

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202393003 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2023.12.25

(22) Дата подачи заявки  
2022.04.28

(51) Int. Cl. C07D 401/14 (2006.01)  
C07D 405/14 (2006.01)  
C07D 491/10 (2006.01)  
C07D 495/10 (2006.01)  
A61K 31/416 (2006.01)  
A61P 31/00 (2006.01)

(54) ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ, СПОСОБНЫЕ АКТИВИРОВАТЬ STING

(31) 21171155.1

(32) 2021.04.29

(33) EP

(86) PCT/EP2022/061379

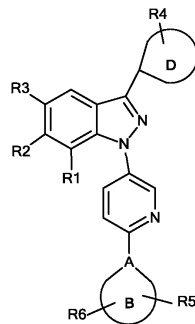
(87) WO 2022/229341 2022.11.03

(71) Заявитель:  
БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ  
ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ (DE)

(72) Изобретатель:  
Каротта Зебастиан, Даман Георг,  
Годбу Седриккс, Хандшу Зандра Рут,  
Нар Херберт, Ост Торстен, Райзер  
Ульрих, Трой Маттиас (DE)

(74) Представитель:  
Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,  
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов  
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,  
Кузнецова Т.В. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к гетероциклическим соединениям формулы (I), способным активировать STING (стимулятор генов интерферона).



A1

202393003

202393003

A1

## ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ, СПОСОБНЫЕ АКТИВИРОВАТЬ STING

5

### Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к небольшим молекулам, способным активировать STING (стимулятор генов интерферона), и к их солям. В частности, настоящее изобретение относится к гетероциклическим соединениям, способным активировать STING. Кроме того, изобретение относится к фармацевтическим композициям и комбинациям, содержащим эти соединения, а также к их применению в способах лечения заболеваний, связанных с или модулируемых STING. В частности, фармацевтические композиции в соответствии с изобретением подходят для терапии воспалений, аллергических и аутоиммунных заболеваний, инфекционных заболеваний, рака и в качестве адъювантов вакцин.

10

15

### Предпосылки создания изобретения

STING представляет собой один из рецепторов распознавания образов (PRRP), который играет центральную роль во врожденной иммунной системе, различая патогены и клетки-хозяева путем обнаружения внеклеточных и внутриклеточных сигналов опасности, включая молекулярные паттерны, связанные с повреждением (DAMP) и молекулярные паттерны, связанные с патогенами (PAMP). Эти процессы распознавания составляют первую линию защиты от вирусных и бактериальных инфекций и злокачественных клеток. Однако патогены, как и раковые клетки, научились уклоняться от распознавания иммунной системой. Таким образом, целью иммунотерапии является инициирование антигенспецифического иммунного ответа или повторная активация ранее существовавшего ответа в определенных типах клеток иммунной системы против патогенных вредителей или раковых клеток.

20

25

30

Среди PRRP, STING (также известный как TMEM173, MPYS, MITA, ERIS) принадлежит к семейству сенсоров нуклеиновых кислот и является адаптером передачи сигналов цитозольной ДНК. В клетках млекопитающих в здоровом состоянии ДНК разделена в ядре. В патогенных ситуациях, таких как инвазия ДНК-содержащих патогенов или в злокачественных клетках, ДНК присутствует

в цитоплазме. Здесь STING имеет решающее значение для обнаружения описанной выше цитозольной ДНК и индукции иммунной реакции против патогенного события.

В своем базальном состоянии STING существует в виде димера, N-концевой домен которого закреплен в ER, а C-концевой домен находится в цитозоле. Циклические динуклеотиды (CDN), генерируемые белком циклической GMP-AMP-синтазой (cGAS), являются естественными лигандами STING (Ablasser и соавт., Nature 498, 380 – 384, 2013). Связывание CDN со STING вызывает конформационные изменения, которые позволяют связывать и активировать TANK-связывающую киназу (TBK1) и фактор регуляции интерферона 3 (IRF3), с последующей релокализацией из ER в перинуклеарные эндосомы (Liu и соавт., Science 347, Issue 6227, 2630-1 – 2630-14, 2015). Фосфорилирование транскрипционных факторов IRF3 и NF- $\kappa$ B с помощью TBK1 приводит к экспрессии множества цитокинов, включая интерферон I типа (IFN).

Продукция IFN типа I антигенпредставляющими клетками и другими типами клеток считается ключевым событием в активации T-клеток и, следовательно, в дифференцировке антигенспецифичных эффекторных T-клеток CD4 и CD8. Было показано, что отсутствие IFN типа I приводит к снижению T-клеточно-зависимого иммунного ответа против вирусных инфекций или опухолевых клеток (Zitvogel и соавт., Nature Reviews Immunology 15, 405 - 414, 2015). С другой стороны, наличие сигнатуры IFN типа I во время терапии рака связано с увеличением количества инфильтрирующих опухоль T-клеток и потенциально благоприятным клиническим исходом (Sistigu и соавт., Nature Medicine 20, 1301 – 1309, 2014).

Эффективная секреция IFN типа I в микроокружении опухоли и индукция T-клеточно-зависимого иммунного ответа против раковых клеток зависит от наличия STING, как показано в недавних исследованиях на мышах (Woo и соавт., Immunity 41, 5, 830 – 842, 2014; Corrales и соавт., Cell Reports 11, 1018 – 1030, 2015; Deng и соавт., Immunity 41, 5, 843 – 852, 2014). Удаление STING привело к снижению уровней IFN типа I в микроокружении опухоли и к снижению противоопухолевого эффекта в нескольких моделях опухолей на мышах, тем самым подчеркивая важность присутствия IFN типа I. С другой стороны, специфическая активация STING привела к улучшению антигенспецифического иммунного ответа T-клеток против раковых клеток.

Интерфероны типа I могут значительно усиливать противоопухолевый иммунный ответ, вызывая активацию как адаптивных, так и врожденных иммунных клеток.

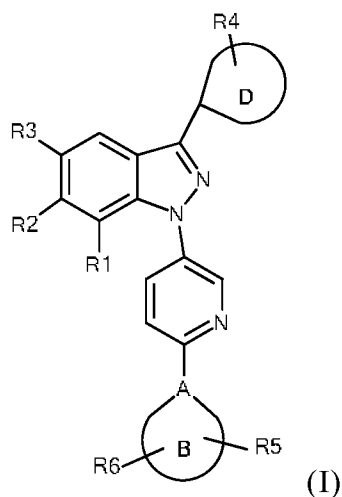
Учитывая важность IFN типа I при некоторых злокачественных новообразованиях, включая вирусные инфекции и терапию рака, терапевтический интерес представляют стратегии, позволяющие специфическую активацию STING. Активация STING может быть синергической с различными одобренными химиотерапевтическими средствами или другими противораковыми способами лечения, такими как лучевая терапия (Wu и соавт., Med Res Rev 2020 May;40(3):1117-1141) или с терапией инфекционных заболеваний.

В предшествующем уровне техники низкомолекулярные модуляторы STING описаны, например, в WO 2020075790.

#### Краткое изложение сущности изобретения

Соединения согласно настоящему изобретению являются новыми активаторами STING, как показано в репортерной системе *in vitro* с использованием репортерной клеточной линии THP1-Blue.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I),



20

в которой

**A** представляет собой N или C,

**B** представляет собой группу, выбранную из группы, включающей в себя 5-7-членный моноциклический гетероцикл, содержащий 1 или 2 атома N, 6-членный бициклический гетероцикл, содержащий 1 атом N,

25

7-11-членный бициклический гетероцикл, содержащий 2 атома N,  
7-членный бициклический гетероцикл, содержащий 1 атом N и 1 атом O,  
6-членный моноциклический гетероцикл, содержащий 1 атом N и 1  
гетероатом, выбранный из группы, состоящей из O и S,

5 9-членный бициклический гетероцикл, содержащий 3 гетероатома, 2 из  
которых являются N, а другой представляет собой O,

9-членный бициклический гетероцикл, содержащий 1 атом N и 1 атом S,  
10-членный бициклический гетероцикл, содержащий 3 атома N, 2 из  
которых замещены посредством C<sub>1-6</sub>-алкила,

10 фенил,

9-членный бициклический гетероарил, содержащий 3 атома N,

-C<sub>1-4</sub>-алкилен-пиримидин и

-C<sub>1-4</sub>-алкилен-O-C<sub>1-3</sub>-алкил;

15 **D** представляет собой группу, выбранную из группы, включающей в себя  
9-членный бициклический гетероарил, содержащий 2 атома N,  
10-членный бициклический гетероарил, содержащий 1 атом N и  
бензодиоксол;

**R<sup>1</sup>** выбирают из группы, включающей в себя -H, -C<sub>1-6</sub>-алкил, -CF<sub>3</sub>, -C<sub>2-6</sub>-  
20 алкинил, -O-C<sub>1-6</sub>-алкил и галоген;

**R<sup>2</sup>** выбирают из группы, включающей в себя -H, -C<sub>1-6</sub>-алкил, -C<sub>1-6</sub>-алкилен-  
ОН, -C(O)ОН, -C(O)O-C<sub>1-6</sub>-алкил и -пиразолил-C<sub>1-6</sub>-алкил;

**R<sup>3</sup>** представляет собой -H или -C<sub>1-6</sub>-алкил;

**R<sup>4</sup>** выбирают из группы, включающей в себя -H, -C<sub>1-3</sub>-алкил, -NH<sub>2</sub>, -NHC<sub>1-3</sub>-  
25 алкил и N(C<sub>1-3</sub>-алкил)<sub>2</sub>;

**R<sup>5</sup>** отсутствует или выбирают из группы, включающей в себя -H, -C<sub>1-6</sub>-  
алкил, -S(O<sub>2</sub>)-C<sub>1-6</sub>-алкил, -NH-S(O<sub>2</sub>)-C<sub>1-6</sub>-алкил, =O, -C(O)-C<sub>1-6</sub>-алкил, -C(O)H, -  
C(O)ОН, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)O-C<sub>1-6</sub>-алкил, -NR<sup>5.1</sup>R<sup>5.2</sup>, -C<sub>1-6</sub>-алкилен-C(O)ОН, -S(O<sub>2</sub>)-  
NH<sub>2</sub>, -пирролидин-2-он-1-ил, -тетразолил, и 5-членный гетероарил с 1 или 2  
30 гетероатомами, выбранными из группы, состоящей из N и O, замещенных  
посредством R<sup>5.3</sup>;

**R<sup>5.1</sup>** выбирают из группы, включающей в себя -H, -C<sub>1-6</sub>-алкил, -C(O)-C<sub>1-6</sub>-  
алкил и -C<sub>1-6</sub>-алкилен-O-C<sub>1-6</sub>-алкил;

$R^{5.2}$  выбирают из группы, включающей в себя -H, -C<sub>1-6</sub>-алкил, -C(O)-C<sub>1-6</sub>-алкил, -C<sub>1-6</sub>-алкилен-O-C<sub>1-6</sub>-алкил и -C<sub>1-6</sub>-алкилен- $R^{5.3}$ ;

$R^{5.3}$  выбирают из группы, включающей в себя -H, -C<sub>1-6</sub>-алкил и 6-членный гетероарил с 1 или 2 гетероатомами, выбранными из группы, состоящей из N и O;

$R^6$  отсутствует или выбирают из группы, включающей в себя -H, -C<sub>1-6</sub>-алкил, =O и -C(O)OH;

или к их солям.

Соединения формулы (I) или их соли, определенные в настоящей заявке, особенно подходят для лечения патофизиологических процессов, связанных с STING или модулируемых им, особенно для лечения воспалений, аллергических или аутоиммунных заболеваний, инфекционных заболеваний или рака, или для применения в качестве адъювантов вакцин.

В другом аспекте изобретение относится к способу лечения с использованием соединений формулы (I) или их солей. В другом аспекте изобретение относится к применению соединения общей формулы (I) в качестве лекарственного средства. В другом аспекте изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение общей формулы (I). В другом аспекте изобретение относится к применению соединения общей формулы (I) в комбинации лекарственных средств, которая содержит дополнительные активные вещества. В другом варианте осуществления изобретение предоставляет общие схемы синтеза соединений общей формулы (I), включая примеры и способы.

#### Подробное описание изобретения

Соединения в соответствии с настоящим изобретением проявляют несколько полезных свойств, таких как благоприятное средство связывания с человеческим STING, благоприятная клеточная активность, измеренная по клеточному EC50, т.е. в клетках, несущих различные аллели человеческого STING, и благоприятная проницаемость в клеточных анализах.

Таким образом, в следующем аспекте изобретение предлагает новые соединения формулы (I), включая их соли, которые активируют STING и, следовательно, индуцируют выработку цитокинов STING-зависимым образом *in vitro* и/или *in vivo* и обладают подходящими фармакологическими и

фармакокинетическими свойствами. для использования в терапии, т.е. для применения в качестве лекарственных средств.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением обычно демонстрируют клеточную EC50 в версии STING «HAQ» ниже 10 мкМ, предпочтительно ниже 7 мкМ, более предпочтительно ниже 5 мкМ, наиболее предпочтительно ниже 3 мкМ.

Кроме того, соединения в соответствии с настоящим изобретением также демонстрируют клеточную EC50 ниже 10 мкМ, предпочтительно ниже 7 мкМ, более предпочтительно ниже 5 мкМ, наиболее предпочтительно ниже 3 мкМ на человеческом варианте STING «H232R» (иногда также обозначаемом как дикий тип, Yi и соавт., 2013; PLOS ONE 8(10)).

Кроме того, соединения в соответствии с настоящим изобретением также демонстрируют клеточную EC50 ниже 10 мкМ, предпочтительно ниже 7 мкМ, более предпочтительно ниже 5 мкМ, наиболее предпочтительно ниже 3 мкМ на человеческом варианте STING «R232H».

Кроме того, соединения в соответствии с настоящим изобретением также демонстрируют клеточную EC50 ниже 10 мкМ, предпочтительно ниже 7 мкМ, более предпочтительно ниже 5 мкМ, наиболее предпочтительно ниже 3 мкМ на человеческом варианте STING «R293Q».

Кроме того, соединения в соответствии с настоящим изобретением также демонстрируют клеточную EC50 ниже 10 мкМ, предпочтительно ниже 7 мкМ, более предпочтительно ниже 5 мкМ, наиболее предпочтительно ниже 3 мкМ на человеческом варианте STING «AQ».

«H232R», «R232H» и «R293Q» представляют собой одиночные аминокислотные замены в данном положении. «AQ» является вариантом, состоящим из двух замен, G230A и R293Q и «HAQ» является STING вариантом, состоящим из трех замен: R71H, G230A и R293Q (Yi и соавт., 2013; PLOS ONE 8(10)). Активность против различных вариантов человеческого STING является преимуществом, поскольку она максимизирует шансы вызвать желаемый фармакологический ответ у пациентов с однонуклеотидными полиморфизмами.

Кроме того, соединения настоящего изобретения демонстрируют благоприятное связывание с белком STING человека. Благоприятная афинность связывания с человеческим STING в сочетании с благоприятной клеточной активностью и/или благоприятными фармакокинетическими свойствами может

обеспечить более низкие дозы для достижения фармакологической эффективности. Более низкие дозы имеют преимущества более низкой «лекарственной тяжести» или «лекарственной нагрузки» (исходное лекарство и его метаболиты) для пациента, вызывая потенциально меньше побочных эффектов, а также более низкие затраты на производство лекарственного продукта.

