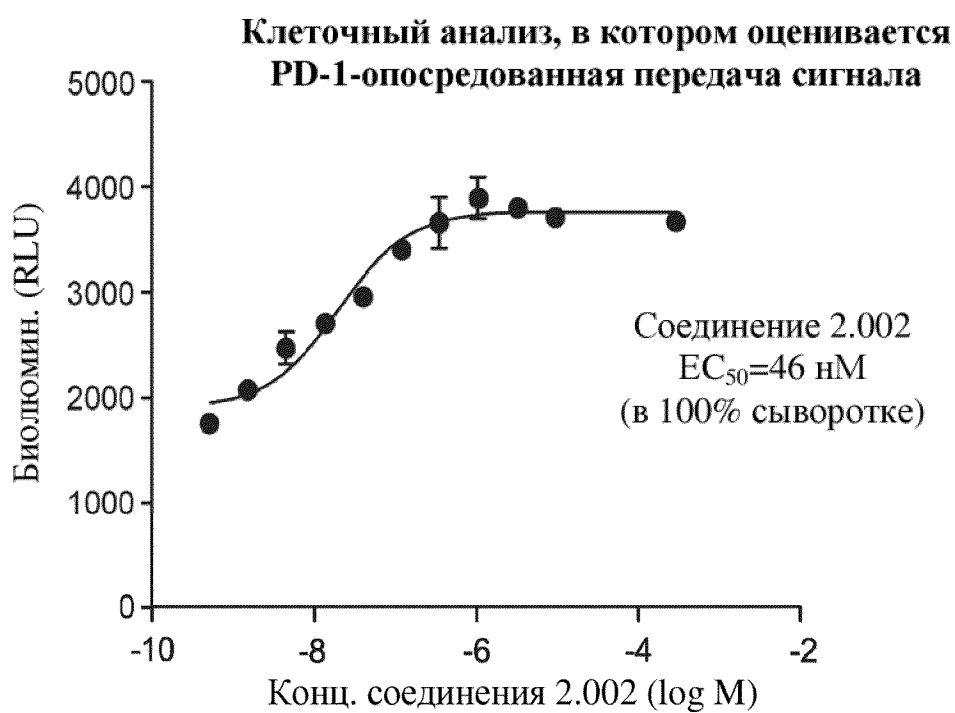
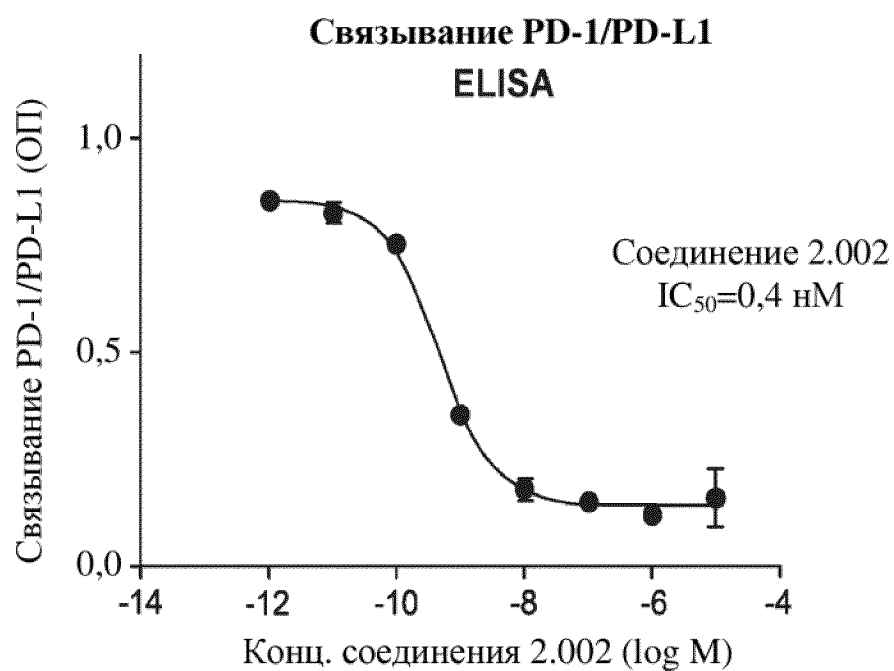
33. Способ по п. 32, где одно или несколько дополнительных терапевтических средств выбраны из группы, состоящей из цитотоксического средства, средства, модулирующего экспрессию генов, химиотерапевтического средства, противоракового средства, антиангиогенного средства, иммунотерапевтического средства, антигормонального средства, радиотерапии, радиотерапевтического средства, антинеопластического средства и антипролиферативного средства.

