

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 035417

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.06.10

(21) Номер заявки
201891211

(22) Дата подачи заявки
2016.11.17

(51) Int. Cl. *A61K 31/407* (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ CXCR2

(31) 62/257,529

(32) 2015.11.19

(33) US

(43) 2018.12.28

(86) PCT/US2016/062427

(87) WO 2017/087610 2017.05.26

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
КЕМОСЕНТРИКС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Чэнь Си, Драголи Дин Р., Фан
Джунфа, Калисиак Ярослав,
Лелети Манмохан Редди, Малатонг
Виенгкхам, МакМэхон Джеффри,
Танака Хироко, Ян Цзюй, Юй Чао,
Чжан Пэнли, Мали Венкат (US)

(74) Представитель:
Фелицына С.Б. (RU)

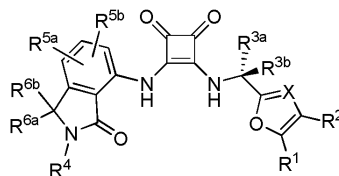
(56) Dwyer et al. "Discovery of 2-Hydroxy-N,N-dimethyl-3-{2-[[[(R)-1-(5-methylfuran-2-yl)propyl]amino]-3,4-dioxocyclobut-1-enylamino]benzamide (SCH 527123): A Potent, Orally Bioavailable CXCR2/CXCR1 Receptor Antagonist", Journal of Medicinal Chemistry, 7 December 2006 (07.12.2006), Vol. 49, page 7603-7606; page 7603, page 7604
US-A1-2014309208

Nieuwenhuis et al. "Structure of the YD Tyrosine Radical in Photosystem II. Determination of the Orientation of the Phenoxy Ring by Enantioselective Deuteration of the Methylene Group", Journal of the American Chemical Society, 16 January 1998 (16.01.1998), Vol. 120, page 829-830; Title

WO-A1-2006021544

Barbosa et al. "Therapeutic approaches for tumor necrosis factor inhibition", Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, July/September 2011, Vol. 47, page 427-446; page 433
US-A1-20040106794

(57) Описаны соединения в качестве ингибиторов CXCR2, имеющие структуру



B1

035417

035417 B1

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к соединениям формулы (I), пригодным в качестве ингибиторов CXCR2. Соответственно, соединения могут применяться для лечения заболеваний, которые зависят, по меньшей мере частично, от активности CXCR2. Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим одно или больше из указанных соединений.

Предшествующий уровень техники

Хемокины представляют собой хемотактические цитокины, высвобождаемые широким рядом клеток для привлечения клеток, таких как лейкоциты (включая макрофаги, Т-клетки, эозинофилы, базофилы, нейтрофилы и супрессорные клетки миелоидного происхождения) и клетки эндотелия, к сайтам воспаления и роста опухоли. Есть два основных класса хемокинов, СХС-хемокины и СС-хемокины. Принадлежность к классу зависит от того, являются ли первые два остатка цистеина соседними (СС-хемокины) или они разделены одной аминокислотой (СХС-хемокины). В настоящий момент известно по меньшей мере 17 СХС-хемокинов, которые включают (но не ограничиваются только ими) CXCL1 (GRO α), CXCL2 (GRO β), CXCL3 (GRO γ), CXCL4 (PF4), CXCL5 (ENA-78), CXCL6 (GCP-2), CXCL7 (NAP-2), CXCL8 (IL-8, NAP-1), CXCL9 (MIG) и CXCL10 (IP-10). Известно по меньшей мере 28 СС-хемокинов, которые включают (но не ограничиваются только ими) CCL2 (MCP-1), CCL3 (MIP-1 α), CCL4 (MIP-1 β), CCL5 (RANTES), CCL7 (MCP-3), CCL8 (MCP-2), CCL-11 (эотаксин-1) и CCL20 (MIP-3 α). Известно, что отдельные представители семейств хемокинов связываются по меньшей мере с одним хемокиновым рецептором, при этом СХС-хемокины обычно связываются с представителями CXCR класса рецепторов, а СС-хемокины обычно связываются с представителями CCR класса рецепторов. Например, CXCL8/IL-8 связывается с рецепторами CXCR1 и CXCR2.

Поскольку СХС-хемокины часто способствуют накоплению и активации нейтрофилов, эти хемокины участвуют в широком ряде острых и хронических воспалительных заболеваний, таких как псориаз, ревматоидный артрит, вызванный облучением фиброз легких, аутоиммунные буллезные дерматозы (AIBD), хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) и вызванное озоном воспаление дыхательных путей (см. Baggiolini et al., FEBS Lett. 307:97 (1992); Miller et al., Crit. Rev. Immunol. 12:17 (1992); Oppenheim et al., Annu. Rev. Immunol. 9: 617 (1991); Seitz et al., J. Clin. Invest. 87: 463 (1991); Miller et al., Ann. Rev. Respir. Dis. 146:427 (1992); and Donnely et al., Lancet 341: 643 (1993), Fox & Haston, Radiation Oncology, 85:215 (2013), Hirose et al., J. Genet. Syndr. Genet. Ther. S3:005 (2013), Miller et al., Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet. 39:173 (2014), Lazaar et al., Br. J. Clin. Pharmacol. 72:282 (2011)).

Подтип СХС хемокинов, а именно те, которые содержат ELR мотив (ELR-СХС), участвуют в индуцировании ангиогенеза опухоли (рост новых кровеносных сосудов). Они включают CXCR2-лигандные хемокины CXCL-1, CXCL2, CXCL3 и CXCL5 (Strieter et al. JBC 270: 27348-27357 (1995)). Некоторые CXCR2-лигандные ELR-СХС хемокины приводят к ухудшениям при ишемическом инсульте (Connell et al., Neurosci. Lett., 15:30111 (2015)). Все эти хемокины, как считается, осуществляют свою активность посредством связывания с CXCR2. Так, их ангиогенная активность обуславливается их связыванием и активацией CXCR2, экспрессируемым на поверхности клеток эндотелия сосудов в окружающих сосудах.

Известно, что многие типы опухолей вырабатывают ELR-СХС хемокины, и выработка этих хемокинов коррелирует с более агрессивным фенотипом (Inoue et al. Clin Cancer Res 6:2104-2119 (2000)) и плохим прогнозом (Yoneda et al. J. Nat. Cancer. Inst. 90:447-454 (1998)). Поскольку ELR-СХС хемокины являются сильными хемотактическими факторами для хемотаксиса клеток ЭС, они, вероятно, индуцируют хемотаксис клеток эндотелия в направлении места их выработки в опухоли. Это может быть критически важной стадией в индуцировании ангиогенеза опухоли. Ингибиторы CXCR2 подавляют ангиогенную активность ELR-СХС хемокинов и поэтому блокируют рост опухоли. Такая противоопухолевая активность была показана для антител к CXCL8 (Arenberg et al. J. Clin. Invest. 97:2792-2802 (1996)), ENA-78 (Arenberg et al. J. Clin. Invest. 102:465-72 (1998)) и CXCL1 (Haghnegahdar et al. J. Leukoc Biology 67:53-62 (2000)).

Многие опухолевые клетки экспрессируют CXCR2, и опухолевые клетки могут стимулировать свой собственный рост путем секреции ELR-СХС хемокинов. Таким образом, помимо ослабления ангиогенеза в самих опухолях, ингибиторы CXCR2 могут напрямую подавлять рост опухолевых клеток.

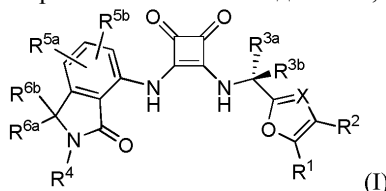
CXCR2 часто экспрессируются миелоидными супрессорными клетками (MDSC) в микроокружении опухолей. MDSC участвуют в подавлении иммунной реакции на опухоль, и миграция MDSC в ответ на CXCR2 лиганды хемокины, наиболее вероятно, отвечает за привлечение этих клеток в опухоли (см. Marvel and Gabrilovich, J. Clin. Invest. 13:1 (2015) and Mackall et al., Sci. Trans. Med. 6:237 (2014)). Таким образом, ингибиторы CXCR2 могут разворачивать подавляющие процессы и тем самым позволяют иммунным клеткам более эффективно отторгать опухоль. Действительно, блокировка активации СХС-хемокиновых рецепторов оказалась полезной в качестве комбинированной терапии с ингибиторами контрольных точек для подавления роста опухоли, подтверждая, что блокада CXCR2 может также усиливать отторжение опухоли в комбинации с другими видами противоопухолевой терапии, включая (но не ограничиваясь только ими) вакцины и традиционные виды цитотоксической химиотерапии (см. Highfill et al., Science Translational Medicine, 6:237 (2014)).

Таким образом, СХС-хемокиновые рецепторы представляют собой перспективные мишени для разработки новых противовоспалительных и противоопухолевых агентов.

Сохраняется потребность в соединениях, которые способны модулировать активность СХС-хемокиновых рецепторов. Например, на патологические состояния, связанные с увеличением выработки IL-8 (который отвечает за хемотаксис подклассов нейтрофилов и Т-клеток к сайтам воспаления и роста опухолей), благоприятно влияли бы соединения, являющиеся ингибиторами связывания IL-8 с рецепторами.

Краткое описание изобретения

В одном аспекте настоящего изобретения описаны соединения, имеющие формулу (I)



В изображенной выше формуле (I) и во всем тексте R^1 и R^2 , каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из H, галогена, CN, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкоксигруппы и C_{1-4} галогеналкила; R^{3a} выбран из группы, состоящей из метила, этила, пропила, изопропила, трифторметила, CH_2CF_3 и CF_2CF_3 ; R^{3b} выбран из группы, состоящей из H и D; R^4 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-8} алкила, -Y и C_{1-4} алкилен-Y; где Y представляет собой арил или гетероарил, и каждый R^4 необязательно замещен 1-4 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, -CN, $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-OC(O)NR^aR^b$, $NR^aC(O)R^b$, $NR^aC(O)_2R^c$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-OR^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$ и $-R^c$, где каждый R^a и R^b независимо выбран из атома водорода, C_{1-4} алкила, C_{1-4} гидроксиалкила и C_{1-4} галогеналкила, R^c выбран из C_{1-4} алкила, C_{1-4} гидроксиалкила и C_{1-4} галогеналкила; R^{5a} и R^{5b} , каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из H, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкоксигруппы и CN; R^{6a} и R^{6b} , каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} гидроксиалкила и C_{1-4} галогеналкила; или необязательно R^{6a} и R^{6b} объединены с образованием оксогруппы (=O); X представляет собой CH или N; или любые их соли, сольваты, гидраты, N-оксиды, таутомеры или ротамеры.

Описанные в настоящем тексте соединения могут применяться для селективного связывания и ингибирования активности CXCR2 и лечения заболеваний, которые зависят, по меньшей мере частично, от активности CXCR2. Соответственно, в других аспектах настоящего изобретения описаны композиции, содержащие одно или больше из указанных выше соединений, в смеси с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом.

В другом аспекте в настоящем тексте описаны способы лечения различных заболеваний, обсуждаемых далее по тексту, включающие введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения, имеющего описанную выше формулу, в течение периода времени, достаточного для лечения заболевания.

В другом аспекте в настоящем тексте описаны способы диагностики заболевания у субъекта. В этих способах описанные в настоящем тексте соединения вводят субъекту в меченом виде, с последующей медицинской визуализацией для определения присутствия или отсутствия CXCR2. В родственном аспекте способ диагностирования заболевания осуществляют посредством контакта образца ткани или крови с меченым соединением, описанным в настоящем тексте, и определения наличия, отсутствия или количества CXCR2 в образце.

В некоторых вариантах осуществления субъект подвергают воздействию определенного количества химиотерапевтического агента или облучения до, после или в комбинации с описанными в настоящем тексте соединениями. В некоторых вариантах осуществления количество является субтерапевтическим, когда применяют только химиотерапевтический агент или облучение.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1A-1J приведены структуры и биологическая активность описанных в настоящем тексте соединений.

Подробное описание изобретения

Перед дальнейшим описанием настоящего изобретения необходимо понимать, что настоящее изобретение не ограничивается частными вариантами осуществления, представленными в настоящем тексте, а также следует понимать, что применяемая терминология предназначена исключительно для описания частных вариантов осуществления и не является ограничивающей.

В случае указания диапазона значений каждое значение, с точностью до десятой от нижнего предела, если иное явно не диктуется контекстом, между верхним и нижним пределами указанного диапазона и любое указанное или входящее в указанный диапазон значение входят в объем настоящего изобретения. Верхний и нижний пределы более мелких диапазонов могут быть независимо включены в более мелкие диапазоны и также входят в объем настоящего изобретения, хотя в указанном диапазоне могут быть особым образом исключены крайние значения. Когда указанный диапазон включает одно или

больше крайних значений, то в объем настоящего изобретения входят также диапазоны, исключаящие какой-либо или оба из этих включенных крайних значений. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем тексте, имеют значения, известные квалифицированным специалистам в области, к которой относится настоящее изобретение.

Следует отметить, что при использовании в настоящем тексте и в формуле изобретения применение единственного числа включает также множество указанных предметов, если иное явно не диктуется контекстом. Также следует отметить, что формула изобретения может исключать какой-либо опциональный элемент. Таким образом, данное положение служит прецедентной основой для применения такой исключительной терминологии, как "исключительно", "только" и т.п., при описании заявляемых отличительных признаков или использования "негативных" признаков.


Общие положения

Настоящее изобретение является следствием открытия того, что соединения, имеющие формулу (I), работают как активные и селективные антагонисты CXCR2 рецептора. Данные соединения имеют *in vivo* противовоспалительную активность и обладают улучшенными фармакокинетическими свойствами. Соответственно, описанные в настоящем тексте соединения могут применяться в фармацевтических композициях, способах лечения CXCR2-опосредуемых заболеваний и в качестве контрольных соединений для идентификации конкурентных CXCR2 антагонистов.

Сокращения и определения.

Термин "алкил", сам по себе и как часть другого заместителя, означает, если не указано иное, линейный или разветвленный углеводородный радикал, имеющий обозначенное число атомов углерода (например, C₁₋₈ означает 1-8 атомов углерода). Примеры алкильных групп включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил, изобутил, втор-бутил, н-пентил, н-гексил, н-гептил, н-октил и т.п. Термин "алкенил" означает ненасыщенную алкильную группу, содержащую одну или больше двойных связей. Аналогично, термин "алкинил" означает ненасыщенную алкильную группу, содержащую одну или больше тройных связей. Примеры таких ненасыщенных алкильных групп включают винил, 2-пропенил, кротил, 2-изопентенил, 2-(бутадиенил), 2,4-пентадиенил, 3-(1,4-пентадиенил), этинил, 1- и 3-пропинил, 3-бутинил и их высшие гомологи и изомеры. Термин "циклоалкил" относится к углеводородным циклам, имеющим указанное число атомов в цикле (например, C₃₋₆циклоалкил) и являющимся полностью насыщенными или имеющими не более одной двойной связи между вершинами цикла. "Циклоалкил" относится также к бициклическим и полициклическим углеводородным кольцам, таким как, например, бицикло[2.2.1]гептан, бицикло[2.2.2]октан и т.д. Термин "циклоалкенил" означает циклоалкильную группу, содержащую по меньшей мере одну двойную связь между вершинами цикла. Примерами циклоалкенила являются циклопентенил и циклогексенил. Термин "спироциклоалкил" означает циклоалкильную группу, в которой одна вершина цикла присоединена к двум другим неводородным фрагментам молекулы. Spiroциклоалкильный заместитель представляет собой заместитель, в котором два атома углерода в алкиленовой цепи (обычно концевые атомы алкиленовой цепи) присоединены к одному и тому же атому углерода в остальной части молекулы. Термин "гетероциклоалкил" относится к циклоалкильной группе, содержащей 1-5 гетероатомов, выбранных из N, O, и S, где атомы азота и серы необязательно окислены, и атом(ы) азота необязательно кватернизован(ы). Гетероциклоалкил может представлять собой моноциклическую, бициклическую или полициклическую кольцевую систему. Неограничивающие примеры гетероциклоалкильных групп включают пирролидин, имидазолидин, пиразолидин, бутиролактam, валеролактam, имидазолидинон, 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 через атом углерода в цикле или гетероатом в цикле.

Термин "алкилен", в отдельности или как часть другого заместителя, означает двухвалентный радикал, образованный из алкана, примером является -CH₂CH₂CH₂CH₂-. В типичном случае алкильная (или алкиленовая) группа содержит от 1 до 24 атомов углерода, при этом группы, содержащие 10 или меньше атомов углерода, предпочтительны по настоящему изобретению. "Низший алкил" или "низший алкилен" представляют собой алкильную или алкиленовую группу с более короткой цепью, обычно содержащую четыре или меньше атомов углерода. Аналогично, "алкенилен" и "алкинилен" означают ненасыщенные формы "алкилена", содержащие двойные или тройные связи соответственно.

При использовании в настоящем тексте, волнистая линия "", пересекающая простую, двойную или тройную связь в любой изображенной в настоящем тексте химической структуре, означает точку присоединения простой, двойной или тройной связи к остальной части молекулы. Кроме того, связь,ходящая до центра цикла (например, фенильного цикла) означает присоединение по любой из доступных вершин данного цикла. Квалифицированному специалисту в данной области будет понятно, что несколько заместителей, показанных как присоединенные к циклу, присоединяются к тем вершинам цикла, которые обеспечивают формирование устойчивых соединений и стерически совместимы.

Термины "алкокси", "алкиламино" и "алкилтио" (или тиоалкокси) применяются в их обычном смысле и относятся к алкильным группам, присоединенным к остальной части молекулы через атом ки-

слорода, аминогруппу или атом серы соответственно. Кроме того, для диалкиламиногрупп алкильные фрагменты могут быть одинаковыми или разными, а также могут объединяться с формированием 3-7-членного цикла с атомом азота, к которому они присоединены. Соответственно, группа, изображаемая как $-NR^aR^b$, включает пиперидинил, пирролидинил, морфолинил, азетидинил и т.п.

Термин "галоген" сам по себе или как часть другого заместителя означает, если не указано иное, атом фтора, хлора, брома или иода. Кроме того, такие термины как "галогеналкил", включают моногалогеналкил и полигалогеналкил. Например, термин " C_{1-4} галогеналкил" включает трифторметил, 2,2,2-трифторэтил, 4-хлорбутил, 3-бромпропил и т.п.

Термин "арил" означает, если не указано иное, полиненасыщенную, в типичном случае ароматическую углеводородную группу, которая может представлять собой один цикл или несколько циклов (до трех циклов), сопряженных или связанных ковалентно. Термин "гетероарил" означает арильные группы (или циклы), содержащие от одного до пяти гетероатомов, выбранных из N, O и S, где атомы азота и серы необязательно окислены, и атом(ы) азота необязательно кватернизован(ы). Гетероарильная группа может быть присоединена к остальной части молекулы через гетероатом. Неограничивающие примеры арильных групп включают фенил, нафтил и бифенил, а неограничивающие примеры гетероарильных групп включают пиридил, пиридазинил, пиразинил, пиримидинил, триазинил, хинолинил, хиноксалинил, хиназолинил, циннолил, фталазинил, бензотриазинил, пуринил, бензоимидазолил, бензопиразолил, бензотриазолил, бензизоксазолил, изобензофурил, изоиндолил, индолизинил, бензотриазинил, тиенопиридинил, тиенопиримидинил, пиразолопиримидинил, 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 в каждой из описанных выше арильных и гетероарильных системах могут быть выбраны из группы приемлемых заместителей, описанных ниже.

Термин "арилалкил" включает радикалы, в которых арильная группа присоединена к алкильной группе (например, бензил, фенетил и т.п.). Аналогично, термин "гетероарил-алкил" включает радикалы, в которых гетероарильная группа присоединена к алкильной группе (например, пиридилметил, тиазолил-этил и т.п.).

Указанные выше термины (например, "алкил", "арил" и "гетероарил") в некоторых вариантах осуществления включают как замещенные, так и незамещенные формы указанных радикалов. Предпочтительные заместители для каждого типа радикала перечислены ниже.

Заместителями в алкильных радикалах (включая группы, которые часто именуется алкилен, алкинил, алкинил и циклоалкил) могут быть различные группы, выбранные из -галоген, -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 от нуля до (2m'+1), где m' - это общее число атомов углерода в таком радикале. R', R'' и R''' каждый независимо, означают атом водорода, незамещенный C₁₋₈алкил, незамещенный гетероалкил, незамещенный арил, арил, замещенный 1-3 галогенами, незамещенный C₁₋₈алкил, C₁₋₈алкокси или C₁₋₈тиоалкоксигруппу, или незамещенные арил-C₁₋₄алкильные группы. Когда R' и R'' присоединены к одному и тому же атому азота, они могут объединяться с атомом азота с образованием 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членного цикла. Например, -NR'R'' включает 1-пирролидинил и 4-морфолинил.

Аналогично, заместители в арильных и гетероарильных группах варьируются и обычно выбраны из -галоген, -OR', -OC(O)R', -NR'R'', -SR', -R', -CN, -NO₂, -CO₂R', -CONR'R'', -C(O)R', -OC(O)NR'R'', -NR'C(O)R', -NR'C(O)₂R', -NR'C(O)NR'R''', -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'', -N₃, перфтор(C₁₋₄)алкоксигруппы и перфтор(C₁₋₄)алкила в количестве от нуля до общего числа незанятых валентностей в ароматической циклической системе; и где R', R'' и R''' независимо выбраны из атома водорода, C₁₋₈алкила, C₃₋₆циклоалкила, C₂₋₈алкенила, C₂₋₈алкинила, незамещенного арила и гетероарила, (незамещенный арил)-C₁₋₄алкил и незамещенный арилокси-C₁₋₄алкил. Другие подходящие заместители включают каждый из перечисленных выше заместителей для арила, присоединенных к атому в цикле алкиленовым мостиком из 1-4 атомов углерода.

Два из заместителей у соседних атомов арильного или гетероарильного кольца могут необязательно быть замещены заместителем формулы -T-C(O)-(CH₂)_q-U-, где T и U независимо представляют собой -NH-, -O-, -CH₂- или одинарную связь и q представляет собой целое число от 0 до 2. Альтернативно, два из заместителей у соседних атомов арильного или гетероарильного кольца могут необязательно быть замещены заместителем формулы -A-(CH₂)_t-B-, где A и B независимо представляют собой -CH₂-, -O-, -NH-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂NR'- или одинарную связь и t представляет собой целое число от 1 до 3. Одна из простых связей в новом цикле, образующемся таким образом, может необязательно быть заменена на двойную связь. Альтернативно, два из заместителей у соседних атомов арильного или гетероарильного кольца могут необязательно быть замещены заместителем формулы -(CH₂)_s-X-(CH₂)_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 атома водорода или незамещенного C₁₋₆алкила.

При использовании в настоящем тексте термин "гетероатом" включает в себя кислород (O), азот

(N), серу (S) и кремний (Si).

Когда переменная (например, R¹ или R^a) присутствует более одного раза в каком-либо компоненте, его значение в каждом случае не зависит от его значения в каждом другом случае. Кроме того, комбинации заместителей и/или переменных разрешены только в том случае, если такие комбинации формируют устойчивые соединения.

Термин "фармацевтически приемлемые соли" включает соли действующих веществ, полученные с относительно нетоксичными кислотами или основаниями, в зависимости от конкретных заместителей в описанных в настоящем тексте соединениях. Когда соединения по настоящему изобретению содержат относительно кислые функциональные группы, можно получить основно-аддитивные соли путем взаимодействия нейтральной формы таких соединений с достаточным количеством желаемого основания, даже без растворителя или в подходящем инертном растворителе. Примеры солей, являющихся производными фармацевтически приемлемых неорганических оснований, включают соли алюминия, аммония, кальция, меди, железа(II), железа(III), лития, магния, марганца, калия, натрия, цинка и т.д. Соли, являющиеся производными фармацевтически приемлемых органических оснований, включают соли первичных, вторичных и третичных аминов, включая замещенные амины, циклические амины, природные амины и т.д., такие как аргинин, бетаин, кофеин, холин, N,N'-дибензилэтилендиамин, диэтиламин, 2-диэтиламиноэтанол, 2-диметиламиноэтанол, этаноламин, этилендиамин, N-этилморфолин, N-этилпиперидин, глюкозамин, глюкозамин, гистидин, гидрабамин, изопропиламин, лизин, метилглюкозамин, морфолин, пиперазин, пиперидин, полиаминовые смолы, прокаин, пурины, теобромин, тиэтиламин, триметиламин, трипропиламин, трометамин и т.п. Когда соединения по настоящему изобретению содержат относительно основные функциональные группы, можно получить кислотно-аддитивные соли путем взаимодействия нейтральной формы таких соединений с достаточным количеством желаемой кислоты, без растворителя или в подходящем инертном растворителе. Примеры фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей включают соли с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная, бромистоводородная, азотная, угольная, моногидроугольная, фосфорная, моногидрофосфорная, дигидрофосфорная, серная, моногидросерная, иодистоводородная или фосфористая кислота и т.п., а также соли с относительно нетоксичными органическими кислотами, такими как уксусная, пропионовая, изомасляная, малоновая, бензойная, янтарная, субериновая, фумаровая, миндальная, фталевая, бензолсульфоновая, паратолуолсульфоновая, лимонная, винная, метансульфоновая и т.п. Также охватываются соли с аминокислотами, такие как аргинаты и т.п., и соли таких органических кислот, как глюкуроновая или галактуриновая кислоты и т.п. (см, например, Berge, S.M., et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19). Некоторые частные соединения по настоящему изобретению содержат и основные, и кислотные функциональные группы, что позволяет таким соединениям образовывать как основно-аддитивные, так и кислотно-аддитивные соли.

Нейтральные формы соединений можно регенерировать путем взаимодействия соли с основанием или кислотой и выделения материнского соединения обычным способом. Материнская форма соединения отличается от различных солевых форм определенными физическими характеристиками, такими как растворимость в полярных растворителях, но во всем остальном соли эквивалентны материнским соединениям в терминах настоящего изобретения.

Помимо солевых форм в настоящем изобретении описаны соединения, представляющие собой пролекарственные формы. Пролекарства описанных в настоящем тексте соединений представляют собой соединения, которые легко претерпевают химические изменения в физиологических условиях, давая соединения по настоящему изобретению. Кроме того, пролекарства можно превратить в соединения по настоящему изобретению химическими или биохимическими методами *in vivo* условиях. Например, пролекарства можно медленно превратить в соединения по настоящему изобретению при помещении их в резервуар пластыря для трансдермального введения с подходящим ферментативным или химическим реагентом.

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 все они охватываются настоящим изобретением. Некоторые соединения по настоящему изобретению могут существовать в нескольких кристаллических или аморфных формах. В целом, все физические формы эквивалентны для областей применения, охватываемых настоящим изобретением, и входят в объем настоящего изобретения.

Некоторые соединения по настоящему изобретению имеют асимметрические атомы углерода (оптические центры) или двойные связи; все рацематы, диастереомеры, геометрические изомеры, региоизомеры и индивидуальные изомеры (например, отдельные энантиомеры) входят в объем настоящего изобретения. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению присутствуют в энантиомерно-обогащенной форме, где степень энантиомерного обогащения каким-либо энантиомером вычисляется известными методами. Получение энантиомерно-обогащенных форм также хорошо известно в данной области и может быть достигнуто, например, хиральным расщеплением хроматографическими методами или через образование хиральных солей. Когда указано стереохимическое строение, это означает форму соединения с указанной стереохимией, которое практически не содержит другого изомера.

ра. "Практически не содержит" другого изомера означает соотношение двух изомеров по меньшей мере 80/20, более предпочтительно 90/10 или 95/5 или больше. В некоторых вариантах осуществления один из изомеров присутствует в количестве по меньшей мере 99%. Кроме того, настоящее изобретение охватывает различные конформеры, а также различные ротамеры. Конформеры представляют собой конформационные изомеры, которые отличаются вращением вокруг одной или больше σ -связей. Ротамеры представляют собой конформеры, которые отличаются вращением вокруг только одной σ -связи. Кроме того, описанные в настоящем тексте соединения могут также иметь неприродные соотношения изотопов по одному или больше атомов, составляющих эти соединения. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению присутствуют в изотопно-обогащенной форме. Неприродные соотношения изотопов можно определить как находящиеся в диапазоне от природного количества до количества рассматриваемого атома, равного 100%. Например, соединения могут быть радиоактивно мечены радиоактивными изотопами, такими как, например, тритий (^3H), иод-125 (^{125}I) или углерод-14 (^{14}C), или нерадиоактивными изотопами, такими как дейтерий (^2H) или углерод-13 (^{13}C). Такие вариации изотопов могут открыть дополнительные области применения к описанным в других разделах настоящего описания. Например, изотопные модификации соединений по настоящему изобретению могут найти дополнительное применение, включая (но не ограничиваясь только ими) применение 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 вносить свой вклад в улучшение характеристик безопасности, переносимости или эффективности при лечении. Все изотопные вариации соединений по настоящему изобретению, радиоактивные и нерадиоактивные, входят в объем настоящего изобретения. Некоторые описанные в настоящем тексте соединения показаны в виде одной таутомерной формы (например, пиридиноной формы), что понимается квалифицированным специалистом в данной области как включающее показанную форму, а также другие таутомерные формы (например, гидроксипиридин).

"CXCR2" означает CXС хемокиновый рецептор 2, также известный как CD128, IL8RB и IL8 рецептор типа B, ген которого кодируется в человеческой хромосоме 2q35, и он является известным рецептором для CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL5, CXCL6, CXCL7 и CXCL8 (см. Murphy, P.M., Annu. Rev. Immunol. 12:593 (1994) и Zlotnik & Yoshie, Immunity, 12:127 (2000)).