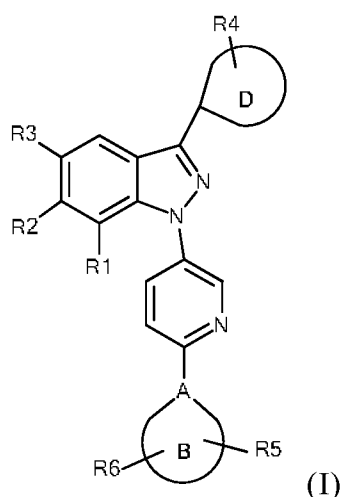
Связывание соединений с белками можно определить известными методами, такими как поверхностный плазмонный резонанс, сцинтилляционный анализ сближения, изотермическая титрационная калориметрия или дифференциальная сканирующая флуориметрия. В последнем тесте температура, при которой белок разворачивается, также называемая температурой плавления  $T_m$ , измеряется по изменению флуоресценции красителя, который связывается с гидрофобными частями белка. Сдвиги  $T_m$  при связывании небольшой молекулы коррелируют с афинностью связывания этой небольшой молекулы. Высокая афинность связывания агониста STING отражается сдвигом в  $T_m > 10$  К, предпочтительно  $> 13$  К, более предпочтительно  $> 15$  К.

В другом аспекте изобретения соединения в соответствии с изобретением демонстрируют хорошую клеточную проницаемость, облегчая целевое взаимодействие внутриклеточного белка STING, измеренного в клеточной линии Сасо-2, с  $P_{app,AB}$ , при измерении от апикальной до базолатеральной стороны клеточного монослоя (Сасо-2 А→В) выше  $5 \times 10^{-6}$  см/с, предпочтительно выше  $8 \times 10^{-6}$  см/с, более предпочтительно выше  $10 \times 10^{-6}$  см/с. Кроме того, соединения в соответствии с изобретением демонстрируют низкий коэффициент выхода из клеток Сасо (рассчитанный, как показано ниже), составляющий  $< 8$ , предпочтительно  $< 5$ , более предпочтительно  $< 3,5$ , что означает хорошее время пребывания внутри клеток и тем самым способствует более длительному поражению цели.

В другом аспекте изобретения соединения в соответствии с изобретением имеют растворимость  $> 40$  мкг/мл при рН 6,8, предпочтительно  $> 50$  мкг/мл при рН 6,8, более предпочтительно  $> 60$  мкг/мл при рН 6,8 как показано ниже, тем самым облегчая применение этих соединений для системного, а также ингаляционного или внутриопухолевого введения.

Соединения в соответствии с изобретением общей формулы (I)





в которой

**A** представляет собой N или C,

**B** представляет собой группу, выбранную из группы, включающей в себя  
5 5-7-членный моноциклический гетероцикл, содержащий 1 или 2 атома N,  
6-членный бициклический гетероцикл, содержащий 1 атом N,  
7-11-членный бициклический гетероцикл, содержащий 2 атома N,  
7-членный бициклический гетероцикл, содержащий 1 атом N и 1 атом O,  
6-членный моноциклический гетероцикл, содержащий 1 атом N и 1  
10 гетероатом, выбранный из группы, состоящей из O и S,

9-членный бициклический гетероцикл, содержащий 3 гетероатома, 2 из  
которых представляют собой N, а другой является O,

9-членный бициклический гетероцикл, содержащий 1 атом N и 1 атом S,

10-членный бициклический гетероцикл, содержащий 3 атома N, 2 из

15 которых замещены посредством C<sub>1-6</sub>-алкила,

фенил,

9-членный бициклический гетероарил, содержащий 3 атома N,

-C<sub>1-4</sub>-алкилен-пиримидин и

-C<sub>1-4</sub>-алкилен-O-C<sub>1-3</sub>-алкил;

20 **D** представляет собой группу, выбранную из группы, включающей в себя

9-членный бициклический гетероарил, содержащий 2 атома N,

10-членный бициклический гетероарил, содержащий 1 атом N, и

бензодиоксол;

25 **R<sup>1</sup>** выбирают из группы, включающей в себя -H, -C<sub>1-6</sub>-алкил, -CF<sub>3</sub>, -C<sub>2-6</sub>-  
алкинил, -O-C<sub>1-6</sub>-алкил и галоген;

$R^2$  выбирают из группы, включающей в себя -H, -C<sub>1-6</sub>-алкил, -C<sub>1-6</sub>-алкилен-ОН, -C(O)ОН, -C(O)О-C<sub>1-6</sub>-алкил и -пиразолил-C<sub>1-6</sub>-алкил;

$R^3$  представляет собой -H или -C<sub>1-6</sub>-алкил;

$R^4$  выбирают из группы, включающей в себя -H, -C<sub>1-3</sub>-алкил, -NH<sub>2</sub>, -NHC<sub>1-3</sub>-алкил и N(C<sub>1-3</sub>-алкил)<sub>2</sub>;

$R^5$  отсутствует или выбирают из группы, включающей в себя -H, -C<sub>1-6</sub>-алкил, -S(O<sub>2</sub>)-C<sub>1-6</sub>-алкил, -NH-S(O<sub>2</sub>)-C<sub>1-6</sub>-алкил, =O, -C(O)-C<sub>1-6</sub>-алкил, -C(O)H, -C(O)ОН, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)О-C<sub>1-6</sub>-алкил, -NR<sup>5.1</sup>R<sup>5.2</sup>, -C<sub>1-6</sub>-алкилен-C(O)ОН, -S(O<sub>2</sub>)-NH<sub>2</sub>, -пирролидин-2-он-1-ил, -тетразолил, и 5-членный гетероарил с 1 или 2 гетероатомами, выбранными из группы, состоящей из N и O, замещенных посредством R<sup>5.3</sup>;

$R^{5.1}$  выбирают из группы, включающей в себя -H, -C<sub>1-6</sub>-алкил, -C(O)-C<sub>1-6</sub>-алкил и -C<sub>1-6</sub>-алкилен-О-C<sub>1-6</sub>-алкил;

$R^{5.2}$  выбирают из группы, включающей в себя -H, -C<sub>1-6</sub>-алкил, -C(O)-C<sub>1-6</sub>-алкил, -C<sub>1-6</sub>-алкилен-О-C<sub>1-6</sub>-алкил и -C<sub>1-6</sub>-алкилен-R<sup>5.3</sup>;

$R^{5.3}$  выбирают из группы, включающей в себя -H, -C<sub>1-6</sub>-алкил и 6-членный гетероарил с 1 или 2 гетероатомами, выбранными из группы, состоящей из N и O;

$R^6$  отсутствует или выбирают из группы, включающей в себя -H, -C<sub>1-6</sub>-алкил, =O и -C(O)ОН;

или их соль, как определено в настоящей заявке, особенно подходят для лечения патофизиологических процессов, связанных со STING или модулируемых им, особенно для лечения воспалений, аллергических или аутоиммунных заболеваний, инфекционных заболеваний или рака, или для использования в качестве адъювантов вакцин. Соответственно, в другом аспекте настоящее изобретение дополнительно относится к соединениям формулы (I), как определено в настоящей заявке или к их фармацевтически приемлемым солям для применения в качестве лекарственного средства. Другие аспекты настоящего изобретения станут очевидными для специалиста в данной области техники непосредственно из предшествующего и последующего описания и примеров.

#### Используемые термины и определения

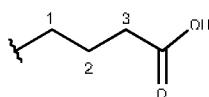
Терминам, не определенным в настоящей заявке конкретно, следует придавать значения, которые им придавал бы специалист в данной области

техники в свете раскрытия и контекста. Однако при использовании в описании, если не указано иное, следующие термины имеют указанное значение, и соблюдаются следующие соглашения.

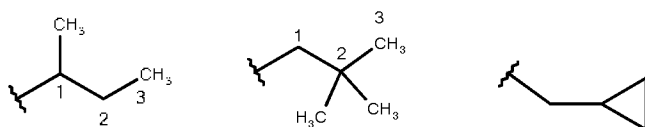
В определенных ниже группах, радикалах или фрагментах количество атомов углерода часто указано перед группой, например, C<sub>1-6</sub>-алкил означает алкильную группу или радикал, имеющий от 1 до 6 атомов углерода. Как правило, в таких группах, как HO, H<sub>2</sub>N, (O)S, (O)<sub>2</sub>S, NC (циано), HOOC, F<sub>3</sub>C или т.п., специалист в данной области техники может увидеть точку (точки) присоединения радикала к молекуле по свободным валентностям самой группы. Для объединенных групп, состоящих из двух и большего количества подгрупп, последняя названная подгруппа представляет собой точку присоединения радикала, например, заместитель «арил-C<sub>1-3</sub>-алкилен» означает арильную группу, которая связана с C<sub>1-3</sub>-алкильной группой, последняя из которых связана с ядром или с группой, к которой присоединен заместитель.

В случае, если соединение в соответствии с настоящим изобретением представлено в форме химического названия и в виде формулы, в случае любого расхождения преимущественную силу имеет формула. Волнистая линия может использоваться в подформулах для обозначения связи, которая соединена с основной молекулой, как определено.

Например, термин «3-карбоксипропильная группа» представляет собой следующий заместитель:



где карбокси-группа присоединена к третьему атому углерода пропильной группы. Термины «1-метилпропильная», «2,2-диметилпропильная» или «циклопропилметильная» группа представляют собой следующие группы



Волнистая линия может использоваться в подформулах для обозначения связи, которая соединена с основной молекулой, как определено.

#### 1.1.1.1 Термин «замещенный»

Используемый в настоящей заявке термин «замещенный» означает, что один или несколько атомов водорода в обозначенном атоме замещены группой, выбранной из определенной группы заместителей, при условии, что нормальная валентность обозначенного атома не превышена, и что замещение приводит к стабильному соединению. Аналогичным образом, термин «замещенный» может быть использован в отношении химического фрагмента вместо одного атома, например, «замещенный алкил», «замещенный арил» или тому подобное.

#### 1.1.1.2 Стереохимия-Сольваты-Гидраты

Если конкретно не указано, то в описании и прилагаемой формуле изобретения, приведенная химическая формула или название должны охватывать таутомеры и все стерео-, оптические и геометрические изомеры (например, энантиомеры, диастереомеры, E/Z-изомеры и т.д.) и их рацематы, а также их смеси в различных пропорциях отдельных энантиомеров, смеси диастереомеров или смеси любых из вышеуказанных форм, где такие изомеры и энантиомеры существуют, а также их сольваты, такие как, например, гидраты.

Если не указано иное, «фармацевтически приемлемые соли», как более подробно определено ниже, также должны включать их сольваты, такие как, например, гидраты.

#### 1.1.1.3 Стереоизомеры

Как правило, практически чистые стереоизомеры могут быть получены в соответствии с принципами синтеза, известными специалисту в данной области, например, разделением соответствующих смесей, используя стереохимически чистые исходные вещества и/или путем стереоселективного синтеза. Из уровня техники известно, как получить оптически активные формы, например, путем разделения рацемических форм или путем синтеза, например, исходя из оптически активных исходных веществ и/или с использованием хиральных реагентов.

Энантиомерно чистые соединения в соответствии с настоящим изобретением или промежуточные соединения могут быть получены посредством асимметричного синтеза, например, путем получения и последующего разделения соответствующих диастереомерных соединений или промежуточных соединений, которые могут быть разделены известными способами (например, хроматографическим разделением или кристаллизацией)

и/или путем использования хиральных реагентов, таких как хиральные исходные вещества, хиральные катализаторы или хиральные вспомогательные вещества.

Кроме того, специалисту в данной области известно, как получить энантиомерно чистые соединения из соответствующих рацемических смесей, например, путем хроматографического разделения соответствующих рацемических смесей на хиральных неподвижных фазах; или путем разделения рацемической смеси с использованием подходящего разделяющего агента, например, посредством образования диастереомерной соли рацемического соединения с оптически активными кислотами или основаниями, последующим разделением солей и высвобождением желаемого соединения из соли; или путем дериватизации соответствующих рацемических соединений оптически активными хиральными вспомогательными реагентами с последующим разделением диастереомеров и удалением хиральной вспомогательной группы; или путем кинетического разделения рацемата (например, путем ферментативного разделения); энантиоселективной кристаллизацией из конгломерата энантиоморфных кристаллов в подходящих условиях; или путем (фракционной) кристаллизации из подходящего растворителя в присутствии оптически активного хирального вспомогательного вещества.

#### 1.1.1.4 Соли

Фраза «фармацевтически приемлемый» использована в настоящей заявке для обозначения тех соединений, материалов, композиций и/или дозированных форм, которые, в рамках здравого медицинского заключения, подходят для использования в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений и соизмеримы с разумным соотношением польза/риск.

Используемый здесь термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к производным раскрытых соединений, в которых исходное соединение модифицировано путем получения его кислотных или основных солей. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают в себя, помимо прочего, соли минеральных или органических кислот с основными остатками, такими как амины; щелочи или органические соли кислотных остатков, такие как карбоновые кислоты; и тому подобное.

Например, такие соли включают в себя соли бензолсульфоновой кислоты, бензойной кислоты, лимонной кислоты, этансульфоновой кислоты, фумаровой

кислоты, гентизиновой кислоты, бромистоводородной кислоты, соляной кислоты, малеиновой кислоты, яблочной кислоты, малоновой кислоты, миндальной кислоты, метансульфоновой кислоты, 4-метил-бензолсульфоновой кислоты, фосфорной кислоты, салициловой кислоты, янтарной кислоты, серной кислоты и винной кислоты.

Дополнительные фармацевтически приемлемые соли могут быть образованы катионами аммиака, L-аргинина, кальция, 2,2'-иминобиэтанола, L-лизина, магния, N-метил-D-глюкамина, калия, натрия и трис(гидроксиметил)аминометана.

Фармацевтически приемлемые соли в соответствии с настоящим изобретением могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основную или кислотную группу, обычными химическими методами. Обычно такие соли можно получить путем взаимодействия свободной кислоты или основных форм этих соединений с достаточным количеством соответствующего основания или кислоты в воде или в органическом разбавителе, таком как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил, или их смесь.

Соли других кислот, кроме упомянутых выше, которые, например, пригодны для очистки или выделения соединений в соответствии с настоящим изобретением (например, соли трифторацетата), также являются частью изобретения.

#### 1.1.1.5 Галоген

Термин галоген обозначает фтор, хлор, бром и йод.

#### 1.1.1.6 Гетероатомы

Гетероатомы могут присутствовать на всех возможных стадиях окисления. Например, сера может присутствовать в виде сульфоксида (R-S(O)-R') и сульфона (-R-S(O)<sub>2</sub>-R').

#### 1.1.1.7 Алкил

Термин «C<sub>1-n</sub>-алкил», где n представляет собой целое число, выбранное из 2, 3, 4, 5 или 6, предпочтительно 4, 5 или 6, или отдельно, или в сочетании с другим радикалом означает ациклический, насыщенный, разветвленный или линейный углеводородный радикал с 1 - n атомами C. Например, термин C<sub>1-5</sub>-алкил охватывает радикалы H<sub>3</sub>C-, H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-CH(CH<sub>3</sub>)-, H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-, H<sub>3</sub>C-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-,

$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ ,  
 $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ ,  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$ ,  
 $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)-$  и  $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ .