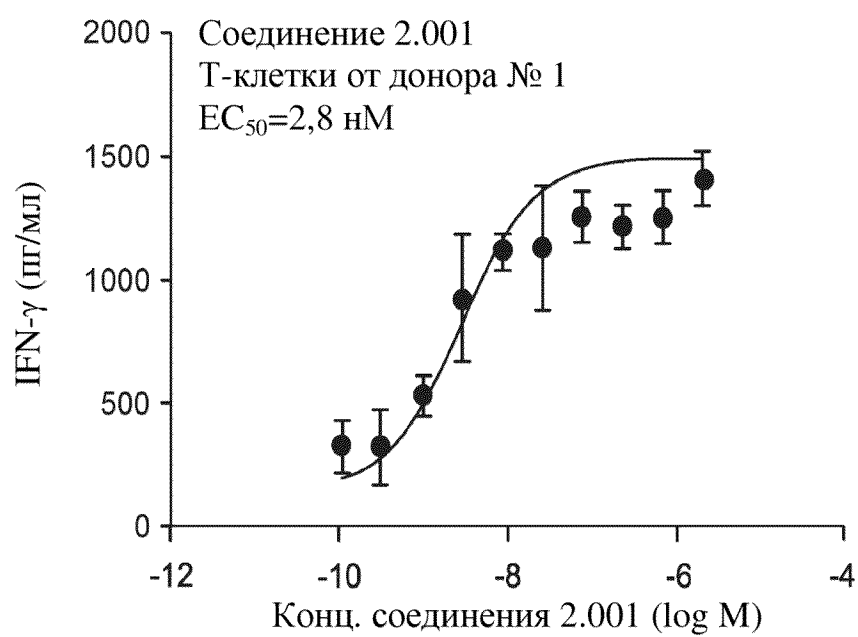
По доверенности

1/20

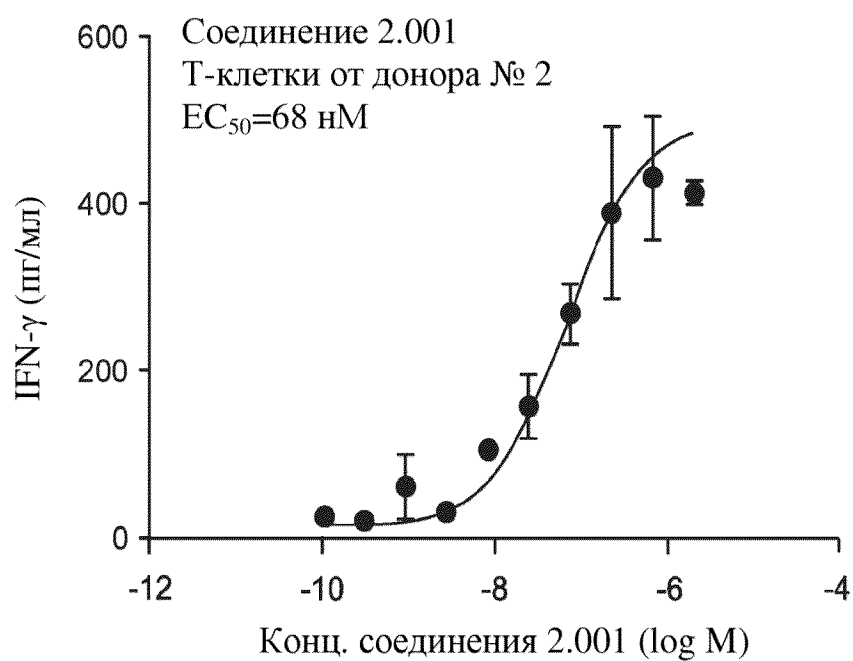


ФИГ. 1А

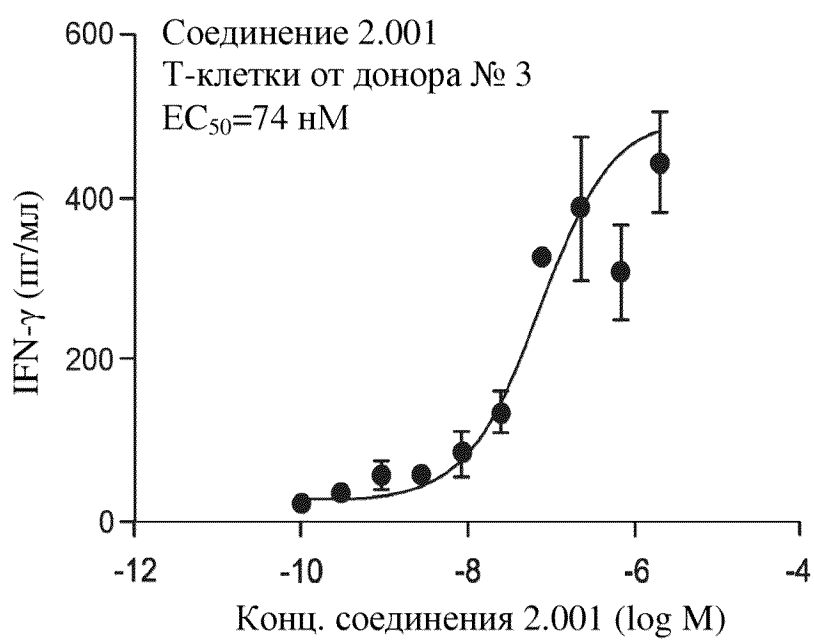
**ФИГ. 1В**



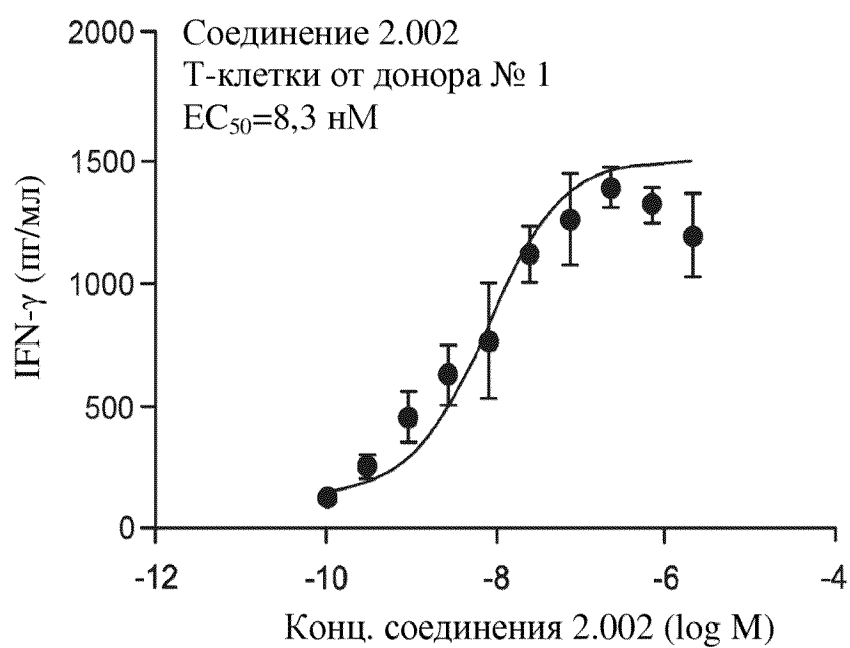