Термины "пациент" или "субъект" применяются взаимозаменяемо и означают человека или животное, отличное от человека (например, млекопитающее).

Термины "введение", "вводить" и т.п. при их применении в отношении, например, субъекта, клетки, ткани, органа или биологической жидкости, означают контакт, например, ингибитора CXCR2, содержащей их фармацевтической композиции или диагностического средства с субъектом, клеткой, тканью, органом или биологической жидкостью. В случае клетки введение включает контакт (например, *in vitro* или *ex vivo*) реагента с клеткой, а также контакт реагента с жидкостью, где жидкость находится в контакте с клеткой.

Термины "лечить", "лечение" и т.п. означают порядок действий (такой как введение ингибитора CXCR2 или содержащей его фармацевтической композиции), инициируемый после того, как заболевание, нарушение или патологическое состояние или их симптом были диагностированы, замечены и т.п., с целью устранить, уменьшить, подавить, смягчить или облегчить, временно или постоянно, по меньшей мере одну из причин, вызывающих заболевание, нарушение или патологическое состояние, беспокоящее пациента. Так, лечение включает подавление (например, остановку развития или дальнейшего прогресса заболевания, нарушения или патологического состояния или связанных с ними симптомов) активного заболевания.

Термин "нуждающийся в лечении" при использовании в настоящем тексте означает суждение лечащего врача или другого лица, оказывающего помощь субъекту, о том, что субъекту необходимо лечение или что лечение принесет пользу субъекту. Такое суждение основывается на ряде факторов, которые находятся в области профессиональной экспертизы лечащего врача или другого лица, оказывающего помощь субъекту.

Термины "предотвращать", "предотвращение", "профилактика" и т.п. означают порядок действий (такой как введение ингибитора CXCR2 или содержащей его фармацевтической композиции), осуществляемый определенным образом (например, до наступления заболевания, нарушения, патологического состояния или их симптомов) с целью предотвратить, подавить или уменьшить, временно или постоянно, риск развития у субъекта заболевания, нарушения, патологического состояния и т.п. (что определяется, например, по отсутствию клинических симптомов) или отсрочить их появление, обычно в условиях предрасположенности субъекта к развитию определенного заболевания, нарушения или патологического состояния. В некоторых случаях данный термин означает также замедление развития заболевания, нарушения или патологического состояния или подавление его развития в опасное или иным образом нежелательное состояние.

Термин "нуждающийся в профилактике" при использовании в настоящем тексте означает суждение

лечащего врача или другого лица, оказывающего помощь субъекту, о том, что субъекту необходима профилактика или что профилактика принесет пользу субъекту. Такое суждение основывается на ряде факторов, которые находятся в области профессиональной экспертизы лечащего врача или другого лица, оказывающего помощь субъекту.

Выражение "терапевтически эффективное количество" относится к введению субъекту определенного средства, в отдельности или как часть фармацевтической композиции, в виде однократной дозы или как часть серии дозировок в количестве, способном оказать какой-либо детектируемый положительный эффект на какой-либо симптом, аспект или характеристику заболевания, нарушения или патологического состояния при введении пациенту. Терапевтически эффективное количество можно установить посредством измерения релевантных физиологических эффектов, и его можно подбирать в связке с режимом приема и диагностическим анализом состояния субъекта и т.п. Например, измерение содержания в крови ингибитора CXCR2 (или, например, его метаболита) через определенное время после введения может быть показательным в плане определения того, было ли применено терапевтически эффективное количество.

Выражение "в достаточном для проявления эффекта количестве" означает, что наблюдается детектируемая разница между уровнем индикатора, измеренного до (например, базовый уровень) и после применения определенного вида терапии. Индикаторы включают любые объективные параметры (например, концентрацию в крови) или субъективные параметры (например, самочувствие пациента).

Термины "малые молекулы" или "низкомолекулярные" относятся к химическим соединениям, имеющим молекулярный вес меньше примерно 10000 Да, меньше примерно 2000 Да и меньше примерно 1000 Да. Малые молекулы включают (но не ограничиваются только ими) неорганические молекулы, органические молекулы, органические молекулы, содержащие неорганический компонент, молекулы, содержащие радиоактивный атом, и синтетические молекулы. С точки зрения терапии, малая молекула может легче проникать в клетки, менее подвержена разложению и с меньшей вероятностью может вызывать иммунный ответ по сравнению с большими молекулами.

Термины "ингибиторы" и "антагонисты" или "активаторы" и "агонисты" относятся к ингибирующим или активирующим молекулам, соответственно, например, для активации, например, лиганда, рецептора, кофактора, гена, клетки, ткани или органа. Ингибиторы представляют собой молекулы, которые уменьшают, блокируют, предотвращают, замедляют активацию, инактивируют, уменьшают чувствительность или уменьшают активность, например, гена, белка, лиганда, рецептора или клетки. Активаторы представляют собой молекулы, которые увеличивают, активируют, усиливают активацию, повышают чувствительность или повышают активность, например, гена, белка, лиганда, рецептора или клетки. Ингибитор можно также охарактеризовать как молекулу, которая уменьшает, блокирует или инактивирует конститутивную активность. "Агонист" - это молекула, которая взаимодействует с мишенью, вызывая или промотируя рост активности мишени. "Антагонист" - это молекула, оказывающая действие, противоположное агонисту. Антагонист предотвращает, уменьшает, подавляет или нейтрализует активность агониста, и антагонист также может предотвращать, подавлять или уменьшать активность мишени, например целевого рецептора, даже в случае отсутствия выявленного агониста.

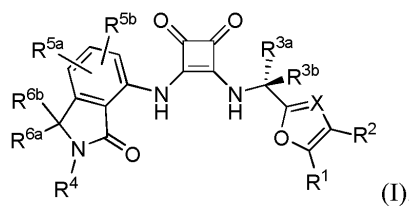
Термины "модулировать", "модуляция" и т.п. относятся к способности молекулы (например, активатора или ингибитора) усиливать или ослаблять работу или активность CXCR2, напрямую или опосредованно. Модулятор может работать в отдельности или использовать кофактор, например белок, ион металла или малую молекулу. Многочисленные библиотеки низкомолекулярных соединений (например, комбинаторные библиотеки) коммерчески доступны и могут служить исходной точкой для выявления модулятора. Квалифицированный специалист способен разработать один или больше тестов (например, биохимические или клеточные тесты), в которых такие библиотеки соединений можно скринировать с целью выявления одного или больше соединений, имеющих желаемые свойства; после этого квалифицированный медицинский химик способен оптимизировать такие одно или больше соединений, например, путем синтеза и анализа его аналогов и производных. Также можно применять синтетическое и/или молекулярное моделирование для выявления активатора.

"Активность" молекулы можно описать или охарактеризовать как связывание молекулы с лигандом или с рецептором; каталитическую активность; способность стимулировать экспрессию гена или сигнальную систему клетки, дифференциацию или созревание; антигенную активность; модулирование активности других молекул и т.п. Термин "пролиферативная активность" охватывает активность, которая промотирует или необходима или особым образом связана, например, с нормальным делением клеток, а также с раковыми заболеваниями, опухолями, дисплазией, трансформацией клеток, метастазами и ангиогенезом.

Варианты осуществления изобретения

A. Соединения.

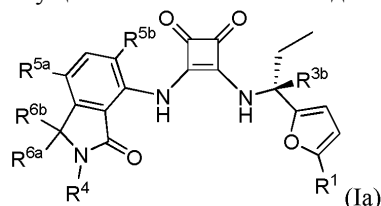
В одном аспекте настоящего изобретения описаны соединения, имеющие формулу (I)



В изображенной выше формуле (I) и в тексте R^1 и R^2 , каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из H, галогена, CN, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкоксигруппы и C_{1-4} галогеналкила; R^{3a} выбран из группы, состоящей из метила, этила, пропила, изопропила, трифторметила, CH_2CF_3 и CF_2CF_3 ; R^{3b} выбран из группы, состоящей из H и D; R^4 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-8} алкила, -Y и C_{1-4} алкилен-Y; где Y представляет собой арил или гетероарил, и каждый R^4 необязательно замещен 1-4 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, -CN, $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-OC(O)NR^aR^b$, $NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)_2R^c$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-OR^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$ и $-R^c$, где каждый R^a и R^b независимо выбран из атома водорода, C_{1-4} алкила, C_{1-4} гидроксиалкила и C_{1-4} галогеналкила, R^c выбран из C_{1-4} алкила, C_{1-4} гидроксиалкила и C_{1-4} галогеналкила; R^{5a} и R^{5b} , каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из H, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкоксигруппы и CN; R^{6a} и R^{6b} , каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} гидроксиалкила и C_{1-4} галогеналкила; или необязательно R^{6a} и R^{6b} объединены с образованием оксогруппы (=O); X представляет собой CH или N; или любые их соли, сольваты, гидраты, N-оксиды, таутомеры или ротамеры.

В некоторых вариантах осуществления (1) R^1 выбран из H, Cl и CH_3 ; или (2) R^2 представляет собой H; или (3) R^{3a} представляет собой этил или изопропил; или (4a) R^{3b} представляет собой H; или (4b) R^{3b} представляет собой D; или (5) X представляет собой CH; или (6) каждый из R^{5a} и R^{5b} независимо выбраны из H, Cl и F; или (7) каждый из R^{6a} и R^{6b} независимо выбраны из H и C_{1-4} алкила; или (8) R^4 представляет собой C_{1-8} алкил, необязательно замещенный заместителями -галоген, -CN, $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)_2R^c$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-OR^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$ и $-NR^aS(O)_2R^b$. Комбинации двух или больше, трех или больше, четырех или больше или пяти или больше из вариантов осуществления (1)-(8) также входят в объем изобретения как другие варианты осуществления.

В некоторых других вариантах осуществления описаны соединения, имеющие формулу (Ia)

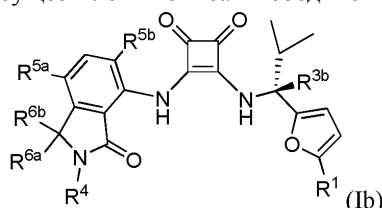


где R^1 выбран из группы, состоящей из Cl и CH_3 ; R^{3b} выбран из группы, состоящей из H и D; R^4 выбран из группы, состоящей из H и C_{1-8} алкила, где C_{1-8} алкил необязательно замещен заместителями $-CONR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)_2R^c$, $-NR^aR^b$ или $-OR^a$, где каждый R^a и R^b независимо выбран из атома водорода, C_{1-4} алкила, C_{1-4} гидроксиалкила и C_{1-4} галогеналкила, и R^c выбран из C_{1-4} алкила, C_{1-4} гидроксиалкила и C_{1-4} галогеналкила; R^{5a} и R^{5b} , каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из H, F, Cl и CH_3 ; R^{6a} и R^{6b} , каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} гидроксиалкила и C_{1-4} галогеналкила; или необязательно R^{6a} и R^{6b} объединены с образованием оксогруппы (=O); или любые их соли, сольваты, гидраты, N-оксиды или ротамеры.

В формуле (Ia) другими вариантами осуществления являются такие, где R^{3b} представляет собой H; R^4 представляет собой H или CH_3 ; R^{5a} представляет собой H, F или Cl; R^{5b} представляет собой H, F, Cl; R^{6a} и R^{6b} независимо выбраны из группы, состоящей из H и CH_3 , или объединены с образованием оксогруппы (=O).

В формуле (Ia) другими вариантами осуществления являются такие, где R^{3b} представляет собой D; R^4 представляет собой H или CH_3 ; R^{5a} представляет собой H, F или Cl; R^{5b} представляет собой H, F, Cl; R^{6a} и R^{6b} независимо выбраны из группы, состоящей из H и CH_3 , или объединены с образованием оксогруппы (=O).

В других частных вариантах осуществления описаны соединения, имеющие формулу (Ib)



где R^1 выбран из группы, состоящей из Cl и CH_3 ; R^{3b} выбран из группы, состоящей из H и D; R^4 вы-

бран из группы, состоящей из H и C₁₋₃-алкила, где C₁₋₃-алкил необязательно замещен заместителями -CONR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)₂R^c, -NR^aR^b или -OR^a, где каждый R^a и R^b независимо выбран из атома водорода, C₁₋₄-алкила, C₁₋₄-гидроксиалкила и C₁₋₄-галогеналкила, и R^c выбран из C₁₋₄-алкила, C₁₋₄-гидроксиалкила и C₁₋₄-галогеналкила; R^{5a} и R^{5b}, каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из H, F, Cl и CH₃; R^{6a} и R^{6b}, каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из H, C₁₋₄-алкила, C₁₋₄-гидроксиалкила и C₁₋₄-галогеналкила; или необязательно R^{6a} и R^{6b} объединены с образованием оксогруппы (=O); или любые их соли, сольваты, гидраты, N-оксиды или ротамеры.

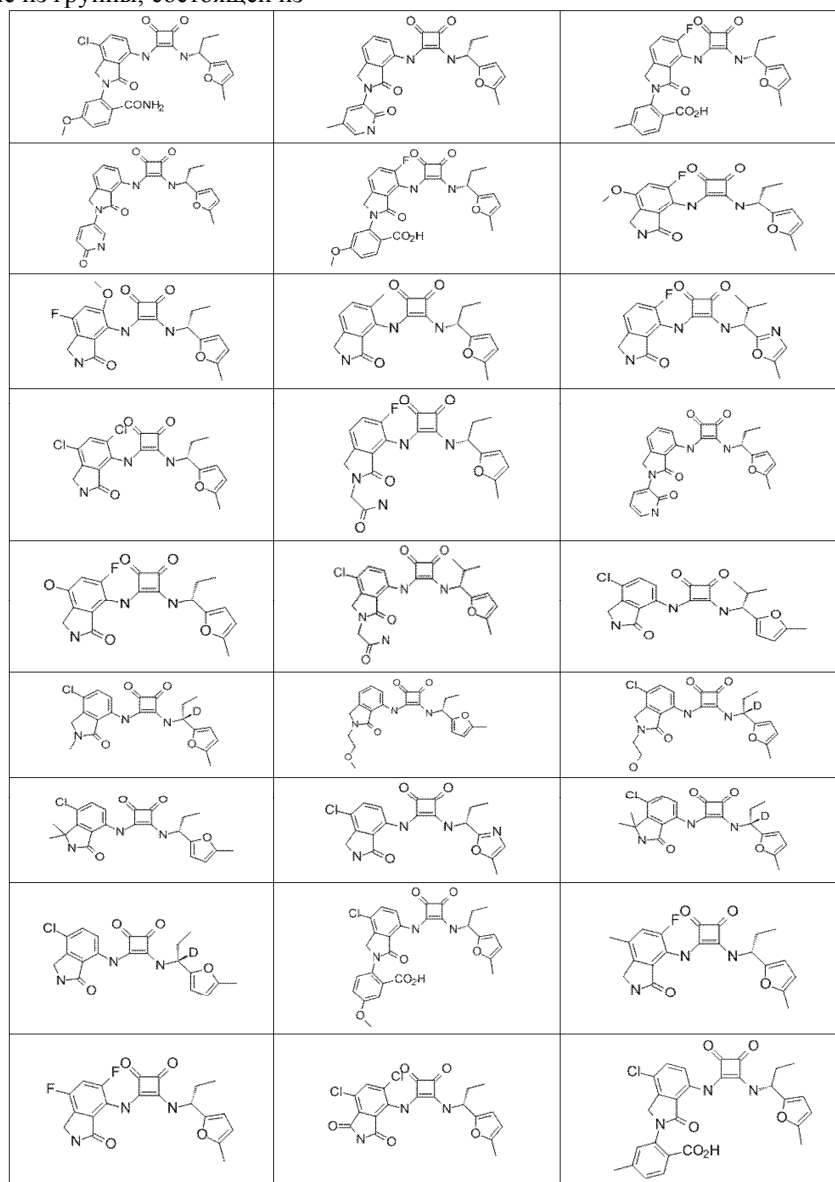
В формуле (Ib) другими вариантами осуществления являются такие, где R^{3b} представляет собой H; R⁴ представляет собой H или CH₃; R^{5a} представляет собой H, F или Cl; R^{5b} представляет собой H, F, Cl; R^{6a} и R^{6b} независимо выбраны из группы, состоящей из H и CH₃, или объединены с образованием оксогруппы (=O).

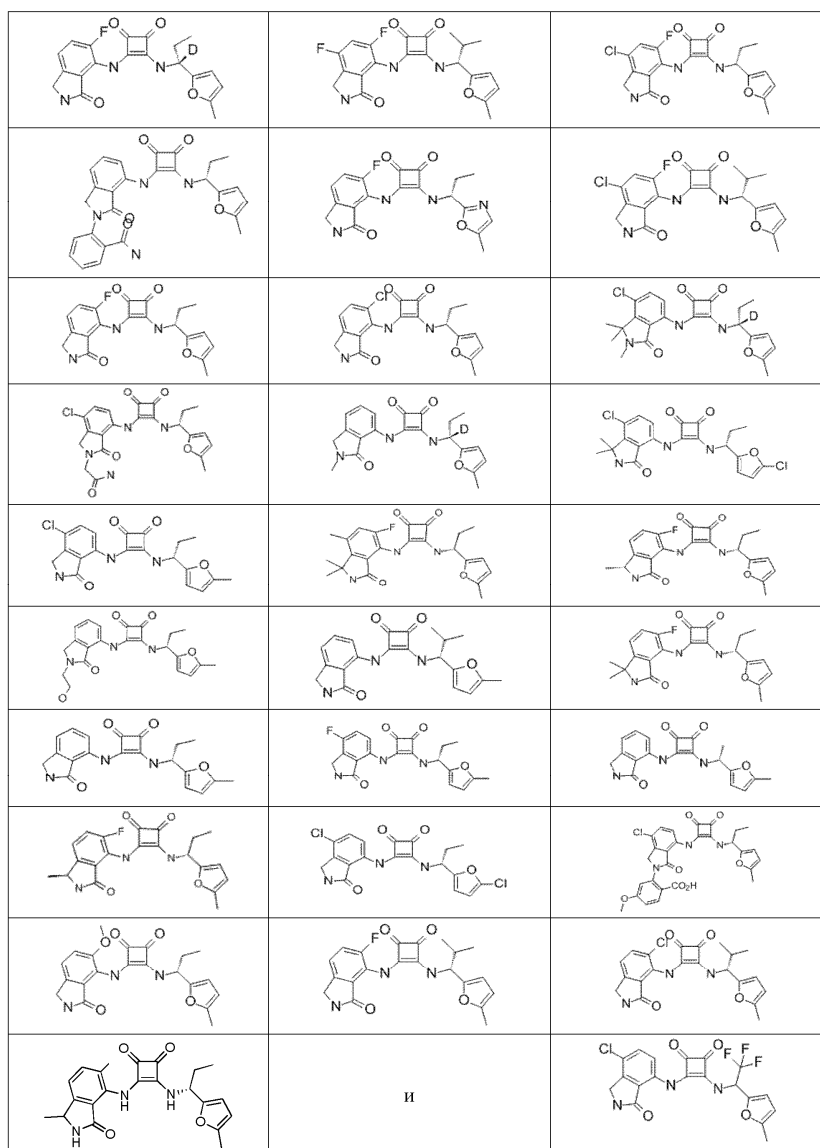
В формуле (Ib) другими вариантами осуществления являются такие, где R^{3b} представляет собой D; R⁴ представляет собой H или CH₃; R^{5a} представляет собой H, F или Cl; R^{5b} представляет собой H, F, Cl; R^{6a} и R^{6b} независимо выбраны из группы, состоящей из H и CH₃, или объединены с образованием оксогруппы (=O).

В другой частной группе вариантов осуществления соединение выбрано из соединений, приведенных ниже в разделе Примеры или в табл. 1.

В каждом из частных вариантов осуществления указанные соединения могут присутствовать в форме фармацевтически приемлемой соли или в форме гидрата.

В некоторых вариантах осуществления описано соединение или его фармацевтически приемлемая соль, выбранные из группы, состоящей из





гредиентов. В целом, фармацевтические композиции готовят путем однородного и равномерного смешивания действующего вещества с жидким носителем, или тонкоизмельченным твердым носителем, или с обоими и затем, при необходимости, формования продукта в желаемый препарат. В фармацевтическую композицию действующее вещество включают в количестве, достаточном для достижения желаемого эффекта при болезненном процессе или состоянии.

Фармацевтические композиции, содержащие действующее вещество, могут иметь форму, подходящую для перорального применения, например форму таблеток, пастилок, ромбовидных таблеток, водных или масляных суспензий, диспергируемых порошков или гранул, эмульсий и самоэмульгирующихся составов, как описано в заявке на патент США 2002-0012680, твердых или мягких капсул, сиропов, эликсиров, растворов, буккальных пластырей, гелей для перорального применения, жевательной резинки, жевательных таблеток, шипучих порошков и шипучих таблеток. Композиции для перорального применения можно приготовить согласно любым методам, известным в области производства фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать одно или больше средств, выбранных из группы, состоящей из подсластителей, ароматизаторов, красителей, антиоксидантов и консервантов, для создания фармацевтически удачных и приятных на вид препаратов. Таблетки содержат действующее вещество в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, которые подходят для производства таблеток. Такими вспомогательными веществами могут быть, например, инертные разбавители, такие как целлюлоза, диоксид кремния, оксид алюминия, карбонат кальция, карбонат натрия, глюкоза, маннит, сорбит, лактоза, фосфат кальция или фосфат натрия, гранулирующие средства и разрыхлители, например кукурузный крахмал или альгиновая кислота; связующие средства, например поливинилпирролидон, целлюлоза, ПЭГ, крахмал, желатин или камедь акации, и лубриканты, например стеарат магния, стеариновая кислота или тальк. Таблетки могут не иметь покрытия или могут иметь нанесенное покрытие, которое растворяется в кишечнике или другим известным образом замедляет распад и всасывание в желудочно-кишечном тракте, тем самым обеспечивая продолжительное действие в течение длительного периода времени. Например, можно применять замедляющее вещество, такое как глицерил моностеарат или глицерил дистеарат. Также таблетки могут иметь покрытие, нанесенное по методике, описанной в патенте США 4256108; 4166452 и 4265874, с формированием осмотических терапевтических таблеток с замедленным высвобождением.

Препараты для перорального применения могут также иметь вид твердых желатиновых капсул, в которых действующее вещество смешано с инертным твердым разбавителем, например карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или вид мягких желатиновых капсул, в которых действующее вещество смешано с водной или масляной средой, например арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом. Кроме того, эмульсии могут быть приготовлены с несмешивающимся с водой ингредиентом, таким как масло, и стабилизированы поверхностно-активными веществами, такими как монодиглицериды, ПЭГ-эфиры и т.п.

Водные суспензии содержат действующие вещества в смеси со вспомогательными веществами, подходящими для производства водных суспензий. Такими вспомогательными веществами являются суспендирующие средства, например натрия карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовая камедь и смола акации; диспергирующие и смачивающие средства, которые могут представлять собой природные фосфатиды, например лецитин, или продукты конденсации алкиленоксида с жирными кислотами, например полиоксиэтилен стеарат, продукты конденсации этиленоксида с длинноцепочечными алифатическими спиртами, например гептадекаэтиленоксицетанол, или продукты конденсации этиленоксида с частичными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и гекситола, такие как полиоксиэтилен сорбитол моноолеат, или продукты конденсации этиленоксида с частичными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и гекситол-ангидридами, например полиэтилен сорбитан моноолеат. Водные суспензии могут также содержать один или больше консервантов, например этил или n-пропил парагидроксибензоат, один или больше красителей, один или больше ароматизаторов и один или больше подсластителей, таких как сахароза или сахарин.

Масляные суспензии можно приготовить суспендированием действующего вещества в растительном масле, например в арахисовом масле, оливковом масле, сезамовом 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. Можно добавлять подсластители, такие как описанные выше, и ароматизаторы для получения приятного препарата для перорального приема. Такие композиции можно консервировать добавлением антиоксиданта, такого как аскорбиновая кислота.

Диспергируемые порошки и гранулы, подходящие для приготовления водных суспензий путем добавления воды, содержат действующее вещество в смеси с диспергирующим или смачивающим средством, суспендирующим средством и одним или больше консервантами. Примерами подходящих диспергирующих и смачивающих средств могут являться вещества, уже упомянутые выше. Также могут присутствовать дополнительные вспомогательные вещества, например подсластители, ароматизаторы и красители.

Фармацевтические композиции могут также иметь форму эмульсий типа 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 природные смолы, например аравийская камедь или трагакантовая камедь, природные фосфатиды, например соевый лецитин, и сложные эфиры или частичные сложные эфиры, полученные из жирных кислот и гекситол ангидридов, например сорбитан моноолеат, и продукты конденсации указанных частичных эфиров с этиленоксидом, например полиоксиэтилен сорбитан моноолеат. Эмульсии могут также содержать подсластители и ароматизаторы.

В сиропы и эликсиры можно добавлять подсластители, например глицерин, пропиленгликоль, сорбит и сахарозу. Такие препараты могут также содержать смягчитель, консервант, ароматизаторы и красители. Композиции для перорального приема можно готовить в комбинации, например, с циклодекстрином, ПЭГ и поверхностно-активными веществами.

Фармацевтические композиции могут иметь форму стерильных инъеклируемых водных или масляных суспензий. Такую суспензию можно готовить согласно методам из существующего уровня техники, применяя перечисленные выше подходящие диспергирующие или смачивающие средства, а также суспендирующие средства. Стерильный инъеклируемый препарат может также представлять собой стерильный инъеклируемый раствор или суспензию в нетоксичном парентерально-приемлемом разбавителе или растворителе, например раствор в 1,3-бутандиоле. Среди подходящих носителей и растворителей, которые могут применяться, можно упомянуть воду, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные жирные масла широко применяются в качестве растворителя или суспендирующей среды. Для этой цели можно применять любую марку жирного масла, включая синтетические моно- и диглицериды. Кроме того, в препаратах для инъекций нашли применение жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

Соединения по настоящему изобретению можно также вводить в форме суппозиторий для ректального введения лекарственных препаратов. Такие композиции можно готовить смешиванием лекарственного средства с подходящим нераздражающим вспомогательным веществом, которое является твердым при обычных температурах, но жидким при ректальной температуре, поэтому плавится в заднем проходе, высвобождая лекарственное средство. Такие вещества включают масло какао и полиэтиленгликоли. Кроме того, соединения можно вводить через глаза посредством растворов или мазей. Кроме того, можно осуществлять чрезкожное введение рассматриваемых соединений посредством ионофоретических пластырей и т.п. Для местного нанесения применяют кремы, мази, гели, растворы или суспензии и т.д., содержащие соединения по настоящему изобретению. При использовании в настоящем тексте местное нанесение включает применение жидкостей для промывания и полоскания для рта.

Соединения по настоящему изобретению можно также связать с носителем, представляющим собой полимер, подходящий в качестве таргетированного носителя лекарственного средства. Такие полимеры могут включать поливинилпирролидон, сополимер пирана, полигидроксипропил-метакриламид-фенол, полигидроксиэтил-аспартамид-фенол или полиэтиленоксид-полилизин, замещенный пальмитоильными заместителями. Кроме того, соединения по настоящему изобретению можно связать с носителем, принадлежащим к классу биоразлагаемых полимеров, которые могут применяться для обеспечения контролируемого высвобождения лекарственного средства, например полимолочная кислота, полиглицолевая кислота, сополимеры полимолочной и полиглицолевой кислот, поли-ε-капролактон, полигидроксимасляная кислота, полиортоэферы, полиацетали, полидигидропираны, полицианоакрилаты и сшитые или амфипатические блок-сополимеры гидрогелей. Полимеры и полупроницаемые полимерные матрицы можно формовать в изделия, такие как клапаны, стенты, трубочки, протезы и т.п.

Описана фармацевтическая композиция, содержащая соединение по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит один или больше дополнительных терапевтических агентов. В некоторых вариантах осуществления указанный один или больше дополнительных терапевтических агентов выбраны из группы, состоящей из цитотоксической химиотерапии, противораковых или противоопухолевых вакцин, антииммуноцитокриновой терапии, иммуноцитокриновой терапии, иммунотерапии с использованием Т-клеток с химерными антигенными рецепторами, терапии переноса генов и ингибиторов контрольных точек. В некоторых вариантах осуществления указанный один или больше дополнительных терапевтических агентов выбраны из группы, состоящей из лекарственных средств, блокирующих активность CTLA-4 (CD152), PD-1 (CD279), PDL-1 (CD274), TIM-3, LAG-3 (CD223), VISTA, KIR, NKG2A, BTLA, PD-1H, TIGIT, CD96, 4-1BB (CD137), 4-1BBL (CD137L), GARP, CSF-1R, A2AR, CD73, CD47, триптофан-2,3-диоксигеназы (TDO) или индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO) и агонистов OX40, GITR, 4-1BB, ICOS, STING или CD40.

С. Способы применения.

Без привязки к какой-либо определенной теории соединения и композиции, описанные в настоящем тексте, считаются обеспечивающими терапевтический эффект посредством ингибирования CXCR2 рецептора. Поэтому описанные в настоящем тексте соединения и композиции можно применять в лечении или профилактике заболеваний или нарушений у млекопитающих, при которых ингибирование CXCR2 рецептора дает терапевтический эффект.

Другим аспектом настоящего изобретения является применение описанного в настоящем тексте со-

единения и/или его фармацевтически приемлемой соли и/или его пролекарства, отдельно или в комбинации с другими лекарственными средствами или действующими веществами, для производства лекарственного средства для лечения или профилактики хемокин-опосредованного заболевания, где хемокин связывается с CXCR2 рецептором.