#### 1.1.1.8 Алкилен

5 Термин « $\text{C}_{1-n}$ -алкилен», где  $n$  представляет собой целое число, выбранное из 2, 3, 4, 5 или 6, предпочтительно 4, 5 или 6, или отдельно, или в сочетании с другим радикалом, обозначает ациклический, насыщенный, двухвалентный алкильный радикал с разветвленной или линейной цепью, содержащий от 1 до  $n$  атомов углерода. Например, термин  $\text{C}_{1-4}$ -алкилен включает в  
10 себя  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}(\text{CH}_3))_2-$  и  $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ .

#### 15 1.1.1.9 Алкенил

Термин « $\text{C}_{2-m}$ -алкенил» применяют для группы « $\text{C}_{2-m}$ -алкил», где  $m$  представляет собой целое число, выбранное из 3, 4, 5 или 6, предпочтительно 4, 5 или 6, если по меньшей мере два атома углерода указанной группы связаны друг с другом двойной связью.

#### 20 1.1.1.10 Алкенилен

Термин « $\text{C}_{2-m}$ -алкенилен» применяют для группы « $\text{C}_{2-m}$ -алкилен», где  $m$  представляет собой целое число, выбранное из 3, 4, 5 или 6, предпочтительно 4, 5 или 6, если по меньшей мере два атома углерода указанной группы связаны друг с другом двойной связью.

#### 25 1.1.1.11 Алкинил

Термин « $\text{C}_{2-m}$ -алкинил» применяют для группы « $\text{C}_{2-m}$ -алкил», где  $m$  представляет собой целое число, выбранное из 3, 4, 5 или 6, предпочтительно 4, 5 или 6, если по меньшей мере два атома углерода указанной группы связаны друг с другом тройной связью.

#### 30 1.1.1.12 Алкинилен

Термин « $\text{C}_{2-m}$ -алкинилен» применяют для группы « $\text{C}_{2-m}$ -алкилен», где  $m$  представляет собой целое число, выбранное из 3, 4, 5 или 6, предпочтительно 4, 5 или 6, если хотя бы два из этих атомов углерода указанной группы связаны друг с другом тройной связью.

#### 1.1.1.13 Циклоалкил

Термин «С<sub>3-k</sub>-циклоалкил», где k представляет собой целое число, выбранное из 3, 4, 5, 6, 7 или 8, предпочтительно 4, 5 или 6, или отдельно, или в сочетании с другим радикалом обозначает циклический насыщенный

5 неразветвленный углеводородный радикал с от 3 до k атомами углерода.

Например, термин С<sub>3-7</sub>-циклоалкил включает в себя циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклогептил.

#### 1.1.1.14 Циклоалкенил

Термин «С<sub>3-k</sub>-циклоалкенил», где k представляет собой целое число, выбранное из 3, 4, 5, 6, 7 или 8, предпочтительно 4, 5 или 6, или отдельно, или в сочетании с другим радикалом, обозначает циклический, ненасыщенный, но неароматический, неразветвленный углеводородный радикал с от 3 до k атомами углерода, по меньшей мере два из которых связаны друг с другом двойной

10 связью. Например, термин С<sub>3-7</sub>-циклоалкенил включает в себя циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил, циклопентадиенил, циклогексенил, циклогексадиенил, циклогептенил, циклогептадиенил и циклогептатриенил.

#### 1.1.1.15 Галонен-(алкил, алкилен или циклоалкил)

Термин «галоген», добавленный к «алкильной», «алкиленовой» или «циклоалкильной» группе (насыщенной или ненасыщенной) означает

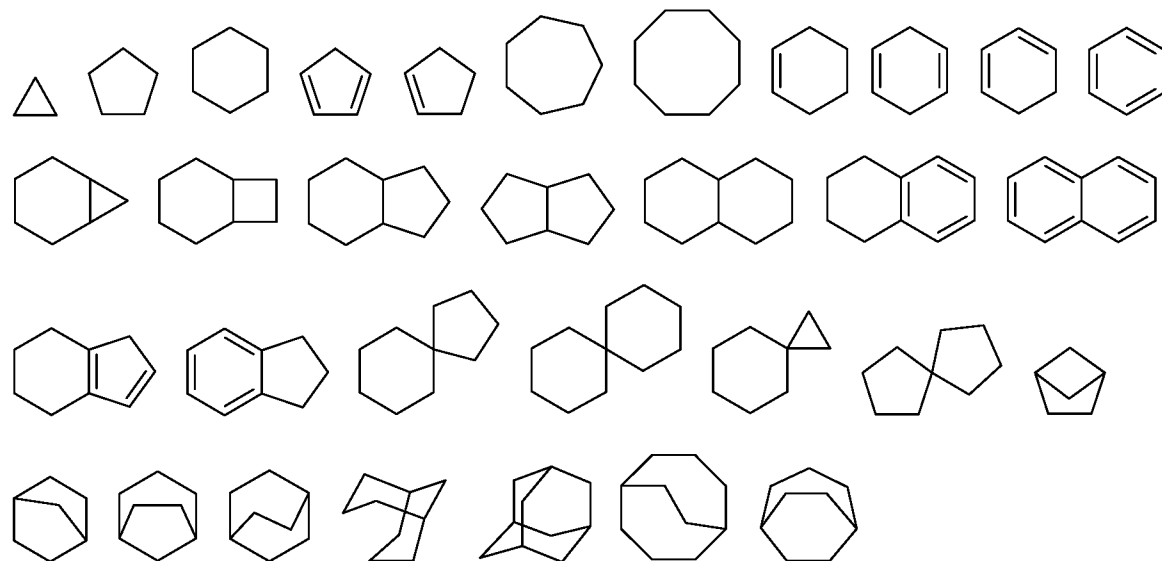
20 алкильную, алкиленовую или циклоалкильную группу, где один или несколько атомов водорода заменены атомом галогена, выбранным из фтора, хлора или брома, предпочтительно фтора и хлора, особенно предпочтительным является фтор. Примеры включают в себя: Н<sub>2</sub>FC-, HF<sub>2</sub>C-, F<sub>3</sub>C-.

#### 1.1.1.16 Карбоциклил

25 Термин «карбоциклил», или отдельно, или в сочетании с другим радикалом означает моно-, би- или трициклическую кольцевую структуру, состоящую из 3-14 атомов углерода. Термин «карбоциклил» относится к полностью насыщенным, частично насыщенным и ароматическим кольцевым системам.

Термин «карбоциклил» включает в себя конденсированные, мостиковые и 30 спироциклические системы.





5

#### 1.1.1.17 Арил

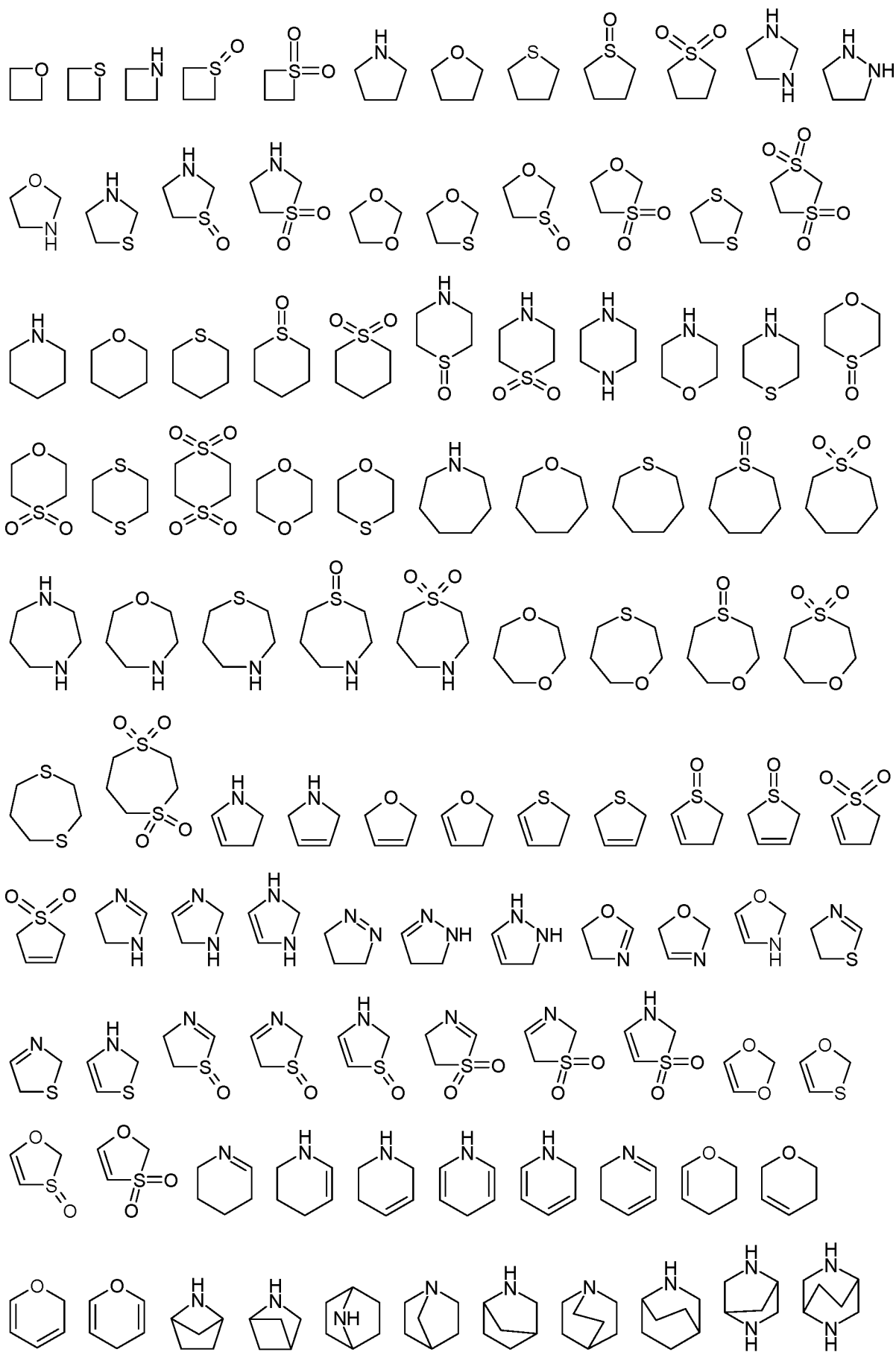
Термин «арил», используемый в настоящей заявке, или отдельно, или в сочетании с другим радикалом, обозначает карбоциклическую ароматическую моноциклическую группу, содержащую 6 атомов углерода, которая  
10 необязательно дополнительно конденсирована со второй пяти- или шестичленной карбоциклической группой, которая является ароматической, насыщенной или ненасыщенной. Арил включает, помимо прочего, фенил, инданил, инденил, нафтил, антраценил, фенантренил, тетрагидронафтил и дигидронафтил.

15

#### 1.1.1.18 Гетероциклил

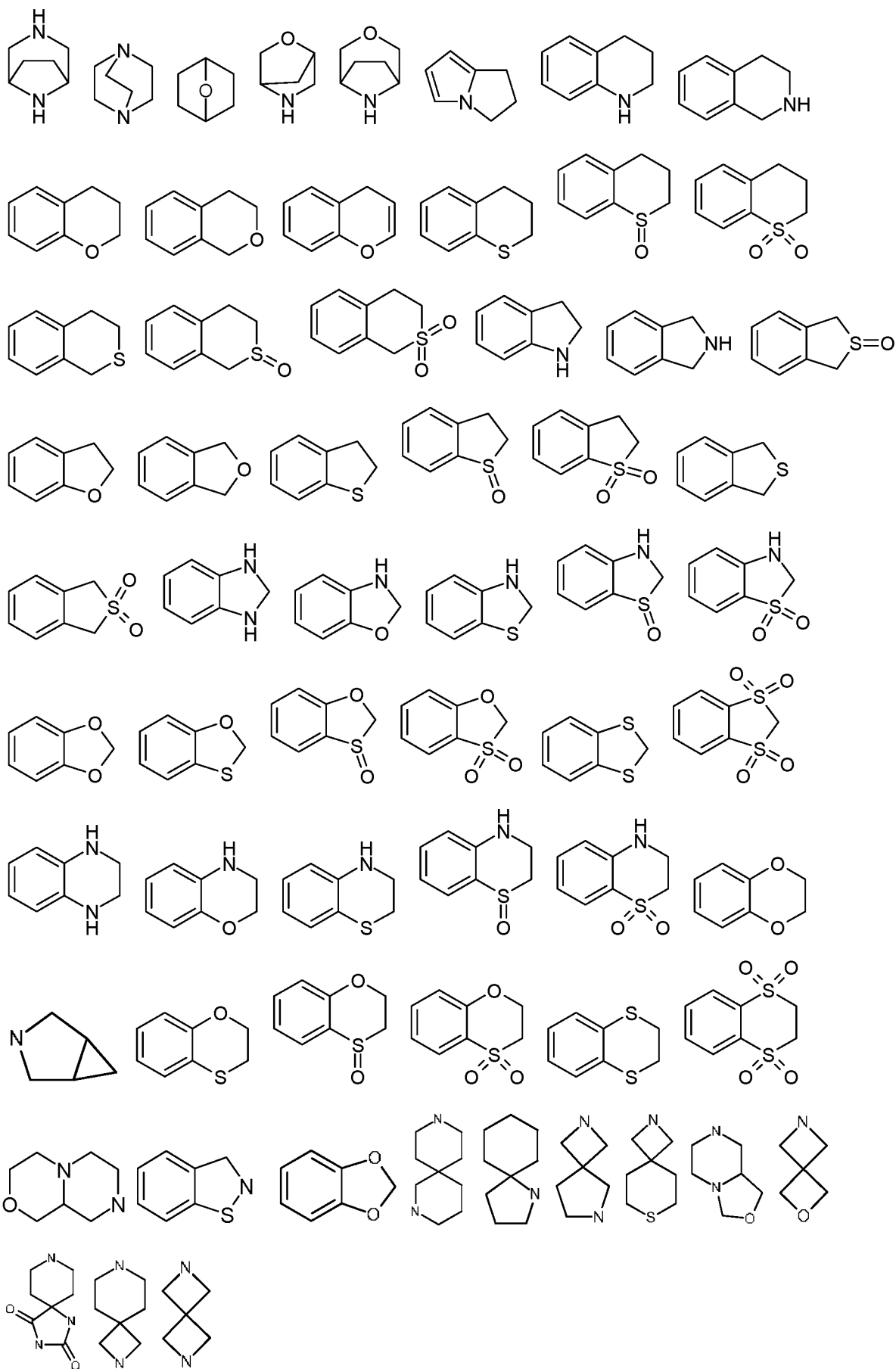
Термин «гетероциклил» означает насыщенную или ненасыщенную моно- или полициклическую кольцевую систему, необязательно содержащую ароматические кольца, содержащую один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O, S, SO, SO<sub>2</sub>, состоящую из 3-14 кольцевых атомов, причем ни  
20 один из гетероатомов не является частью ароматического кольца. Термин «гетероциклил» предназначен для включения всех возможных изомерных форм.