ФИГ. 2А



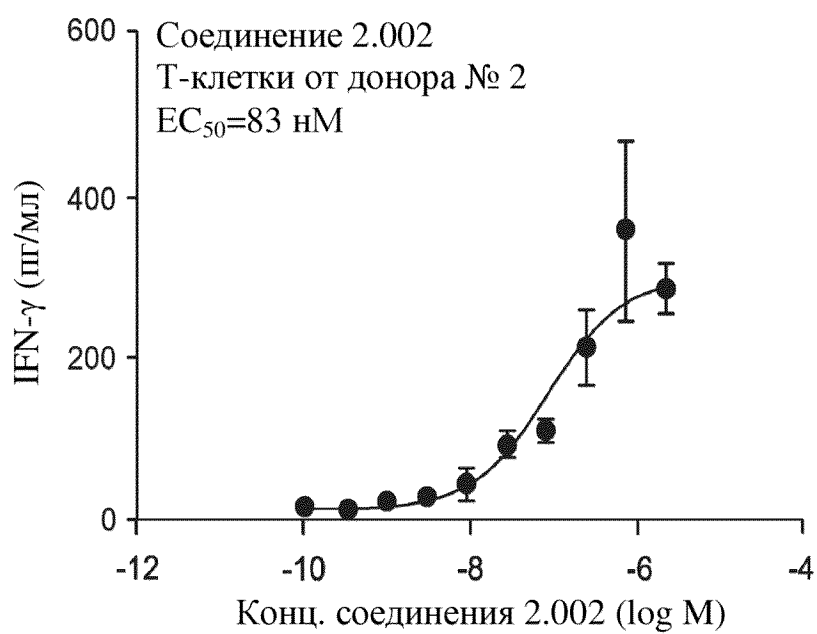
ФИГ. 2В



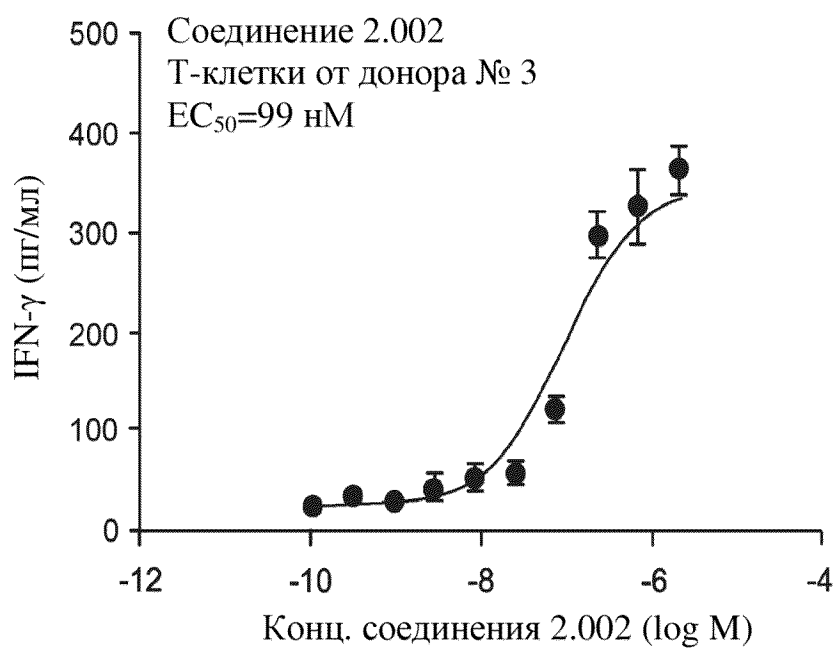
ФИГ. 2С



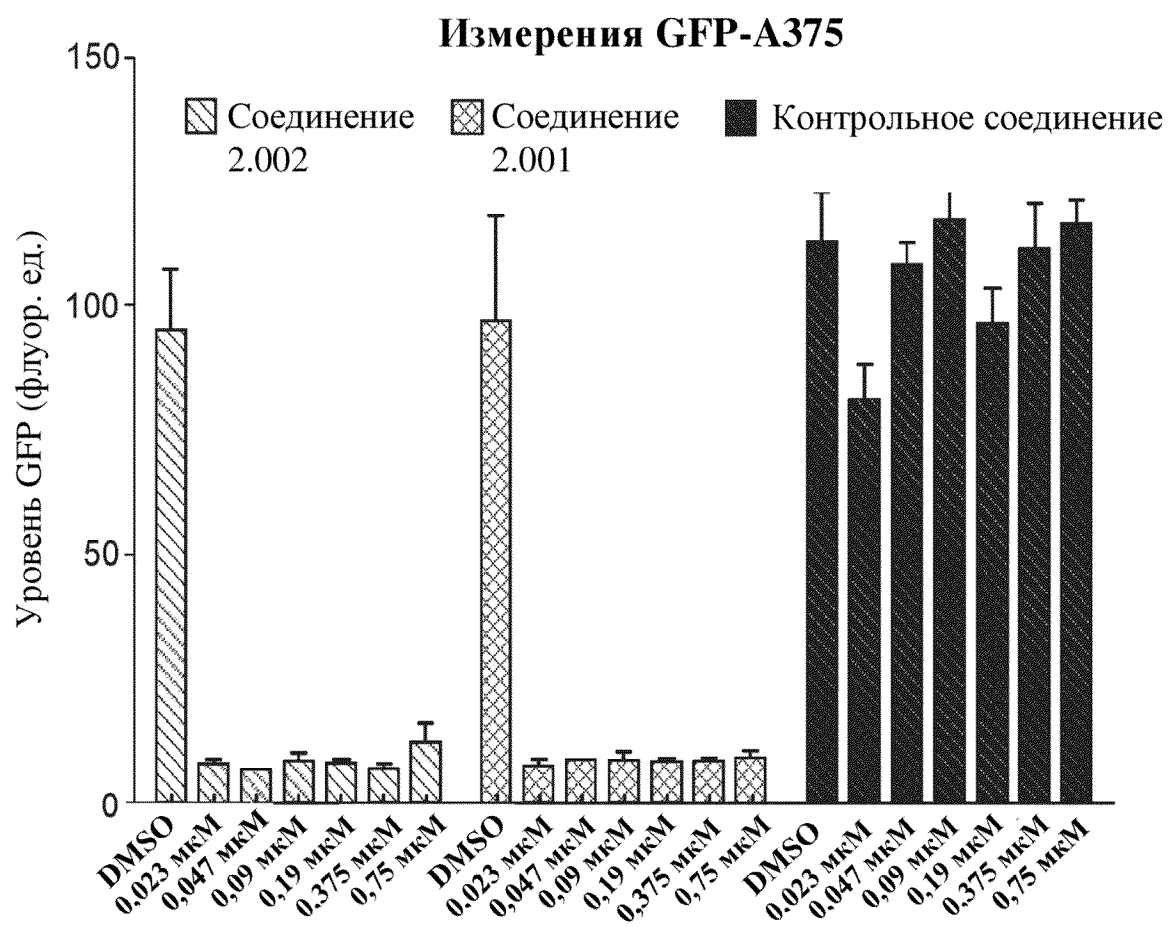
ФИГ. 3А