Соответственно, в настоящем изобретении описаны способы, направленные на применение соединения, имеющего формулу (I), и/или его фармацевтически приемлемой соли и/или его пролекарства, отдельно или в комбинации с другими лекарственными средствами или действующими веществами, для производства лекарственного средства для лечения или профилактики ревматоидного артрита, хронического обструктивного заболевания легких, острого респираторного дистресс-синдрома у взрослых, астмы, атеросклероза, ишемически-реперфузионного повреждения миокарда и почек, ишемически-реперфузионного повреждения периферических конечностей, воспалительного заболевания кишечника, язвенного колита, болезни Крона, синдрома аспирации мекония, атопического дерматита, фиброзного цистита, псориаза, псориазического артрита, рассеянного склероза, ангиогенеза, рестеноза, остеоартрита, остеопороза, септического шока, эндотоксического шока, грамотрицательного сепсиса, синдрома токсического шока, инсульта, гломерулонефрита, тромбоза, реакции трансплантат против хозяина, отторжения аллотрансплантата, реперфузионного повреждения трансплантата, раннего отторжения трансплантата, острого воспаления, болезни Альцгеймера, малярии, респираторных вирусов, вирусов герпеса, вирусов гепатита, СПИД, вирусов, связанных с саркомой Капоши, менингита, гингивита, герпетического энцефалита, васкулита ЦНС, травматического повреждения мозга, ишемически-реперфузионного повреждения мозга, мигрени, опухолей ЦНС, субарахноидального кровоизлияния, послеоперационной травмы, интерстициального пневмонита, гиперчувствительности, микрокристаллического артрита, острого и хронического панкреатита, ишемически-реперфузионного повреждения печени, острого алкогольного гепатита, некротизирующего энтероколита, хронического синусита, увеита, полимиозита, васкулита, акне, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, ишемически-реперфузионного повреждения кишечника, целиакии, эзофагита, глоссита, ринита, обструкции дыхательных путей, гиперреактивности дыхательных путей, бронхиолита, облитерирующего бронхиолита, облитерирующего бронхиолита с организуемой пневмонией, бронхоэктаза, хронического бронхита, легочного сердца, одышки, эмфиземы, повышенного содержания углекислого газа в крови, чрезмерного растяжения легкого, индуцированных гипероксией воспалений, гипоксемии, гипоксии, ишемически-реперфузионного повреждения легкого, фиброза легких, легочной гипертензии, гипертрофии правого желудочка, перитонита, связанного с хроническим перитонеальным диализом в амбулаторных условиях, гранулоцитарного эрлихиоза, саркоидоза, заболевания мелких дыхательных путей, несоответствия дыхания и перфузии, сухих свистящих хрипов, простуды, подагры, алкогольной болезни печени, обыкновенной волчанки, ожоговой терапии, периодонтита, досрочных родов, кашля, прурита, полиорганной недостаточности, травмы, растяжений, ушибов, нежелательного выброса гемопоэтических стволовых клеток, ангиогенной болезни глаз, воспаления глаза, ретинопатии или юношеской диабетической ретинопатии, дегенерации желтого пятна, предпочтительного влажного типа, неоваскуляризации роговицы, ангиогенеза опухоли, рака и метастазов.

В частности, настоящее изобретение также касается применения соединения, имеющего формулу (I), и/или его фармацевтически приемлемой соли и/или его пролекарства, отдельно или в комбинации с другими лекарственными средствами или действующими веществами, для производства лекарственного средства для лечения или профилактики острых и хронических воспалительных заболеваний, таких как атеросклероз, ишемически-реперфузионные повреждения, хроническое обструктивное заболевание легких, астма, ревматоидный артрит, заболеваний, опосредуемых хемокинами (такими как, но не ограничиваясь только ими, IL-8, GRO- α , GRO- β , GRO- γ , NAP-2, ENA-78 или GCP-2), которые включают острый респираторный дистресс-синдром у взрослых, воспалительное заболевание кишечника, язвенный колит, болезни Крона, атопический дерматит, фиброзный цистит, псориаз, дерматит, рассеянный склероз, ангиогенез, рестеноз, остеоартрит, септический шок, эндотоксический шок, грамотрицательный сепсис, синдром токсического шока, инсульт, гломерулонефрит, тромбоз, реакция трансплантата против хозяина, отторжение аллотрансплантата, болезнь Альцгеймера, малярия, респираторные вирусы, травматическое повреждение мозга, фиброз легких и рак.

В некоторых вариантах осуществления, соединения и композиции по настоящему изобретению вводят субъекту, страдающему от ракового заболевания. В некоторых случаях CXCR2 ингибиторы вводят для лечения рака, например карциномы, глиомы, мезотелиомы, меланомы, лимфомы, лейкемии (включая острый лимфоцитарный лейкоз), аденосаркомы, рака груди, рака яичника, рака шейки матки, глиобластомы, лейкоза, лимфомы, рака предстательной железы, лимфомы Беркитта, рака головы и шеи, рака толстого кишечника, рака прямой и толстой кишки, немелкоклеточного рака легких, мелкоклеточного рака легких, рака пищевода, рака желудка, рака поджелудочной железы, рака печени и желчевыводящих путей, рака желчного пузыря, рака тонкого кишечника, рака прямой кишки, рака почки, рака мочевого пузыря, рака полового члена, рака уретры, рака яичка, рака шейки матки, рака вагины, рака матки, рака яичника, рака щитовидной железы, рака парашитовидной железы, рака надпочечников, рака поджелудочной железы, карциноидной опухоли, рака костей, рака кожи, ретинобластомы, лимфомы

Ходжкина, неходжкинской лимфомы (см. CANCER:PRINCIPLES AND PRACTICE (DeVita, V.T. et al. eds 1997) для дополнительных видов раковых заболеваний); а также дисфункции мозга и нервной системы, такой как болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз и демиелинизирующие заболевания; гипертензивных нарушений, таких как гипертензия легочной артерии; дисфункции почек; ренальной дисфункции; ревматоидного артрита; отторжения аллотрансплантата; атеросклероза (и повышенного уровня холестерина); астмы; гломерулонефрита; контактного дерматита; воспалительной болезни кишечника; колита; псориаза; реперфузионного повреждения; а также других нарушений и заболеваний, описанных в настоящем тексте. В некоторых вариантах осуществления субъект не страдает саркомой Капоши, многоочаговой болезнью Кастлемана или связанной со СПИДом первичной эффузионной лимфомой.

В некоторых вариантах осуществления описан способ лечения CXCR2-опосредованного заболевания или патологического состояния у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающий введение указанному субъекту эффективного количества соединения по настоящему изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления CXCR2-опосредуемое заболевание представляет собой острое или хроническое воспалительное нарушение. В некоторых вариантах осуществления CXCR2-опосредуемое острое или хроническое воспалительное нарушение выбрано из группы, состоящей из псориаза, ревматоидного артрита, вызванного облучением легочного фиброза, аутоиммунного буллезного дерматоза (AIBD), хронического обструктивного заболевания легких и вызванного озоном воспаления дыхательных путей.

В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль применяют для лечения рака, в отдельности или в комбинации с одним или больше другими видами противораковой терапии. В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль применяют для лечения рака в комбинации с одним или больше видами цитотоксической химиотерапии, противораковой вакциной, противоопухолевой вакциной, противоиммуноцитокиновой терапией, иммуноцитокиновой терапией, иммунотерапией с использованием Т-клеток с химерными антигенными рецепторами, терапией переноса генов. В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль применяют для лечения рака в комбинации с одним или больше ингибиторами контрольных точек. В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению применяют для лечения рака в комбинации с одним или больше видами противораковой терапии, выбранными из группы, состоящей из лекарственных средств, которые блокируют активность CTLA-4 (CD152), PD-1 (CD279), PDL-1 (CD274), TIM-3, LAG-3 (CD223), VISTA, KIR, NKG2A, BTLA, PD-1H, TIGIT, CD96, 4-1BB (CD137), 4-1BBL (CD137L), GARP, CSF-1R, A2AR, CD73, CD47, триптофан-2,3-диоксигеназы (TDO) или индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO), и агонистов OX40, GITR, 4-1BB, ICOS, STING или CD40.

В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и/или его пролекарство или композиции по настоящему изобретению вводят для лечения меланомы, глиобластомы, рака пищевода, рака носоглотки, 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, хронической миелоцитарной лейкемии, саркомы Капоши, фибросаркомы, липосаркомы, хондросаркомы, остеогенной саркомы, ангиосаркомы, лимфангиосаркомы, синовиомы, менингиомы, лейомиосаркомы, рабдомиосаркомы, саркомы мягких тканей, саркомы, сепсиса, опухоли желчного пузыря, базально-клеточной карциномы, опухоли вилочковой железы, рака щитовидной железы, рака паращитовидной железы, рака матки, рака надпочечников, инфекции печени, карциномы Меркеля, опухоли нерва, лимфомы из клеток центра фолликула, рака толстого кишечника, лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, лейкоза, хронического или острого лейкоза, включая острую миелоцитарную лейкемию, хроническую миелоцитарную лейкемию, острый лимфобластный лейкоз, хронический лейкоцитарный лейкоз, множественной миеломы, опухоли яичника, миелодиспластического синдрома, кожной или внутриглазной злокачественной меланомы, светлоклеточного рака, мелкоклеточного рака легких, рака легких, мезотелиомы, рака груди, сквамозного немелкоклеточного рака легкого (SCLC), несквамозного NSCLC, рака прямой и толстой кишки, рака яичника, рака желудка, печеночно-клеточного рака, карциномы поджелудочной железы, рака поджелудочной железы, протоковой аденокарциномы поджелудочной железы, плоскоклеточного рака головы и шеи, рака головы и шеи, рака желудочно-кишечного тракта, рака желудка, рака кости, рака кожи, рака прямой кишки, рака анальной области, рака яичка, карциномы фаллопиевых труб, карциномы эндометрия, карциномы шейки матки, карциномы вагины, карциномы вульвы, карциномы пищевода, карциномы тонкого кишечника, рака эндокринной системы, рака уретры, рака пениса, рака мочевого пузыря, рака почки, рака уретры, рака почечной лоханки, новообразования в центральной нервной системе (ЦНС), опухолевого ангиогенеза, опухоли оси позвоночника, глиомы стволовой части мозга, аденомы гипофиза, эпидермоидного рака, асбестоза, карциномы, аденокарциномы, папиллярной карциномы, цистаденокарциномы, бронхогенного рака, светлоклеточного рака, переходноклеточного рака, хориокарциномы, саркомы, эмбрионального рака, опухоли Вильма, плейоморфной аденомы, папилломы клеток печени,

тубулярной почечной аденомы, цистаденомы, папилломы, аденомы, лейомиомы, рабдомиомы, гемангиомы, лимфангиомы, остеомы, хондромы, липомы и/или фибромы.

Другие нарушения с нежелательным или проблемным ангиогенезом включают ревматоидный артрит; псориаз; офтальмологические ангиогенные заболевания, например диабетическую ретинопатию, ретинопатию недоношенных, дегенерацию желтого пятна, отторжение роговичного трансплантата, неоваскулярную глаукому, ретролентальную фиброплазию, покраснение радужки; синдром Ослер-Веббера; миокардиальный ангиогенез; тромбоцитарную неоваскуляризацию; телангиэктазию; гемофилические суставы; ангиофибром; заболевание, связанное с избыточной или нарушенной стимуляцией эндотелиальных клеток, включая спайки кишечника, болезнь Крона, заболевания кожи, такие как псориаз, экзема и склеродерма, диабет, диабетическую ретинопатию, ретинопатию недоношенных, возрастную дегенерацию желтого пятна, атеросклероз, склеродерму, грануляцию ран и гипертрофирование шрамов, например келоидные рубцы, и заболевания, имеющие ангиогенез в качестве патологического последствия, такие как болезнь кошачьих царапин и язвы (*Helicobacter pylori*), также можно лечить антителами по настоящему изобретению. Ангиогенные ингибиторы можно применять для предотвращения или ингибирования спаек, в особенности интраперитонеальных спаек или спаек в малом тазу, таких как образующиеся после открытого или лапароскопического хирургического вмешательства. Другие патологические состояния, которые предпочтительно лечить с применением ангиогенных ингибиторов, включают предотвращение образования шрамов после трансплантации, цирроз печени, легочный фиброз после острого респираторного дистресс-синдрома или другие легочные фиброзы у новорожденных, имплантацию временных эндопротезов и спайки после хирургических операций между мозгом и твердой мозговой оболочкой. Эндометриоз, полипоз, гипертрофию сердца, а также ожирение, также можно лечить посредством подавления ангиогенеза. Эти нарушения могут включать увеличение размера или рост других типов нормальных тканей, такие как фибромиома матки, гипертрофия предстательной железы и амилоидоз. Описанные в настоящем тексте соединения и композиции могут применяться профилактически или терапевтически при любых описанных в настоящем тексте нарушениях или заболеваниях.

В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и/или его пролекарство или композиции по настоящему изобретению вводят для лечения цистита; инсулинзависимого диабета; отторжения пересаженных островковых клеток; отторжения пересаженной почки; отторжения пересаженной печени; отторжения пересаженного легкого, ХОЗЛ или гриппа.

Способы лечения рака.

Более конкретно, в настоящем изобретении описан также способ лечения рака. Предпочтительный способ лечения рака включает введение терапевтически эффективного количества одного или больше из перечисленных выше соединений (или их солей) для лечения пациента с раковым заболеванием в течение периода времени, достаточного для лечения рака.

Для лечения, описанные в настоящем тексте композиции можно вводить перорально, парентерально (например, внутримышечной, интраперитонеальной, внутривенной, интрацеребровентрикулярной, интрацистеральной инъекцией или инфузией, подкожной инъекцией или в виде импланта), ингаляционно в виде спрея, назально, вагинально, ректально, сублингвально или местно, и их можно вводить, по отдельности или совместно, в состав подходящих дозированных лекарственных препаратов, содержащих общепотребимые нетоксичные фармацевтически приемлемые носители, адъюванты и наполнители, подходящие для каждого способа введения.

В некоторых вариантах осуществления описанные в настоящем тексте селективные CXCR2 ингибиторы можно вводить в комбинации с другими подходящими терапевтическими агентами, включая, например, химиотерапевтические агенты, облучение и т.д. Следует понимать, что такое введение может осуществляться до, после или одновременно со вторым терапевтическим агентом, так что терапевтическое действие второго агента усиливается по сравнению со введением второго агента в отсутствие CXCR2 ингибитора. Выбор подходящих агентов для применения в составе комбинированной терапии может быть сделан квалифицированным специалистом в данной области, согласно общеизвестным фармацевтическим принципам. Комбинация терапевтических агентов может работать синергетично в целях обеспечения лечения или профилактики различных нарушений, таких как, например, рак, раны, дисфункция почек, дисфункция мозга или дисфункция нервной системы. Применяя данный подход, можно достичь терапевтической эффективности при более низких дозировках каждого агента, тем самым снижая потенциальную возможность возникновения нежелательных побочных эффектов.

В дополнение к приматам, таким как человек, можно лечить различных других млекопитающих согласно способу, описанному в настоящем тексте. Например, можно лечить млекопитающих, включая (но не ограничиваясь только ими) коров, овец, коз, лошадей, собак, кошек, морских свинок, крыс или других представителей крупного рогатого скота, мелкого рогатого скота, представителей семейства лошадиных, собачьих, кошачьих, грызунов или мышиных. Однако данный способ можно также применять к другим животным, таким как птицы (например, цыплята).

Стандартные *in vivo* тесты, демонстрирующие, что описанные в настоящем тексте композиции могут применяться для лечения рака, включают описанные в следующих работах: Bertolini, F., et al., En-

dostatin, an antiangiogenic drug, induces tumor stabilization after chemotherapy or anti-CD20 therapy in a NOD/SCID mouse model of human high-grade non-Hodgkin lymphoma. *Blood*, No. 1, Vol. 96, pp. 282-87 (1 July 2000); Pengnian, L., Antiangiogenic gene therapy targeting the endothelium-specific receptor tyrosine kinase Tie2. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, Vol. 95, pp. 8829-34 (July 1998); и Pulaski, B. Cooperativity of Staphylococcal aureus Enterotoxin B Superantigen, Major Histocompatibility Complex Class II, and CD80 for Immunotherapy of Advanced Spontaneous Metastases in a Clinically Relevant Postoperative Mouse Breast Cancer Model. *Cancer Research*, Vol. 60, pp. 2710-15 (May 15, 2000).

При лечении или профилактике состояний, требующих модулирования хемокинового рецептора, подходящий уровень дозировки в целом составляет примерно от 0.001 до 100 мг на 1 кг веса тела пациента в день, которые можно вводить в виде одной или нескольких доз. Предпочтительно уровень дозировки составляет от примерно 0.01 до примерно 25 мг/кг в день; более предпочтительно от примерно 0.05 до примерно 10 мг/кг в день. Подходящий уровень дозировки может составлять примерно от 0.01 до 25 мг/кг в день, примерно от 0.05 до 10 мг/кг в день или примерно от 0.1 до 5 мг/кг в день. В указанном диапазоне дозировка может составлять от 0.005 до 0.05, от 0.05 до 0.5 или от 0.5 до 5.0 мг/кг в день. При пероральном введении композиции предпочтительно выпускаются в форме таблеток, содержащих от 1.0 до 1000 мг действующего вещества, в частности 1.0, 5.0, 10.0, 15.0, 20.0, 25.0, 50.0, 75.0, 100.0, 150.0, 200.0, 250.0, 300.0, 400.0, 500.0, 600.0, 750.0, 800.0, 900.0 и 1000.0 мг действующего вещества, для симптоматического регулирования дозировки для пациента, проходящего лечение. Соединения можно вводить в режиме от 1 до 4 раз в день, предпочтительно один или два раза в день.

Однако следует понимать, что конкретная дозировка и частота введения для каждого конкретного пациента могут варьироваться и зависят от различных факторов, включая активность конкретного применяемого соединения, метаболическую стабильность и длительность действия соединения, возраст, вес тела, наследственность, общее состояние здоровья, пол и диету пациента, а также путь и время введения, скорость выведения, комбинацию с другими лекарственными средствами и тяжесть конкретного заболевания у пациента, проходящего терапию.

Описанные в настоящем тексте соединения и композиции можно комбинировать с другими соединениями и композициями, имеющими соответствующее применение в лечении и профилактике рака и заболеваний или патологических состояний, связанных с сигнальным путем CXCR2. Такие другие лекарственные средства можно вводить способом и в количестве, обычно применяющихся для таких целей, одновременно или последовательно с описанным в настоящем тексте соединением или композицией. Когда описанное в настоящем тексте соединение или композицию применяют одновременно с одним или больше другими лекарственными средствами, предпочтительна фармацевтическая композиция, содержащая такие другие лекарственные средства в дополнение к описанному в настоящем тексте соединению или композиции. Соответственно, описанные в настоящем тексте фармацевтические композиции включают такие, которые также содержат одно или больше действующих веществ или терапевтических агентов, в дополнение к описанному в настоящем тексте соединению или композиции. Примеры других терапевтических агентов, которые можно комбинировать с описанным в настоящем тексте соединением или композицией, с введением по отдельности или в составе тех же фармацевтических композиций, включают (но не ограничиваются только ими) цисплатин, паклитаксел, метотрексат, циклофосфамид, изофосфамид, хлорамбуцил, кармустин, карбоплатин, винкристин, винбластин, тиотепа, ломустин, семусти, 5-фторурацил и цитарабин. Весовое соотношение описанного в настоящем тексте соединения и второго действующего вещества может варьироваться и будет зависеть от эффективной дозы каждого ингредиента. В целом, применяют эффективную дозу каждого ингредиента. Так, например, когда описанное в настоящем тексте соединение комбинируют со вторым противораковым агентом, весовое соотношение описанного в настоящем тексте соединения ко второму агенту обычно находится в диапазоне от примерно 1000:1 до примерно 1:1000, предпочтительно от примерно 200:1 до примерно 1:200. Комбинации описанного в настоящем тексте соединения и других действующих веществ обычно также находятся в указанных выше пределах, но в каждом случае следует применять эффективную дозировку каждого ингредиента. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые соли и/или их пролекарства вводят, отдельно или в составе тех же фармацевтических композиций, с алкилирующим агентом, нитрозомочевинным агентом, противораковыми антибиотиками, алкалоидом растительного происхождения, ингибитором топоизомеразы, гормональным лекарственным средством, гормональным антагонистом, ингибитором ароматазы, ингибитором Р-гликопротеина, производным платинового комплекса, иммунотерапевтическим лекарственным средством или другими противораковыми лекарственными средствами, или с любой их комбинацией.

Способы лечения воспаления.

Кроме того, описанные в настоящем тексте соединения и композиции можно применять для лечения воспаления, и их можно комбинировать с другими соединениями и композициями, имеющими терапевтическое применение, которые можно применять для лечения до, после или одновременно с лечением рака или воспаления с помощью соединений по настоящему изобретению. Соответственно, комбинированные способы и композиции также являются компонентом настоящего изобретения в плане предотвращения и лечения целевого патологического состояния или заболевания, такого как воспалительные

или аутоиммунные нарушения, патологические состояния и заболевания, включая воспалительное заболевание кишечника, ревматоидный артрит, остеоартрит, псориатический артрит, полиартрит, рассеянный склероз, аллергические заболевания, псориаз, атопический дерматит и астма, и перечисленные выше патологии.

Например, при лечении или профилактике воспаления или аутоиммунных заболеваний, или, например, артрита в комбинации с дегенерацией костной ткани, описанные соединения и композиции можно применять в комбинации с противовоспалительным средством или анальгетиком, такими как опиатный агонист, ингибитор липоксигеназы, такой как ингибитор 5-липоксигеназы, ингибитор циклооксигеназы, такой как ингибитор циклооксигеназы-2, ингибитор интерлейкина, такой как ингибитор интерлейкина-1, NMDA антагонист, ингибитор оксида азота или ингибитор синтеза оксида азота, нестероидное противовоспалительное средство или цитокин-супрессирующее противовоспалительное средство, например, с таким соединением как ацетаминофен, аспирин, кодеин, фентанил, ибупрофен, индометацин, кеторолак, морфин, напроксен, фенацетин, пироксикам, стероидный анальгетик, суфентанил, сунлидак, тенитад и т.п. Аналогично, описанные соединения и композиции можно вводить совместно с перечисленными выше анальгетиками: потенциатором, таким как кофеин, H₂ антагонистом (например, ранитидином), симетиконом, гидроксидом алюминия или магния, противоотечным средством, таким как фенилэфрин, фенилпропаноламин, псевдоэфедрин, оксиметазолин, эпинефрин, нафазолин, ксилометазолин, пропилгекседрин или лево-дезоксифедрин; противокашлевыми средствами, такими как кодеин, гидрокодон, карамифен, карбетапентан или декстрометорфан; диуретиками; и седативными или неседативными антигистаминными средствами.

Сходным образом, соединения и композиции по настоящему изобретению можно применять в комбинации с другими лекарственными средствами, которые используются для лечения, профилактики, приостановки или облегчения тяжести заболеваний или состояний, при которых применяются соединения и композиции по настоящему изобретению. Эти другие лекарственные соединения можно вводить обычно применяющимися способами и в обычно применяющихся дозировках, одновременно или последовательно с соединением или композицией по настоящему изобретению. Когда соединение или композиция по настоящему изобретению применяется одновременно с одним или больше другими лекарственными средствами, предпочтительна фармацевтическая композиция, содержащая такие другие лекарственные средства в дополнение к соединению или композиции по настоящему изобретению. Соответственно, фармацевтические композиции по настоящему изобретению включают композиции, которые содержат также одно или больше других действующих веществ или терапевтических средств помимо соединения или композиции по настоящему изобретению. Примеры других терапевтических средств, которые можно комбинировать с соединением или композицией по настоящему изобретению, при введении по отдельности или в составе одной и той же фармацевтической композиции, включают (но не ограничиваются только ими) (a) VLA-4 антагонисты, (b) кортикостероиды, такие как беклометазон, метилпреднизолон, бетаметазон, преднизон, преднизолон, дексаметазон, флутиказон, гидрокортизон, бутезонид, триамцинолон, сальметерол, сальбутамол, форметерол; (c) иммуносупрессанты, такие как циклоспорин (циклоспорин А, Sandimmune®, Neoral®), такролимус (FK-506, Prograf®), рапамицин (сиролимус, Rapamune®), и другие иммуносупрессанты типа FK-506, и микофенолят, например микофенолят мофетил (CellCept®); (d) антигистаминные средства (антагонисты H₁-гистамина), такие как бромфенирамин, хлорфенирамин, дексхлорфенирамин, трипloidин, клемастин, дифенгидрамин, дифенилпипралин, трипеленнамин, гидроксизин, метдилазин, прометазин, тримепразин, азатидин, ципрогептадин, антазолин, фенирамин пириламин, астемизол, терфенадин, лоратадин, цетиризин, фексофенадин, дезкарбозтоксилоратидин и т.п.; (e) нестероидные антиагматические средства (например, тербуталин, метапротеренол, фенотерол, изоэтарин, альбутерол, битолтерол и пирбутерол), теофиллин, кромолин натрия, атропин, ипратория бромид, лейкотриеновые антагонисты (например, зафирлукаст, монтелукаст, пранлукаст, иралукаст, побилукаст и SKB-106,203), ингибиторы синтеза лейкотриена (зилеутон, VAY-1005); (f) нестероидные противовоспалительные средства (НСПВ), такие как производные пропионовой кислоты (например, алминопрофен, беноксапрофен, буклоксовая кислота, карпрофен, фенбуфен, фенопрофен, флупрофен, флурбипрофен, ибупрофен, индопрофен, кетопрофен, рниропрофен, напроксен, оксапрозин, пирпрофен, пранопрофен, супрофен, тиапрофеновая кислота и тиоксапрофен), производные уксусной кислоты (например, индометацин, ацетатин, алклофенак, клиданак, диклофенак, фенклофенак, фенклозая кислота, фетиазак, фурофенак, ибуфенак, озоксепак, окспинак, сулиндак, тиопинак, толметин, зидометацин и зомеппирак), производные фенамовой кислоты (например, флуфенамовая кислота, меклофенамовая кислота, мефенамовая кислота, нифлумовая кислота и толфенамовая кислота), производные бифенилкарбоновой кислоты (например, дифлунизал и флуфенизал), оксикамы (например, изоксикам, пироксикам, судоксикам и теноксикам), салицилаты (например, ацетилсалициловая кислота и сульфазалазин) и пиразолоны (например, апазон, бензпиперилон, фепразон, мофебутазон, оксифенбутазон и фенилбутазон); (g) ингибиторы циклооксигеназы-2 (COX-2), такие как целекоксиб (Celebrex®) и рофекоксиб (Vioxx®); (h) ингибиторы фосфодиэстеразы IV типа (PDE IV); (i) соединения золота, такие как ауранофин и ауотиоглюкоза, (j) этанерцепт (Enbrel®), (k) средства терапии антителами, такие как ортоклон (ОКТ3),

даклизумаб (Zenarax®), базиликсимаб (Simulect®) и инфликсимаб (Remicade®), (l) другие антагонисты хемокиновых рецепторов, в особенности CCR5, CXCR2, CXCR3, CCR2, CCR3, CCR4, CCR7, CX₃CR1 и CXCR6; (m) лубриканты или смягчители, такие как петролатум и ланолин, (n) кератолитические средства (например, тазаротен), (o) производные витамина D₃, например кальцитриен или кальцитриол (Dovonex®), (p) PUVA, (q) антралин (Drithogreme®), (r) этретинат (Tegison®) и изотретиноин, (s) средства терапии множественного склероза, такие как интерферон β-1β (Betaseron®), интерферон (β-1α (Avonex®), азатиоприн (Imurek®, Imuran®), глатирамер ацетат (Coproxone®), глюкокортикоид (например, преднизолон) и циклорфосфамид, (t) DMARDS, такие как метотрексат, (u) другие соединения, такие как 5-аминосалициловая кислота и ее пролекарства; гидроксихлорохин; D-пеницилламин; антимаболиты, такие как азатиоприн, 6-меркаптопурин и метотрексат; ингибиторы синтеза ДНК, такие как гидроксимочевина, и вещества, нарушающие работу микротрубочек, такие как колхицин.

Весовое соотношение соединения по настоящему изобретению и второго действующего вещества может варьироваться и зависит от эффективной дозировки каждого ингредиента. Обычно применяют эффективную дозировку каждого соединения. Так, например, когда соединение по настоящему изобретению комбинируют с НСПВ, весовое соотношение соединения по настоящему изобретению и НСПВ обычно находится в диапазоне от примерно 1000:1 до примерно 1:1000, предпочтительно от примерно 200:1 до примерно 1:200. Комбинации соединения по настоящему изобретению и других действующих веществ также обычно находятся в указанном выше диапазоне, но в каждом случае должна применяться эффективная дозировка каждого действующего вещества.

Способ диагностирования заболеваний и нарушений, связанных с CXCR2.