Таким образом, термин «гетероциклил» включает следующие примерные структуры (не изображенные как радикалы, поскольку каждая форма необязательно присоединена посредством ковалентной связи к любому атому  
25 при условии, что сохраняются соответствующие валентности):



5

10



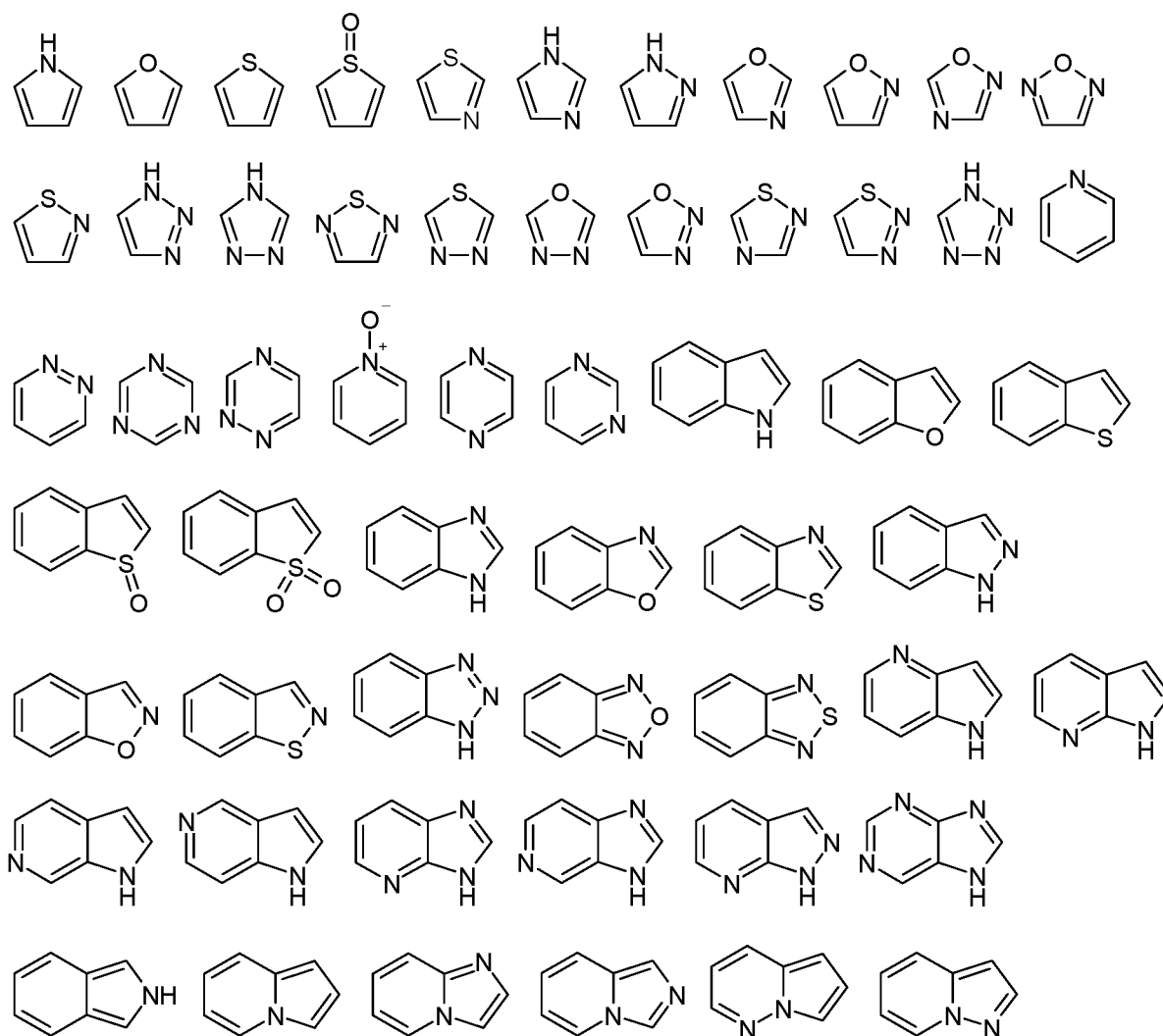
5

10

### 1.1.1.19 Гетероарил

Термин «гетероарил» означает моно- или полициклическую кольцевую систему, содержащую по меньшей мере одно ароматическое кольцо, содержащее один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O, S, SO или SO<sub>2</sub>, состоящее из 5-14 кольцевых атомов, где по меньшей мере один из гетероатомов является частью ароматического кольца, при этом образующаяся кольцевая система должна быть химически стабильной. Термин «гетероарил» предназначен для включения всех возможных изомерных форм.

Таким образом, термин «гетероарил» включает следующие примерные структуры (не изображены как радикалы, поскольку каждая форма обязательно присоединяется через ковалентную связь к любому атому при условии, что сохраняются соответствующие валентности):

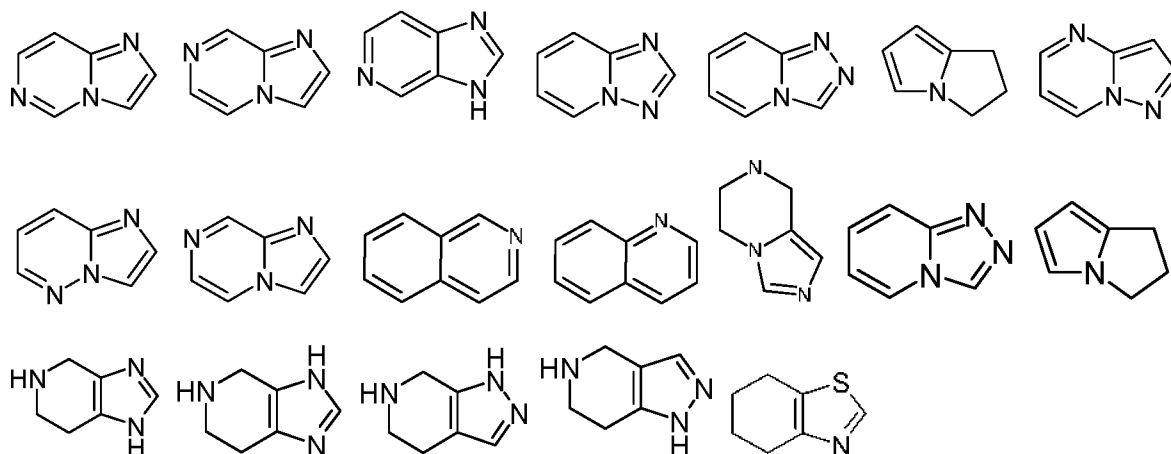


5

10

15

20

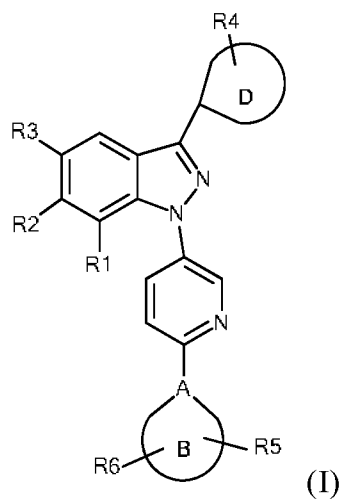


5 Многие из приведенных выше терминов могут быть использованы неоднократно в определении формулы или группы и в каждом случае имеют одно из приведенных выше значений независимо друг от друга.

Термин «бициклические кольцевые системы» означает группы, состоящие из 2 соединенных циклических подструктур, включая спироциклические, 10 конденсированные и мостиковые кольцевые системы.

Предпочтительные варианты осуществления

Один конкретный вариант осуществления изобретения относится к соединениям формулы (I) или их солям,



15 где R<sup>1</sup> выбирают из группы, включающей в себя -C<sub>1-6</sub>-алкил, -CF<sub>3</sub>, -O-C<sub>1-6</sub>-алкил и галоген.

Другой конкретный вариант осуществления относится к соединениям формулы (I) или их солям, где R<sup>1</sup> выбирают из группы, включающей в себя -C<sub>1-6</sub>-алкил, -CF<sub>3</sub>, -O-C<sub>1-6</sub>-алкил, -Br и -Cl.

Другой конкретный вариант осуществления относится к соединениям формулы (I) или их солям, где  $R^1$  выбирают из группы, включающей в себя  $-C_{1-6}$ -алкил,  $-CF_3$ ,  $-Br$  и  $-Cl$ .

5 Другой конкретный вариант осуществления относится к соединениям формулы (I) или их солям, где  $R^1$  выбирают из группы, включающей в себя  $-C_{1-6}$ -алкил,  $-CF_3$ ,  $-O-C_{1-6}$ -алкил, галоген и где  $R^4$  представляет собой  $-H$  или  $-C_{1-3}$ -алкил.

Другой конкретный вариант осуществления изобретения относится к соединениям формулы (I) или их солям, где  $R^2$  представляет собой  $-H$ .

10 Другой конкретный вариант осуществления изобретения относится к соединениям формулы (I) или их солям, где  $R^3$  представляет собой  $-H$ .

Другой конкретный вариант осуществления изобретения относится к соединениям формулы (I) или их солям, где  $R^2$  представляет собой  $-H$  и где  $R^3$  представляет собой  $-H$ .

15 Другой конкретный вариант осуществления изобретения относится к соединениям формулы (I) или их солям, где  $R^4$  представляет собой  $-H$  или  $-C_{1-3}$ -алкил.

Другой конкретный вариант осуществления изобретения относится к соединениям формулы (I) или их солям, где  $R^5$  выбирают из группы, включающей в себя  $-H$ ,  $-C_{1-6}$ -алкил,  $-S(O_2)-C_{1-6}$ -алкил,  $=O$ ,  $-C(O)H$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)O-C_{1-6}$ -алкил,  $-NR^{5.1}R^{5.2}$  и 5-членный гетероарил с 1 или 2 гетероатомами, выбранными из группы, состоящей из  $N$  и  $O$ , замещенных посредством  $R^{5.3}$ ; и где  $R^{5.1}$  выбирают из группы, включающей в себя  $-H$ ,  $-C_{1-6}$ -алкил,  $-C(O)-C_{1-6}$ -алкил и  $-C_{1-6}$ -алкилен- $O-C_{1-6}$ -алкил; и где  $R^{5.2}$  выбирают из группы, включающей в себя  $-H$ ,  $-C_{1-6}$ -алкил,  $-C(O)-C_{1-6}$ -алкил,  $-C_{1-6}$ -алкилен- $O-C_{1-6}$ -алкил и  $-C_{1-6}$ -алкил- $R^{5.3}$ ; и где  $R^{5.3}$  представляет собой  $-H$  или  $-C_{1-6}$ -алкил.

Другой конкретный вариант осуществления изобретения относится к соединениям формулы (I) или их солям, где  $R^5$  выбирают из группы, включающей в себя  $-H$ ,  $-C_{1-6}$ -алкил,

30  $-S(O_2)-C_{1-6}$ -алкил,  $-NH-S(O_2)-C_{1-6}$ -алкил,  $=O$ ,  $-C(O)-C_{1-6}$ -алкил,  $-C(O)H$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)O-C_{1-6}$ -алкил,  $-NR^{5.1}R^{5.2}$ ,  $-C_{1-6}$ -алкилен- $C(O)OH$ ,  $-S(O_2)-NH_2$ , пирролидин-2-он-1-ил и 5-членный гетероарил с 1 или 2 гетероатомами, выбранными из группы, состоящей из  $N$  и  $O$ , замещенных посредством  $R^{5.3}$ ; и где

$R^{5.1}$  выбирают из группы, включающей в себя -H, -C<sub>1-6</sub>-алкил, -C(O)-C<sub>1-6</sub>-алкил и -C<sub>1-6</sub>-алкилен-О-C<sub>1-6</sub>-алкил; и где  $R^{5.2}$  выбирают из группы, включающей в себя -H, -C<sub>1-6</sub>-алкил, -C(O)-C<sub>1-6</sub>-алкил, -C<sub>1-6</sub>-алкилен-О-C<sub>1-6</sub>-алкил и -C<sub>1-6</sub>-алкилен- $R^{5.3}$ ; и где  $R^{5.3}$  выбирают из группы, включающей в себя -H, -C<sub>1-6</sub>-алкил и 6-членный гетероарил с 1 или 2 гетероатомами, выбранными из группы, состоящей из N и O.

Другой конкретный вариант осуществления изобретения относится к соединениям формулы (I) или их солям, где  $R^5$  выбирают из группы, включающей в себя -H, -C<sub>1-6</sub>-алкил, -S(O<sub>2</sub>)-C<sub>1-6</sub>-алкил, =O, -C(O)H, C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)OH, -C(O)O-C<sub>1-6</sub>-алкил и -NR<sup>5.1</sup>R<sup>5.2</sup>; и где  $R^{5.1}$  выбирают из группы, включающей в себя -H, -C<sub>1-6</sub>-алкил, -C(O)-C<sub>1-6</sub>-алкил и -C<sub>1-6</sub>-алкил-О-C<sub>1-6</sub>-алкил; и где  $R^{5.2}$  выбирают из группы, включающей в себя -H, -C<sub>1-6</sub>-алкил, -C(O)-C<sub>1-6</sub>-алкил и -C<sub>1-6</sub>-алкилен-О-C<sub>1-6</sub>-алкил.

Другой конкретный вариант осуществления изобретения относится к соединениям формулы (I) или их солям, где  $R^5$  выбирают из группы, включающей в себя -H, -C<sub>1-6</sub>-алкил, -S(O<sub>2</sub>)-C<sub>1-6</sub>-алкил, =O, -C(O)H, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)OH и -C(O)O-C<sub>1-6</sub>-алкил.

Другой конкретный вариант осуществления изобретения относится к соединениям формулы (I) или их солям, где  $R^5$  выбирают из группы, включающей в себя -C(O)H, C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)OH и -C(O)O-C<sub>1-6</sub>-алкил.

Другой конкретный вариант осуществления изобретения относится к соединениям формулы (I) или их солям, где  $R^5$  представляет собой -C(O)OH или -C(O)O-C<sub>1-3</sub>-алкил.

Другой конкретный вариант осуществления изобретения относится к соединениям формулы (I) или их солям, где  $R^5$  отсутствует, если этого требует валентность атома.

Другой конкретный вариант осуществления изобретения относится к соединениям формулы (I) или их солям, где  $R^6$  представляет собой -H или -C(O)OH.

Другой конкретный вариант осуществления изобретения относится к соединениям формулы (I) или их солям, где  $R^6$  отсутствует, если этого требует валентность атома.