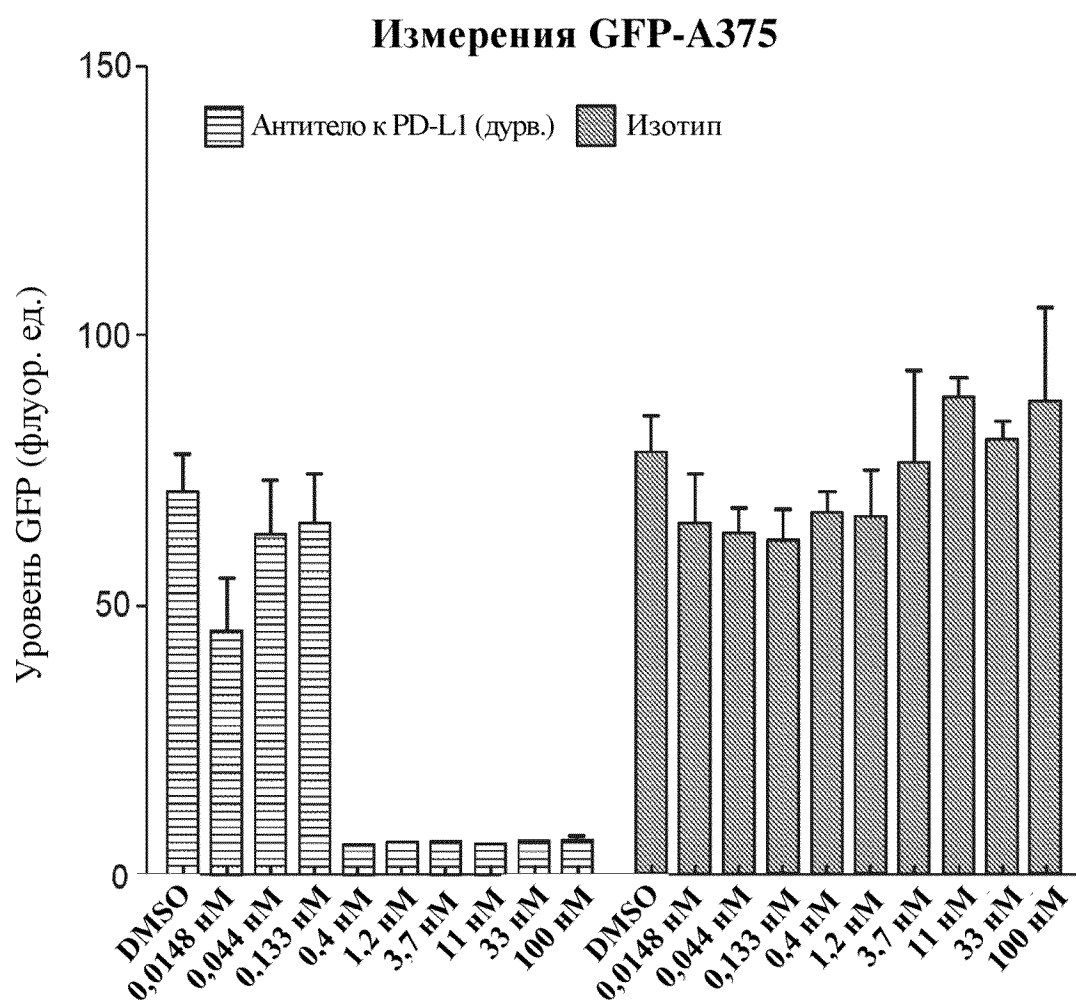
ФИГ. 3В



ФИГ. 3С

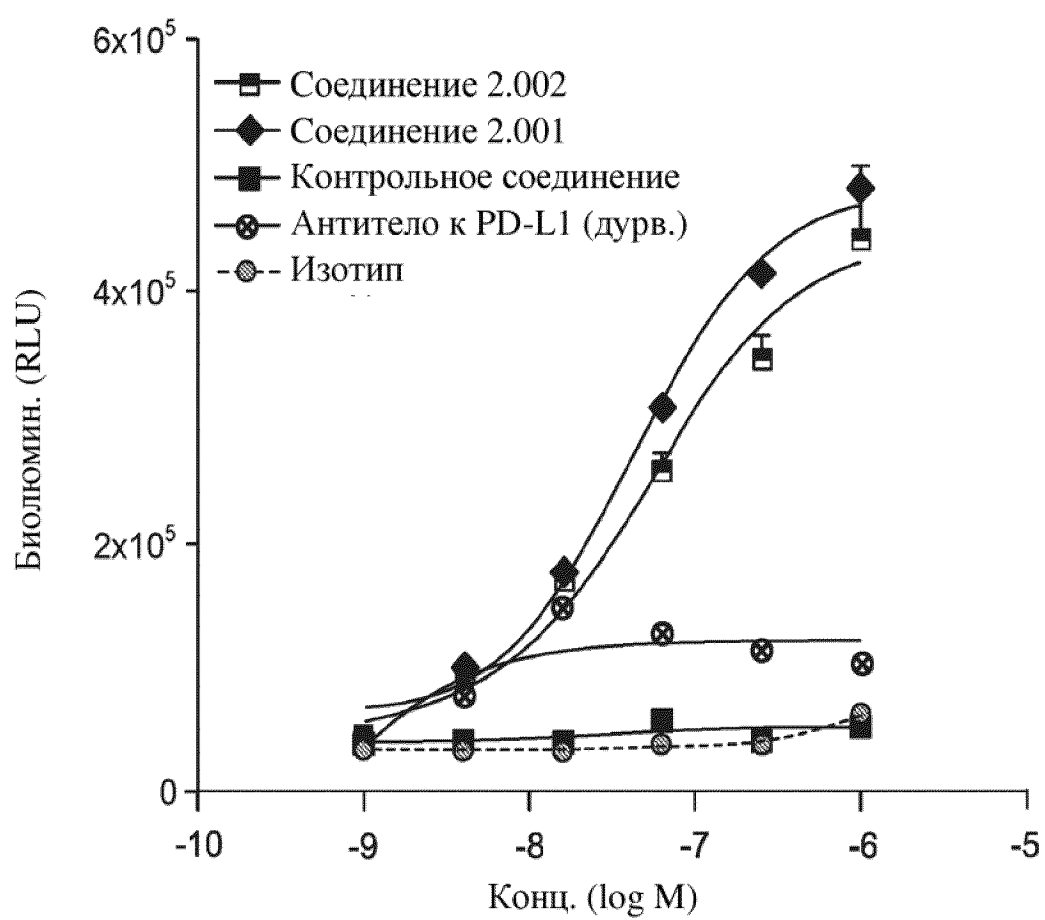


ФИГ. 4А

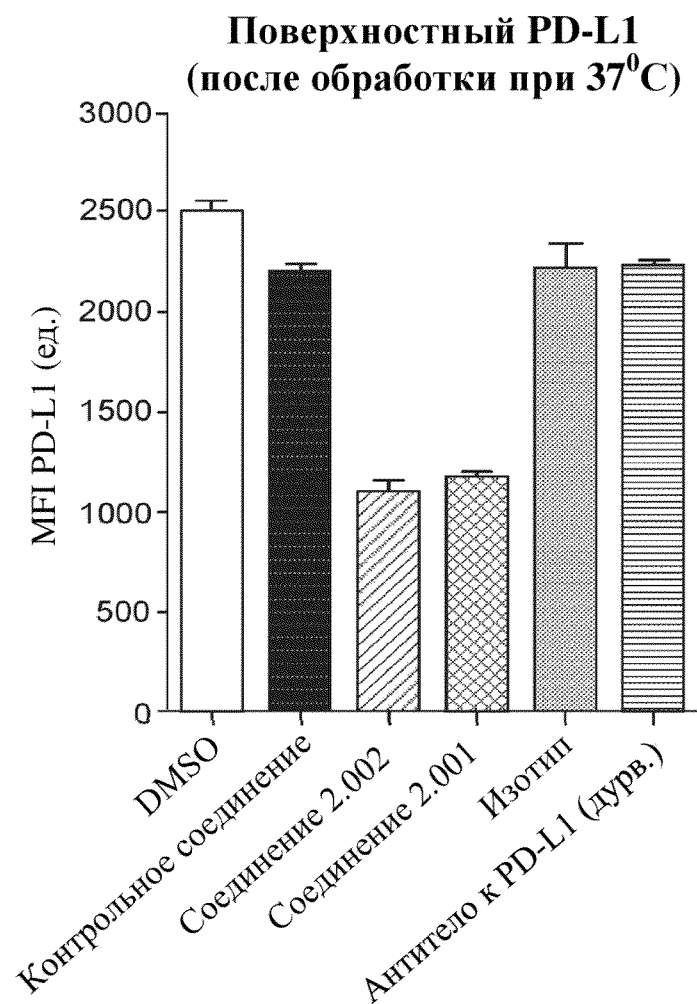
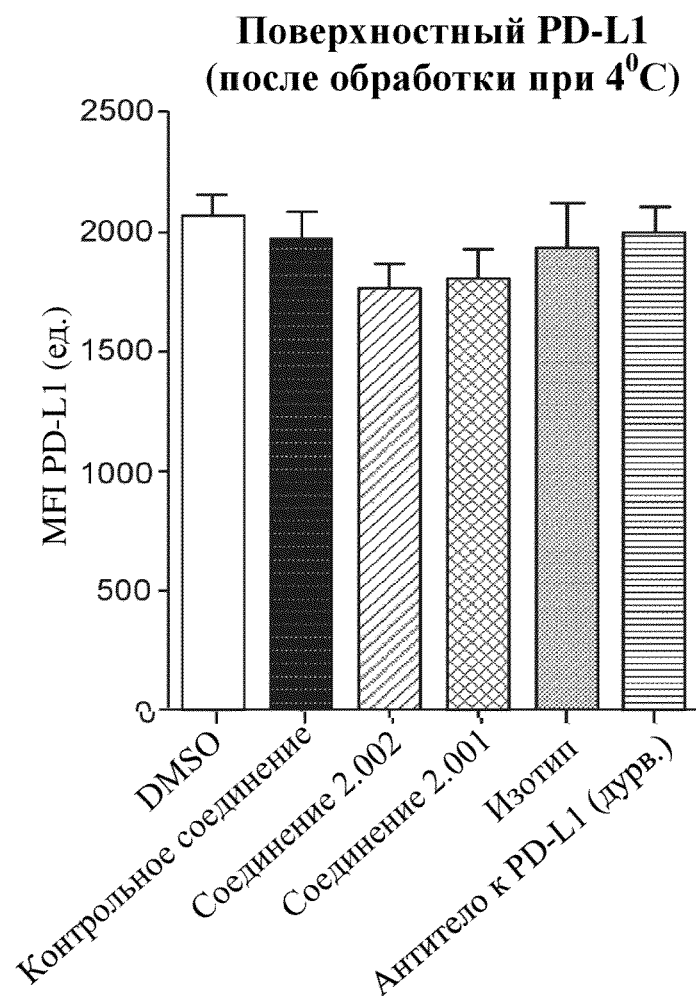