Кроме того, описанные в настоящем тексте соединения и композиции можно применять для диагностики заболеваний и нарушений, связанных с CXCR2. В частности, описанные в настоящем тексте соединения можно получать в меченой форме (например, радиоактивно-меченой форме) и применять для диагностики, например, рака. Меченые описанные в настоящем тексте соединения, которые связываются с CXCR2 (например, антагонисты или агонисты), можно применять для определения уровня CXCR2 у млекопитающих субъектов. В некоторых вариантах осуществления CXCR2 модуляторы или антагонисты вводят субъекту, страдающему от ракового заболевания. В некоторых случаях меченые соединения вводят для детектирования развивающегося рака, например карциномы, глиомы, мезотелиомы, меланомы, лимфомы, лейкемии, аденосаркомы, рака груди, рака яичника, рака шейки матки, глиобластомы, лейкоза, лимфомы, рака предстательной железы, лимфомы Беркитта, рака головы и шеи, рака толстого кишечника, рака прямой и толстой кишки, немелкоклеточного рака легких, мелкоклеточного рака легких, рака пищевода, рака желудка, рака поджелудочной железы, рака печени и желчевыводящих путей, рака желчного пузыря, рака тонкого кишечника, рака прямой кишки, рака почки, рака мочевого пузыря, рака полового члена, рака уретры, рака яичка, рака шейки матки, рака вагины, рака матки, рака яичника, рака щитовидной железы, рака паращитовидной железы, рака надпочечников, рака поджелудочной железы, карциноидной опухоли, рака костей, рака кожи, ретинобластомы, лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы (см. CANCER:PRINCIPLES AND PRACTICE (DeVita, V.T. et al. eds 1997) для дополнительных видов раковых заболеваний); а также дисфункции мозга и нервной системы, такой как болезнь Альцгеймера и рассеянный склероз; дисфункции почек; ревматоидного артрита; отторжения сердечного аллотрансплантата; атеросклероза (и повышенного уровня холестерина); астмы; гломерулонефрита; контактного дерматита; воспалительной болезни кишечника; колита; псориаза; реперфузионного повреждения; а также других нарушений и заболеваний, описанных в настоящем тексте. В некоторых вариантах осуществления субъект не страдает саркомой Капоши, многоочаговой болезнью Кастанелана или связанной со СПИДом первичной эффузионной лимфомой.

Различные методы визуализации и детектирования могут применяться для детектирования раковых заболеваний. В некоторых вариантах осуществления доступны прямые методы оценки биораспределения CXCR2 в теле, такие как магнитно-резонансная томография (МРТ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT). Каждый из этих методов может детектировать распределение надлежащим образом меченого соединения (обычно в связанном с CXCR2 виде) в организме, если такое соединение содержит атом с соответствующими ядерными характеристиками. МРТ детектирует парамагнитные ядра; ПЭТ и SPECT детектируют испускание частиц, образующихся при разложении радиоактивных ядер.

Для методов с привлечением ПЭТ необходимо внедрение подходящего позитронно-активного радионуклида. Существует относительно немного позитрон-испускающих изотопов, подходящих для введения в качестве радиоактивной метки в терапевтическое средство. Изотоп углерода ¹¹C применялся для ПЭТ, но он имеет короткое время полужизни – 20,5 мин. Соответственно, оборудование для синтеза и применения обычно располагается около циклотрона, в котором генерируется ¹¹C-прекурсор. Другой подходящий изотоп, ¹⁸F, имеет время полужизни 110 мин. Это дает достаточно времени для внедрения в радиоактивный индикатор, очистки и введения человеку или животному. Другие изотопы имеют еще меньшее время полужизни. ¹³N имеет время полужизни 10 мин, а ¹⁵O имеет еще более короткое время полужизни - 2 мин. Однако испускание обоих из них более энергичное, чем у ¹¹C, и проводились ПЭТ-

исследования с этими изотопами (см., Clinical Positron Emission Tomography, Mosby Year Book, 1992, K.F. Hubner, et al., Chapter 2).

В СПЕКТ визуализации применяются радиоактивные индикаторы, являющиеся γ -излучателями. Хотя ряд доступных для применения изотопов здесь шире, чем для ПЭТ, визуализация методом СПЕКТ дает более низкое трехмерное разрешение. Однако в некоторых случаях СПЕКТ применяют для получения клинически важной информации о связывании вещества, локализации и скорости выведения. Одним полезным изотопом для СПЕКТ визуализации является ^{123}I , γ -излучатель с периодом полужизни 13,3 ч.

Соединения, меченые ^{123}I , можно пересылать на расстояния до 1000 миль от места производства, или сам изотоп можно транспортировать для синтеза рядом с местом применения. Восемьдесят пять процентов излучения данного изотопа составляют 159 кЭв протоны, которые легко детектируются современными СПЕКТ приборами. Другие изотопы галогенов также могут применяться для ПЭТ и СПЕКТ визуализации или для использования в качестве обычных меток. Они включают ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br и ^{82}Br , благодаря их приемлемым временам полужизни и характеристикам испускания.

В свете вышесказанного, в настоящем изобретении описаны способы визуализации опухоли, органа или ткани, включающие:

(а) введение субъекту, нуждающемуся в этом, радиоактивно-меченой или детектируемой формы соединения, имеющего формулу I; и

(b) детектирование указанного соединения для определения того, где оно концентрируется в организме указанного субъекта.

Кроме того, в настоящем изобретении описаны способы детектирования повышенных уровней CXCR2 в образце, включающие:

(a) контакт образца, подозреваемого в повышенных уровнях CXCR2, с радиоактивно-меченой или детектируемой формой соединения, имеющего формулу I;

(b) определение концентрации соединения, связанного с CXCR2, в указанном образце для определения концентрации CXCR2 в указанном образце; и

(c) сравнение концентрации, определенной на стадии (b), с контрольным образцом, для определения того, присутствует ли повышенная концентрация CXCR2 в указанном образце.

Как и в случае способов лечения, описанных в настоящем тексте, введение меченых соединений можно осуществлять любым из путей, обычно применяемых для введения соединения в контакт с исследуемой тканью и хорошо известных квалифицированным специалистам в данной области. Хотя можно применять более одного пути для введения определенной композиции, один частный вариант введения часто может обеспечить более быстрое и эффективное диагностирование, чем другой путь.

Комбинированная терапия.

Ингибиторы CXCR2 могут выпускаться в отдельности или в комбинации с одним или больше другими лекарственными средствами. Возможные партнеры для комбинирования могут включать, например, дополнительные антиангиогенные факторы и/или средства химиотерапии (например, цитотоксические средства) или облучение, противораковую вакцину, иммуномодулирующее средство, ингибитор контрольных точек, противососудное средство, ингибитор передачи сигнала, антипролиферативное средство или индуктор апоптоза.

Примеры других терапевтических средств, которые можно комбинировать с соединением или композицией по настоящему изобретению, которые вводят отдельно или в композиции по настоящему изобретению, включают (но не ограничиваются только ими) модуляторы CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10, CCR11, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, CXCR6, CXCR7, CX3CR1, ChemR23, C5aR, C5a и C5, или любые их комбинации. В некоторых вариантах осуществления модуляторы представляют собой антагонист.

Примеры других терапевтических агентов, которые можно комбинировать с соединением или композицией по настоящему изобретению, вводя отдельно или в составе тех же фармацевтических композиций, включают (но не ограничиваются только ими) терапевтические антитела, биспецифические антитела и антителоподобные терапевтические белки (такие как DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, Fab-производные), конъюгаты антитело-лекарственное средство (ADC), вирус, онколитический вирус, модификаторы или редакторы генов, такие как CRISPR (включая CRISPR Cas9), нуклеазы с цинковыми пальцами или синтетические нуклеазы (TALEN), иммунотерапевтический агент с использованием Т-клеток с химерными антигенными рецепторами, цитокины, вакцины, адъюванты вакцин, GM-CSF, M-CSF, G-CSF, интерферон- α , β или γ , IL-1, IL-2, IL-3, IL-12, Poly (I:C), CPG, циклофосфамид, аналоги циклофосфамида, анти-ТФР и иматиниб (Гливек), ингибитор митоза паклитаксел, сунитиниб (Сугент), антиангиогенные агенты, ингибитор ароматазы, летрозол, антагонист A2a аденозинового рецептора (A2AR), модулятор аденозинового рецептора, модулятор A3 аденозинового рецептора, ингибитор ангиогенеза, антрациклины, оксалиплатин, доксорубин, антагонисты TLR4, антагонисты IL-18, ингибитор Vtk тирозинкиназы, ингибитор тирозинкиназного рецептора ErbB2; ингибитор тирозинкиназного рецептора ErbB4, ингибитор mTOR, ингибитор тимидилатсинтазы, ингибитор тирозинкиназного рецептора EGFR, антагонист эпидермального фактора роста, ингибитор Fyn тирозинкиназы, ингибитор

Kit тирозинкиназы, ингибитор Lyp тирозинкиназы, модулятор рецептора NK-клеток, антагонист PDGF рецептора, ингибитор PARP, ингибитор поли-АДФ-рибоза-полимеразы, ингибитор поли-АДФ-рибоза-полимеразы 1, ингибитор поли-АДФ-рибоза-полимеразы 2, ингибитор поли-АДФ-рибоза-полимеразы 3, модулятор галактозилтрансферазы, ингибитор дигидропиримидин дегидрогеназы, ингибитор оротат фосфорибозилтрансферазы, модулятор теломеразы, ингибитор муцина 1, ингибитор муцина, агонист секретина, модулятор ФНО-связанного апоптоз-индуцирующего лиганда, стимулятор гена IL17, лиганд интерлейкина 17E, агонист нейрокининового рецептора, ингибитор циклина G1, ингибитор контрольных точек, ингибитор PD-1, ингибитор PD-L1, ингибитор CTLA4, ингибитор топоизомеразы I, ингибитор протеинкиназы Akt-5, ингибитор лиганда фактора роста соединительной ткани, антагонист рецептора Notch-2, антагонист рецептора Notch-3, стимулятор гиалуронидазы, ингибитор протеинкиназы MEK-1; ингибитор фосфоинозитид-3 киназы, ингибитор протеинкиназы MEK-2, модулятор рецептора GM-CSF; модулятор лиганда ФНО- α , модулятор мезотелина, стимулятор аспарагиназы, стимулятор CSF2 гена, стимулятор каспазы-3; стимулятор каспазы-9, ингибитор гена PKN3, ингибитор хеджхог-белка; антагонист рецептора белка Smoothened, ингибитор гена AKT1, ингибитор DHFR, стимулятор тимидинкиназы, модулятор CD29, модулятор фибронектина, лиганд интерлейкина-2, ингибитор серинпротеазы, стимулятор гена D40LG; стимулятор гена TNFSF9, ингибитор 2 оксoglутарат дегидрогеназы, антагонист рецептора трансформирующего фактора роста- β II типа, ингибитор тирозинкиназного рецептора ErbB3, антагонист рецептора холецистокинина CCK2, модулятор белка опухоли Вильмса, модулятор Ras ГТФазы, ингибитор гистондеацетилазы, ингибитор Raf B протеинкиназы, ингибитор циклинзависимой киназы 4, модулятор эстрогенового рецептора β , ингибитор 4-1BB, ингибитор 4-1BBL, ингибитор PD-L2, ингибитор B7-H3, ингибитор B7-H4, ингибитор BTLA, ингибитор HVEM, ингибитор TIM3, ингибитор TIGIT, ингибитор NKG2A, ингибитор GAL9, ингибитор LAG3, ингибитор PD-1H, ингибитор PD96, ингибитор VISTA, ингибитор KIR, ингибитор 2B4, CD160, модулятор CD66e, антагонист рецептора ангиотензина II, ингибитор лиганда фактора роста соединительной ткани, ингибитор тирозинкиназы Jak1, ингибитор тирозинкиназы Jak2, двойной ингибитор тирозинкиназы Jak1/Jak2, стимулятор ангиотензин-превращающего фермента 2, антагонист рецептора гормона роста, ингибитор галектина-3, модулятор чекпойнт-киназы 2, ингибитор натрий-глюкозного транспортера-2, антагонист эндотелина ET-A, антагонист минералокортикоидного рецептора, антагонист эндотелина ET-B, антагонист рецептора конечного продукта гликозилирования, лиганд адреноректоротропного гормона, агонист рецептора фарнезоида X, агонист сопряженного с G-белком рецептора желчной кислоты, ингибитор альдозоредуктазы, ингибитор ксантинооксидазы, агонист PPAR γ , антагонист рецептора простаноида, антагонист рецептора FGF, антагонист рецептора PDGF, антагонист трансформирующего фактора роста, модулятор P3 белка, ингибитор MAP-киназы p38, антагонист рецептора VEGF-1, ингибитор протеинтирозинфосфатазы β , стимулятор тирозинкиназного рецептора Tek, ингибитор PDE 5, антагонист минералокортикоидного рецептора, ингибитор ACE, ингибитор I-к В-киназы, стимулятор гена NFE2L2, ингибитор ядерного фактора к-В, ингибитор гена STAT3, ингибитор НАДФ-оксидазы 1, ингибитор НАДФ-оксидазы 4, ингибитор PDE 4, ингибитор ренина, ингибитор FURIN гена, ингибитор протеинкиназы MEKK-5, ингибитор мембранной медь-аминоксидазы, антагонист интегрин α -V/ β -3, усилитель чувствительности рецепторов к инсулину, модулятор калликреина 1, ингибитор циклооксигеназы 1, модулятор Complement C3, связывающийся с тубулином агент, модулятор макрофагального маннозного рецептора 1, стимулятор фенилаланин гидроксилазы, агонист OX40, агонист G1TR, агонист CD40, денилейкин-дифтитокс, бексаротен, вориностат, ромидепсин, пралатрексат, преднизон, преднизолон, CCX354, CCX9588, CCX140, CCX872, CCX598, CCX6239, CCX9664, CCX2553, CCX2991, CCX282, CCX025, CCX507, CCX430, CCX765, CCX224, CCX662, CCX650, CCX832, CCX168, CCX168-M1, бавитуксимаб, IMM-101, CAP1-6D, Regin-G, генистеин, CVac, MM-D37K, PCI-27483, TG-01, моноцетинонат, LOAd-703, CPI-613, упамостат, CRS-207, NovaCaps, траметиниб, Atu-027, сонидегиб, GRASPA, трабедерсен, насторазепид, Vascell, ореговомаб, истиратумаб, рефаметиниб, регорафениб, лапатиниб, селуметиниб, рукапариб, пелареореп, тарекстумаб, ПЭГ-илированная гиалуронидаза, варлитиниб, аглатимаген бесаденовек, GBS-01, GI-4000, WF-10, галунисертиб, афатиниб, RX-0201, FG-3019, пертузумаб, DCVax-директ, селинексор, глуфосфамид, вирулизин, иттрий (90Y) кливатузумаб тетраксетан, бривудин, нимотузумаб, альгенпантуцел-литровую, тегафур + гимерацил + отерацил калия + кальция фолинат, олапариб, ибрутиниб, пирарубицин, Rh-Apo2L, тертомотид, тегафур + гимерацил + отерацил калия, тегафур + гимерацил + отерацил калия, мазитиниб, Regin-G, митомин, эрлотиниб, адриамин, дексаметазон, винкристин, циклофосфамид, фторурацил, топотекан, таксол, интерфероны, производные платины, таксан, паклитаксел, алкалоиды барвинка, винбластин, антрациклины, доксорубицин, эпиподофиллотоксины, этопозид, цисплатин, рапамицин, метотрексат, актиномицин D, доластатин 10, колхицин, эметин, триметрексат, метоприн, циклоспорин, даунорубицин, тенипозид, амфотерицин, алкилирующие агенты, хлорамбуцил, 5-фторурацил, камфотерицин, цисплатин, метронидазол, глибек, авастин, вектибикс, абалерикс, альдеслейкин, алемтузумаб, алитретиноин, аллопуринол, альтретамин, амифостин, анастрозол, триоксид мышьяка, аспарагиназа, азацитидин, AZD9291, BCG Live, бевакузумаб, фторурацил, бексаротен, блеомин, бортезомиб, бусульфид, калустерон, капецитабин, камфотецин, карбоплатин, кармустин, целекоксид, цетуксимаб, хлорамбуцил,

кладрибин, клофарабин, циклофосфамид, цитарабин, дактиномицин, дарбепозтин α , даунорубицин, денилейкин, дексразоксан, доцетаксел, доксорубицин (нейтральный), доксорубицин гидрохлорид, дромостанолон пропионат, эпирубицин, эпоэтин α , эстрамустин, этопозид фосфат, этопозид, эксеместан, филграстим, флоксурин, флударабин, фулвестрант, гефитиниб, гемцитабин, гемтузумаб, госсерелин ацетат, гистрелин ацетат, гидроксимочевина, ибритумомаб, идарубицие, ифосфамид, иматиниб мезилат, интерферон α -2a, интерферон α -2b, иринотекан, леналидомид, летрозол, лейковорин, левпролид ацетат, левамизол, ломустин, мегэстрол ацетат, мелфалан, меркаптопурин, 6-MP, месна, метотрексат, метокссален, митомицин С, митотан, митоксантрон, нандролон, неларабин, нофетумомаб, опрелвекин, оксалиплатин, наб-паклитаксел, палифермин, памидронат, пегадемаза, пегаспаргаза, пегфилграстим, пеметрексед ди-натрия, пентостатин, пипоброман, пликамицин, порфимер натрия, прокарбазин, хинакрин, расбуриказа, ритуксимаб, роцилетиниб, сарграмоустим, сорафениб, стрептозоцин, сунитиниб малеат, тальк, тамоксифен, темозоломид, тенипозид, VM-26, тестолактон, тиогуанин, 6-TG, тиотепа, топотекан, торемифен, тозитумомаб, трастузумаб, третиноин, ATRA, урамустин, валрубицин, винбластин, винкристин, винорелбин, золедронат, золедроновая кислота, пембролизумаб, ниволумаб, IBI-308, mDX-400, BGB-108, МЕДИ-0680, SHR-1210, PF-06801591, PDR-001, GB-226, STI-1110, дурвалумаб, атезолизумаб, авелумаб, BMS-936559, ALN-PDL, TSR-042, KD-033, CA-170, STI-1014, FOLFIRINOX, KY-1003, олмесартан мексодомил, кандесартан, PBI-4050, барицитиниб, GSK-2586881, лозартан, дапаглифлозин пропандиол, пегвисомант, GR-MD-02, каналифлозин, ирбесартан, FG-3019, атрасентан, финеренон, спарсентан, босентан, дефибротид, фимасартан, азелирагон, пиридоксамин, кортикотропин, INT-767, эпалрестат, топироксостат, SER-150-DN, пирфенидон, VEGFR-1 mAb, АКВ-9778, PF-489791, SHP-627, CS-3150, имидаприл, периндоприл, каптоприл, эналаприл, лизиноприл, зофеноприл, лизиноприл, хинаприл, беназеприл, трандолаприл, цилазаприл, фосиноприл, рамиприл, бардолоксон метил, ирбесартан + пропагерманий, GKT-831, MT-3995, TAK-648, TAK-272, GS-4997, DW-1029M, ASP-8232, VPI-2690B, DM-199, рейн, PHN-033, GLY-230, сапроптерин, сулодексид, лирилумаб, IPH-4102, IPH-2101, IMP-321, BMS-986016, MGD-013, LAG-525, дурвалумаб, монализумаб, MCLA-134, MBG-453, CA-170, AUPM-170, AUPM-327, ресминостат, ипилимумаб, BGB-A317, тремелиумаб, REGN-2810, AZD-5069, маситиниб, биниметиниб, траметиниб, руксолитиниб, дабрафениб, линаклотид, ипилимумаб, апатиниб, нинтеданиб, кабозантиниб, пазопаниб, белиностат, панитумумаб, гуадецитабин, висмодегид, вемурафениб, дасатиниб, тремелиумаб, бевацизумаб, оксалиплатин, афлиберцепт, вандетаниб, эверолимус, талидомид, велипариб, энкорафениб, набукасин, алпелисиб, акситиниб, цедираниб, нецитумумаб, рамуцирумаб, ирофулвен, трифлуридин + типирацил, донафениб, пакритиниб, пексастимоген девацирепвек, тивангиниб, GNR-011, талапорфин, пиклиденозон, децитабин, ганитумаб, панабиностат, ринтатолимод, полмакоксиб, левофолинат, фамитиниб, вотумумаб, тивозаниб, энтиностат, плитидепсин, лефитолимод, OSE-2101, витеспен, TroVax, бромокриптин, мидостаурин, фосфабретабулин, фруквинтиниб, ганетепсиб, бриваниб, анлотиниб, L19-ФНО- α , ракотумомаб, новаферон, ралтитрексед, энзастаурин, GM-CT-01, арцитумомаб или любая их комбинация.

Наборы и упаковки.

Термины "набор" и "фармацевтический набор" относятся к коммерческим наборам или упаковкам, содержащим, в одном или больше подходящих контейнерах, одну или больше фармацевтических композиций и инструкции по их применению. В одном варианте осуществления описаны наборы, содержащие соединение, имеющее формулу (I), или его фармацевтически приемлемую соль и инструкции по их применению. В одном варианте осуществления описаны наборы, содержащие соединение, имеющее формулу (I), или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с одним или больше (например, одним, двумя, тремя, одним или двумя, или от одного до трех) дополнительными терапевтическими агентами и инструкциями по их применению.

В одном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению имеют вид готовых форм с однократной дозировкой, упакованных в единую упаковку. Единая упаковка охватывает (но не ограничивается только ими) флакон, флакон с защитой от детей, ампулу и тубу. В одном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению и, необязательно, дополнительные терапевтические агенты имеют вид готовых форм с однократной дозировкой, и каждая готовая форма с однократной дозировкой упакована индивидуально в отдельную упаковку. Такие индивидуально упакованные формы могут содержать фармацевтическую композицию в любой форме, включая (но не ограничиваясь только ими) жидкие формы, твердые формы, порошкообразные формы, гранулированные формы, шипучие порошки или таблетки, твердые или мягкие капсулы, эмульсии, суспензии, сироп, суппозитории, таблетки, пакетики, таблетки для рассасывания, растворы, буккальные пластыри, тонкие пленки, гель для перорального применения, жевательные таблетки, жевательные резинки и одноразовые шприцы. Такие индивидуально упакованные готовые формы можно комбинировать в упаковке, изготовленной из одного или больше следующих материалов: бумага, тонкий картон, плотный картон, металлическая фольга и пластиковая фольга, например в блистерной упаковке. Одну или больше готовых форм с однократной дозировкой можно применять от одного до нескольких раз в сутки. Одну или больше готовых форм с однократной дозировкой можно вводить три раза в сутки. Одну или больше готовых форм с однократной до-

зирвкой можно вводить два раза в сутки. Одну или больше готовых форм с однократной дозировкой можно вводить в первый день, и одну или больше готовых форм с однократной дозировкой можно вводить в последующие дни.

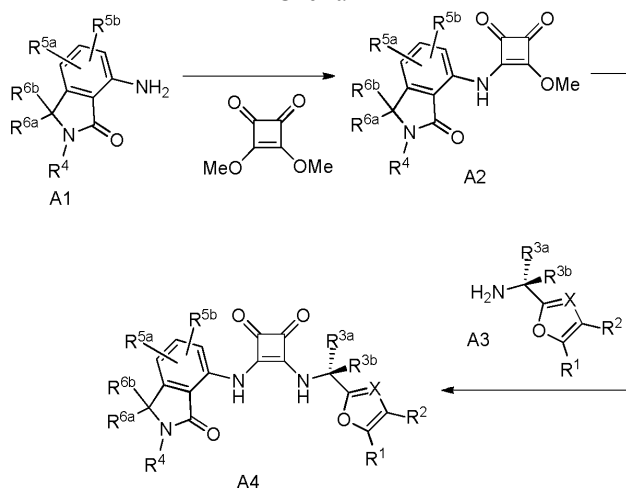
Общие методики синтеза.

Варианты осуществления настоящего изобретения касаются также способов и промежуточных продуктов, которые могут применяться для получения заявленных соединений или их фармацевтически приемлемых солей.

Далее будут описаны химические соединения, которые могут применяться в способах в вариантах осуществления, с помощью иллюстративных общих схем их синтеза, приведенных ниже и в следующем далее описании частных примеров. Квалифицированным специалистам в данной области будет понятно, что для получения различных описанных в настоящем изобретении соединений можно подобрать подходящие исходные соединения таким образом, что необходимые финальные заместители будут сохраняться с продвижением по реакционной схеме, при необходимости с постановкой или без постановки защиты, с получением целевого продукта. Альтернативно, может оказаться необходимым или желательным применение вместо конечного желаемого заместителя подходящей группы, которая будет сохраняться с продвижением по реакционной схеме и которую можно затем заменить на необходимый целевой заместитель. Кроме того, квалифицированному специалисту в данной области будет понятно, что превращения, показанные ниже на схемах, можно осуществлять в любом порядке, который совместим с функциональностью конкретных групп-заместителей.

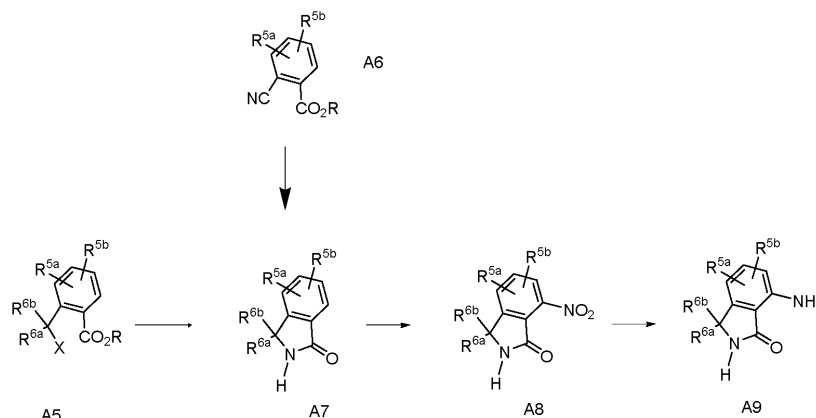
Репрезентативные синтезы соединений по настоящему изобретению описаны на приведенных ниже схемах и в следующих далее частных примерах. Схемы 1 и 2 приведены как дополнительные варианты осуществления настоящего изобретения и иллюстрируют общие способы, которые применялись для получения соединений по настоящему изобретению, включая соединения, имеющие формулу (I), (Ia) и (Ib), и которые могут применяться для получения дополнительных соединений, имеющих формулы (I), (Ia) и (Ib). Указанная методология совместима с широким рядом функциональных групп.

Схема 1



Аминогруппа в A1 может реагировать с 3,4-диметоксициклобут-3-ен-1,2-дионом с получением A2. A2 затем может реагировать с аминогруппой в A3 с получением A4.

Схема 2



A7 можно получить восстановлением цианогруппы в A6, например путем гидрирования, и затем циклизации. Альтернативно, A5 (где X представляет собой уходящую группу, такую как галоген или тозилат, и где R представляет собой алкильную группу), может реагировать с NH₃ с образованием цикли-

зованного продукта А7. А7 может реагировать с HNO_3 с введением нитрогруппы в присутствии кислоты, такой как серная кислота, с получением А8. Последующее восстановление нитрогруппы в А8, например, посредством гидрирования, может дать А9.

Примеры

Приведенные ниже примеры показаны для иллюстрации, но не для ограничения объема настоящего изобретения.

Описанные ниже реагенты и растворители можно получить из коммерческих источников, таких как Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, USA). ^1H -ЯМР спектры записывали на спектрометре Varian Mercury 400 МГц. Значимые пики приведены относительно ТМС и записаны в таком порядке: мультиплетность (с, синглет; д, дублет; т, триплет; кв., квартет; м, мультиплет) и число протонов. Результаты масс-спектрометрии приведены в виде соотношения массы к заряду, далее относительная интенсивность каждого иона (в скобках). В примерах приведено единственное значение m/e для $M+H$ (или, если указано, $M-H$) иона, содержащего наиболее распространенные изотопы атомов. Изотопное распределение во всех случаях соответствует ожидаемой формуле. Анализ методом масс-спектрометрии с ионизацией электрораспылением (ESI) проводили на масс-спектрометре с ионизацией электрораспылением Hewlett-Packard MSD с применением HP1100 ВЭЖХ для введения образца. Обычно аналит растворяли в метаноле в концентрации 0.1 мг/мл, и 1 мкл вводили в растворитель для введения в масс-спектрометр, со сканированием в диапазоне от 100 до 1500 Да. Все соединения можно было анализировать в ESI режиме регистрации положительно заряженных ионов, используя смесь ацетонитрил/вода с 1% муравьиной кислоты в качестве растворителя для введения. Описанные ниже соединения можно также было анализировать в ESI режиме регистрации отрицательно заряженных ионов, используя 2 мМ раствор NH_4OAc в ацетонитриле в качестве растворителя для введения.

В примерах и в тексте описания настоящего изобретения используются следующие сокращения: гт, комнатная температура; ВЭЖХ, высокоэффективная жидкостная хроматография; ТФУК, трифторуксусная кислота; LC-MSD, жидкостная хроматография/масс-селективный детектор; LC-MS, жидкостная хроматография/масс-спектрометр; Pd_2dba_3 , трис(дибензилиденацетон)дипалладий; ТГФ, тетрагидрофуран; ДМФА, диметилформамид или N,N -диметилформамид; ДХМ, дихлорметан; ДМСО, диметилсульфоксид; ТСХ, тонкослойная хроматография; КНМДС, калия гексаметилдисилазан; ES, электроспрей; нас., насыщенный.