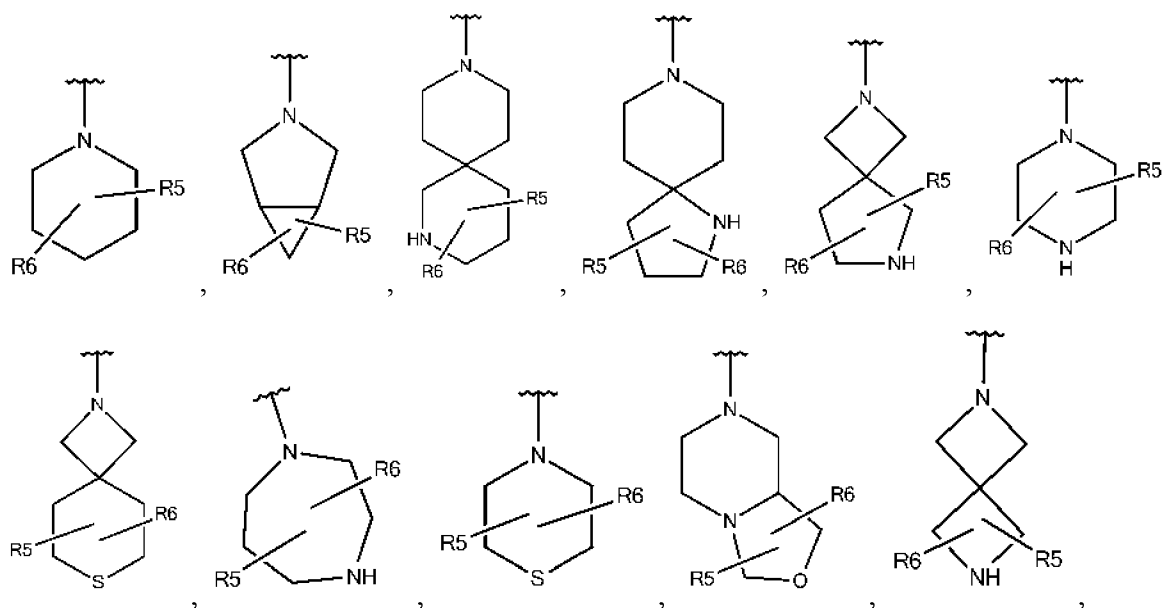
Другой конкретный вариант осуществления изобретения относится к соединениям формулы (I) или их солям, где  $R^5$  представляет собой -H и  $R^6$  представляет собой -H.

5 Другой конкретный вариант осуществления изобретения относится к соединениям формулы (I) или их солям, где A представляет собой N.

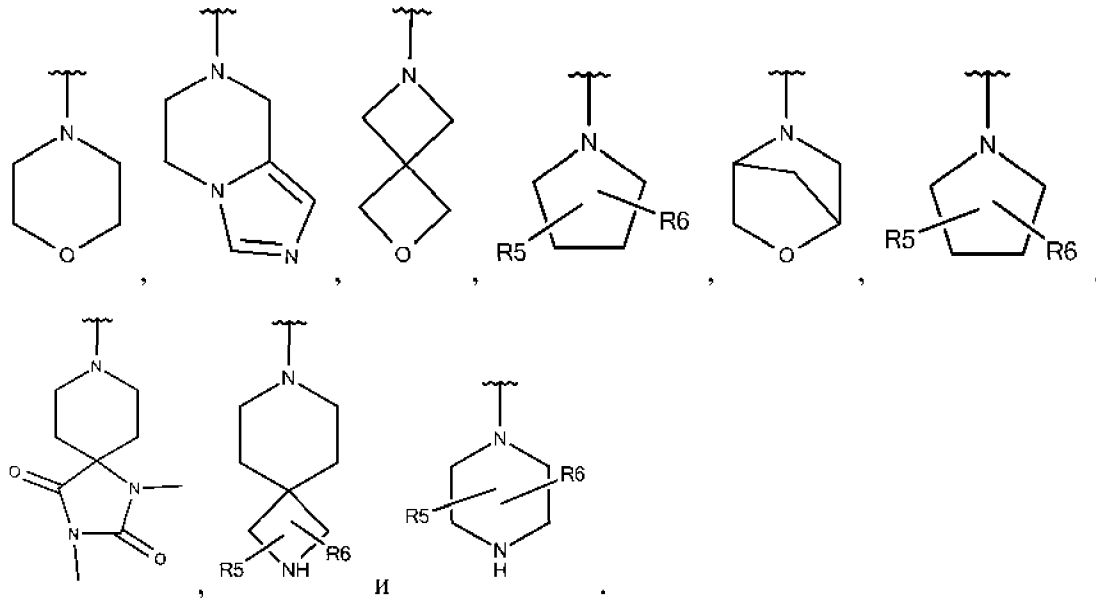
Другой конкретный вариант осуществления изобретения относится к соединениям формулы (I) или их солям, где B представляет собой группу, выбранную из группы, включающей в себя 5-7-членный моноциклический гетероцикл, содержащий 1 или 2 атома N,

10 6-членный бициклический гетероцикл, содержащий 1 атом N, 7-11-членный бициклический гетероцикл, содержащий 2-3 атома N, 7-членный бициклический гетероцикл, содержащий 1 атом N и 1 атом O, 6-членный моноциклический гетероцикл, содержащий 1 атом N и 1 гетероатом, выбранный из группы, состоящей из O и S, 9-членный бициклический гетероцикл, содержащий 3 гетероатома, 2 из которых являются N, а другой представляет собой O, 9-членный бициклический гетероцикл, содержащий 1 атом N и 1 атом S и 10-членный бициклический гетероцикл, содержащий 3 атома N, 2 из которых замещены посредством  $C_{1-6}$ -алкила.

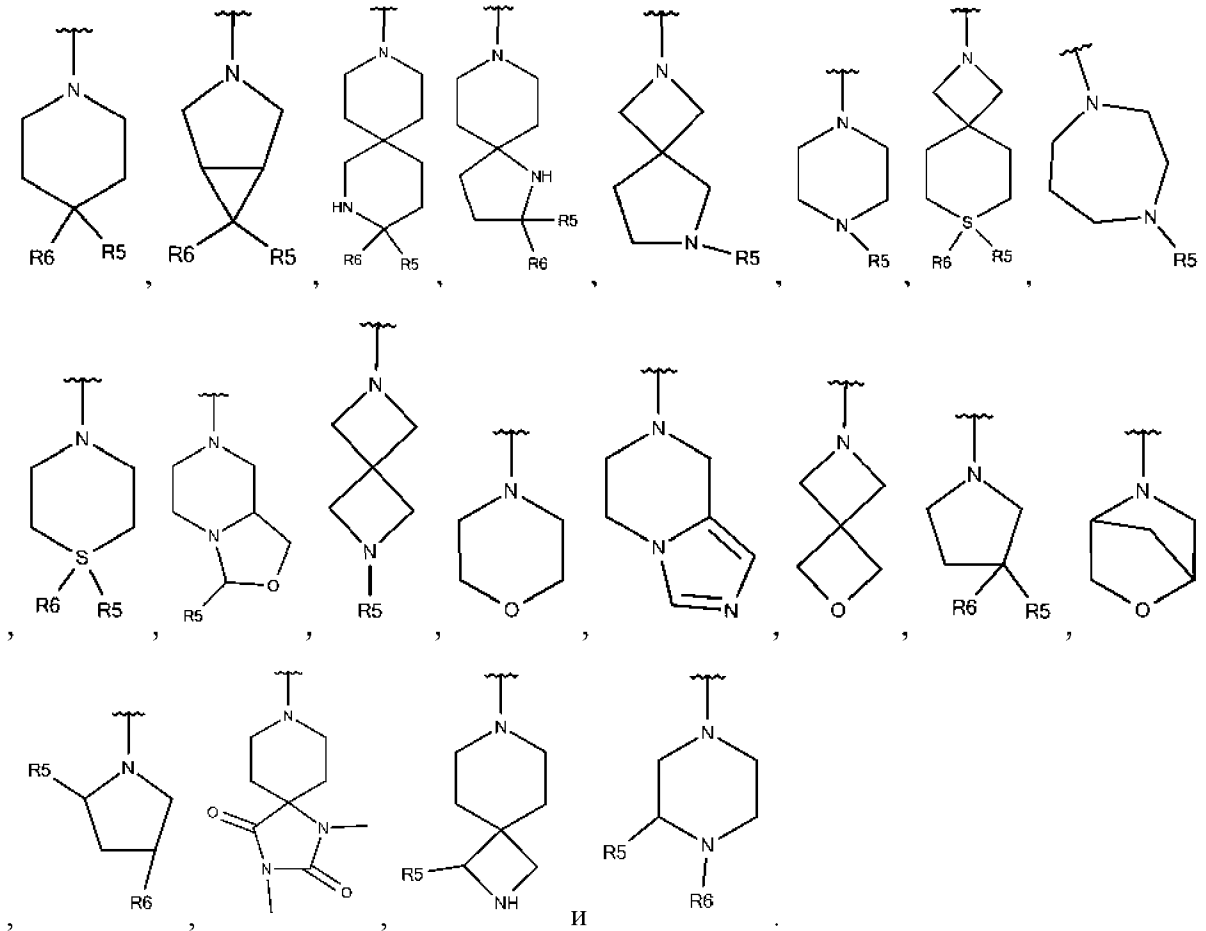
20 Другой конкретный вариант осуществления изобретения относится к соединениям формулы (I) или их солям, где B представляет собой группу, выбранную из группы, включающей в себя



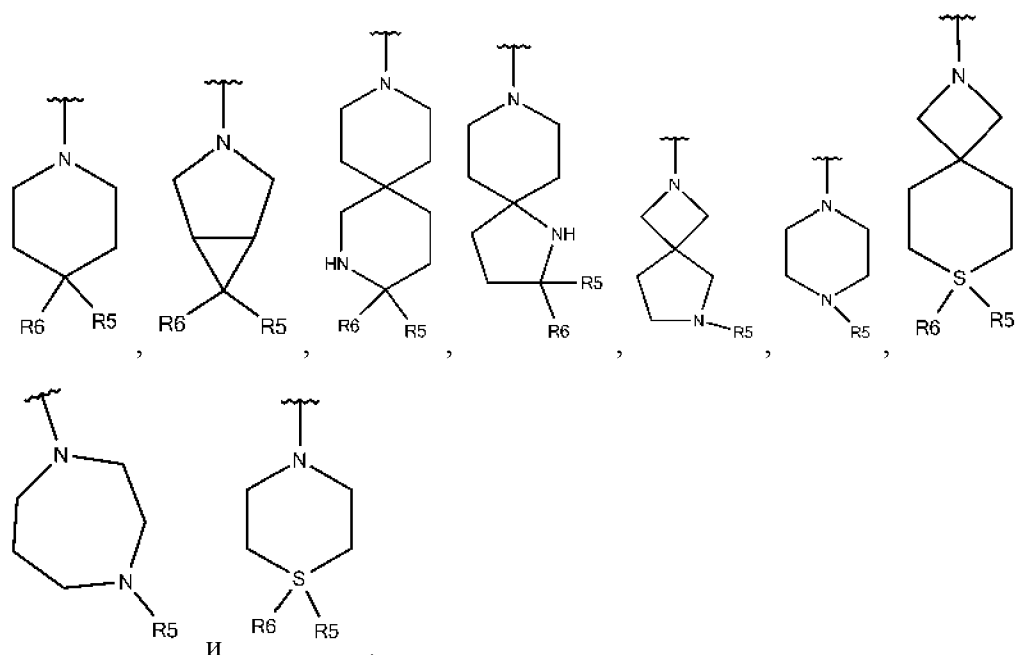




Другой конкретный вариант осуществления изобретения относится к соединениям формулы (I) или их солям, где В представляет собой группу, выбранную из группы, включающей в себя



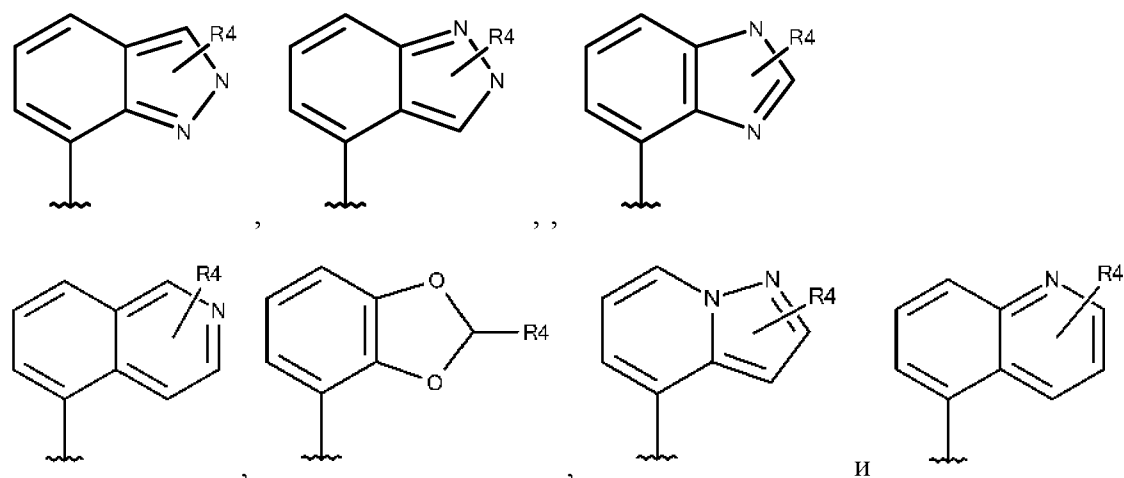
Другой конкретный вариант осуществления изобретения относится к соединениям формулы (I) или их солям, где В выбирают из группы, включающей в себя



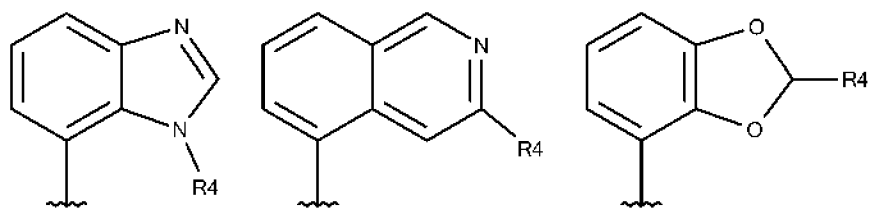
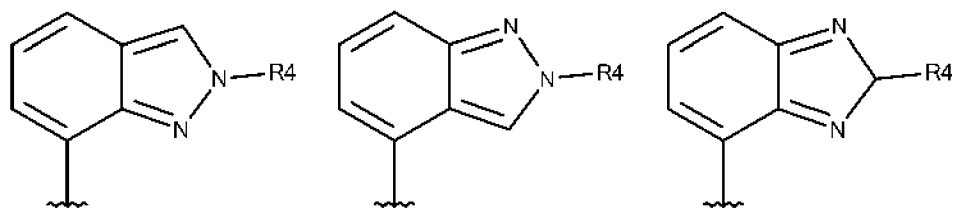
Другой конкретный вариант осуществления изобретения относится к соединениям формулы (I) или их солям, где D выбирают из группы, включающей в себя 9-членный бициклический гетероарил, содержащий 2 атома N и 10-членный бициклический гетероарил, содержащий 1 атом N.