ФИГ. 4В

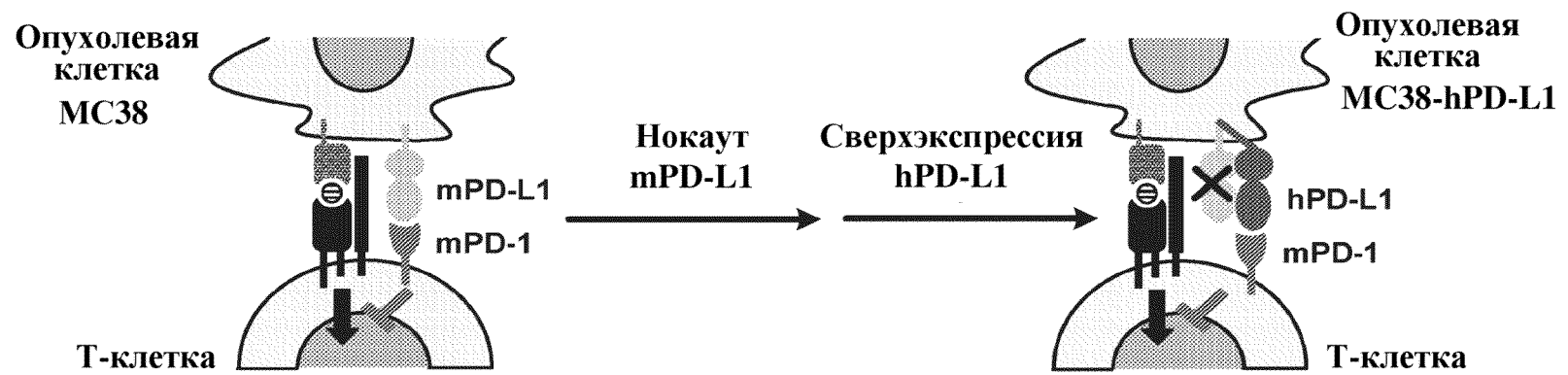
Димеризация PD-L1



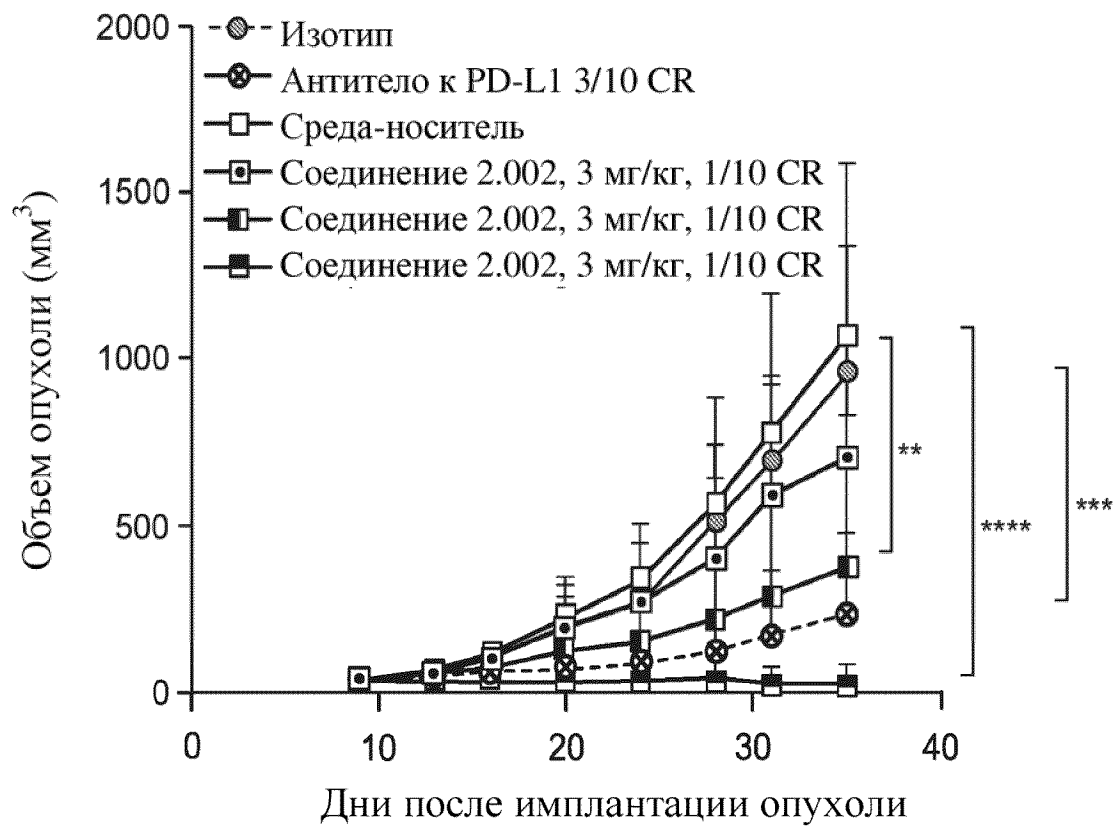
ФИГ. 5



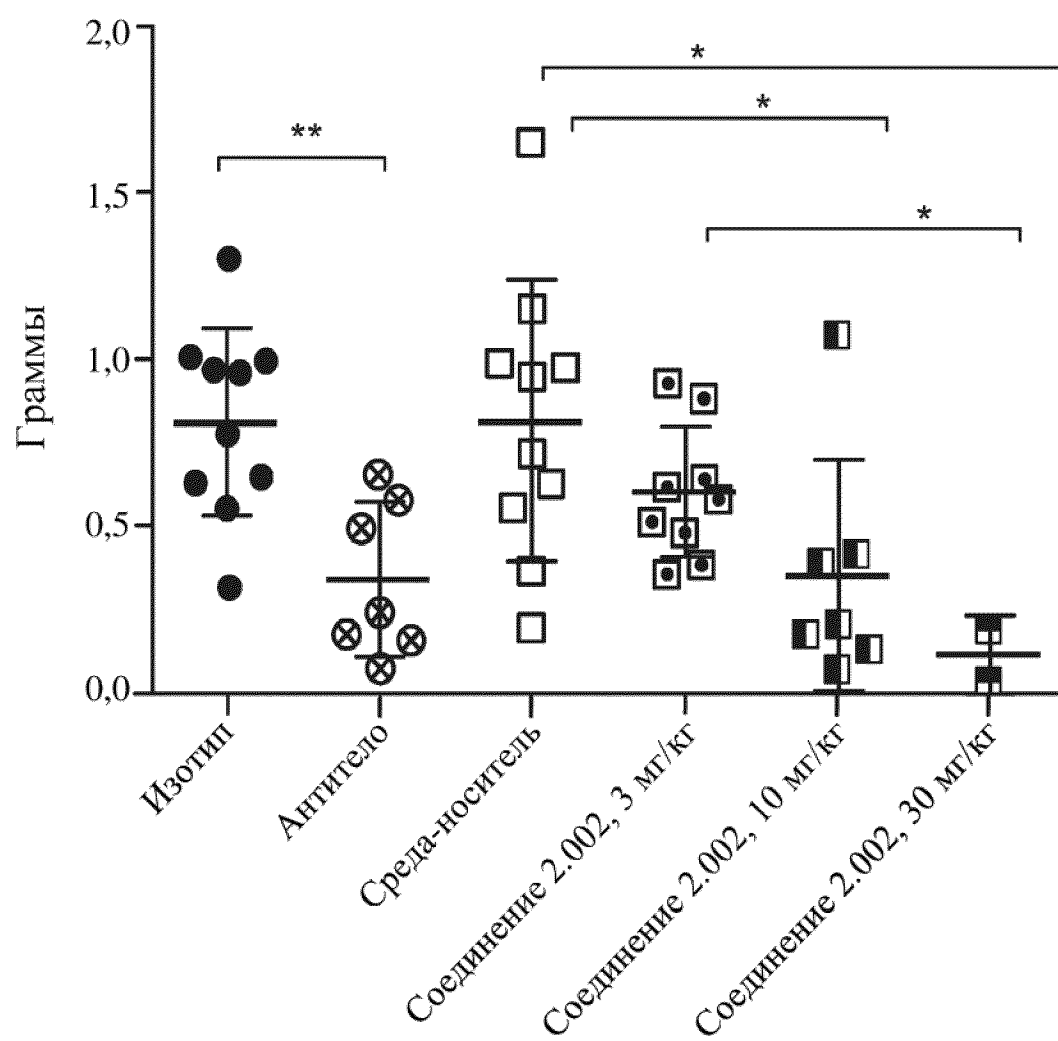
ФИГ. 6



ФИГ. 7

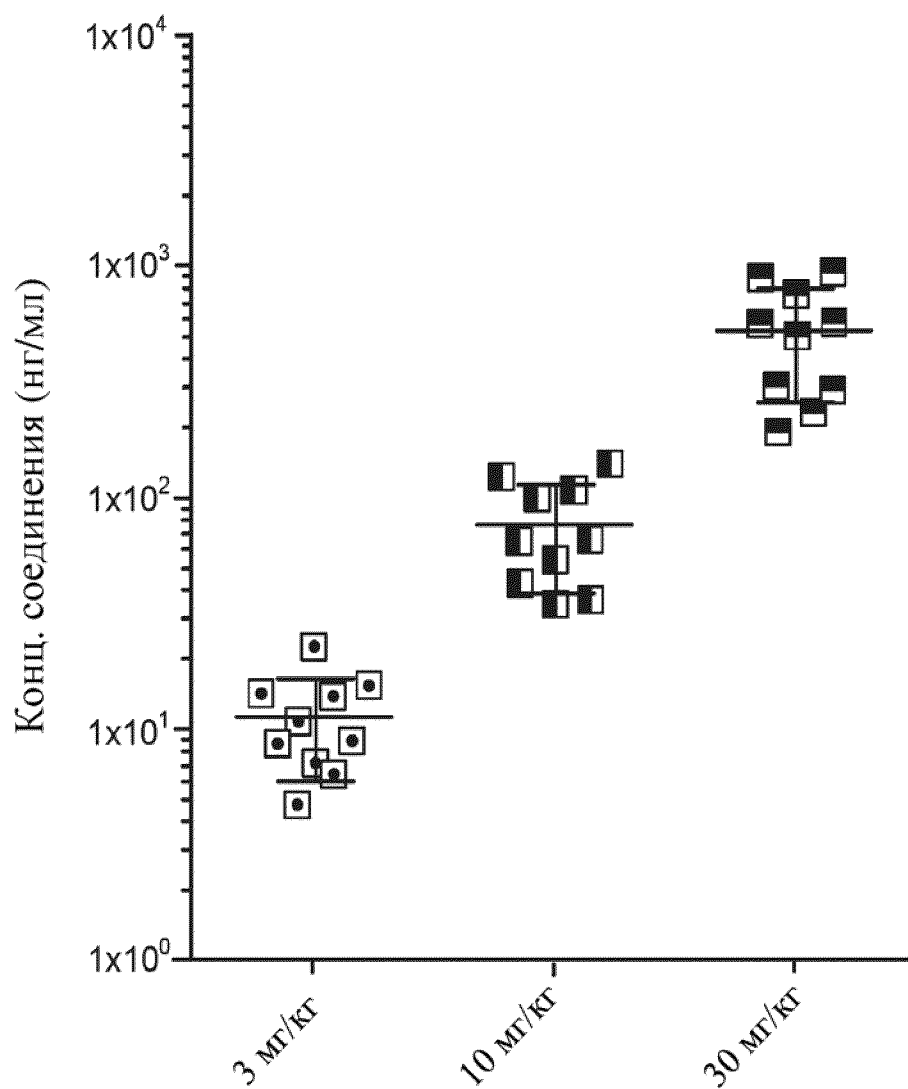