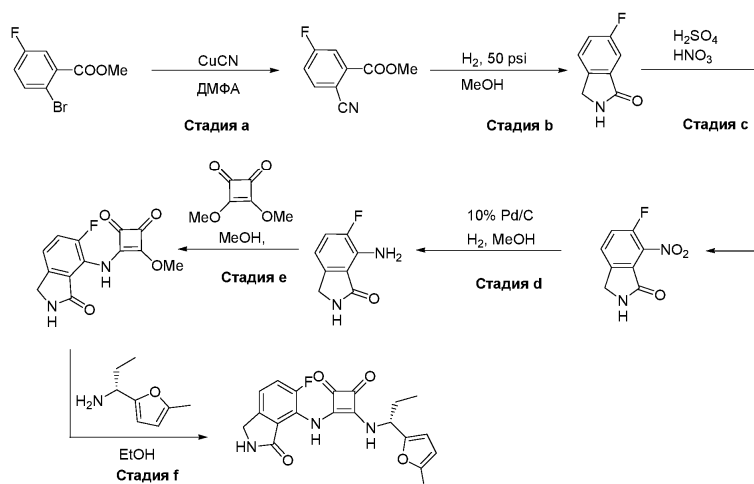
Соединения, входящие в объем настоящего изобретения, можно получить как описано ниже, применяя различные реакции, известные квалифицированным специалистам в данной области. Квалифицированному специалисту в данной области будет также понятно, что можно применять альтернативные способы для синтеза целевых соединений по настоящему изобретению, и что подходы, описанные в тексте настоящего документа, не являются исчерпывающими, но предоставляют широкоприменимые и практичные подходы к синтезу целевых соединений.

Некоторые заявленные в настоящем патенте соединения могут существовать в различных энантиомерных и диастереомерных формах, и все такие варианты данных соединений входят в объем настоящего изобретения.

Подробное описание экспериментальных методик, использовавшихся для синтеза ключевых соединений в настоящем тексте, приводят к молекулам, которые охарактеризованы идентифицирующими их физическими данными, а также привязанными к ним структурными изображениями.

Квалифицированному специалисту в данной области будет также понятно, что при стандартных обработках реакционных смесей в органической химии часто применяют кислоты и основания. В ходе экспериментальных операций, описанных в настоящем тексте, иногда образуются соли материнских соединений, если они обладают необходимой кислотностью или основностью.

Пример 1. Синтез 3-[(5-фтор-3-оксоизоиндолин-4-ил)амино]-4-[[[(1R)-1-(5-метил-2-фурил)пропил]амино]циклобут-3-ен-1,2-диона



Стадия а. В 500-миллилитровую круглодонную колбу загружали метил 2-бром-5-фторбензоат (48 г, 206 ммоль), цианид меди (37 г, 412 ммоль) и ДМФА (200 мл). Полученную смесь нагревали при 110°C в течение ночи, затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли эфир (1.5 л) и целит (100 г), полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Твердый осадок отфильтровывали, фильтрат промывали насыщенным раствором хлорида натрия (3×200 мл) и затем сушили над MgSO₄. Растворитель упаривали при пониженном давлении, получая целевой продукт в виде бесцветного твердого вещества (31 г, 84%).

МС: (ES) m/z вычислено для C₉H₇FNO₂ [M+H]⁺ 180, найдено 180.

Стадия b. В раствор метил 2-циано-5-фторбензоата (10 г, 56 ммоль) в метаноле (200 мл) добавляли 10% Pd/C (1,0 г) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в атмосфере водорода (50 фунт/кв.дюйм) в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая целевой продукт в виде бесцветного твердого вещества (8,0 г, 90%).

МС: (ES) m/z вычислено для C₈H₇FNO [M+H]⁺ 152, найдено 152.

Стадия с. В охлажденную до 0°C суспензию 6-фторизоиндолин-1-она (8,0 г, 5,3 ммоль) в концентрированной H₂SO₄ добавляли по каплям охлажденную смесь концентрированной H₂SO₄ (26 мл) и азотной кислоты (6 мл), поддерживая температуру реакционной смеси ниже 5°C. По окончании добавления реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры в течение ночи. Добавляли в смесь лед (50 г) и выпавший осадок собирали и сушили, затем промывали МТБЭ (50 мл) и этилацетатом (50 мл), получая целевой продукт в виде светло-желтого твердого вещества (5,1 г, 50%).

МС: (ES) m/z вычислено для C₈H₆FN₂O₃ [M+H]⁺ 197, найдено 197.

Стадия d. Раствор 6-фтор-7-нитроизоиндолин-1-она (11,3 г, 57 ммоль) и 10% Pd/C (50% влажность, 6,2 г, 2,9 ммоль, 0,05 экв.) в ТГФ (300 мл) перемешивали в атмосфере водорода (шарик) в течение ночи. Твердый осадок отфильтровывали через целит и фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая бесцветное твердое вещество, которое очищали методом хроматографии на силикагеле (100% этилацетат), получая целевой продукт в виде белого твердого вещества (6,4 г, 67%).

МС: (ES) m/z вычислено для C₈H₉FN₂O [M+H]⁺ 168, найдено 168.

Стадия e. Смесь 7-амино-6-фтор-изоиндолин-1-она (4,4 г, 26 ммоль) и 3,4-диметоксициклобут-3-ен-1,2-диона (7,4 г, 52 ммоль) в безводном метаноле (30 мл) перемешивали при 60°C в течение ночи и затем при 80°C в течение 5 ч. Реакционную смесь упаривали и остаток от упаривания перемешивали в этилацетате (200 мл) при 50°C в течение 30 мин, затем охлаждали до комнатной температуры. Полученную смесь фильтровали и сушили, получая светло-желтое твердое вещество (5,0 г, 70%).

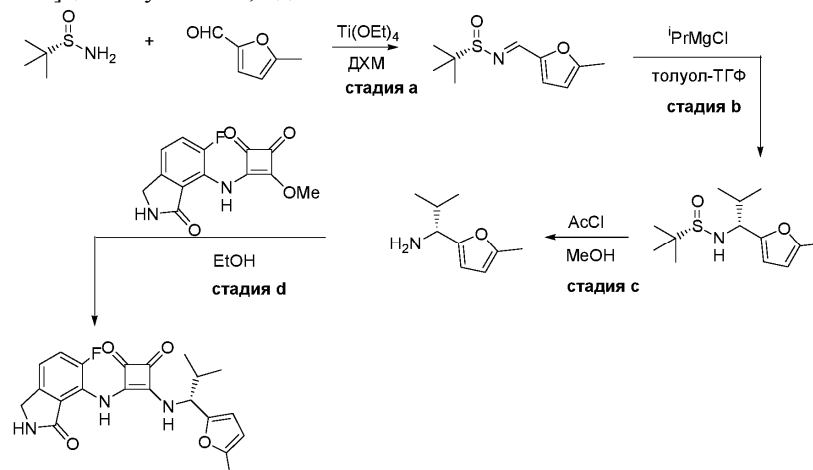
МС: (ES) m/z вычислено для C₁₃H₁₀FN₂O₄ [M+H]⁺ 277, найдено 277.

Стадия f. В 20-миллилитровую вialу загружали 3-[(5-фтор-3-оксоизоиндолин-4-ил)амино]-4-метоксициклобут-3-ен-1,2-дион (29,8 мг, 0,108 ммоль), затем (1R)-1-(5-метил-2-фурил)пропан-1-амин (25,2 мг, 0,181 ммоль) в этаноле (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. После аккуратного продувания азота над реакционной смесью для удаления большей части растворителя, добавляли в реакционную смесь дихлорметан и 1н. раствор хлористоводородной кислоты. Органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали еще два раза дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия. После удаления растворителя при пониженном давлении сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, применяя в качестве элюента смесь дихлорметана и этилацетата. Получали 3-[(5-фтор-3-оксоизоиндолин-4-ил)амино]-4-[[1-(5-метил-2-фурил)пропил]амино]циклобут-3-ен-1,2-дион (27,8 мг, 0,0725 ммоль) с выходом 67%.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9.49 (с, 1H), 8.72 (с, 1H), 8.26 (д, J=9.1 Гц, 1H), 7.47 (дд, J=11.2, 8.3 Гц, 1H), 7.34 (дд, J=8.3, 3.8 Гц, 1H), 6.26 (д, J=3.1 Гц, 1H), 6.05 (дд, J=3.0, 1.3 Гц, 1H), 5.08 (дд, J=8.1, 8.1 Гц, 1H), 4.33 (с, 2H), 2.26 (с, 3H), 1.91 (ддкв, J=28, 8.1, 7.3 Гц, 2H), 0.91 (т, J=7.3 Гц, 3H).

МС: (ES) m/z вычислено для $C_{20}H_{18}FN_3O_4$ $[M+H]^+$ 384.1, найдено 384.3.

Пример 2. Синтез 3-[(5-фтор-3-оксоизоиндолин-4-ил)амино]-4-[[[(1R)-2-метил-1-(5-метил-2-фурил)пропил]амино]циклобут-3-ен-1,2-диона



Стадия а. В 500-миллилитровую круглодонную колбу добавляли (S)-2-метилпропан-2-сульфинамид (12.1 г, 100 ммоль), затем дихлорметан (100 мл) при комнатной температуре. Добавляли 5-метилфуран-2-карбоксальдегид (10.9 мл, 110 ммоль) в дихлорметане (13 мл) и этоксид титана (51 мл, 219 ммоль) в дихлорметане (87 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (150 мл) и гасили декагидратом сульфата натрия (51 г). Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали дихлорметаном. Упаривание растворителя дало сырой (S)-2-метил-N-[(5-метил-2-фурил)метил]пропан-2-сульфинамид (20.89 г, 97.9 ммоль), который напрямую использовали в последующей реакции.

Стадия b. (S)-2-метил-N-[(5-метил-2-фурил)метил]пропан-2-сульфинамид (1.76 г, 8.19 ммоль) растворяли в толуоле (40 мл) и реакционную смесь охлаждали до -70°C в бане с сухим льдом/изопропанолом. Добавляли изопропилмагния хлорид (8.2 мл, 2M раствор в ТГФ, 16.4 ммоль) в течение 10 мин. Реакционную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора хлорида аммония. Органику экстрагировали три раза диэтиловым эфиром, затем промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и после удаления растворителя при пониженном давлении полученный сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, применяя смесь метил-трет-бутиловый эфир/дихлорметан в качестве элюента. (S)-2-метил-N-[(1R)-2-метил-1-(5-метил-2-фурил)пропил]пропан-2-сульфинамид получали после удаления растворителя при пониженном давлении (530 мг, 2.06 ммоль, 90% de согласно ЯМР).

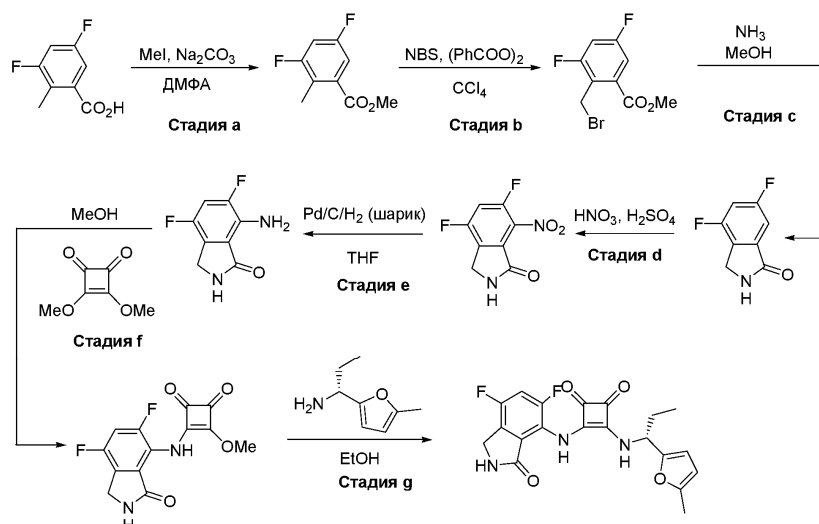
Стадия с. Ацетилхлорид (0.366 мл, 5.15 ммоль) добавляли по каплям в метанол (5 мл) при 0°C , получая безводный раствор хлороводорода в метаноле. Полученный раствор добавляли в (S)-2-метил-N-[(1R)-2-метил-1-(5-метил-2-фурил)пропил]пропан-2-сульфинамид (530 мг, 2.06 ммоль) при 0°C . Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры в течение 2 ч. Добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия для нейтрализации реакционной смеси и продукт экстрагировали дихлорметаном четыре раза. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия. Удаление растворителя при пониженном давлении дало сырой продукт (310 мг, 2.03 ммоль), который напрямую использовали в последующей реакции.

Стадия d. В 3-[(5-фтор-3-оксоизоиндолин-4-ил)амино]-4-метоксициклобут-3-ен-1,2-дион (42.3 мг, 0.146 ммоль) добавляли (1R)-2-метил-1-(5-метил-2-фурил)пропан-1-амин (30.5 мг, 0.199 ммоль) в этаноле (1 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 45°C , затем перемешивали при 65°C в течение 5 ч. Над реакционной смесью пропускали ток азота для осторожного удаления большей части растворителя. Добавляли дихлорметан и 1n. раствор хлороводорода и слои разделяли. Водный слой экстрагировали еще два раза дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении и полученный сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя в качестве элюента смесь дихлорметана и этилацетата. 3-[(5-Фтор-3-оксоизоиндолин-4-ил)амино]-4-[[[(1R)-2-метил-1-(5-метил-2-фурил)пропил]амино]циклобут-3-ен-1,2-дион (52.4 мг, 0.132 ммоль) получали с выходом 90%.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.55 (с, 1H), 8.71 (с, 1H), 8.31 (д, $J=9.7$ Гц, 1H), 7.48 (дд, $J=11.1, 8.3$ Гц, 1H), 7.34 (дд, $J=8.3, 3.8$ Гц, 1H), 6.22 (д, $J=3.1$ Гц, 1H), 6.05 (д, $J=3.0$ Гц, 1H), 4.97 (т, $J=8.5$ Гц, 1H), 4.33 (с, 2H), 2.27 (с, 3H), 2.18 (дт, $J=13.7, 6.8$ Гц, 1H), 0.96 (д, $J=6.7$ Гц, 3H), 0.88 (д, $J=6.7$ Гц, 3H).

МС: (ES) m/z вычислено для $C_{21}H_{20}FN_3O_4$ $[M+H]^+$ 398.2, найдено 398.4.

Пример 3. Синтез 3-[(5,7-дифтор-3-оксоизоиндолин-4-ил)амино]-4-[[[(1R)-1-(5-метил-2-фурил)пропил]амино]циклобут-3-ен-1,2-диона



Стадия а. 3,5-Дифтор-2-метил-бензойную кислоту (5.2 г, 30.2 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (30 мл). Безводный Na_2CO_3 (3.5 г, 33.2 ммоль, 1.1 экв.) добавляли и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли метилиодид (2.1 мл, 33.2 ммоль, 1.1 экв.) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, затем разбавляли добавлением воды (200 мл) и продукт экстрагировали эфиром (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (4×30 мл), сушили над MgSO_4 , фильтровали и упаривали, получая желтое масло (5.4 г, 96%).

Стадия б. Продукт со стадии а (5.4 г, 29.0 ммоль) растворяли в четыреххлористом углероде (60 мл) и добавляли N-бромсукцинимид (7.7 г, 43.5 ммоль, 1.5 экв.), затем перекись бензоила (1.4 г, 5.8 ммоль, 0.20 экв.). Реакционную смесь перемешивали при кипячении в течение ночи, затем охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат упаривали и остаток от упаривания очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, от 100% гексан до 9:1 гексан: этилацетат), получая целевой продукт в виде желтого масла (7.4 г, 96%).

Стадия с. NH_3 в метаноле (7М, 45 мл, 6.4 ммоль) охлаждали до 0°C и добавляли продукт со стадии б (6 г, 22.6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин и затем при комнатной температуре в течение ночи. Избыток растворителя упаривали и остаток от упаривания разбавляли добавлением воды (50 мл). Полученный твердый осадок фильтровали и промывали водой (2×20 мл), затем гексаном (20 мл), получая целевой продукт (3.4 г, 89%).

МС: (ES) m/z вычислено для $\text{C}_8\text{H}_6\text{F}_2\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 170.04, найдено 170.3.

Стадия d. 4,6-Дифторизоиндолин-1-он со стадии с (3.4 г, 20.1 ммоль) растворяли в концентрированной H_2SO_4 (40 мл) и охлаждали до 0°C . Добавляли по каплям 70% HNO_3 (1.5 мл, 24.1 ммоль, 1.2 экв.) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин, затем оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение 1 ч и перемешивали в течение ночи. Добавляли лед, полученную смесь разбавляли холодной водой (100 мл). Выпавший желтый осадок отфильтровывали, промывали водой (2×50 мл), затем гексаном (50 мл) и сушили в вакууме (3.4 г, 79%).

МС: (ES) m/z вычислено для $\text{C}_8\text{H}_5\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 215.03, найдено 215.2.

Стадия е. 4,6-Дифтор-7-нитроизоиндолин-1-он со стадии d (3.4 г, 15.9 ммоль) разбавляли добавлением ТГФ (50 мл) и добавляли 10% Pd/C, 50% влажность, (1.7 г, 0.8 ммоль, 5% ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь интенсивно перемешивали в атмосфере H_2 (шарик) 1 день при комнатной температуре, затем фильтровали через целит и упаривали, получая твердый продукт (2.7 г, 92%).

МС: (ES) m/z вычислено для $\text{C}_8\text{H}_7\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 185.05, найдено 185.3.

Стадия f. Смесь 7-амино-4,6-дифторизоиндолин-1-она со стадии е (2.3 г, 12.5 ммоль) и 3,4-диметоксициклобут-3-ен-1,2-диона (3.5 г, 25.0 ммоль, 2.0 экв.) в безводном MeOH (15 мл) перемешивали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь упаривали и остаток от упаривания разбавляли добавлением МТБЭ:EtOAc (1:1, 200 мл), перемешивали при 50°C в течение 30 мин, затем охлаждали до комнатной температуры. Твердый осадок фильтровали, промывали МТБЭ, затем растворяли в MeOH:ДХМ (1:1, 200 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат упаривали, получая серое твердое вещество (2.0 г, 54%).

МС: (ES) m/z вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 295.05, найдено 295.3.

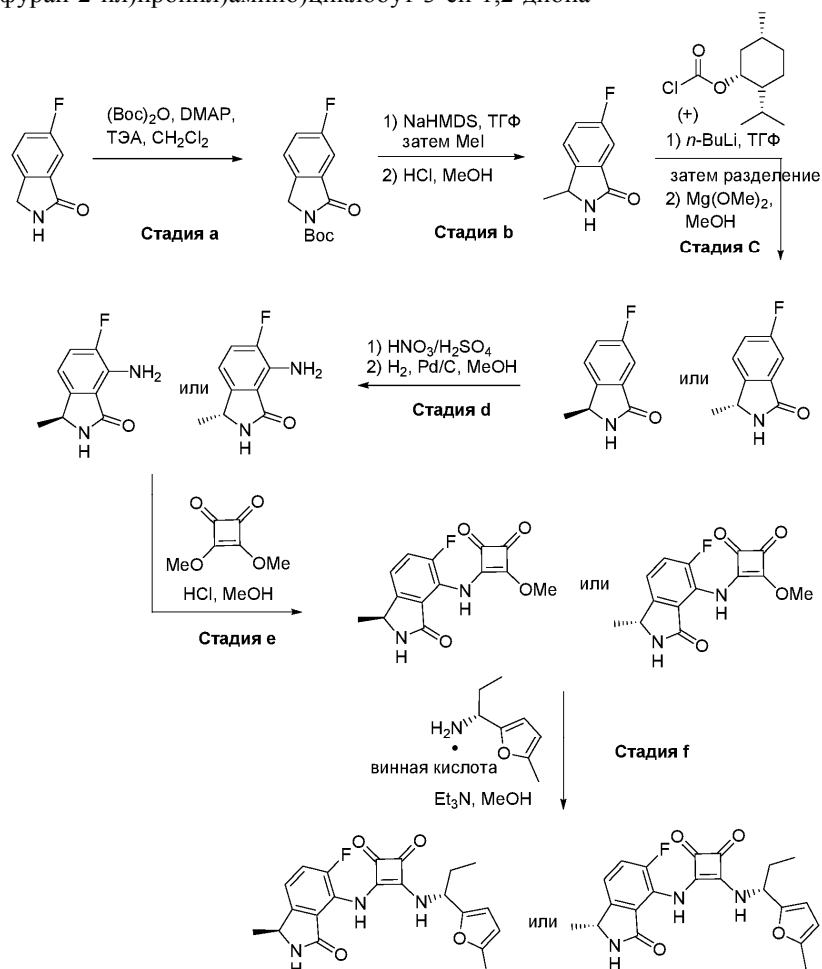
Стадия g. В 20-миллилитровую вialу загружали 3-[(5,7-дифтор-3-оксоизоиндолин-4-ил)амино]-4-метоксициклобут-3-ен-1,2-дион (44.3 мг, 0.144 ммоль), затем (1R)-1-(5-метил-2-фурил)пропан-1-амин (25 мг, 0.18 ммоль) в этаноле (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем при 80°C в течение 2 ч. После аккуратного удаления большей части растворителя продуванием азота над реакционной смесью, добавляли реакционную смесь дихлорметан и 1н. раствор хлороводорода. Органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали еще два раза дихлорметаном.

Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия. После удаления растворителя при пониженном давлении полученный сырой продукт удаляли колоночной хроматографией на силикагеле, используя в качестве элюента смесь дихлорметана и этилацетата. Полученный продукт снова суспендировали в этилацетате и фильтровали. Твердый осадок отфильтровывали и сушили в вакууме, получая 3-[(5,7-дифтор-3-оксоизоиндолин-4-ил)амино]-4-[[[(1R)-1-(5-метил-2-фурил)пропил]амино]циклобут-3-ен-1,2-дион (22.6 мг, 0.0563 ммоль) с выходом 39%.

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9.44 (с, 1H), 8.91 (с, 1H), 8.19 (д, $J=9.2$ Гц, 1H), 7.62 (дд, $J=10.8, 8.6$ Гц, 1H), 6.26 (д, $J=3.0$ Гц, 1H), 6.05 (д, $J=3.0$ Гц, 1H), 5.07 (дд, $J=7.6, 7.6$ Гц, 1H), 4.41 (с, 2H), 2.26 (с, 3H), 1.90 (ддкв, $J=27, 7.6, 7.3$ Гц, 2H), 0.91 (т, $J=7.3$ Гц, 3H).

МС: (ES) m/z вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 402.1, найдено 402.4.

Пример 4. Синтез 3-(((S)-5-фтор-1-метил-3-оксоизоиндолин-4-ил)амино)-4-(((R)-1-(5-метилфуран-2-ил)пропил)амино)циклобут-3-ен-1,2-диона и 3-(((R)-5-фтор-1-метил-3-оксоизоиндолин-4-ил)амино)-4-(((R)-1-(5-метилфуран-2-ил)пропил)амино)циклобут-3-ен-1,2-диона



Стадия а. В перемешиваемый раствор 6-фторизоиндолин-1-она (10 г, 66.2 ммоль) в безводном дихлорметане (100 мл) добавляли триэтиламин (16.72, 165.5 ммоль, 21.8 мл), $(\text{Boc})_2\text{O}$ (17.3 г, 79.4 ммоль) и каталитическое количество DMAP (100 мг) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. По окончании реакции реакционную смесь разбавляли дихлорметаном, промывали водой и затем насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали в вакууме. Полученный сырой продукт очищали методом хроматографии на силикагеле (0-30% этилацетат в гексане), получая целевой продукт.

МС: (ES) m/z вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{FNO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 252.3, найдено 252.3.

Стадия б.

1) В перемешиваемый раствор трет-бутил-6-фтор-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилата (5.0 г, 19.9 ммоль) в безводном ТГФ (40 мл) при -78°C в атмосфере азота по каплям добавляли LiHMDS (21.89 мл, 21.89 ммоль). После перемешивания раствора в течение 30 мин в смесь добавляли раствор метилиодида (2.82 г, 19.92 ммоль) в ТГФ (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч, затем смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. По окончании реакции смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl , разбавляли EtOAc (100 мл), органический слой промывали водой и затем насыщенным раствором хлорида натрия. Органический слой затем сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали в вакууме. Полученный сырой продукт использовали на сле-

дующей стадии без дополнительной очистки.

2) В перемешиваемый раствор трет-бутил-5-фтор-1-метил-3-оксоизоиндолин-2-карбоксилата (6.2 г, 66.2 ммоль) в MeOH (60 мл) добавляли 4н. HCl в диоксане (79.6 ммоль, 20 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. По окончании реакции растворитель удаляли, реакционную смесь разбавляли добавлением EtOAc (3×50 мл), органический слой промывали водой и затем насыщенным водным раствором NaHCO₃. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали. Полученный сырой продукт очищали методом хроматографии на силикагеле (10-80% этилацетат в гексане), получая целевой продукт.

МС: (ES) m/z вычислено для C₉H₈FNO [M+H]⁺ 166.2, найдено 166.2.

Стадия с.

1) В перемешиваемый раствор 6-фтор-3-метилизиндолин-1-она (2.5 г, 15.1 ммоль) в безводном ТГФ (25 мл) при -78°C в атмосфере азота по каплям добавляли n-BuLi (6.64 мл, 16.61 ммоль, 2.5M раствор в гексане), реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин и в смесь добавляли раствор (1R,2S,5R)-2-изопропил-5-метилциклогексил хлорформиата (3.96 г, 18.18 ммоль) в ТГФ (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин, затем реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. По окончании реакции реакцию гасили насыщенным раствором NH₄Cl, экстрагировали этилацетатом (2×75 мл), объединенные органические слои промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали в вакууме. Полученный сырой продукт очищали методом хроматографии на силикагеле, получая (1S)-(1R,2S,5R)-2-изопропил-5-метилциклогексил 5-фтор-1-метил-3-оксоизоиндолин-2-карбоксилат и (1R)-(1R,2S,5R)-2-изопропил-5-метилциклогексил 5-фтор-1-метил-3-оксоизоиндолин-2-карбоксилат по отдельности.

2) В перемешиваемый раствор одного диастереомера, полученного, как описано выше (1.2 г, 3.45 ммоль), в MeOH (10 мл) добавляли Mg(OMe)₂ (10-12 вес.%) в MeOH (17.2 ммоль, 10 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. По окончании реакции растворитель удаляли, реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH₄Cl, экстрагировали этилацетатом (2×75 мл), объединенные органические слои промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали в вакууме. Полученный сырой продукт очищали методом хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента 20-60% этилацетата в гексане, получая целевой продукт.

МС: (ES) m/z вычислено для C₉H₈FNO [M+H]⁺ 166.2, найдено 166.2.

Аналогично проводили реакцию со вторым диастереомером, получая другой целевой продукт.

Стадия d.

1) Одно из соединений, полученных на стадии с (0.45 г, 2.72 ммоль), растворяли в концентрированной H₂SO₄ (5 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли по каплям 70% HNO₃ (0.34 г, 24.1 ммоль, 2.0 экв.), реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин, затем оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Добавляли лед, полученную смесь разбавляли холодной водой (10 мл), реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (2×25 мл), промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали. Полученный сырой продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

МС: (ES) m/z вычислено для C₉H₇F₂N₂O₃ [M+H]⁺ 211.0, найдено 211.2.

Аналогично проводили реакцию с другим энантиомером, получая другой целевой продукт.

2) Одно из соединений, полученных, как описано выше (0.35 г, 1.32 ммоль), и 10% Pd/C (50% влажность, 100 мг) в MeOH (25 мл) перемешивали в атмосфере водорода (аппарат Парра) 1 ч при 40 фунт/кв.дюйм. Полученную смесь фильтровали через целит и промывали метанолом (40 мл), фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая бесцветное твердое вещество, которое очищали методом хроматографии на силикагеле (20-100% этилацетат/гексан), получая целевой продукт.

МС: (ES) m/z вычислено для C₉H₉FN₂O [M+H]⁺ 181.1, найдено 181.2.

Аналогично проводили реакцию с другим энантиомером, получая другой целевой продукт.

Стадия e. Смесь одного из соединений, полученных на стадии d (170 мг, 0.939 ммоль), и 3,4-диметоксициклобут-3-ен-1,2-диола (200 мг, 1.40 ммоль) в безводном метаноле (4 мл) перемешивали при 60°C в течение 3 ч. Реакционную смесь упаривали и остаток от упаривания перемешивали в этилацетате (10 мл) при 50°C в течение 30 мин, затем охлаждали до комнатной температуры. Полученную смесь фильтровали и сушили, получая целевой продукт.

МС: (ES) m/z вычислено для C₁₄H₁₁FN₂O₄ [M+H]⁺ 291.1, найдено 291.2.

Аналогично проводили реакцию с другим энантиомером, получая другой целевой продукт.

Стадия f. В 20-миллилитровую вialsу загружали одно из соединений, полученных, как описано выше (29.0 мг, 0.100 ммоль), затем тартратную соль (1R)-1-(5-метил-2-фурил)пропан-1-амина (28.9 мг, 0.100 ммоль) в метаноле (0.5 мл) и триэтиламин (40.5 мг, 0.400 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч. После аккуратного удаления большей части растворителя продуванием азота над реакционной смесью полученный сырой продукт очищали методом обращенно-фазной ВЭЖХ, ис-

пользуя в качестве элюента смесь ацетонитрила и воды, получая целевой продукт.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9.49 (с, 1H), 8.80 (с, 1H), 8.27 (д, J=9.0 Гц, 1H), 7.48 (дд, J=11.1, 8.3 Гц, 1H), 7.37 (дд, J=8.2, 3.8 Гц, 1H), 6.27 (д, J=3.1 Гц, 1H), 6.06 (м, 1H), 5.08 (м, 1H), 4.59 (кв, J=6.6 Гц, 1H), 2.27 (с, 3H), 1.92 (м, 2H), 1.36 (д, J=6.6 Гц, 3H), 0.92 (т, J=7.3 Гц, 3H).