10

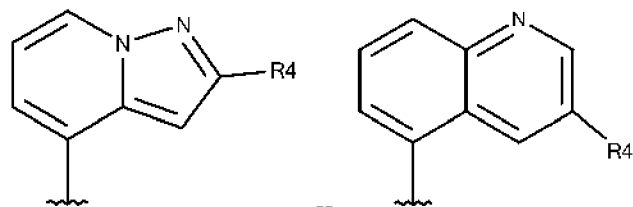
Другой конкретный вариант осуществления изобретения относится к соединениям формулы (I) или их солям, где D выбирают из группы, включающей в себя



Другой конкретный вариант осуществления изобретения относится к соединениям формулы (I) или их солям, где D выбирают из группы, включающей в себя

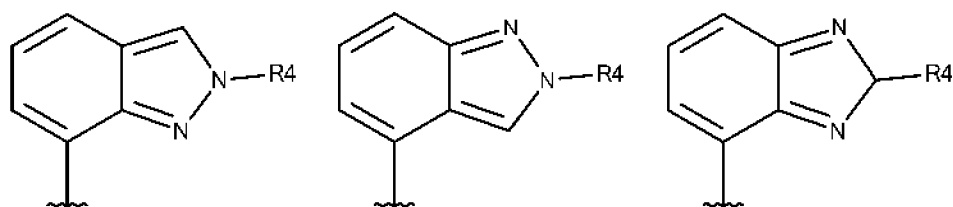


5

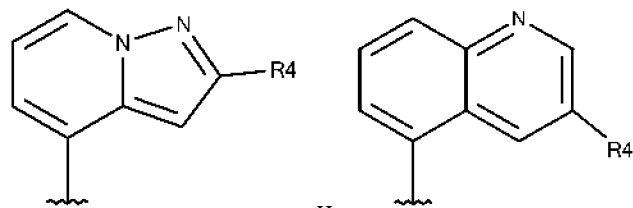
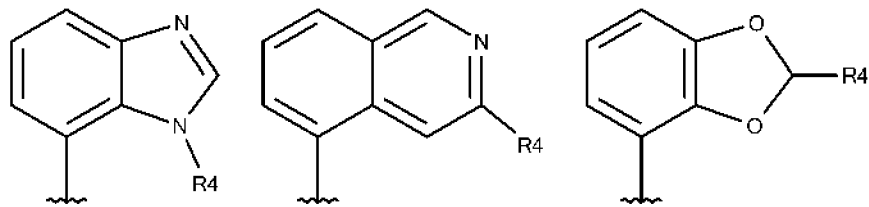


и

Другой конкретный вариант осуществления изобретения относится к соединениям формулы (I) или их солям, где D выбирают из группы, включающей в себя



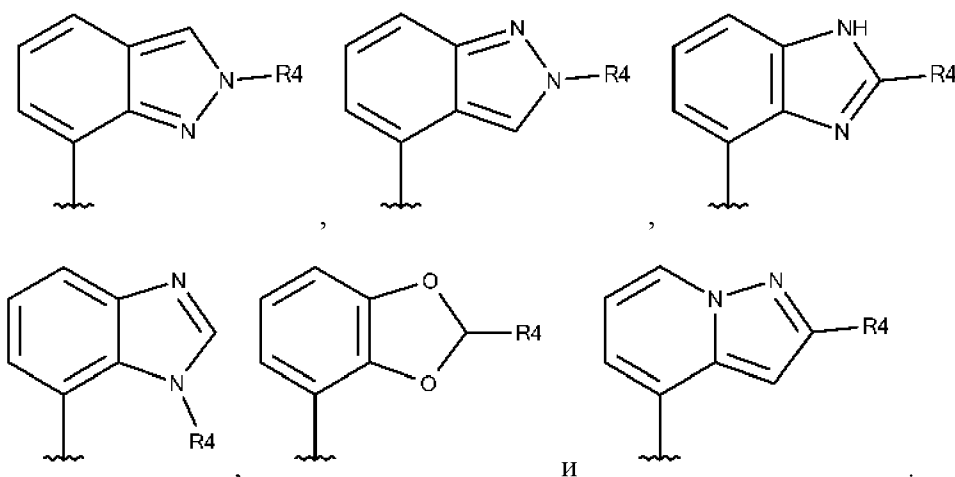
10



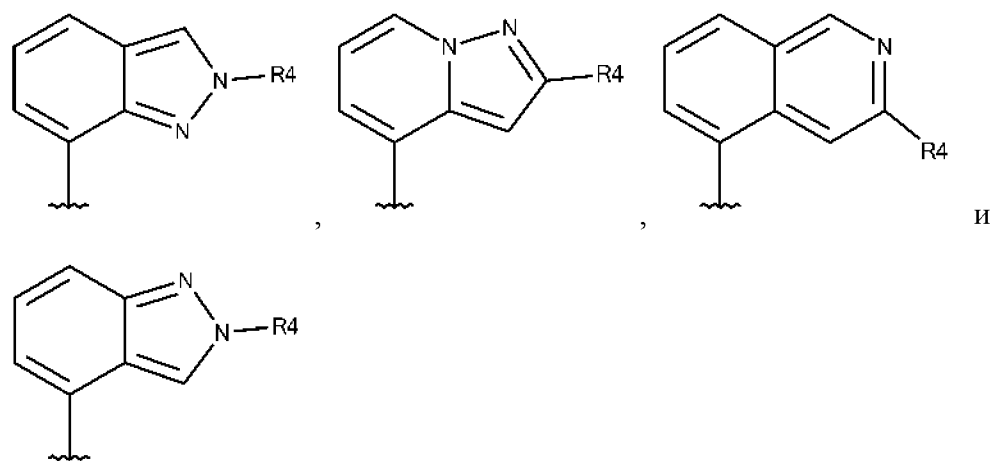
и

и где  $R^1$  выбирают из группы, включающей в себя  $-C_{1-6}$ -алкил,  $-CF_3$ ,  $-O-C_{1-6}$ -алкил, галоген и где  $R^2$  представляет собой  $-H$  и где  $R^3$  представляет собой  $-H$  и где  $R^4$  представляет собой  $-H$  или  $-C_{1-3}$ -алкил.

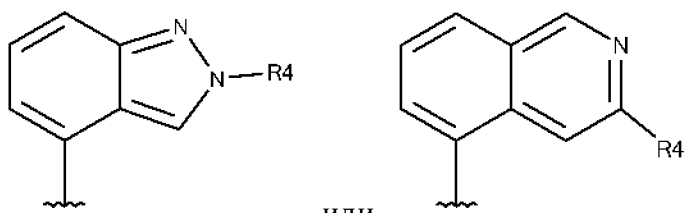
Другой конкретный вариант осуществления изобретения относится к соединениям формулы (I) или их солям, где D выбирают из группы, включающей в себя



Другой конкретный вариант осуществления изобретения относится к соединениям формулы (I) или их солям, где D выбирают из группы, включающей в себя

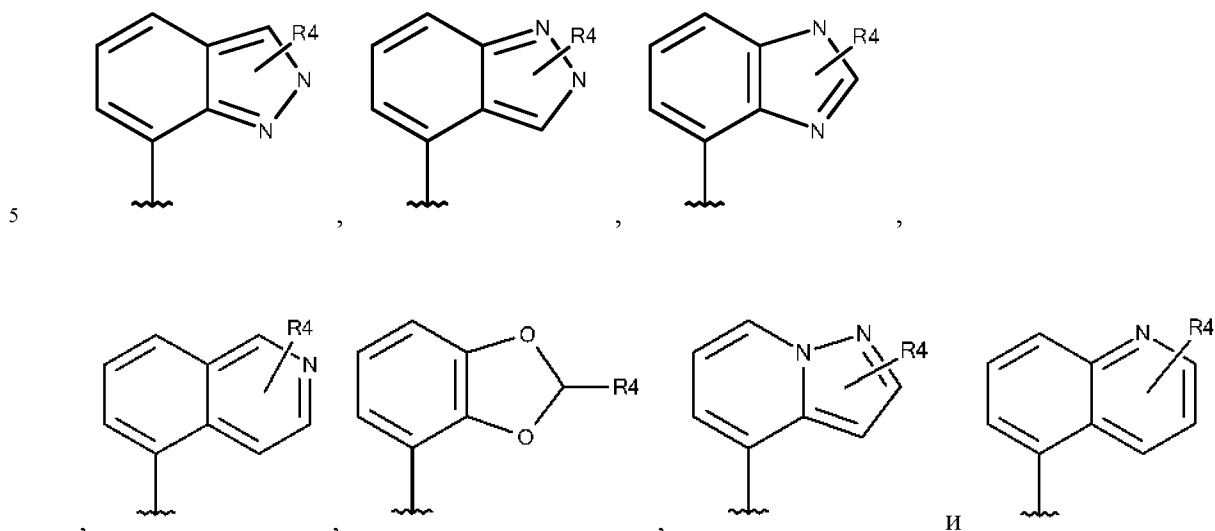


Другой конкретный вариант осуществления изобретения относится к соединениям формулы (I) или их солям, где D представляет собой



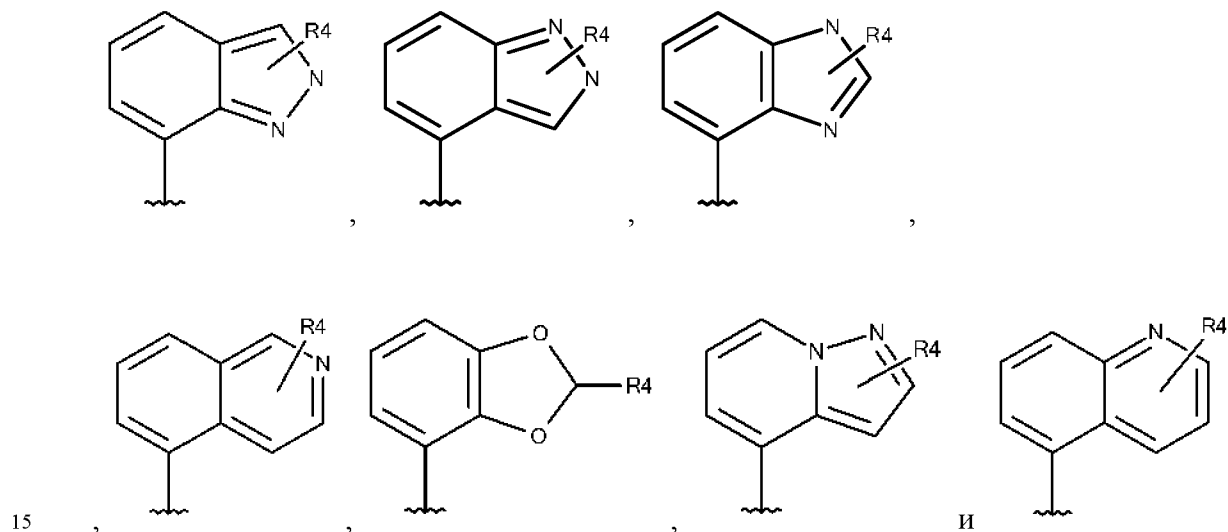
или

Другой конкретный вариант осуществления изобретения относится к соединениям формулы (I) или их солям, где D выбирают из группы, включающей в себя



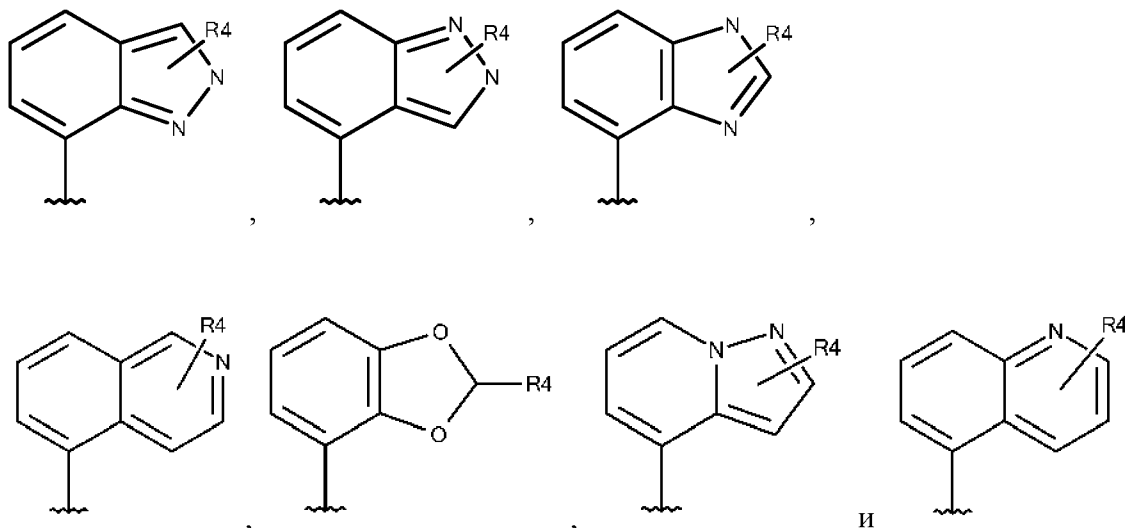
и где  $R^2$  представляет собой -H и где  $R^3$  представляет собой -H.

10 Другой конкретный вариант осуществления изобретения относится к соединениям формулы (I) или их солям, где D выбирают из группы, включающей в себя



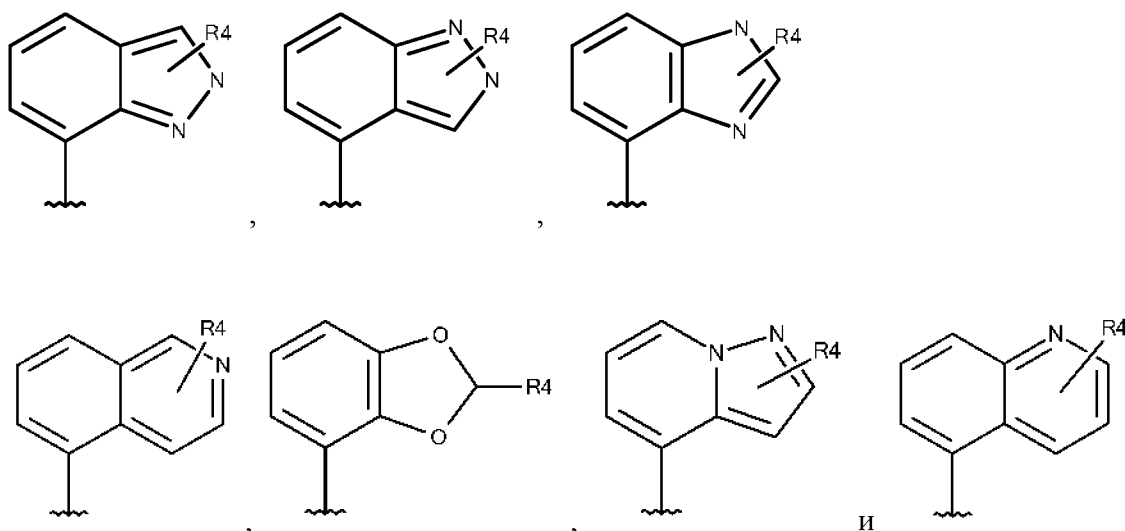
и где  $R^1$  выбирают из группы, включающей в себя -Br и -Cl, и где  $R^2$  представляет собой -H и где  $R^3$  представляет собой -H.

Другой конкретный вариант осуществления изобретения относится к соединениям формулы (I) или их солям, где D выбирают из группы, включающей в себя



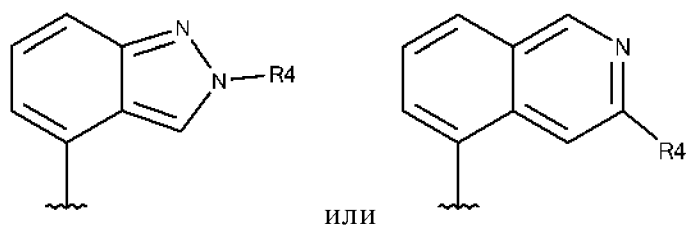
и где  $R^1$  выбирают из группы, включающей в себя -C<sub>1-6</sub>-алкил, -CF<sub>3</sub>, -O-C<sub>1-6</sub>-алкил, -Br и -Cl.