ФИГ. 8А



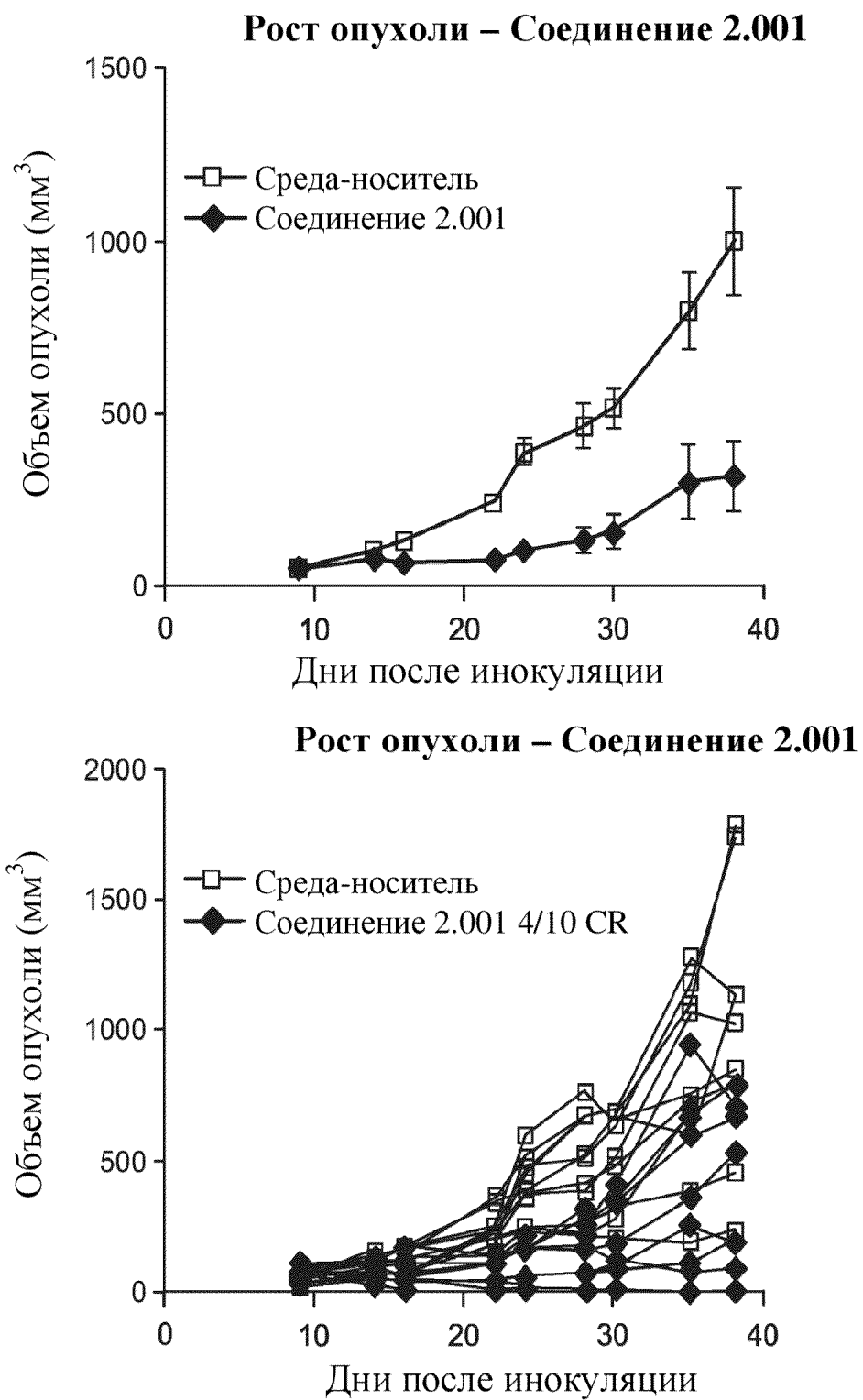
ФИГ. 8В

**Конц. соединения в плазме крови
(минимальная концентрация, день 3)**

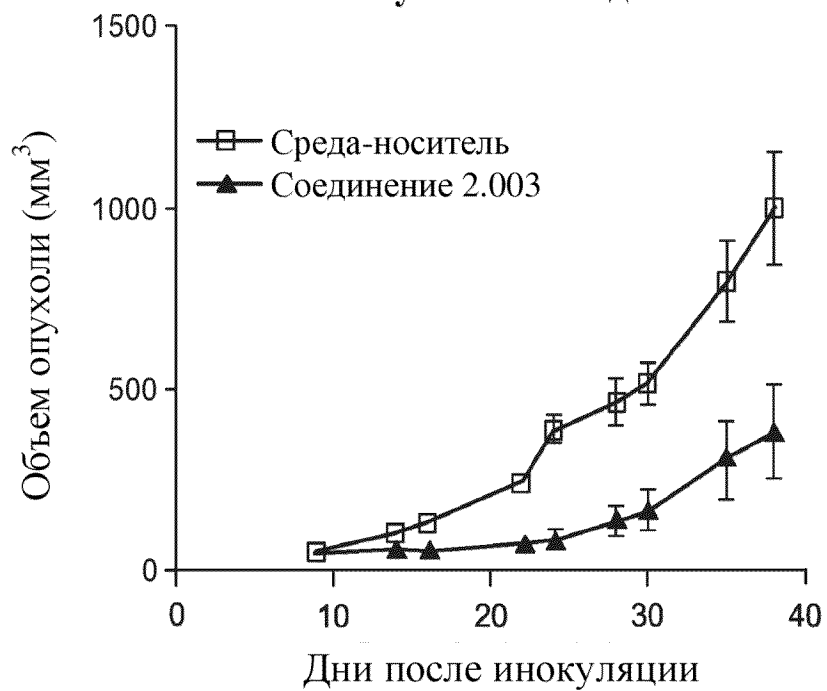
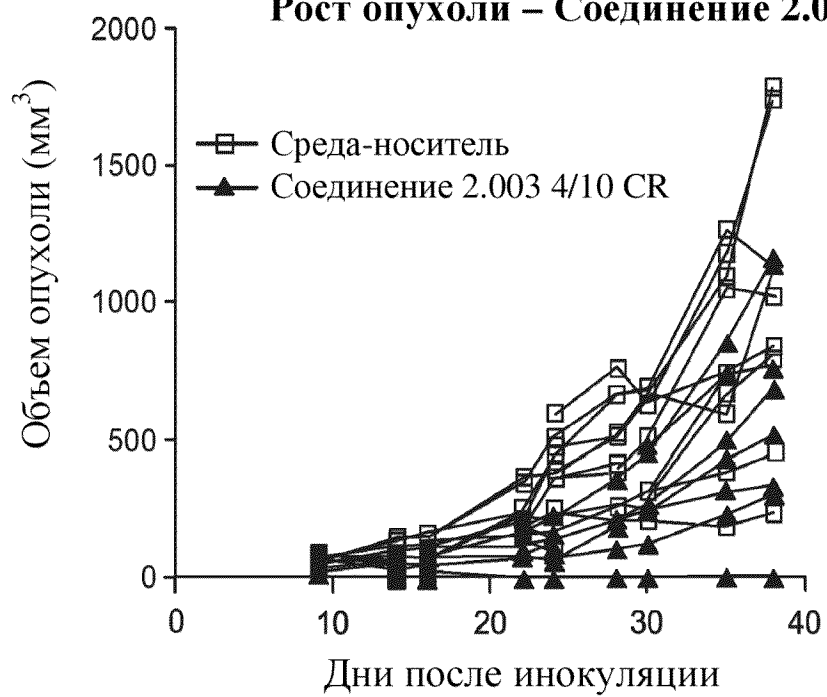