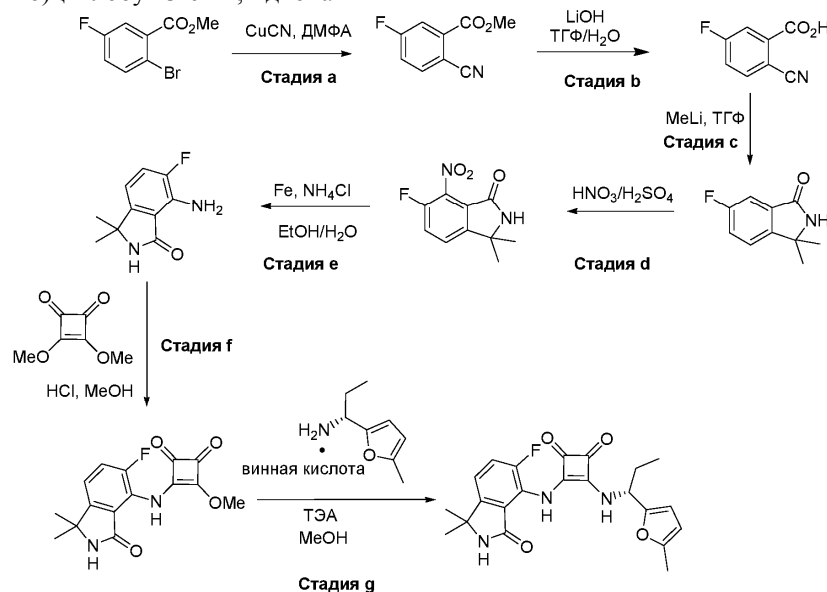
МС: (ES) m/z вычислено для C₂₁H₂₀FN₃O₄ [M+Na]⁺ 420.1, найдено 420.4.

Другой диастереомер получали аналогичным способом.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9.48 (с, 1H), 8.80 (с, 1H), 8.29 (д, J=8.1 Гц, 1H), 7.48 (дд, J=11.1, 8.2 Гц, 1H), 7.37 (дд, J=8.3, 3.8 Гц, 1H), 6.27 (д, J=3.1 Гц, 1H), 6.09 - 6.04 (м, 1H), 5.13 - 5.05 (м, 1H), 4.65 - 4.54 (м, 1H), 2.27 (с, 3H), 1.92 (м, 2H), 1.36 (д, J=6.7 Гц, 3H), 0.92 (т, J=7.3 Гц, 3H).

МС: (ES) m/z вычислено для C₂₁H₂₀FN₃O₄ [M+Na]⁺ 420.1, найдено 420.3.

Пример 5. Синтез (R)-3-((5-фтор-1,1-диметил-3-оксоизоиндолин-4-ил)амино)-4-((1-(5-метилфуран-2-ил)пропил)амино)циклобут-3-ен-1,2-диона



Стадия а. Смесь метил 2-бром-5-фторбензоата (5.00 г, 21.5 ммоль) и цианида меди (2.12 г, 23.6 ммоль) в ДМФА нагревали при 90°C в течение 1 дня, затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом (300 мл) и фильтровали. Фильтрат промывали насыщенным раствором хлорида натрия (5×50 мл), затем насыщенным раствором NaHCO₃ (50 мл). Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали, упаривали в вакууме. Полученный продукт использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

МС: (ES) m/z вычислено для C₉H₆FN₂O₂ [M+H]⁺ 180.0, найдено 180.0.

Стадия b. В перемешиваемый раствор метил 2-циано-5-фторбензоата (3.85 г, 21.5 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) и воде (3 мл) при 0°C добавляли моногидрат гидроксида лития (1.11 г, 26.5 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч, затем растворитель упаривали, и остаток от упаривания разбавляли добавлением воды (100 мл) и 2M HCl (20 мл). Твердый осадок отделяли фильтрованием и сушили в вакууме, получая целевой продукт.

МС: (ES) m/z вычислено для C₈H₄FN₂O₂ [M+H]⁺ 166.0, найдено 166.0.

Стадия с. В перемешиваемый раствор 2-циано-5-фторбензойной кислоты (1.70 г, 10.3 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (105 мл) при -78°C по каплям добавляли 1.6M раствор метилития в эфире (25.74 мл, 41.2 ммоль). Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч, затем медленно нагревали до комнатной температуры, гасили насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органический слой очищали методом хроматографии на силикагеле (0-100% этилацетат/гексан), получая 6-фтор-3,3-диметилизоиндолин-1-он.

МС: (ES) m/z вычислено для C₁₀H₁₀FNO [M+H]⁺ 180.0, найдено 180.0.

Стадия d. Реакционную вials, содержащую 6-фтор-3,3-диметилизоиндолин-1-он (620 мг, 3.46 ммоль) в концентрированной H₂SO₄ (1 мл), охлаждали в ледяной бане. Смесь концентрированной H₂SO₄ (1 мл) с 70%-й HNO₃ (0.25 мл, 3.8 ммоль) добавляли по каплям и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, затем осторожно гасили льдом и разбавляли до 10 мл холодной водой. Твердый осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили в вакууме, получая целевой продукт 6-фтор-3,3-диметил-7-нитроизоиндолин-1-он.

МС: (ES) m/z вычислено для C₁₀H₉FN₂O₃ [M+H]⁺ 225.0, найдено 225.0.

Стадия e. В раствор 6-фтор-3,3-диметил-7-нитроизоиндолин-1-она (0.56 г, 2.50 ммоль) в этаноле (10 мл) и воде (1 мл) при комнатной температуре добавляли порошок железа (0.58 г, 10.38 ммоль) и хлорид аммония (1.90 г, 34.6 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение 1 ч. За-

тем смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит и промывали метанолом (20 мл). Фильтрат упаривали досуха, остаток от упаривания разбавляли этилацетатом, промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4), фильтровали, упаривали в вакууме и очищали методом хроматографии на силикагеле (0-100% этилацетат в гексане) с получением продукта 7-амино-6-фтор-3,3-диметилизиндолин-1-она.

МС: (ES) m/z вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 195.1, найдено 195.1.

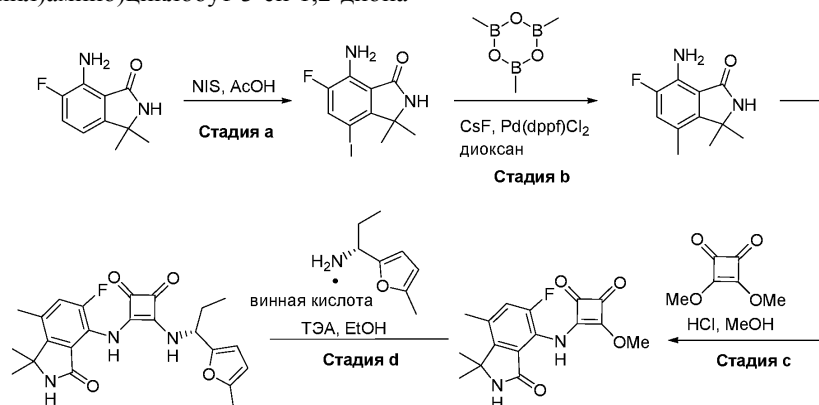
Стадия f. Смесь 7-амино-6-фтор-3,3-диметилизиндолин-1-она (25 мг, 0.129 ммоль), 3,4-диметоксициклобут-3-ен-1,2-диона (22.0 мг, 0.155 ммоль, 1.2 экв.) и раствора HCl в диоксане (4М, 32.3 мкл) в безводном MeOH (0.65 мл) перемешивали при 60°C в течение 18 ч. Растворители удаляли, получая целевой продукт, который напрямую использовали в следующей стадии.

Стадия g. В 20-миллилитровую вialу загружали 3-((5-фтор-1,1-диметил-3-оксоизиндолин-4-ил)амино)-4-метоксициклобут-3-ен-1,2-дион, полученный как описано выше, затем тартратную соль (1R)-1-(5-метил-2-фурил)пропан-1-амина (115.7 мг, 0.400 ммоль) в метаноле (0.5 мл) и триэтиламин (101 мг, 1.00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 18 ч. После аккуратного удаления большей части растворителя продуванием азота над реакционной смесью, полученный сырой продукт очищали методом обращенно-фазной ВЭЖХ, используя в качестве элюента смесь ацетонитрила и воды. Получали (R)-3-((5-фтор-1,1-диметил-3-оксоизиндолин-4-ил)амино)-4-((1-(5-метилфуран-2-ил)пропил)амино)циклобут-3-ен-1,2-дион.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.48 (с, 1H), 8.81 (с, 1H), 8.28 (д, $J=9.1$ Гц, 1H), 7.47 (дд, $J=11.0, 8.2$ Гц, 1H), 7.41 (дд, $J=8.3, 3.9$ Гц, 1H), 6.27 (д, $J=3.1$ Гц, 1H), 6.09 - 6.03 (м, 1H), 5.08 (м, 1H), 2.27 (с, 3H), 1.92 (м, 2H), 1.43 (с, 6H), 0.92 (т, $J=7.3$ Гц, 3H).

МС: (ES) m/z вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 434.1, найдено 434.4.

Пример 6. Синтез (R)-3-((5-фтор-1,1,7-триметил-3-оксоизиндолин-4-ил)амино)-4-((1-(5-метилфуран-2-ил)пропил)амино)циклобут-3-ен-1,2-диона



Стадия a. В раствор 7-амино-6-фтор-3,3-диметилизиндолин-1-она (150 мг, 0.77 ммоль) в AcOH (2 мл) на водяной бане добавляли NIS (244 мг, 1.08 ммоль) порциями при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали на водяной бане в течение 30 мин, гасили водой (1 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл). Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл) и затем сушили над MgSO_4 . Растворитель упаривали при пониженном давлении, получая коричневое твердое вещество, которое очищали методом хроматографии на силикагеле (0-60% этилацетат в гексане), получая 7-амино-6-фтор-4-иод-3,3-диметилизиндолин-1-он.

МС: (ES) m/z вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{FIN}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 321.0, найдено 321.0.

Стадия b. В раствор 7-амино-6-фтор-4-иод-3,3-диметилизиндолин-1-она (370 мг, 1.16 ммоль) в диоксане (12 мл) добавляли CsF (705 мг, 4.64 ммоль), 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинан (435 мг, 3.47 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлор палладий(II) (95 мг, 0.116 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь разделяли между водой (20 мл) и этилацетатом (30 мл). Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл), затем сушили над MgSO_4 , фильтровали и упаривали, получая сырой остаток, который очищали методом хроматографии на силикагеле (0-80% этилацетат в гексане), получая 7-амино-6-фтор-3,3,4-триметилизиндолин-1-он.

МС: (ES) m/z вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 209.1, найдено 209.1.

Стадия c. Смесь 7-амино-6-фтор-3,3,4-триметилизиндолин-1-она (40 мг, 0.192 ммоль), 3,4-диметоксициклобут-3-ен-1,2-диона (32.8 мг, 0.231 ммоль, 1.2 экв.) и раствора HCl в диоксане (4М, 48 мкл) в безводном MeOH (1.0 мл) перемешивали при 60°C в течение 18 ч. Растворители удаляли, получая целевой продукт, который напрямую использовали в следующей стадии.

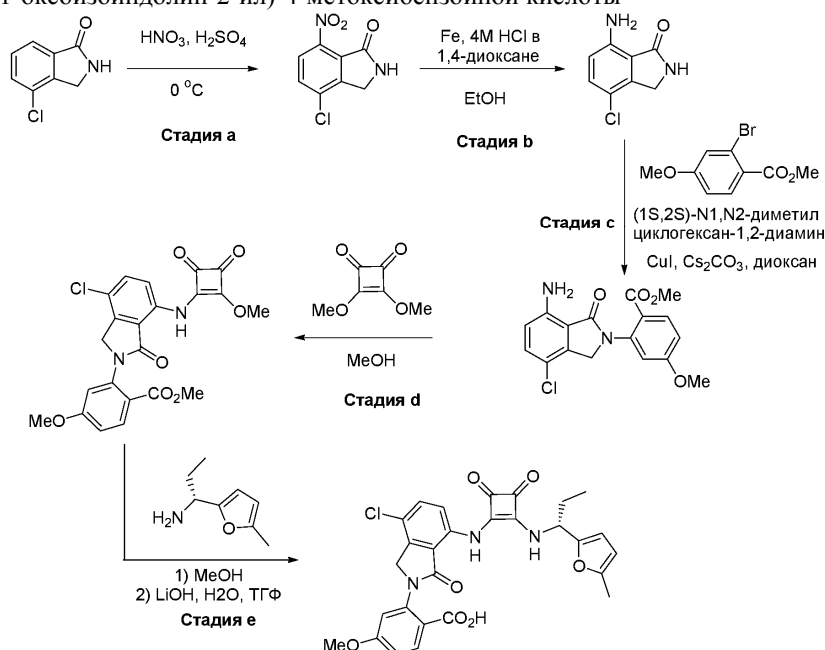
Стадия d. В 20-миллилитровую вialу загружали 3-((5-фтор-1,1,7-триметил-3-оксоизиндолин-4-ил)амино)-4-метоксициклобут-3-ен-1,2-дион, полученный, как описано выше, затем тартратную соль (1R)-1-(5-метил-2-фурил)пропан-1-амина (222.7 мг, 0.77 ммоль) в метаноле (1.0 мл) и триэтиламин (233 мг, 2.3

ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 18 ч. После аккуратного удаления большей части растворителя продуванием азота над реакционной смесью полученный сырой продукт очищали методом обращенно-фазной ВЭЖХ, используя в качестве элюента смесь ацетонитрила и воды. Получали (R)-3-((5-фтор-1,1,7-триметил-3-оксоизоиндолин-4-ил)амино)-4-((1-(5-метилфуран-2-ил)пропил)амино)циклобут-3-ен-1,2-дион.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9.41 (с, 1H), 8.83 (с, 1H), 8.31 (д, J=9.1 Гц, 1H), 7.29 (д, J=12.0 Гц, 1H), 6.26 (д, J=3.1 Гц, 1H), 6.12 - 6.02 (м, 1H), 5.08 (м, 1H), 2.41 (с, 3H), 2.27 (с, 3H), 1.90 (м, 2H), 1.49 (с, 6H), 0.92 (т, J=7.3 Гц, 3H).

МС: (ES) m/z вычислено для C₂₃H₂₄FN₃O₄ [M+Na]⁺ 448.2, найдено 448.4.

Пример 7. Синтез (R)-2-(4-хлор-7-((2-((1-(5-метилфуран-2-ил)пропил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-4-метоксибензойной кислоты



Стадия а. 1-Литровую круглодонную колбу, содержащую 4-хлоризоиндолин-1-он (25.0 г, 0.149 моль) в концентрированной H₂SO₄ (50 мл), охлаждали в ледяной бане. Смесь концентрированной H₂SO₄ (50 мл) с 70%-й HNO₃ (10 мл, 0.16 моль, 1.05 экв.) добавляли по каплям, реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, затем осторожно гасили льдом и разбавляли до 1 л холодной водой. Твердый осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили в высоком вакууме, получая 4-хлор-7-нитроизоиндолин-1-он.

МС: (ES) m/z вычислено для C₈H₅ClN₂O₃ [M-H]⁻ 212.0, найдено 212.0.

Стадия б. В перемешиваемую смесь 4-хлор-7-нитроизоиндолин-1-он (23 г, 108 ммоль) в этаноле при комнатной температуре добавляли порошок железа (18.2 г, 324 ммоль), затем 4M HCl в диоксане (162 мл, 648 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем упаривали в вакууме. Остаток от упаривания разбавляли этилацетатом и нейтрализовывали насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (2×500 мл). Объединенные органические слои сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали в вакууме, получая 7-амино-4-хлоризоиндолин-1-он.

МС: (ES) m/z вычислено для C₈H₇ClN₂O [M+H]⁺ 183.2, найдено 183.2.

Стадия с. В реакционную виалу, содержащую 7-амино-4-хлоризоиндолин-1-он (250 мг, 1.37 ммоль) в диоксане (10 мл), добавляли метил 2-бром-5-метоксибензоат (502 мг, 2.05 ммоль), карбонат цезия (893 мг, 2.74 ммоль), иодид меди (104 мг, 0.55 ммоль) и (1S,2S)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамин (156 мг, 1.1 ммоль). Полученную смесь продували азотом, затем нагревали до 110°C. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 1 ч, протекание реакции отслеживали методом LC-MS. После завершения реакцию смесь оставляли охлаждаться и затем фильтровали через целит и промывали этилацетатом. Полученный сырой продукт очищали методом хроматографии на силикагеле (0-50% этилацетат/гексан), получая метил 2-(7-амино-4-хлор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-метоксибензоат.

МС: (ES) m/z вычислено для C₁₇H₁₅ClN₂O₄ [M+H]⁺ 347.1, найдено 347.1.

Стадия d. Смесь метил 2-(7-амино-4-хлор-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-метоксибензоата (160 мг, 0.46 ммоль) и 3,4-диметоксициклобутан-1,2-диона (131 мг, 0.92 ммоль) в безводном метаноле (5 мл) перемешивали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь упаривали, остаток от упаривания перемешивали в этилацетате (5 мл) при 50°C в течение 30 мин, затем оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь фильтровали и сушили, получая целевой продукт метил 2-[4-хлор-7-((2-метокси-3,4-диоксоциклобутил)амино)-1-оксоизоиндолин-2-ил]-5-метоксибензоат.

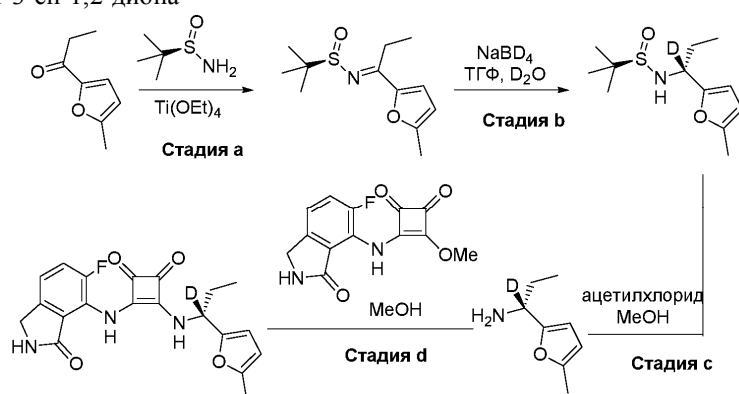
МС: (ES) m/z вычислено для $C_{22}H_{17}ClN_2O_7$ $[M+H]^+$ 457.1, найдено 457.1.

Стадия е. В метил 2-(4-хлор-7-((2-метокси-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-4-метоксибензоат (60 мг, 0.12 ммоль) добавляли (R)-1-(5-метилфуран-2-ил)пропан-1-амин (22 мг, 0.15 ммоль) в метаноле (5 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 60°C, затем упаривали. Остаток от упаривания разбавляли дихлорметаном и промывали водой. Органический слой упаривали. В остаток добавляли ТГФ (5 мл), воду (1 мл) и LiOH (большой избыток). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и при 60°C в течение 2 ч. Добавляли водный раствор HCl (1н.) и дихлорметан и объединенные органические слои упаривали. Добавляли ТГФ и полученную смесь фильтровали для удаления осадка. Остаток от упаривания очищали методом обращенно-фазной ВЭЖХ, используя в качестве элюента смесь ацетонитрила и воды. Получали (R)-2-(4-хлор-7-((2-((1-(5-метилфуран-2-ил)пропил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-4-метоксибензойной кислоты.

1H -ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8.12 - 8.03 (м, 2H), 7.59 (д, $J=8.8$ Гц, 1H), 7.15 - 7.02 (м, 2H), 6.20 (с, 1H), 5.94 (с, 1H), 5.20 - 4.80 (м, 3H), 3.90 (с, 3H), 2.24 (с, 3H), 2.03 - 1.85 (м, 2H), 0.99 (т, $J=7.4$ Гц, 3H).

МС: (ES) m/z вычислено для $C_{28}H_{24}ClN_3O_7$ $[M+H]^+$ 550.1, найдено 550.3.

Пример 8. Синтез (R)-3-((5-фтор-3-оксоизоиндолин-4-ил)амино)-4-((1-(5-метилфуран-2-ил)пропил-1-d)амино)циклобут-3-ен-1,2-диона



Стадия а. В 40-миллилитровую вialу добавляли (R)-2-метилпропан-2-сульфинамид (1.83 г, 15.1 ммоль), 1-(5-метилфуран-2-ил)пропан-1-он (2.0 мл, 15.1 ммоль) и этоксид титана (7.8 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Смесь разбавляли дихлорметаном (100 мл) и гасили декагидратом сульфата натрия (10.2 г). Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали дихлорметаном. После упаривания растворителя получали сырой продукт, который очищали методом хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента смесь этилацетата и гексана.

Стадия b. В смесь продукта с предыдущей стадии (1122 мг, 4.65 ммоль), ТГФ (17.5 мл) и D_2O (0.36 мл) при -55°C добавляли бордейтерид натрия (575 мг, 13.7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при той же температуре 3 ч. После аккуратного удаления большей части растворителя продуванием азота над реакционной смесью добавляли дихлорметан. Полученную смесь фильтровали и фильтрат упаривали. Остаток от упаривания очищали методом хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента смесь дихлорметана и метил-трет-бутилового эфира.

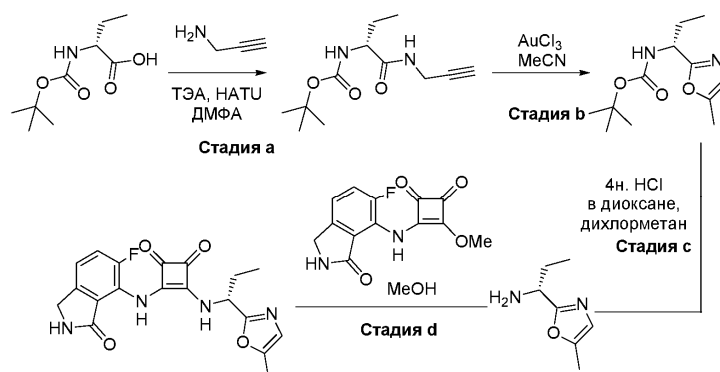
Стадия с. Продукт с предыдущей стадии (422 мг, 1.73 ммоль) растворяли в MeOH (5 мл) при 0°C и добавляли ацетилхлорид (400 мкл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. После аккуратного удаления большей части растворителя продуванием азота над реакционной смесью, добавляли смесь метил-трет-бутилового эфира и воды. Водный слой отделяли и подщелачивали раствором бикарбоната натрия (2M). Полученную смесь экстрагировали $CHCl_3$ (3×). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали, получая целевой продукт.

Стадия d. В 3-((5-фтор-3-оксоизоиндолин-4-ил)амино)-4-метоксициклобут-3-ен-1,2-дион (41.4 мг, 0.150 ммоль) добавляли (R)-1-(5-метилфуран-2-ил)пропан-1-d-1-амин (31.9 мг, 0.228 ммоль) в метаноле (1 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 45°C. После аккуратного удаления большей части растворителя продуванием азота над реакционной смесью добавляли смесь водного HCl (1н.) и дихлорметана. Полученную смесь фильтровали и остаток от упаривания очищали методом препаративной ТСХ, используя в качестве элюента этилацетат. Получали (R)-3-((5-фтор-3-оксоизоиндолин-4-ил)амино)-4-((1-(5-метилфуран-2-ил)пропил-1-d)амино)циклобут-3-ен-1,2-дион.

1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9.47 (с, 1H), 8.70 (с, 1H), 8.25 (с, 1H), 7.46 (дд, $J=11.2, 8.2$ Гц, 1H), 7.33 (дд, $J=8.2, 3.7$ Гц, 1H), 6.25 (д, $J=3.1$ Гц, 1H), 6.06 - 6.03 (м, 1H), 4.32 (с, 2H), 2.26 (с, 3H), 2.00 - 1.80 (м, 2H), 0.90 (т, $J=7.3$ Гц, 3H).

МС: (ES) m/z вычислено для $C_{20}DH_{17}FN_3O_4$ $[M+H]^+$ 385.1, найдено 385.4.

Пример 9. Синтез (R)-3-((5-фтор-3-оксоизоиндолин-4-ил)амино)-4-((1-(5-метилоксазол-2-ил)пропил)амино)циклобут-3-ен-1,2-диона



Стадия а. В 40-миллилитровую вialsу добавляли (R)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)бутановую кислоту (1.00 г, 4.92 ммоль), 1-[бис(диметиламино)метиле]н-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-б]пиридиний 3-оксид гексафторфосфат (HATU, 1.96 г, 5.16 ммоль), ДМФА (6 мл) и триэтиламин (1.51 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 мин и добавляли проп-2-ин-1-амин (378 мкл, 5.90 ммоль). Реакционную смесь далее перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разбавляли добавлением воды и диэтилового эфира и экстрагировали диэтиловым эфиром (6×). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали. Остаток от упаривания очищали методом хроматографии на силикагеле, используя смесь этилацетата и дихлорметана в качестве элюента.

Стадия б. В 40-миллилитровую вialsу добавляли хлорид золота (128 мг, 0.424 ммоль), ацетонитрил (10 мл) и продукт с предыдущей стадии (501 мг, 2.09 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение ночи. После аккуратного удаления большей части растворителя продуванием азота над реакционной смесью добавляли смесь насыщенного раствора хлорида аммония и метил-трет-бутилового эфира. Полученную смесь экстрагировали метил-трет-бутиловым эфиром (3×). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали. Остаток от упаривания очищали методом хроматографии на силикагеле, используя смесь этилацетата и гексана в качестве элюента.

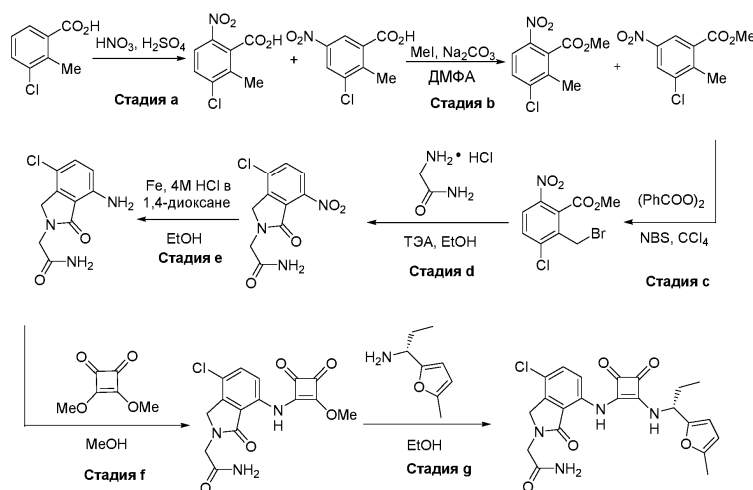
Стадия с. В перемешиваемый раствор продукта с предыдущей стадии (301 мг, 1.25 ммоль) в дихлорметане (1 мл) добавляли 4н. HCl в диоксане (1 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После аккуратного удаления большей части растворителя продуванием азота над реакционной смесью добавляли смесь воды и гексана. Водный слой отделяли и подщелачивали насыщенным раствором бикарбоната натрия. Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (3×) и смесью хлороформ/изопропанол (2/1, об./об.) (2×). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали, получая целевой продукт.

Стадия д. В 3-((5-фтор-3-оксоизоиндолин-4-ил)амино)-4-метоксициклобут-3-ен-1,2-дион (42.4 мг, 0.154 ммоль) добавляли (R)-1-(5-метилоксазол-2-ил)пропан-1-амин (25.9 мг, 0.185 ммоль) в метаноле (0.5 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 50°C . После аккуратного удаления большей части растворителя продуванием азота над реакционной смесью, добавляли смесь водного HCl (1н.) и дихлорметана. Полученную смесь фильтровали и остаток от упаривания очищали методом препаративной ТСХ, используя смесь дихлорметана и ацетонитрила (1/1, об./об.) в качестве элюента. Получали (R)-3-((5-фтор-3-оксоизоиндолин-4-ил)амино)-4-((1-(5-метилоксазол-2-ил)пропил)амино)циклобут-3-ен-1,2-дион.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.63 (с, 1H), 8.73 (с, 1H), 8.48 (д, $J=7.5$ Гц, 1H), 7.49 (дд, $J=11.2, 8.2$ Гц, 1H), 7.36 (дд, $J=8.3, 3.8$ Гц, 1H), 6.87 (д, $J=1.4$ Гц, 1H), 5.33 - 5.20 (м, 1H), 4.34 (с, 2H), 2.32 (д, $J=1.2$ Гц, 3H), 2.09 - 1.87 (м, 2H), 0.93 (т, $J=7.4$ Гц, 3H).

МС: (ES) m/z вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 385.1, найдено 385.4.

Пример 10. Синтез (R)-2-(4-хлор-7-((1-(5-метилфуран-2-ил)пропил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-1-оксоизоиндолин-2-ил)ацетамида



Стадия а. 4-Литровую колбу Эрленмейера, содержащую 3-хлор-2-метилбензойную кислоту (100.0 г, 0.586 моль) в концентрированной H_2SO_4 (500 мл), охлаждали в ледяной бане. Добавляли по каплям 70% HNO_3 (45.2 мл, 0.703 моль, 1.2 экв.), реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, затем осторожно гасили льдом и разбавляли до 4 л холодной водой. Белое твердое вещество отфильтровывали, промывали водой и сушили в высоком вакууме, получая смесь 3-хлор-2-метил-6-нитробензойной кислоты и 3-хлор-2-метил-5-нитробензойной кислоты в соотношении 3:1.

МС: (ES) m/z вычислено для $\text{C}_8\text{H}_5\text{ClNO}_4$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 214.0, найдено 214.0.