Другой конкретный вариант осуществления изобретения относится к соединениям формулы (I) или их солям, где D выбирают из группы, включающей в себя



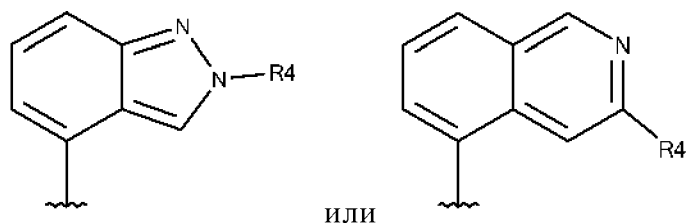
и где  $R^1$  выбирают из группы, включающей в себя -C<sub>1-6</sub>-алкил, -CF<sub>3</sub>, -O-C<sub>1-6</sub>-алкил, -Br и -Cl; и где  $R^2$  представляет собой -H; и где  $R^3$  представляет собой -H.

Другой конкретный вариант осуществления изобретения относится к соединениям формулы (I) или их солям, где D представляет собой



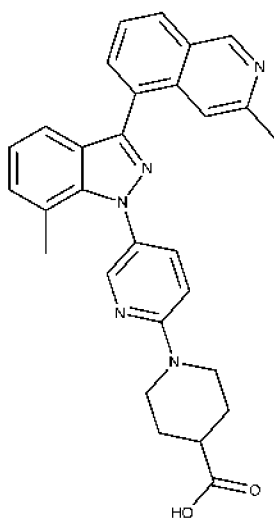
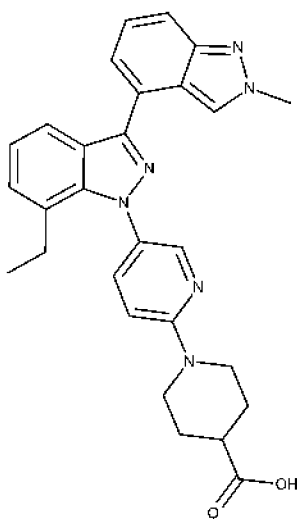
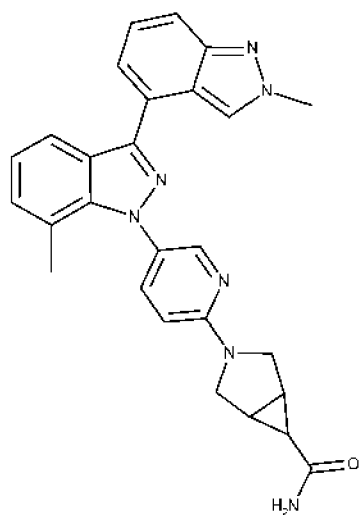
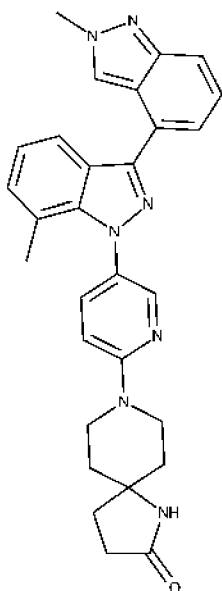
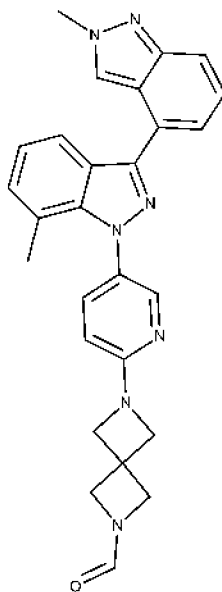
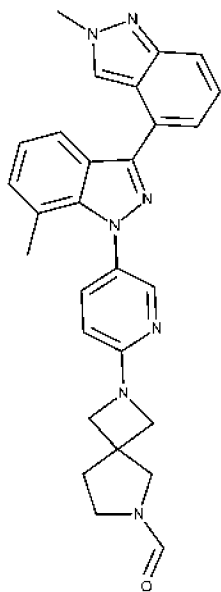
5 и где  $R^1$  выбирают из группы, включающей в себя  $-C_{1-6}$ -алкил,  $-CF_3$ ,  $-O-C_{1-6}$ -алкил, галоген и где  $R^2$  представляет собой  $-H$  и где  $R^3$  представляет собой  $-H$ .

Другой конкретный вариант осуществления изобретения относится к соединениям формулы (I) или их солям, где D представляет собой

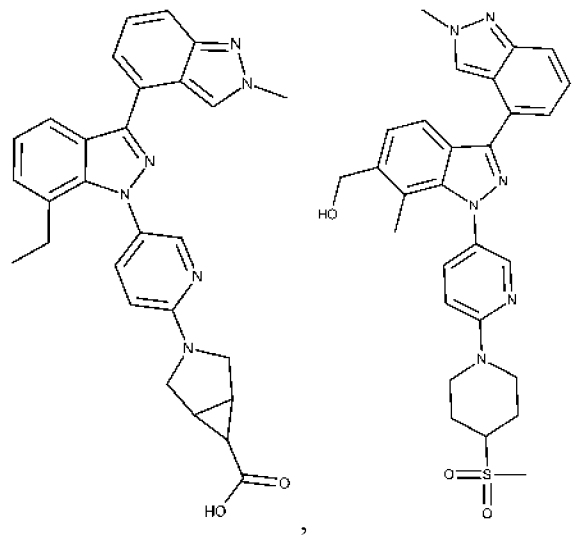
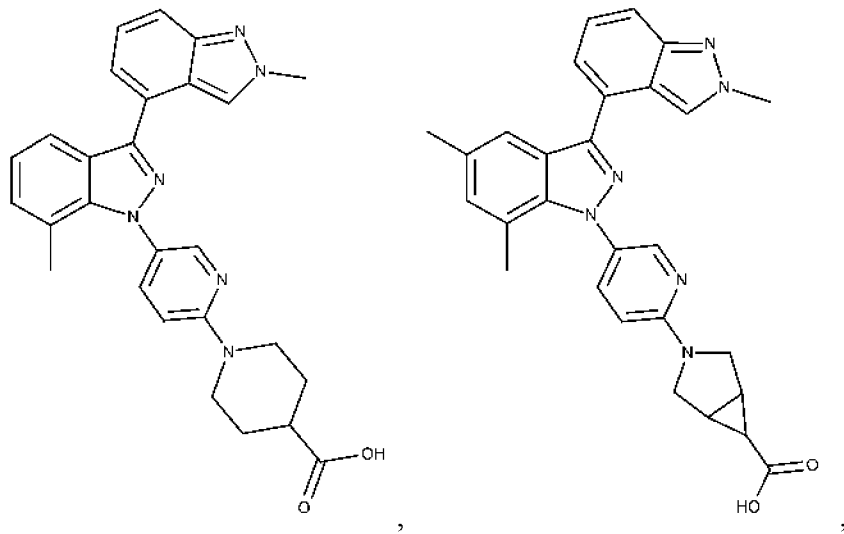
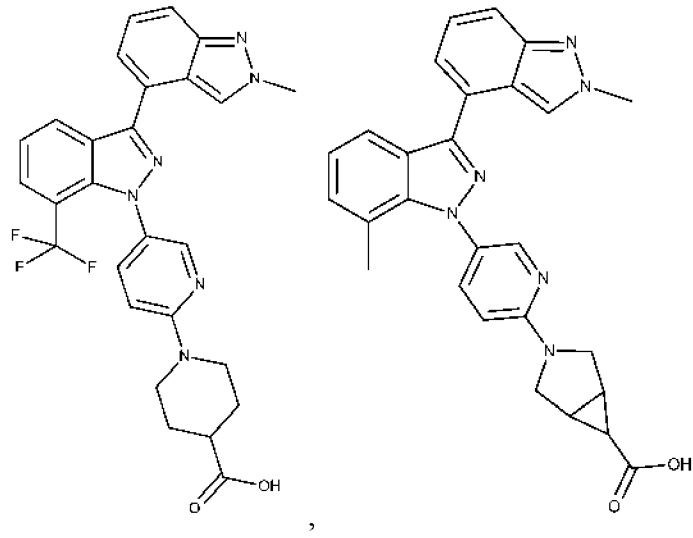


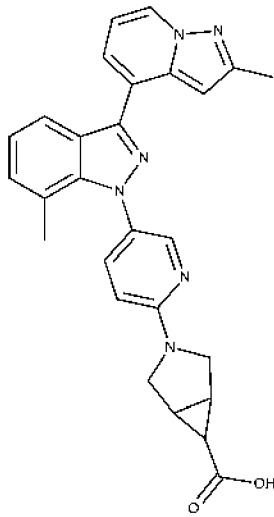
10 и где  $R^1$  выбирают из группы, включающей в себя  $-C_{1-6}$ -алкил,  $-CF_3$ ,  $-O-C_{1-6}$ -алкил, галоген и где  $R^2$  представляет собой  $-H$  и где  $R^3$  представляет собой  $-H$  и где  $R^4$  представляет собой  $-H$  или  $-C_{1-3}$ -алкил.

15 Другой конкретный вариант осуществления изобретения относится к соединениям формулы (I) или их солям, выбранным из группы, состоящей из

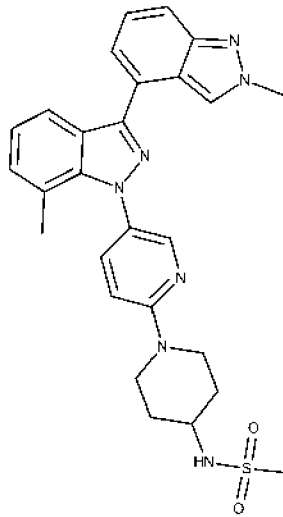




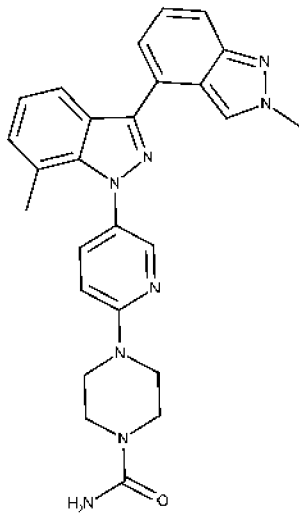




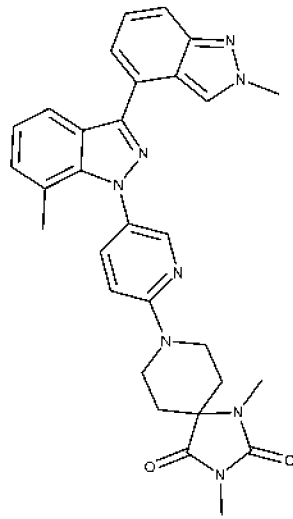
,



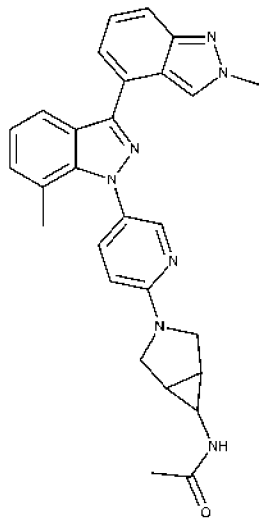
,



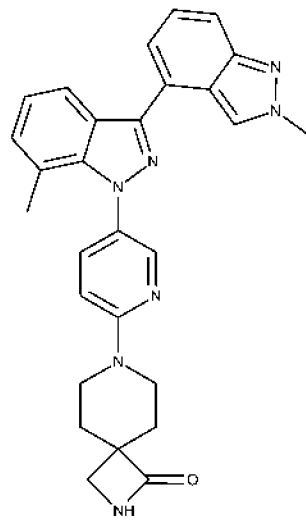
,



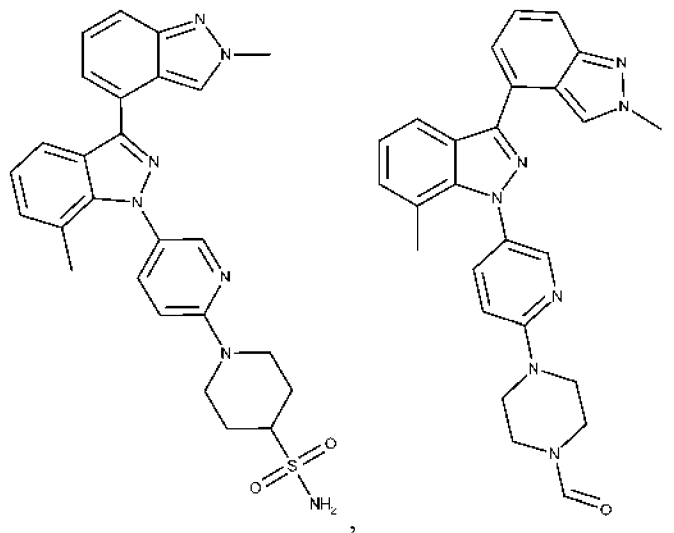
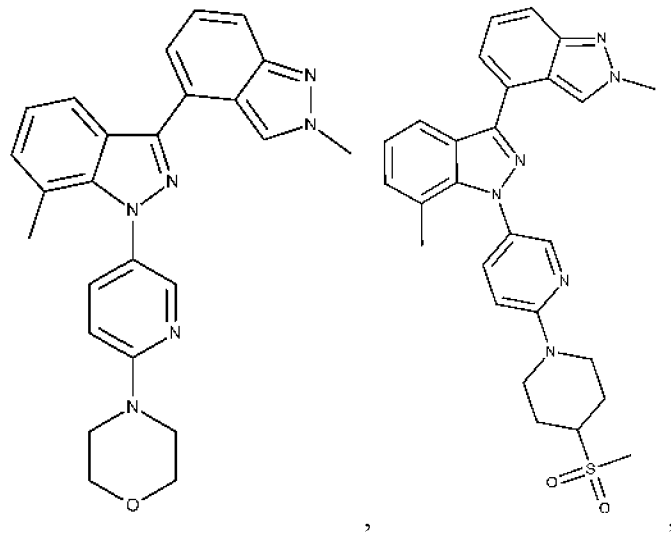
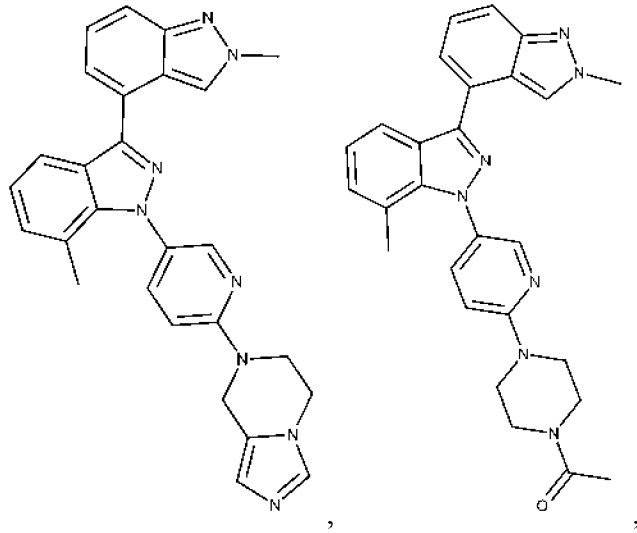
,