Соединение 2.002

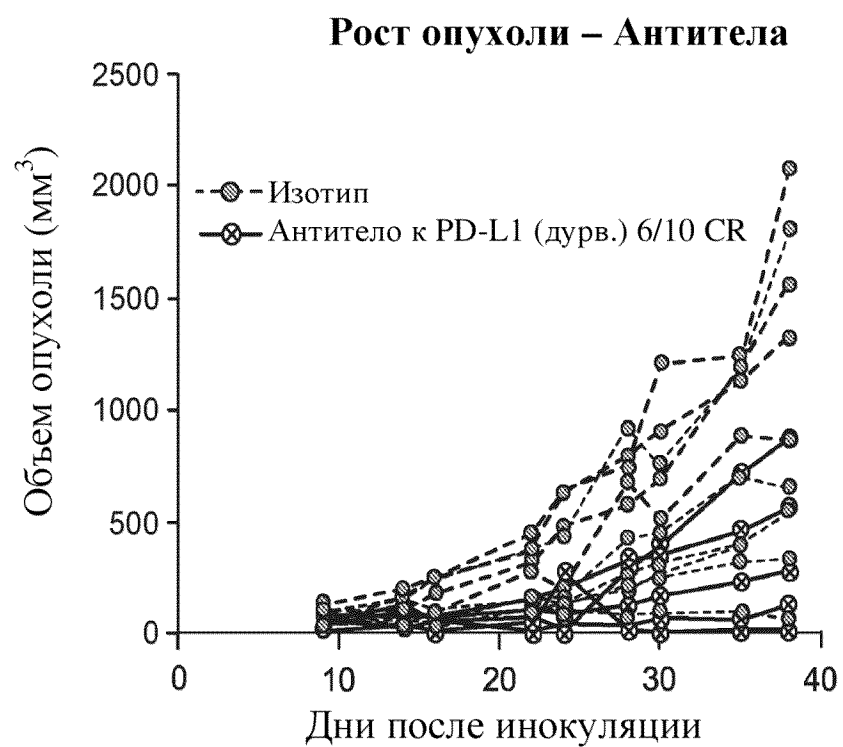
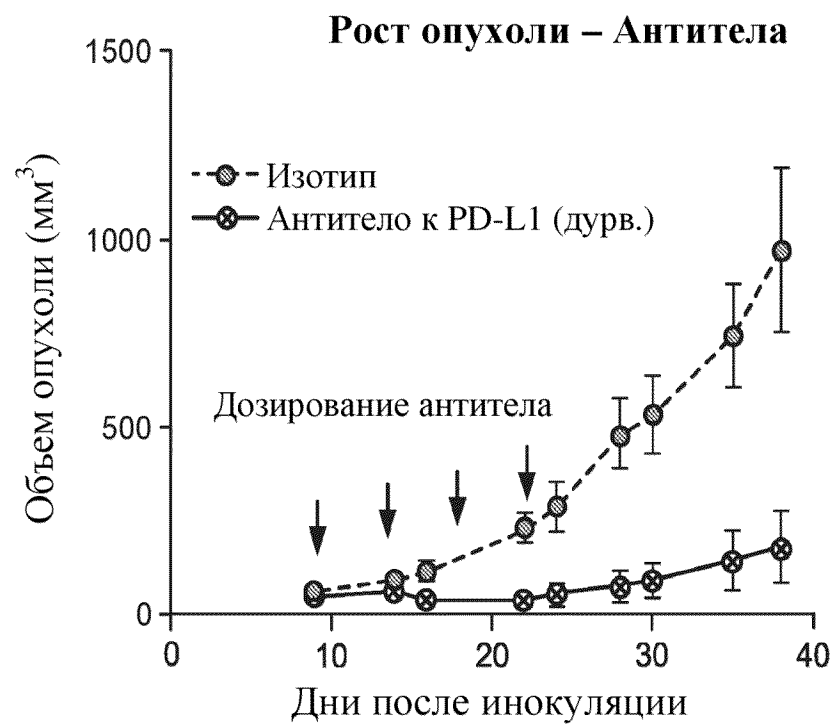
ФИГ. 8С



ФИГ. 9А

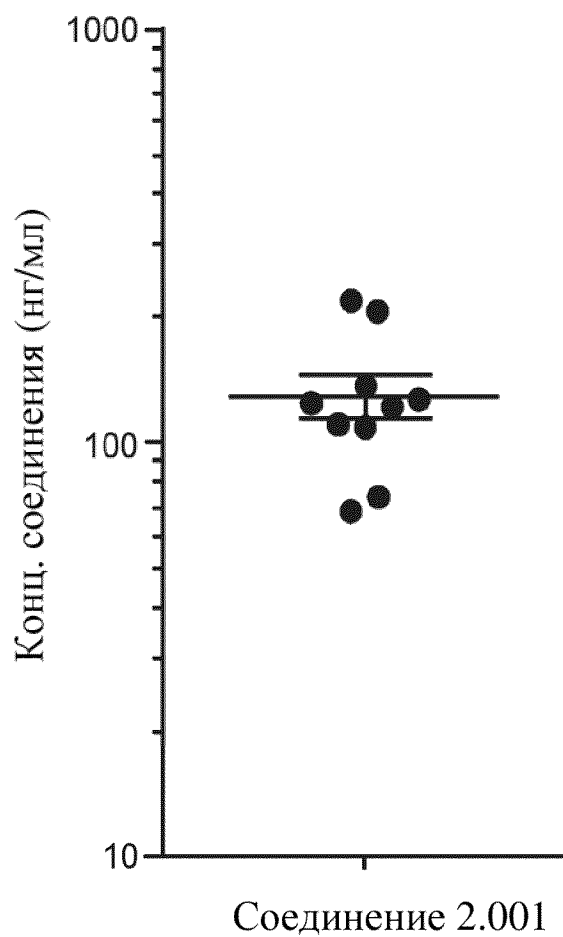
Рост опухоли – Соединение 2.003**Рост опухоли – Соединение 2.003**