Стадия б. Смесь изомерных кислот с предыдущей стадии (50 г, 232.0 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (200 мл), добавляли безводный Na_2CO_3 (27.0 г, 255.2 ммоль, 1.1 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли метилиодид (15.9 мл, 255.2 ммоль, 1.1 экв.) и продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли добавлением воды (1.2 л) и продукт экстрагировали эфиром (3×250 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (4×100 мл), сушили над MgSO_4 , фильтровали и упаривали, получая продукт.

Стадия с. Смесь изомерных сложных эфиров с предыдущей стадии (49.7 г, 216.5 ммоль) растворяли в CCl_4 (400 мл) и добавляли N-бромсукцинимид (57.8 г, 324.7 ммоль, 1.5 экв.), а затем перекись бензоила (10.4 г, 43.2 ммоль, 0.20 экв.). Реакционную смесь перемешивали при кипячении в течение ночи, затем охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат упаривали и остаток от упаривания очищали методом хроматографии на силикагеле (от 100:0 до 9:1 гекс:EtOAc), получая продукт в виде единственного изомера.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.07 (д, $J=9.2$ Гц, 1H), 7.65 (д, $J=9.2$ Гц, 1H), 4.63 (с, 2H), 4.01 (с, 3H).

Стадия д. Смесь продукта с предыдущей стадии (316 мг, 1.02 ммоль), 2-аминоацетамида гидрохлорида (171 мг, 1.55 ммоль) и триэтиламин (427 мкл, 3.06 ммоль) в этаноле (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После аккуратного удаления большей части растворителя продуванием азота над реакционной смесью добавляли смесь водного раствора HCl (1н.) и воды. Полученную смесь фильтровали и остаток от упаривания промывали водным раствором HCl (1н.) и водой, получая целевой продукт.

Стадия е. В перемешиваемую смесь продукта с предыдущей стадии (249 мг, 0.925 ммоль) в этаноле (1 мл) при комнатной температуре добавляли порошок железа (158 мг, 2.68 ммоль), затем 4 М HCl в диксане (0.46 мл, 1.84 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и полученную смесь разбавляли добавлением метанола. Полученную смесь фильтровали через целит и промывали метанолом. Фильтрат упаривали для удаления метанола и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои упаривали, получая целевой продукт.

Стадия ф. Смесь продукта с предыдущей стадии (131 мг, 0.55 ммоль) и 3,4-диметоксициклобутан-1,2-диона (118 мг, 0.83 ммоль) в безводном метаноле (2 мл) перемешивали при 60°C в течение ночи. После аккуратного удаления большей части растворителя продуванием азота над реакционной смесью добавляли этилацетат. Полученную смесь фильтровали, промывали этилацетатом и сушили, получая целевой продукт.

Стадия г. В 2-(4-хлор-7-((2-метокси-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-1-оксоизоиндолин-2-ил)ацетамид (39.9 мг, 0.114 ммоль) добавляли (R)-1-(5-метилфуран-2-ил)пропан-1-амин (23.0 мг, 0.165 ммоль) в этаноле (1 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 65°C . После аккуратного удаления большей части растворителя продуванием азота над реакционной смесью добавляли смесь водного раствора HCl (1н.) и дихлорметана. Полученную смесь фильтровали и остаток от упаривания промывали водой, дихлорметаном и метил-трет-бутиловым эфиром. Получали (R)-2-(4-хлор-7-((2-((1-(5-метилфуран-2-ил)пропил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-1-

оксоизоиндолин-2-ил)ацетамид.

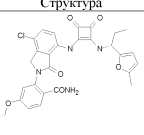
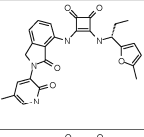
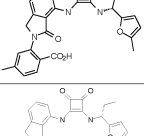
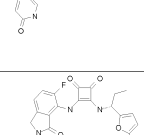
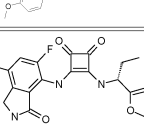
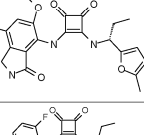
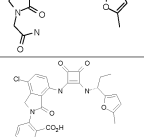
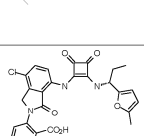
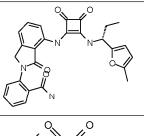
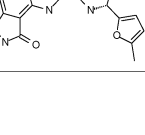


¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9.74 (с, 1H), 9.12 (д, J=8.9 Гц, 1H), 7.67 - 7.52 (м, 3H), 7.27 - 7.18 (м, 1H), 6.25 (д, J=3.1 Гц, 1H), 6.06 - 6.02 (м, 1H), 5.18-5.08 (м, 1H), 4.48 (с, 2H), 4.11 (с, 2H), 2.25 (с, 3H), 2.01 - 1.80 (м, 2H), 0.90 (т, J=7.3 Гц, 3H).

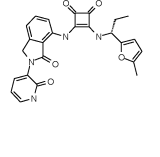
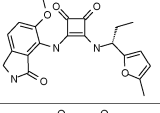
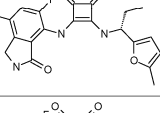
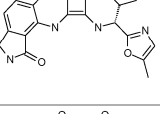
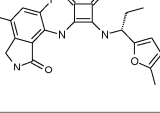
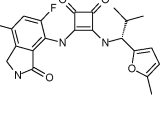
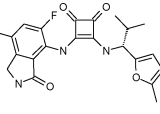
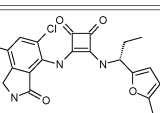
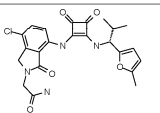
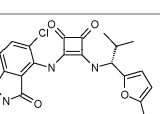
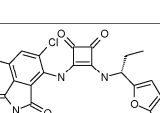
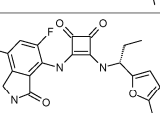
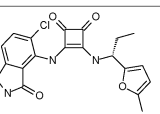
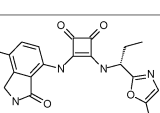
МС: (ES) m/z вычислено для C₂₂H₂₁ClN₄O₅ [M+Na]⁺ 479.1, найдено 479.0.

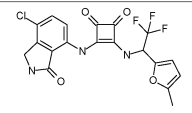
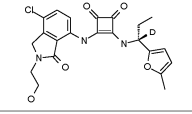
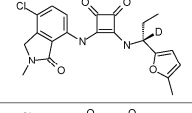
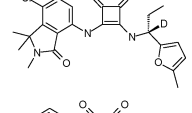
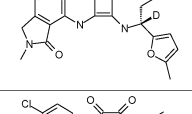
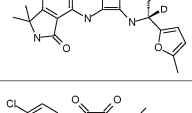
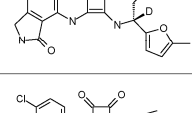
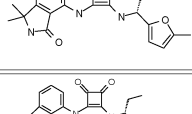
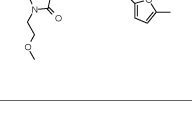
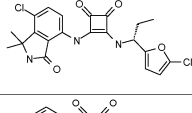
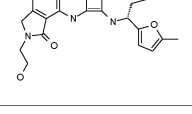
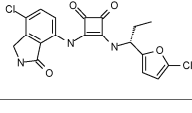
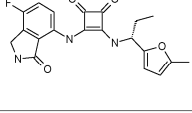
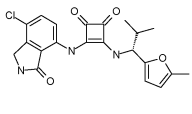
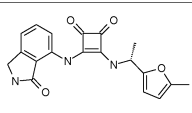
Приведенные ниже соединения получали способами синтеза, аналогичными описанным в настоящем тексте, с соответствующими реагентами и характеризовали методами МС (масс-спектрометрия) и ЯМР, как показано в табл. 1.

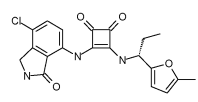
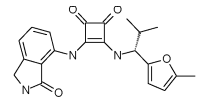
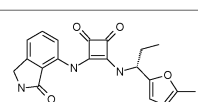
Таблица 1

Характеристики соединений

Структура	ЯМР	МС
	¹ H-ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 8.06 (д, J = 8.6 Гц, 1H), 7.67 (д, J = 8.7 Гц, 1H), 7.56 (д, J = 8.7 Гц, 1H), 7.11 (д, J = 2.5 Гц, 1H), 7.02 (д, J = 8.6, 2.5 Гц, 1H), 6.19 (с, 1H), 5.95 - 5.91 (м, 1H), 5.28 - 5.20 (м, 1H), 4.93 - 4.90 (м, 2H), 3.88 (с, 3H), 2.23 (с, 3H), 2.08 - 1.88 (м, 2H), 0.99 (т, J = 7.4 Гц, 3H).	МС: (ES) m/z вычислено для C ₂₈ H ₂₅ ClN ₄ O ₆ [M + H] ⁺ 549.2, найдено 549.3.
	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11.89 (с, 1H), 9.82 (с, 1H), 9.14 (д, J = 8.9 Гц, 1H), 7.69 - 7.53 (м, 3H), 7.32 - 7.16 (м, 2H), 6.26 (д, J = 3.1 Гц, 1H), 6.06 - 6.03 (м, 1H), 5.20 - 5.12 (м, 1H), 4.97 (с, 2H), 2.26 (с, 3H), 2.06 (с, 3H), 2.02 - 1.83 (м, 2H), 0.93 (т, J = 7.3 Гц, 3H).	МС: (ES) m/z вычислено для C ₂₆ H ₂₄ N ₄ O ₅ [M + Na] ⁺ 495.2, найдено 495.4.
	¹ H-ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 7.94 (д, J = 7.8 Гц, 1H), 7.50 - 7.31 (м, 4H), 6.19 (д, J = 3.2 Гц, 1H), 5.96 - 5.93 (м, 1H), 5.22 - 5.12 (м, 1H), 4.83 (с, 2H), 2.45 (с, 3H), 2.25 (с, 3H), 2.06 - 1.86 (м, 2H), 0.99 (т, J = 7.4 Гц, 3H).	МС: (ES) m/z вычислено для C ₂₈ H ₂₄ N ₃ O ₆ [M - H] ⁻ 516.2, найдено 516.3.
	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9.81 (с, 1H), 9.14 (д, J = 8.9 Гц, 1H), 7.88 (д, J = 9.1 Гц, 3H), 7.72 - 7.55 (м, 2H), 7.25 (д, J = 7.1 Гц, 1H), 6.45 (д, J = 10.1 Гц, 1H), 6.27 (д, J = 3.1 Гц, 1H), 6.07 - 6.04 (м, 1H), 5.20 - 5.12 (м, 1H), 4.89 (с, 2H), 2.27 (д, J = 1.1 Гц, 3H), 2.06 - 1.80 (м, 2H), 0.93 (т, J = 7.3 Гц, 3H).	МС: (ES) m/z вычислено для C ₂₅ H ₂₂ N ₄ O ₅ [M + H] ⁺ 459.2, найдено 459.4.
	¹ H-ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 8.10 - 7.99 (м, 1H), 7.55 - 7.37 (м, 2H), 7.14 - 6.99 (м, 2H), 6.19 (д, J = 3.2 Гц, 1H), 5.96 - 5.93 (м, 1H), 5.21 - 5.11 (м, 1H), 3.89 (с, 3H), 4.83 (с, 2H), 2.25 (с, 3H), 2.07 - 1.88 (м, 2H), 0.99 (т, J = 7.4 Гц, 3H).	МС: (ES) m/z вычислено для C ₂₈ H ₂₄ N ₃ O ₇ [M + Na] ⁺ 556.2, найдено 556.5.
	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9.27 (с, 1H), 8.75 (с, 1H), 8.11 (д, J = 7.7 Гц, 1H), 7.25 (д, J = 12.6 Гц, 1H), 6.26 (д, J = 3.1 Гц, 1H), 6.07 - 6.04 (м, 1H), 5.12 - 5.03 (м, 1H), 4.24 (с, 2H), 3.88 (с, 3H), 2.27 (с, 3H), 1.99 - 1.82 (м, 2H), 0.92 (т, J = 7.3 Гц, 3H).	МС: (ES) m/z вычислено для C ₂₁ H ₂₀ N ₃ O ₅ [M + Na] ⁺ 436.2, найдено 436.4.
	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9.17 (с, 1H), 8.64 (с, 1H), 7.98 (д, J = 9.1 Гц, 1H), 7.25 (д, J = 10.5 Гц, 1H), 6.25 (д, J = 3.1 Гц, 1H), 6.07 - 6.04 (м, 1H), 5.11 - 5.03 (м, 1H), 4.33 (с, 2H), 3.82 (с, 3H), 2.28 (с, 3H), 1.99 - 1.82 (м, 2H), 0.92 (т, J = 7.3 Гц, 3H).	МС: (ES) m/z вычислено для C ₂₁ H ₂₀ N ₃ O ₅ [M + Na] ⁺ 436.2, найдено 436.0.
	¹ H-ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 8.14 - 8.08 (м, 1H), 7.27 - 7.23 (с, 1H), 6.25 (д, J = 3.1 Гц, 1H), 6.00 - 5.96 (м, 1H), 5.20 - 5.05 (м, 1H), 4.61 (с, 2H), 4.33 (с, 2H), 2.26 (с, 3H), 2.15 - 1.90 (м, 2H), 1.02 (т, J = 7.4 Гц, 3H).	МС: (ES) m/z вычислено для C ₂₂ H ₂₁ N ₄ O ₅ [M + H] ⁺ 441.2, найдено 441.4.
	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9.76 (с, 1H), 9.15 (д, J = 8.8 Гц, 1H), 7.70 - 7.63 (м, 2H), 7.52 (д, J = 8.7 Гц, 1H), 7.39 (д, J = 3.0 Гц, 1H), 7.25 (д, J = 8.7, 3.1 Гц, 1H), 6.23 (д, J = 3.2 Гц, 1H), 6.04 - 6.00 (м, 1H), 5.17 - 5.08 (м, 1H), 4.79 (с, 2H), 3.83 (с, 3H), 2.23 (с, 3H), 2.06 - 1.78 (м, 2H), 0.89 (т, J = 7.3 Гц, 3H).	МС: (ES) m/z вычислено для C ₂₈ H ₂₄ ClN ₃ O ₇ [M + H] ⁺ 550.1, найдено 550.3.
	¹ H-ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 8.12 - 8.05 (м, 1H), 7.95 (д, J = 7.8 Гц, 1H), 7.58 (д, J = 8.8 Гц, 1H), 7.39 - 7.33 (м, 2H), 6.22 - 6.18 (м, 1H), 5.95 - 5.91 (м, 1H), 5.20 - 4.80 (м, 3H), 2.46 (с, 3H), 2.24 (с, 3H), 2.12 - 1.82 (м, 2H), 0.99 (т, J = 7.4 Гц, 3H).	МС: (ES) m/z вычислено для C ₂₈ H ₂₄ ClN ₃ O ₆ [M + H] ⁺ 534.1, найдено 534.3.
	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9.78 (с, 1H), 9.14 (д, J = 9.1 Гц, 1H), 7.78 - 7.20 (м, 9H), 6.23 (д, J = 3.1 Гц, 1H), 6.05 - 6.00 (м, 1H), 5.20 - 5.10 (м, 1H), 4.95 - 4.83 (м, 2H), 2.23 (с, 3H), 2.03 - 1.77 (м, 2H), 0.90 (т, J = 7.3 Гц, 3H).	МС: (ES) m/z вычислено для C ₂₇ H ₂₄ N ₄ O ₅ [M + Na] ⁺ 507.2, найдено 507.5.
	¹ H-ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 7.48 (д, J = 7.7 Гц, 1H), 7.34 (д, J = 7.8 Гц, 1H), 6.21 (д, J = 3.1 Гц, 1H), 5.98 - 5.95 (м, 1H), 5.20 - 5.10 (м, 1H), 4.37 (с, 2H), 2.37 (с, 3H), 2.28 (д, J = 1.0 Гц, 3H), 2.08 - 1.88 (м, 2H), 1.01 (т, J = 7.4 Гц, 3H).	МС: (ES) m/z вычислено для C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₄ [M - H] ⁻ 378.1, найдено 378.3.

	1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12.08 (с, 1H), 9.80 (с, 1H), 9.11 (д, J = 9.0 Гц, 1H), 7.71 (ад, J = 7.1, 2.0 Гц, 1H), 7.64 – 7.53 (м, 2H), 7.44 – 7.38 (м, 1H), 7.24 (д, J = 7.0 Гц, 1H), 6.30 (д, J = 6.8 Гц, 1H), 6.24 (д, J = 3.1 Гц, 1H), 6.04 – 6.01 (м, 1H), 5.20 – 5.10 (м, 1H), 4.93 (с, 2H), 2.24 (с, 3H), 2.00 – 1.77 (м, 2H), 0.91 (т, J = 7.4 Гц, 3H).	МС: (ES) m/z вычислено для C25H22N4O5 [M + Na] ⁺ 481.2, найдено 481.4.
	1H-ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7.10 – 6.90 (м, 2H), 6.15 (д, J = 3.1 Гц, 1H), 5.89 – 5.85 (м, 1H), 5.25 – 5.15 (м, 1H), 4.19 (с, 2H), 3.71 (с, 3H), 2.22 (с, 3H), 1.85 – 1.60 (м, 2H), 0.97 – 0.85 (м, 3H).	МС: (ES) m/z вычислено для C21H21N3O5 [M - H] ⁻ 394.1, найдено 394.3.
	1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9.38 (с, 1H), 8.70 (с, 1H), 8.18 (д, J = 8.9 Гц, 1H), 7.31 (д, J = 11.8 Гц, 1H), 6.25 (д, J = 3.1 Гц, 1H), 6.06 – 6.02 (м, 1H), 5.12 – 5.00 (м, 1H), 4.26 (с, 2H), 2.25 (с, 6H), 1.98 – 1.80 (м, 2H), 0.90 (т, J = 7.3 Гц, 3H).	МС: (ES) m/z вычислено для C21H20FN3O4 [M + H] ⁺ 398.1, найдено 398.4.
	1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9.70 (с, 1H), 8.73 (с, 1H), 8.52 (д, J = 9.7 Гц, 1H), 7.49 (ад, J = 11.2, 8.2 Гц, 1H), 7.36 (ад, J = 8.3, 3.9 Гц, 1H), 6.88 (д, J = 1.5 Гц, 1H), 5.23 – 5.15 (м, 1H), 4.34 (с, 2H), 2.32 (д, J = 1.2 Гц, 3H), 2.29 – 2.21 (м, 1H), 0.95 (д, J = 6.8 Гц, 3H), 0.92 (д, J = 6.7 Гц, 3H).	МС: (ES) m/z вычислено для C20H19FN4O4 [M + H] ⁺ 399.1, найдено 399.4.
	1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10.62 (с, 1H), 9.04 (с, 1H), 8.55 (с, 1H), 7.94 – 7.84 (м, 1H), 6.88 (д, J = 9.9 Гц, 1H), 6.25 (д, J = 3.1 Гц, 1H), 6.07 – 6.04 (м, 1H), 5.13 – 5.01 (м, 1H), 4.28 (с, 2H), 2.27 (д, J = 1.0 Гц, 3H), 1.99 – 1.81 (м, 2H), 0.92 (т, J = 7.3 Гц, 3H).	МС: (ES) m/z вычислено для C20H18FN3O5 [M + H] ⁺ 400.1, найдено 400.4.
	1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9.49 (с, 1H), 8.91 (с, 1H), 8.24 (д, J = 9.7 Гц, 1H), 7.61 (ад, J = 10.9, 8.6 Гц, 1H), 6.21 (д, J = 3.1 Гц, 1H), 6.05 – 6.02 (м, 1H), 5.00 – 4.91 (м, 1H), 4.41 (с, 2H), 2.26 (с, 3H), 2.21 – 2.11 (м, 1H), 0.95 (д, J = 6.7 Гц, 3H), 0.87 (д, J = 6.7 Гц, 3H).	МС: (ES) m/z вычислено для C21H19F2N3O4 [M + H] ⁺ 416.1, найдено 416.4.
	1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9.59 (с, 1H), 8.93 (с, 1H), 8.30 (д, J = 9.8 Гц, 1H), 7.77 (д, J = 10.6 Гц, 1H), 6.21 (д, J = 3.1 Гц, 1H), 6.04 (д, J = 3.0 Гц, 1H), 5.01 – 4.93 (м, 1H), 4.32 (с, 2H), 2.26 (д, J = 1.2 Гц, 3H), 2.23 – 2.13 (м, 1H), 0.95 (д, J = 6.7 Гц, 3H), 0.87 (д, J = 6.7 Гц, 3H).	МС: (ES) m/z вычислено для C21H19ClFN3O4 [M + H] ⁺ 432.1, найдено 432.4.
	1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9.50 (с, 1H), 8.82 (с, 1H), 8.08 – 8.00 (м, 2H), 7.93 (с, 1H), 6.27 (д, J = 3.1 Гц, 1H), 6.08 – 6.05 (м, 1H), 5.13 – 5.02 (м, 1H), 4.33 (с, 2H), 2.28 (с, 3H), 2.00 – 1.80 (м, 2H), 0.92 (т, J = 7.3 Гц, 3H).	МС: (ES) m/z вычислено для C20H17Cl2N3O4 [M + H] ⁺ 434.1, найдено 434.3.
	1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9.83 (с, 1H), 9.15 (д, J = 9.5 Гц, 1H), 7.66 – 7.55 (м, 3H), 7.29 – 7.20 (м, 1H), 6.23 (д, J = 3.1 Гц, 1H), 6.07 – 6.03 (м, 1H), 5.08 – 5.00 (м, 1H), 4.50 (с, 2H), 4.14 (с, 2H), 2.27 (с, 3H), 2.25 – 2.13 (м, 1H), 0.97 (д, J = 6.7 Гц, 3H), 0.88 (д, J = 6.7 Гц, 3H).	МС: (ES) m/z вычислено для C23H23ClN4O5 [M + Na] ⁺ 493.1, найдено 493.4.
	1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9.49 (с, 1H), 8.56 (с, 1H), 8.08 (д, J = 9.8 Гц, 1H), 7.68 (д, J = 8.0 Гц, 1H), 7.38 (д, J = 8.1 Гц, 1H), 6.22 (д, J = 3.1 Гц, 1H), 6.06 – 6.02 (м, 1H), 5.00 – 4.92 (м, 1H), 4.32 (с, 2H), 2.27 (с, 3H), 2.24 – 2.09 (м, 1H), 0.96 (д, J = 6.7 Гц, 3H), 0.87 (д, J = 6.7 Гц, 3H).	МС: (ES) m/z вычислено для C21H20ClN3O4 [M + H] ⁺ 414.1, найдено 414.4.
	1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11.55 (с, 1H), 9.82 (с, 1H), 8.16 – 8.00 (м, 2H), 6.30 – 6.22 (м, 1H), 6.07 – 6.02 (м, 1H), 5.14 – 5.02 (м, 1H), 2.25 (с, 3H), 2.04 – 1.75 (м, 2H), 0.91 (т, J = 6.5 Гц, 3H).	МС: (ES) m/z вычислено для C20H15Cl2N3O5 [M + Na] ⁺ 470.0, найдено 470.2.
	1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9.53 (с, 1H), 8.93 (с, 1H), 8.23 (д, J = 8.7 Гц, 1H), 7.76 (д, J = 10.6 Гц, 1H), 6.25 (д, J = 3.1 Гц, 1H), 6.06 – 6.02 (м, 1H), 5.12 – 5.00 (м, 1H), 4.32 (с, 2H), 2.25 (с, 3H), 1.99 – 1.80 (м, 2H), 0.90 (т, J = 7.3 Гц, 3H).	МС: (ES) m/z вычислено для C20H17ClFN3O4 [M + H] ⁺ 418.1, найдено 418.4.
	1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9.43 (с, 1H), 8.57 (с, 1H), 8.08 – 7.98 (м, 1H), 7.68 (д, J = 8.0 Гц, 1H), 7.38 (д, J = 8.1 Гц, 1H), 6.26 (д, J = 3.1 Гц, 1H), 6.06 – 6.03 (м, 1H), 5.12 – 5.00 (м, 1H), 4.31 (с, 2H), 2.26 (с, 3H), 1.99 – 1.80 (м, 2H), 0.91 (т, J = 7.3 Гц, 3H).	МС: (ES) m/z вычислено для C20H18ClN3O4 [M + Na] ⁺ 422.1, найдено 422.0.
	1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9.85 (с, 1H), 9.35 (д, J = 8.9 Гц, 1H), 8.93 (с, 1H), 7.63 – 7.55 (м, 2H), 6.84 (с, 1H), 5.35 – 5.25 (м, 1H), 4.36 (с, 2H), 2.29 (с, 3H), 2.07 – 1.85 (м, 2H), 0.92 (т, J = 7.3 Гц, 3H).	МС: (ES) m/z вычислено для C19H17ClN4O4 [M + H] ⁺ 401.1, найдено 401.0.

	ІН-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10.01 (с, 1H), 9.80 (д, J = 9.4 Гц, 1H), 8.96 (с, 1H), 7.61 (д, J = 8.7 Гц, 1H), 7.52 (д, J = 8.7 Гц, 1H), 6.65 (д, J = 3.2 Гц, 1H), 6.19 (д, J = 3.2 Гц, 1H), 6.17 – 6.05 (м, 1H), 4.37 (с, 2H), 2.31 (с, 3H).	МС: (ES) m/z вычислено для C19H13ClF3N3O4 [M + H] ⁺ 440.1, найдено 440.0.
	ІН-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9.78 (с, 1H), 9.15 (с, 1H), 7.64 – 7.57 (м, 2H), 6.25 (д, J = 3.1 Гц, 1H), 6.05 – 6.02 (м, 1H), 4.85 (т, J = 5.4 Гц, 1H), 4.53 (с, 2H), 3.65 – 3.52 (м, 4H), 2.25 (с, 3H), 2.03 – 1.78 (м, 2H), 0.90 (т, J = 7.4 Гц, 3H).	МС: (ES) m/z вычислено для C22DH21CIN3O5 [M + Na] ⁺ 467.1, найдено 467.1.
	ІН-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9.75 (с, 1H), 9.15 (с, 1H), 7.63 – 7.55 (м, 2H), 6.25 (д, J = 3.1 Гц, 1H), 6.06 – 6.02 (м, 1H), 4.46 (с, 2H), 3.06 (с, 3H), 2.25 (с, 3H), 2.00 – 1.80 (м, 2H), 0.90 (т, J = 7.3 Гц, 3H).	МС: (ES) m/z вычислено для C21DH19CIN3O4 [M + H] ⁺ 415.1, найдено 415.1.
	ІН-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9.86 (с, 1H), 9.21 (с, 1H), 7.65 – 7.55 (м, 2H), 6.25 (д, J = 3.1 Гц, 1H), 6.04 (д, J = 3.1 Гц, 1H), 2.92 (с, 3H), 2.24 (с, 3H), 2.00 – 1.80 (м, 2H), 1.55 (с, 6H), 0.90 (т, J = 7.3 Гц, 3H).	МС: (ES) m/z вычислено для C23DH23CIN3O4 [M + H] ⁺ 443.1, найдено 443.1.
	ІН-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9.77 (с, 1H), 9.13 (с, 1H), 7.60 – 7.47 (м, 2H), 7.18 (д, J = 7.3 Гц, 1H), 6.25 (д, J = 3.1 Гц, 1H), 6.06 – 6.02 (м, 1H), 4.45 (с, 2H), 3.04 (с, 3H), 2.25 (с, 3H), 2.00 – 1.80 (м, 2H), 0.91 (т, J = 7.3 Гц, 3H).	МС: (ES) m/z вычислено для C21DH20N3O4 [M + H] ⁺ 381.2, найдено 381.2.
	ІН-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9.86 (с, 1H), 9.28 – 8.96 (м, 2H), 7.64 – 7.48 (м, 2H), 6.30 – 6.16 (м, 1H), 6.07 – 5.95 (м, 1H), 2.23 (с, 3H), 1.98 – 1.78 (м, 2H), 1.55 (с, 6H), 0.93 – 0.83 (м, 3H).	МС: (ES) m/z вычислено для C22DH21CIN3O4 [M + H] ⁺ 429.1, найдено 429.1.
	ІН-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9.76 (с, 1H), 9.16 (с, 1H), 8.93 (с, 1H), 7.59 (с, 2H), 6.25 (д, J = 3.1 Гц, 1H), 6.05 – 6.02 (м, 1H), 4.36 (с, 2H), 2.25 (с, 3H), 2.00 – 1.80 (м, 2H), 0.90 (т, J = 7.3 Гц, 3H).	МС: (ES) m/z вычислено для C20DH17CIN3O4 [M + H] ⁺ 401.1, найдено 401.1.
	ІН-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9.82 (с, 1H), 9.19 (д, J = 8.9 Гц, 1H), 9.05 (с, 1H), 7.61 – 7.53 (м, 2H), 6.25 (д, J = 3.1 Гц, 1H), 6.05 – 6.02 (м, 1H), 5.20 – 5.10 (м, 1H), 2.24 (с, 3H), 2.01 – 1.80 (м, 2H), 1.55 (с, 6H), 0.91 (т, J = 7.3 Гц, 3H).	МС: (ES) m/z вычислено для C22H22CIN3O4 [M + H] ⁺ 428.1, найдено 428.1.
	ІН-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9.77 (с, 1H), 9.13 (д, J = 9.0 Гц, 1H), 7.59 – 7.48 (м, 2H), 7.19 (д, J = 7.2 Гц, 1H), 6.25 (д, J = 3.1 Гц, 1H), 6.05 – 6.02 (м, 1H), 5.20 – 5.09 (м, 1H), 4.51 (с, 2H), 3.65 (т, J = 5.3 Гц, 2H), 3.54 (т, J = 5.4 Гц, 2H), 3.24 (с, 3H), 2.25 (с, 3H), 2.00 – 1.81 (м, 2H), 0.91 (т, J = 7.3 Гц, 3H).	МС: (ES) m/z вычислено для C23H25N3O5 [M + H] ⁺ 424.2, найдено 424.1.
	ІН-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9.84 (с, 1H), 9.21 (д, J = 8.8 Гц, 1H), 9.06 (с, 1H), 7.63 – 7.54 (м, 2H), 6.53 – 6.44 (м, 2H), 5.22 – 5.12 (м, 1H), 2.01 – 1.83 (м, 2H), 1.56 (с, 6H), 0.91 (т, J = 7.3 Гц, 3H).	МС: (ES) m/z вычислено для C21H19Cl2N3O4 [M + H] ⁺ 448.1, найдено 448.0.
	ІН-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9.79 (с, 1H), 9.13 (д, J = 8.9 Гц, 1H), 7.59 – 7.48 (м, 2H), 7.19 (д, J = 7.3 Гц, 1H), 6.25 (д, J = 3.1 Гц, 1H), 6.05 – 6.02 (м, 1H), 5.19 – 5.09 (м, 1H), 4.86 – 4.82 (м, 1H), 4.54 (с, 2H), 3.63 – 3.51 (м, 4H), 2.25 (с, 3H), 2.01 – 1.80 (м, 2H), 0.91 (т, J = 7.3 Гц, 3H).	МС: (ES) m/z вычислено для C22H23N3O5 [M + Na] ⁺ 432.2, найдено 432.1.
	ІН-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9.79 (с, 1H), 9.20 (д, J = 8.8 Гц, 1H), 8.95 (с, 1H), 7.65 – 7.58 (м, 2H), 6.53 (д, J = 3.3 Гц, 1H), 6.48 (д, J = 3.3 Гц, 1H), 5.23 – 5.13 (м, 1H), 4.38 (с, 2H), 2.04 – 1.82 (м, 2H), 0.93 (т, J = 7.3 Гц, 3H).	МС: (ES) m/z вычислено для C19H15Cl2N3O4 [M + H] ⁺ 420.0, найдено 420.0.
	ІН-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9.70 (с, 1H), 9.08 (д, J = 9.3 Гц, 1H), 8.90 (с, 1H), 7.59 – 7.52 (м, 1H), 7.41 (т, J = 8.8 Гц, 1H), 6.25 (д, J = 3.1 Гц, 1H), 6.06 – 6.02 (м, 1H), 5.19 – 5.09 (м, 1H), 4.45 (с, 2H), 2.25 (с, 3H), 2.01 – 1.80 (м, 2H), 0.91 (т, J = 7.3 Гц, 3H).	МС: (ES) m/z вычислено для C20H18FN3O4 [M + H] ⁺ 384.1, найдено 384.1.
	ІН-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9.83 (с, 1H), 9.16 (д, J = 9.5 Гц, 1H), 8.92 (с, 1H), 7.59 (д, J = 8.7 Гц, 1H), 7.53 (д, J = 8.7 Гц, 1H), 6.22 (д, J = 3.1 Гц, 1H), 6.05 – 6.02 (м, 1H), 5.06 – 4.98 (м, 1H), 4.36 (с, 2H), 2.26 (с, 3H), 2.24 – 2.13 (м, 1H), 0.96 (д, J = 6.7 Гц, 3H), 0.86 (д, J = 6.7 Гц, 3H).	МС: (ES) m/z вычислено для C21H20CIN3O4 [M + H] ⁺ 414.1, найдено 414.1.
	ІН-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9.74 (с, 1H), 9.18 (д, J = 8.6 Гц, 1H), 8.69 (с, 1H), 7.62 – 7.47 (м, 2H), 7.17 (д, J = 7.3 Гц, 1H), 6.26 (д, J = 3.1 Гц, 1H), 6.06 – 6.02 (м, 1H), 5.42 – 5.28 (м, 1H), 4.36 (с, 2H), 2.24 (с, 3H), 1.55 (д, J = 6.9 Гц, 3H).	МС: (ES) m/z вычислено для C19H17N3O4 [M + Na] ⁺ 374.1, найдено 374.1.

	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9.76 (с, 1H), 9.16 (д, J = 9.0 Гц, 1H), 8.92 (с, 1H), 7.59 (с, 2H), 6.25 (д, J = 3.1 Гц, 1H), 6.05 – 6.02 (м, 1H), 5.19 – 5.09 (м, 1H), 4.36 (с, 2H), 2.25 (с, 3H), 2.01 – 1.80 (м, 2H), 0.91 (т, J = 7.3 Гц, 3H).	MS: (ES) m/z вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_4$ [M + H] ⁺ 400.1, найдено 400.0.
	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9.84 (с, 1H), 9.15 (д, J = 9.5 Гц, 1H), 8.69 (с, 1H), 7.54 – 7.46 (м, 2H), 7.18 (д, J = 6.7 Гц, 1H), 6.22 (д, J = 3.1 Гц, 1H), 6.05 – 6.02 (м, 1H), 5.07 – 4.99 (м, 1H), 4.37 (с, 2H), 2.26 (с, 3H), 2.23 – 2.13 (м, 1H), 0.96 (д, J = 6.7 Гц, 3H), 0.86 (д, J = 6.7 Гц, 3H).	MS: (ES) m/z вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$ [M + H] ⁺ 380.1, найдено 380.1.
	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9.77 (с, 1H), 9.13 (д, J = 8.9 Гц, 1H), 8.69 (с, 1H), 7.58 – 7.48 (м, 2H), 7.17 (д, J = 7.1 Гц, 1H), 6.25 (д, J = 3.1 Гц, 1H), 6.05 – 6.02 (м, 1H), 5.20 – 5.09 (м, 1H), 4.36 (с, 2H), 2.25 (с, 3H), 2.02 – 1.80 (м, 2H), 0.91 (т, J = 7.3 Гц, 3H).	MS: (ES) m/z вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$ [M + H] ⁺ 366.1, найдено 366.1.

Биологический пример 1. Анализ связывания лиганда по активности CXCR2.

Анализ связывания лиганда можно применять для определения способности потенциальных CXCR2 антагонистов блокировать взаимодействие между CXCR2 и каким-либо из его лигандов. НЕК-293 клетки, устойчиво экспрессирующие CXCR2, или человеческие нейтрофилы, экспрессирующие CXCR2, центрифугировали и снова суспендировали в аналитическом буфере (20 mM HEPES pH 7.1, 140 mM NaCl, 1 mM CaCl₂, 5 mM MgCl₂, 0.1% азид натрия, с 0.1% альбумина бычьей сыворотки) до концентрации 5×10^5 клеток/мл. Анализ связывания проводили следующим образом: скринируемые соединения подвергали серийными разбавлениями из максимальной концентрации 20 мкМ и добавляли в каждую лунку, содержащую соединение, по 0.1 мл суспензии клеток, содержащей 5×10^4 клеток (для НЕК-293 клеток) или 3×10^4 клеток (для человеческих нейтрофилов). Затем добавляли 0.1 мл ¹²⁵I-меченого CXCL8 (получен от PerkinElmer; Waltham, MA), разведенного в аналитическом буфере до финальной концентрации ~50 пкМ, что давало значение ~1 мкКи на лунку, планшеты закрывали и инкубировали примерно 3 ч при 25°C на платформе со встряхиванием. Реакционные растворы фильтровали при отсасывании на GF/B стеклянных фильтрах, предварительно смоченных в 0.3%-м растворе полиэтиленimina (PEI), на вакуумном харвестере клеток (Packard Instruments; Meriden, CT). Сцинтилляционную жидкость (50 мкл; Microscint 20, Packard Instruments) добавляли в каждую лунку, планшеты закрывали и измеряли радиоактивность в сцинтилляционном счетчике Top Count (Packard Instruments). Использовали контрольные лунки, содержащие либо только разбавитель (для общего числа импульсов), либо 20 мкМ соединения для вычисления процента полного ингибирования соединения. Использовали компьютерную программу Prism от GraphPad, Inc. (San Diego, Ca) для вычисления значений IC₅₀. Значения IC₅₀ представляют собой концентрации, необходимые для снижения связывания меченого CXCR8 с рецептором на 50%. Соединения на фиг. 1, имеющие в анализе связывания значение IC₅₀ меньше 100 нМ помечены (+++); от 100 до 1000 нМ помечены (++) ; меньше или равно 20 мкМ, но больше 1000 нМ, помечены (+).

Биологический пример 2. Анализ миграции/хемотаксиса.

Анализ миграции в сыворотке крови применяется для определения эффективности потенциальных антагонистов рецептора в блокировании миграции, опосредуемой хемокиновыми рецепторами, такими как CXCR2. Данный анализ стандартно проводили с применением микрокамерной системы ChemoTX® с поликарбонатной мембраной, имеющей размер пор 5 мкм. Для начала такого анализа клетки, экспрессирующие хемокиновый рецептор (в данном случае нейтрофилы, выделенные из цельной человеческой крови), выделяли центрифугированием при 400×g при комнатной температуре, затем суспендировали в концентрации 4 миллиона/мл в сыворотке крови человека. Тестируемое соединение подвергали серийным разбавлениям от максимальной финальной концентрации 10 мкМ (или эквивалентный объем растворителя (ДМСО)) и затем добавляли в смесь клетки/сыворотка. Отдельно помещали рекомбинантный человеческий CXCL5 (ENA-78) в его EC₅₀ концентрации (10 нМ) в нижние лунки планшета ChemoTX®. Поликарбонатную мембрану с размером пор 5 мкм помещали на планшет и 20 мкл смеси клетки/соединение переносили на каждую лунку мембраны. Планшеты инкубировали при 37°C в течение 45 мин, после чего убирали поликарбонатную мембрану и добавляли 5 мкл ДНК-интеркалирующего агента CyQUANT (Invitrogen, Carlsbad, CA) в нижние лунки. Интенсивность флуоресценции, соответствующую числу мигрировавших клеток, измеряли с помощью флуоресцентного планшет-ридера Spectrafluor Plus (TECAN, San Jose, CA).

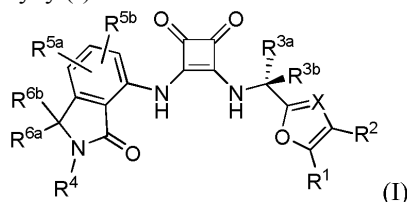
В настоящем тексте описаны частные варианты осуществления, включая наилучший известный авторам изобретения способ практической реализации изобретения. При изучении вышеизложенного описания квалифицированному специалисту в данной области могут стать очевидными вариации описанных вариантов осуществления, и квалифицированные специалисты могут применять такие вариации на практике. Соответственно, подразумевается, что настоящее изобретение может быть реализовано на практике отличающимся от изложенного в настоящем тексте образом, и настоящее изобретение включает все модификации и эквиваленты предмета изобретения, охарактеризованного в прилагаемой формуле изобретения, в рамках действующего законодательства. Кроме того, любая комбинация описанных выше элементов во всех их возможных вариантах охватывается настоящим изобретением, если иное не указано в

настоящем тексте или иным образом явно противоречит контексту.

Все публикации, патентные заявки, учетные номера и другие указанные в настоящем тексте источники включены в настоящий текст посредством ссылки, как если бы каждая отдельная публикация или патентная заявка были специально и по отдельности указаны как включенные в настоящий текст посредством ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, имеющее формулу (I)



где R^1 и R^2 , каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из H, галогена, CN, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкоксигруппы и C_{1-4} галогеналкила;

R^{3a} выбран из группы, состоящей из метила, этила, пропила, изопропила, трифторметила, CH_2CF_3 и CF_2CF_3 ;

R^{3b} выбран из группы, состоящей из H и D;

R^4 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-8} алкила, -Y и C_{1-4} алкилен-Y; где Y представляет собой 6-10-членный арил или 5-10-членный гетероарил, содержащие от одного до пяти гетероатомов в качестве вершин цикла, выбранных из N, O и S, и каждый R^4 необязательно замещен 1-4 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, -CN, $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)_2R^c$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-OR^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$ и $-R^c$, где каждый R^a и R^b независимо выбран из атома водорода, C_{1-4} алкила, C_{1-4} гидроксиалкила и C_{1-4} галогеналкила, и R^c выбран из C_{1-4} алкила, C_{1-4} гидроксиалкила и C_{1-4} галогеналкила;

R^{5a} и R^{5b} , каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из H, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкоксигруппы и CN;

R^{6a} и R^{6b} , каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} гидроксиалкила и C_{1-4} галогеналкила; или необязательно R^{6a} и R^{6b} объединены с образованием оксогруппы (=O);

X представляет собой CH или N;

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{3a} представляет собой этил или изопропил.

3. Соединение по п.1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{3b} представляет собой H.

4. Соединение по п.1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{3b} представляет собой D.

5. Соединение по любому из пп.1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой метил.

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

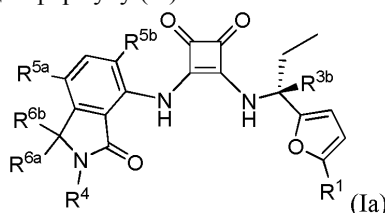
7. Соединение по любому из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой N.

8. Соединение по любому из пп.1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^{5a} и R^{5b} независимо выбран из группы, состоящей из H, Cl и F.

9. Соединение по любому из пп.1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^{6a} и R^{6b} независимо выбран из группы, состоящей из H и C_{1-4} алкила.

10. Соединение по любому из пп.1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой C_{1-8} алкил, необязательно замещенный заместителями -галоген, -CN, $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)_2R^c$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-OR^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$ и $-NR^aS(O)_2R^b$.

11. Соединение по п.1, имеющее формулу (Ia)



где R^1 выбран из группы, состоящей из Cl и CH_3 ;

R^{3b} выбран из группы, состоящей из H и D;

R^4 выбран из группы, состоящей из H и C_{1-8} алкила, где C_{1-8} алкил необязательно замещен заместите-

лями $-\text{CONR}^a\text{R}^b$, $-\text{OC(O)NR}^a\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{C(O)R}^b$, $-\text{NR}^a\text{C(O)}_2\text{R}^c$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$ и $-\text{OR}^a$, где каждый R^a и R^b независимо выбран из атома водорода, C_{1-4} алкила, C_{1-4} гидроксиалкила и C_{1-4} галогеналкила, и R^c выбран из C_{1-4} алкила, C_{1-4} гидроксиалкила и C_{1-4} галогеналкила;

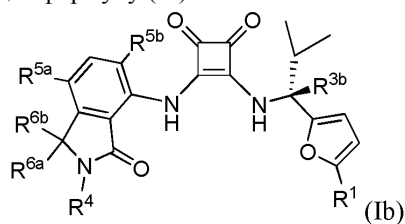
R^{5a} и R^{5b} , каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из H, F, Cl и CH_3 ;

R^{6a} и R^{6b} , каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} гидроксиалкила и C_{1-4} галогеналкила; или необязательно R^{6a} и R^{6b} объединены с образованием оксогруппы ($=\text{O}$); или его фармацевтически приемлемая соль.

12. Соединение по п.11 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{3b} представляет собой H; R^4 представляет собой H или CH_3 ; R^{5a} представляет собой H, F или Cl; R^{5b} представляет собой H, F, Cl; R^{6a} и R^{6b} независимо выбраны из группы, состоящей из H и CH_3 , или объединены с образованием оксогруппы ($=\text{O}$).

13. Соединение по п.11 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{3b} представляет собой D; R^4 представляет собой H или CH_3 ; R^{5a} представляет собой H, F или Cl; R^{5b} представляет собой H, F, Cl; R^{6a} и R^{6b} независимо выбраны из группы, состоящей из H и CH_3 , или объединены с образованием оксогруппы ($=\text{O}$).

14. Соединение по п.1, имеющее формулу (Ib)



где R^1 выбран из группы, состоящей из Cl и CH_3 ;

R^{3b} выбран из группы, состоящей из H и D;

R^4 выбран из группы, состоящей из H и C_{1-8} алкила, где C_{1-8} алкил необязательно замещен заместителями $-\text{CONR}^a\text{R}^b$, $-\text{OC(O)NR}^a\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{C(O)R}^b$, $-\text{NR}^a\text{C(O)}_2\text{R}^c$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$ и $-\text{OR}^a$, где каждый R^a и R^b независимо выбран из атома водорода, C_{1-4} алкила, C_{1-4} гидроксиалкила и C_{1-4} галогеналкила, и R^c выбран из C_{1-4} алкила, C_{1-4} гидроксиалкила и C_{1-4} галогеналкила;

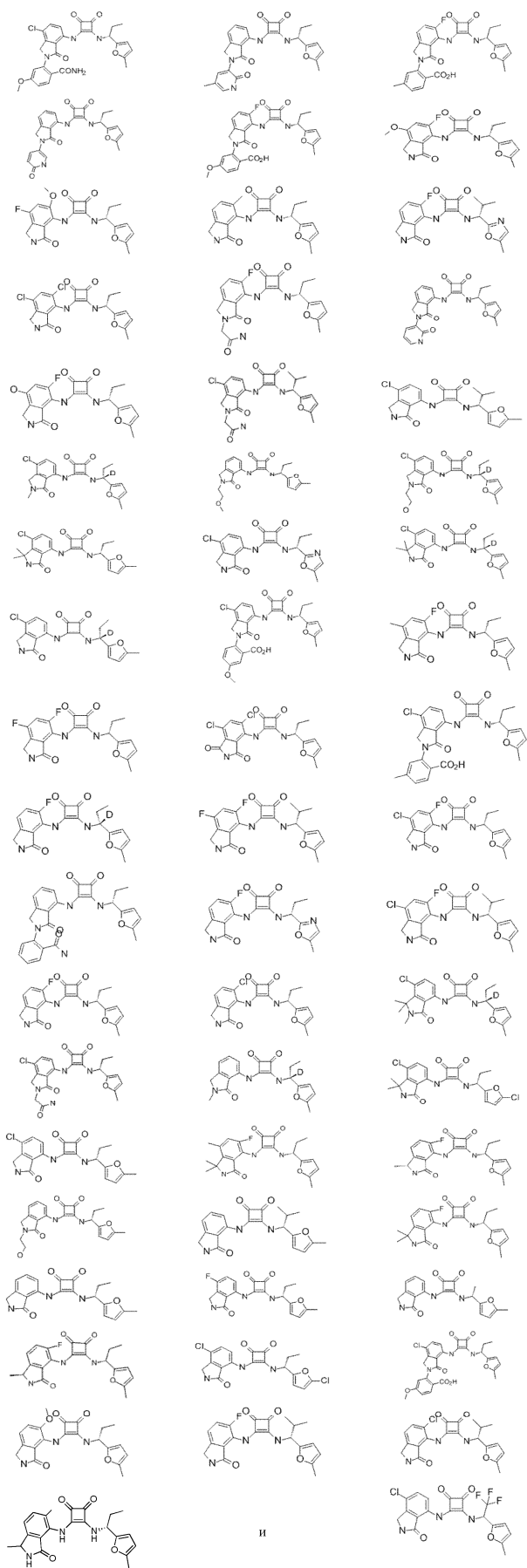
R^{5a} и R^{5b} , каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из H, F, Cl и CH_3 ;

R^{6a} и R^{6b} , каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} гидроксиалкила и C_{1-4} галогеналкила; или необязательно R^{6a} и R^{6b} объединены с образованием оксогруппы ($=\text{O}$); или его фармацевтически приемлемая соль.

15. Соединение по п.14 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{3b} представляет собой H; R^4 представляет собой H или CH_3 ; R^{5a} представляет собой H, F или Cl; R^{5b} представляет собой H, F, Cl; R^{6a} и R^{6b} независимо выбраны из группы, состоящей из H и CH_3 , или объединены с образованием оксогруппы ($=\text{O}$).

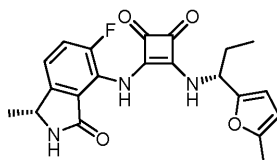
16. Соединение по п.14 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{3b} представляет собой D; R^4 представляет собой H или CH_3 ; R^{5a} представляет собой H, F или Cl; R^{5b} представляет собой H, F, Cl; R^{6a} и R^{6b} независимо выбраны из группы, состоящей из H и CH_3 , или объединены с образованием оксогруппы ($=\text{O}$).

17. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, выбранные из группы, состоящей из



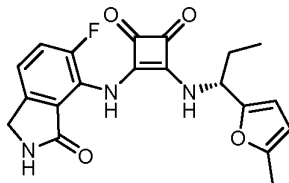
H

18. Соединение по п.1, имеющее формулу



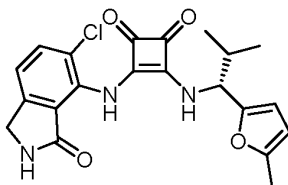
или его фармацевтически приемлемая соль.

19. Соединение по п.1, имеющее формулу



или его фармацевтически приемлемая соль.

20. Соединение по п.1, имеющее формулу



или его фармацевтически приемлемая соль.

21. Фармацевтическая композиция для лечения CXCR2-опосредуемого заболевания, содержащая соединение по любому из пп.1-20 и фармацевтически приемлемый наполнитель.

22. Фармацевтическая композиция по п.21, дополнительно содержащая один или больше дополнительных терапевтических агентов.

23. Фармацевтическая композиция по п.22, где указанный один или больше дополнительных терапевтических агентов выбраны из группы, состоящей из цитотоксической химиотерапии, противораковых или противоопухолевых вакцин, антииммуноцитокриновой терапии, иммуноцитокриновой терапии, иммунотерапии с использованием Т-клеток с химерными антигенными рецепторами (CAR), терапии переноса генов и ингибиторов контрольных точек.

24. Фармацевтическая композиция по п.22, где указанный один или больше дополнительных терапевтических агентов выбраны из группы, состоящей из лекарственных средств, блокирующих активность CTLA-4 (CD152), PD-1 (CD279), PDL-1 (CD274), TIM-3, LAG-3 (CD223), VISTA, KIR, NKG2A, BTLA, PD-1H, TIGIT, CD96, 4-1BB (CD137), 4-1BBL (CD137L), GARP, CSF-1R, A2AR, CD73, CD47, триптофан-2,3-диоксигеназы (TDO) или индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO), и агонистов OX40, GITR, 4-1BB, ICOS, STING или CD40.

25. Способ лечения CXCR2-опосредуемого заболевания или патологического состояния у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающий введение указанному субъекту эффективного количества соединения по любому из пп.1-20 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по любому из пп.18-24.

26. Способ по п.25, где CXCR2-опосредуемое заболевание представляет собой острое или хроническое воспалительное нарушение.

27. Способ по п.26, где CXCR2-опосредуемое острое или хроническое воспалительное нарушение выбрано из группы, состоящей из псориаза, ревматоидного артрита, вызванного облучением легочного фиброза, аутоиммунного буллезного дерматоза (AIBD), хронического обструктивного заболевания легких или вызванного озоном воспаления дыхательных путей.

28. Способ по п.25, где CXCR2-опосредуемое заболевание представляет собой рак, выбранный из группы, состоящей из следующих заболеваний: рабдомиосаркома, карцинома легкого Льюиса (LLC), немелкоклеточный рак легкого, плоскоклеточная карцинома пищевода, аденокарцинома пищевода, светлоклеточный рак (RCC), рак прямой и толстой кишки (CRC), острая миелоцитарная лейкемия (AML), рак груди, рак желудка, мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома простаты (SCNC), рак печени, глиобластома, плоскоклеточная карцинома полости рта, плоскоклеточная карцинома головы и шеи, рак поджелудочной железы, рак щитовидной железы, внутривенный холангиогенный рак, гепатоцеллюлярная карцинома, рак кости и рак носоглотки.

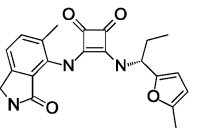
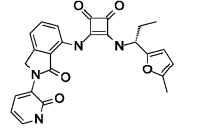
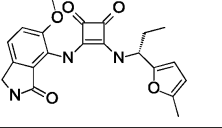
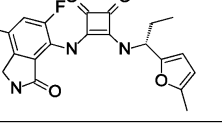
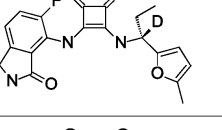
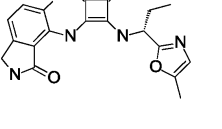
035417

	CXCR2 IC ₅₀ (nM)
1.001	+++
1.002	+++
1.003	+
1.004	++
1.005	+
1.006	+++

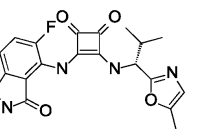
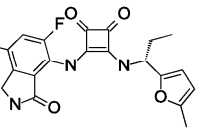
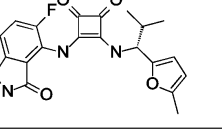
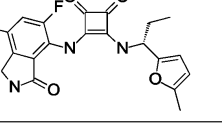
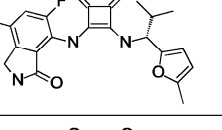
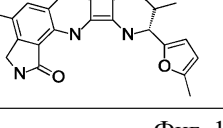
Фиг. 1А

1.007	++
1.008	+
1.009	+++
1.010	++
1.011	++
1.012	+++

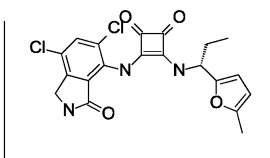
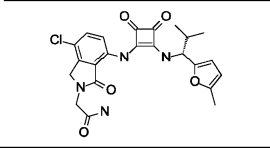
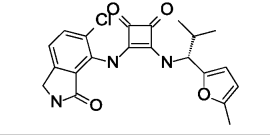
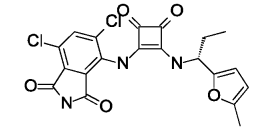
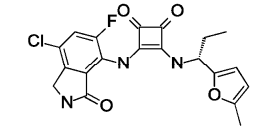
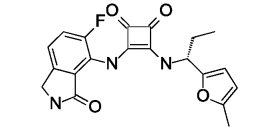
Фиг. 1В

1.013		+++
1.014		+++
1.015		++
1.016		+++
1.017		+++
1.018		++

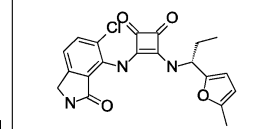
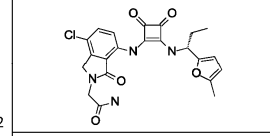
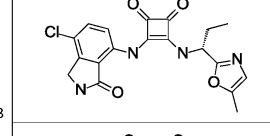
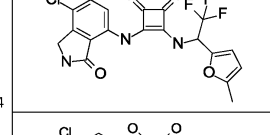
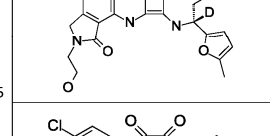
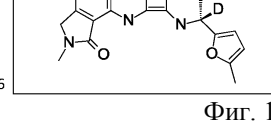
Фиг. 1С

1.019		+++
1.020		++
1.021		+++
1.022		+++
1.023		+++
1.024		+++

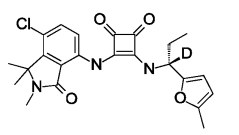
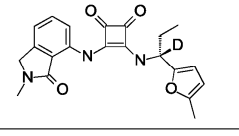
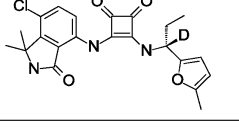
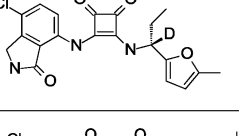
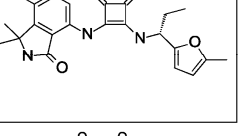
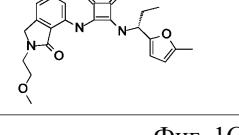
Фиг. 1D

1.025		+++
1.026		+++
1.027		+++
1.028		+++
1.029		+++
1.030		+++

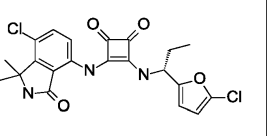
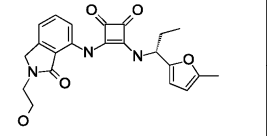
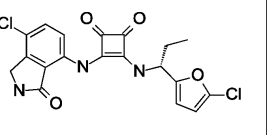
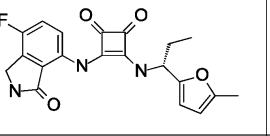
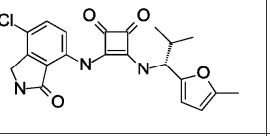
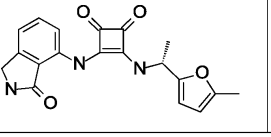
Фиг. 1Е

1.031		+++
1.032		+++
1.033		+++
1.034		+++
1.035		+++
1.036		+++

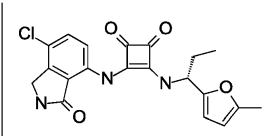
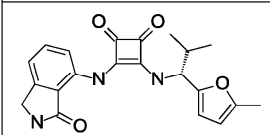
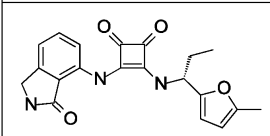
Фиг. 1F

1.037		+++
1.038		+++
1.039		+++
1.040		+++
1.041		+++
1.042		++

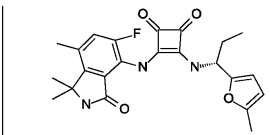
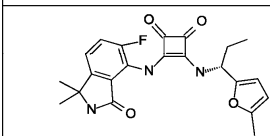
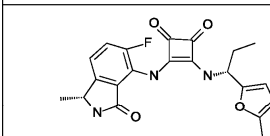
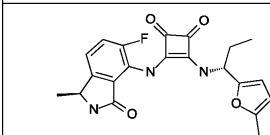
Фиг. 1G

1.043		+++
1.044		++
1.045		+++
1.046		+++
1.047		+++
1.048		++

Фиг. 1H

1.049		+++
1.050		+++
1.051		+++

Фиг. 1I

1.052		+++
1.053		++
1.054		+++
1.055		+++

Фиг. 1J