ФИГ. 9В



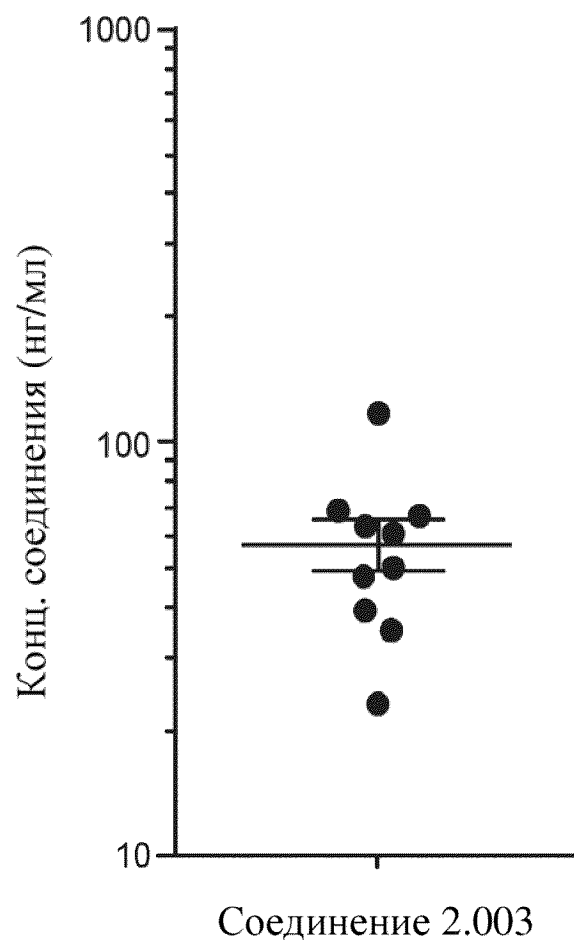
ФИГ. 9С

**Конц. соединения в плазме крови
(минимальная концентрация, день 6)**



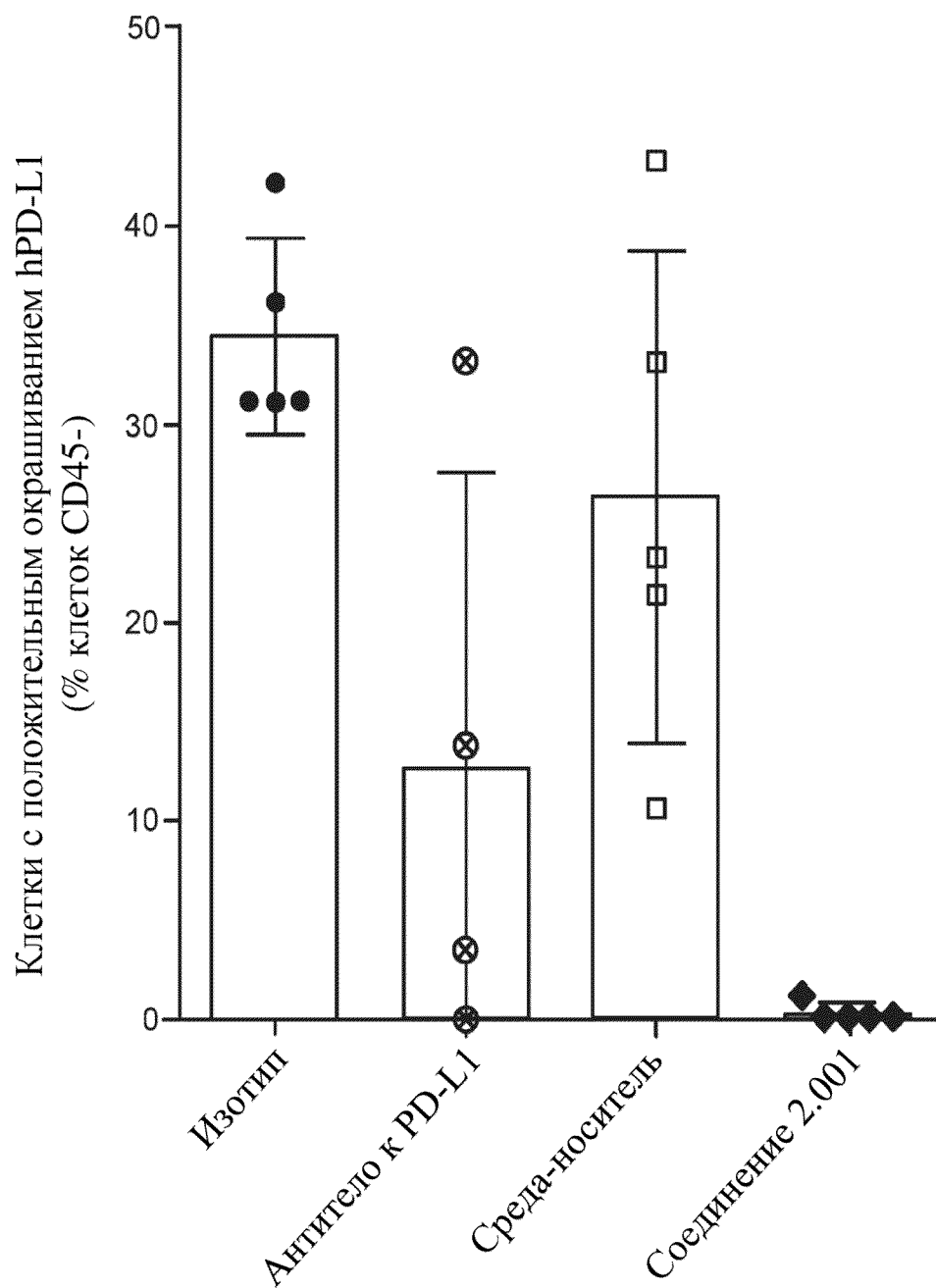
ФИГ. 10А

**Конц. соединения в плазме крови
(минимальная концентрация, день 6)**

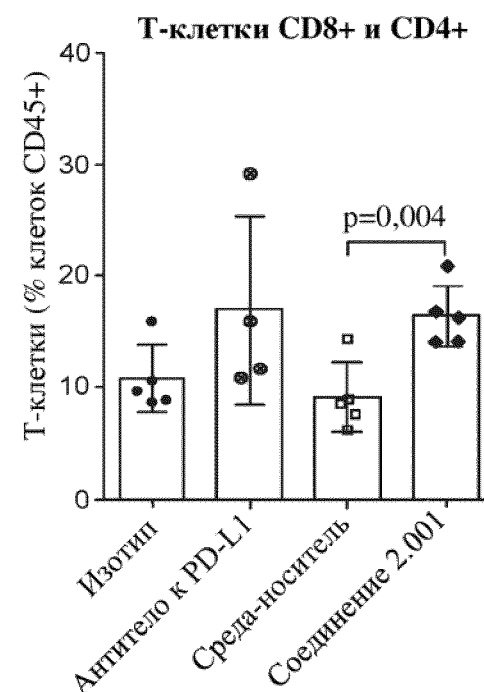
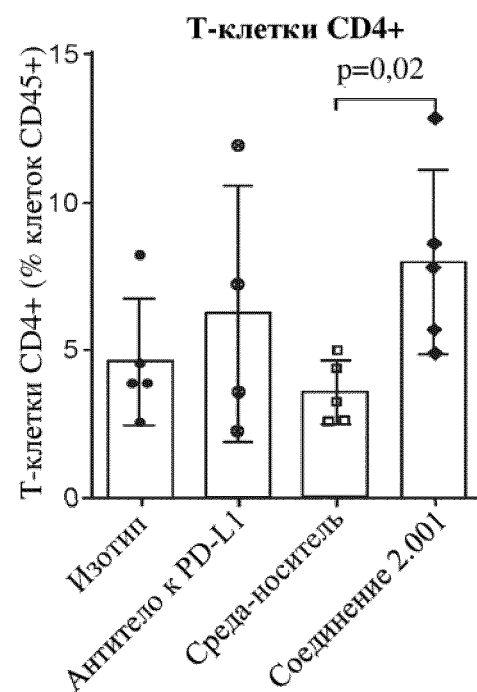
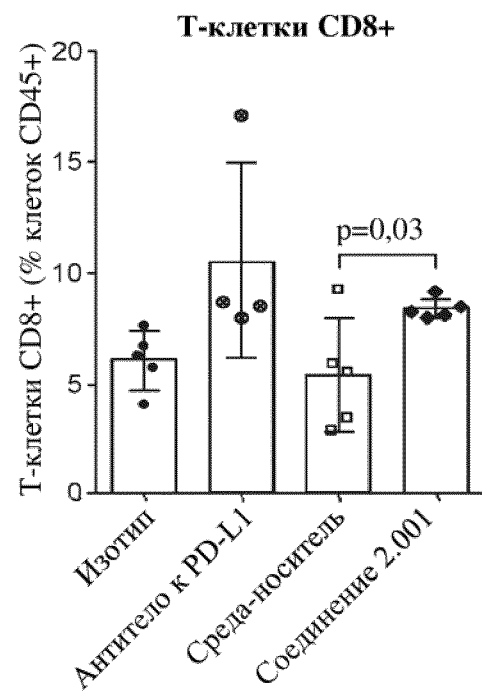


ФИГ. 10В

Окрашивание hPD-L1



ФИГ. 11



ФИГ. 12