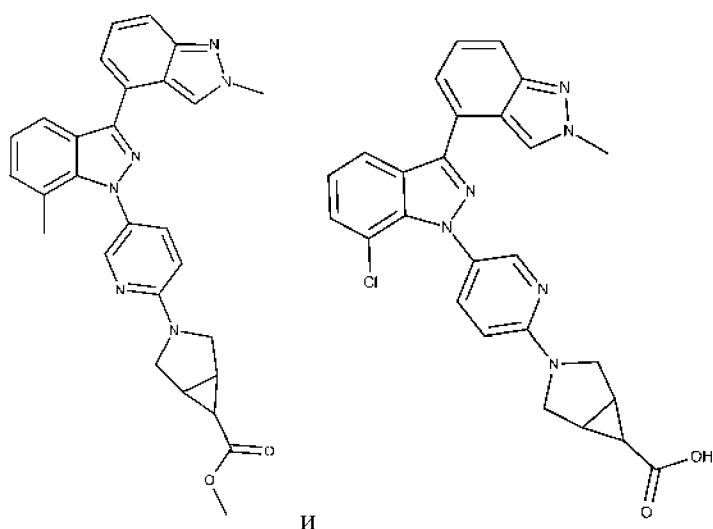
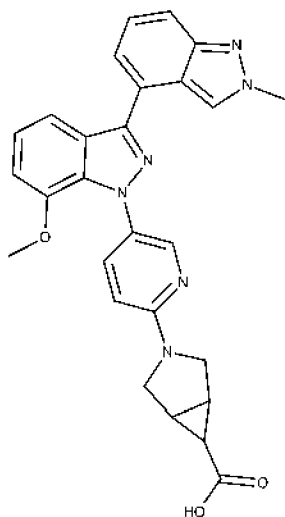


,

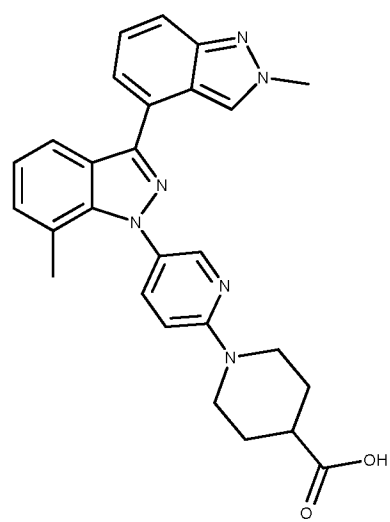
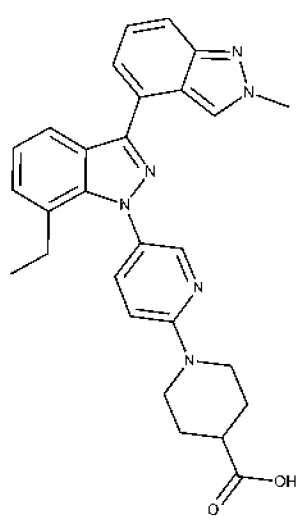
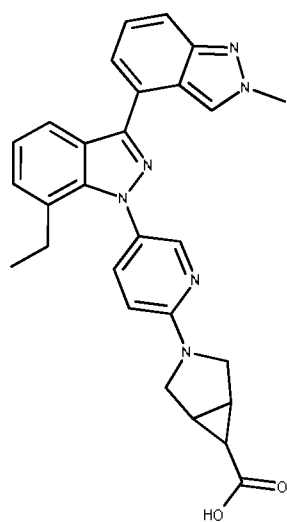
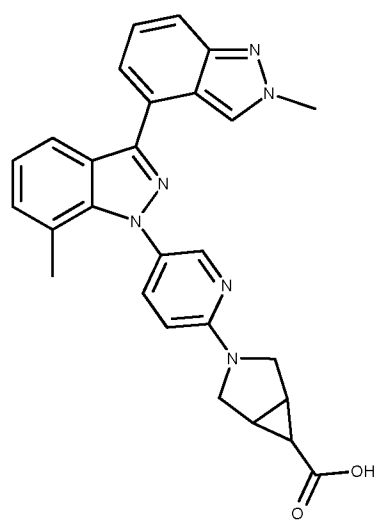
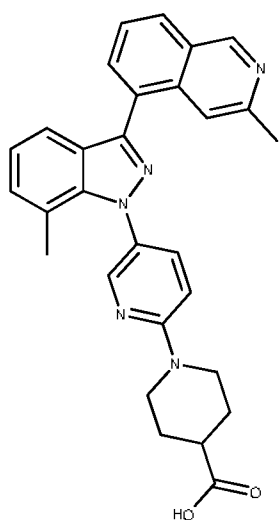
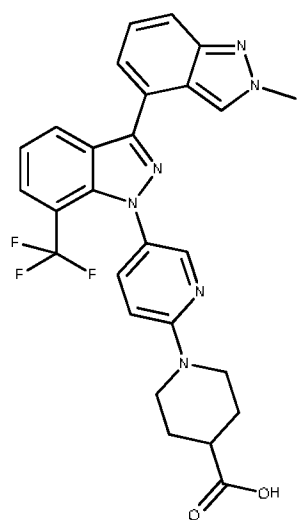


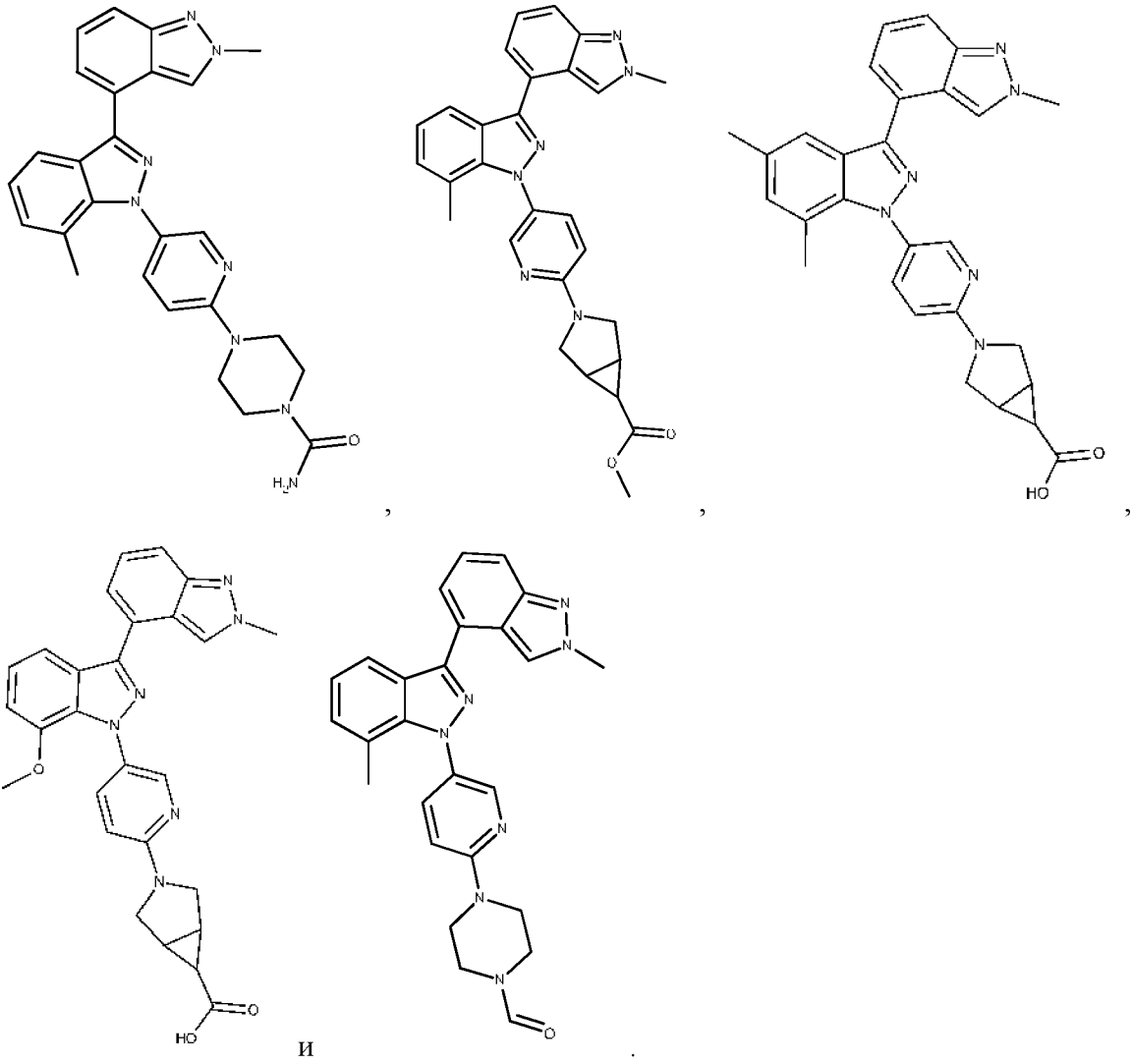
,



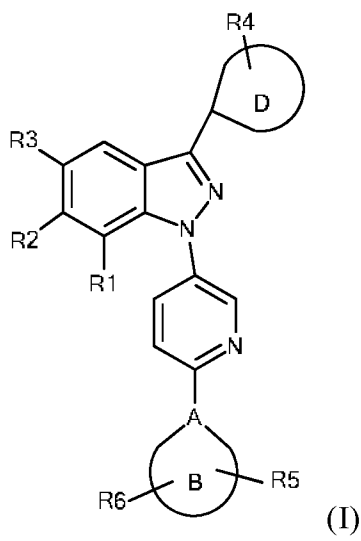


Другой конкретный вариант осуществления изобретения относится к соединениям формулы (I) или их солям, выбранным из группы, состоящей из





В одном аспекте изобретение относится к соединениям формулы(I) или к их солям



При этом, как показано в структурном представлении формулы (I), А является частью В, т.е. В включает в себя А. Например, когда А представляет собой гетероатом, этот гетероатом может быть единственным гетероатомом В, когда В представляет собой гетероцикл. Так, например, если В представляет собой гетероцикл, определенный определенным количеством членов (например, 5-7-членный, 6-членный и т.д.), А является одним из таких членов. Кроме того, в качестве другого примера, если В представляет собой 6-членный моноциклический гетероцикл, содержащий 1 атом N, то А может быть этим атомом N.

В одном аспекте изобретение относится к соединениям формулы (I) или их солям, где, В представляет собой группу, выбранную из -C<sub>1-4</sub>-алкилен-пиримидина и -C<sub>1-4</sub>-алкилен-О-C<sub>1-3</sub>-алкила, при условии, что А представляет собой азот.

Любое и каждое из определений А, В, D, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>5.1</sup>, R<sup>5.2</sup>, R<sup>5.3</sup>, R<sup>6</sup> могут сочетаться друг с другом.

В одном аспекте изобретение относится к соединениям формулы (I) в их бессолевых формах.

В одном аспекте изобретение относится к соединениям формулы (I) или к их фармацевтически приемлемым солям для применения в качестве лекарственного средства. В одном аспекте изобретение относится к соединениям формулы (I) или к их фармацевтически приемлемым солям для применения при лечении заболевания, выбранного из группы, включающей в себя воспаления, аллергические или аутоиммунные заболевания, инфекционные заболевания и рак или для использования в качестве адъювантов вакцин. В одном аспекте изобретение относится к соединениям формулы (I) или их фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемому носителю. В одном аспекте изобретение относится к соединениям формулы (I) или их фармацевтически приемлемой соли в качестве дополнительных активных веществ, выбранных из группы, включающей в себя цитостатические вещества, цитотоксические вещества, ингибиторы пролиферации клеток, антиангиогенные вещества, стероиды, вирусы, иммуногенные индукторы гибели клеток, противораковые средства, иммуномодулирующие средства, антитела и нанотела.

## СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ

В другом аспекте настоящего изобретения обнаружено, что соединения общей формулы (I) или их соли могут быть полезны для профилактики и/или лечения заболеваний и/или состояний, при которых модуляция STING имеет терапевтический эффект. Более того, благодаря своей активности соединения настоящего изобретения пригодны в качестве адъювантов вакцин.

Заболевания и состояния, связанные или модулируемые STING, включают в себя, но не ограничиваясь этим, воспаления, аллергические или аутоиммунные заболевания, например аллергический ринит или астму, инфекционные заболевания или рак.

Аутоиммунные заболевания включают в себя, но не ограничиваясь этим, системную красную волчанку, псориаз, инсулинзависимый сахарный диабет (ИЗСД), дерматомиозит и синдром Шегрена (СШ).

Соединения в соответствии с настоящим изобретением можно использовать для лечения воспалений любой ткани и органов тела, включая, но не ограничиваясь этим, скелетно-мышечное воспаление, воспаление сосудов, нервное воспаление, воспаление пищеварительной системы, воспаление глаз, воспаление репродуктивной системы и другие воспаления.

Примеры скелетно-мышечного воспаления, которое можно лечить с помощью соединений в соответствии с настоящим изобретением, включают артрит (включая, например, остеоартрит, ревматоидный артрит, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит, острый и хронический инфекционный артрит, артрит, связанный с подагрой и псевдоподагрой, и ювенильный идиопатический артрит), тендинит, синовит, теносиновит, бурсит, фиброзит (фибромиалгия), эпикондилит, миозит и остит (включая, например, болезнь Педжета, лобковый остит и фиброзно-кистозный остит). Примеры воспаления глаз, которые можно лечить соединениями в соответствии с настоящим изобретением, включают блефарит, блефарохалазис, конъюнктивит, дакриoadенит, кератит, сухой кератоконъюнктивит (сухой глаз), склерит, трихиаз и увеит. Примеры воспаления нервной системы, которые можно лечить соединениями в соответствии с изобретением, включают в себя энцефалит, синдром Гийена-Барре, менингит, нейромиотонию, нарколепсию, рассеянный склероз, миелит и шизофрению. Примеры воспаления сосудистой или лимфатической системы, которые можно лечить соединениями в соответствии с настоящим изобретением, включают в себя атеросклероз, артрит, флебит,



васкулит и лимфангит. Примеры воспалительных состояний пищеварительной системы, которые можно лечить соединениями в соответствии с настоящим изобретением, включают в себя холангит, холецистит, энтерит, энтероколит, гастрит, гастроэнтерит, воспалительные заболевания кишечника (такие как 5 болезнь Крона и язвенный колит), илеит и проктит. Примеры воспалительных состояний репродуктивной системы, которые можно лечить соединениями в соответствии с изобретением, включают в себя цервицит, хориоамнионит, эндометрит, эпидидимит, омфалит, оофорит, орхит, сальпингит, тубоовариальный абсцесс, уретрит, вагинит, вульвит и вульводинию.

10 Соединения можно использовать для лечения аутоиммунных состояний, имеющих воспалительный компонент. К таким состояниям относят острую диссеминированную универсальную алопецию, болезнь Бехчета, болезнь Чагаса, синдром хронической усталости, дизавтономию, энцефаломиелит, анкилозирующий спондилит, апластическую анемию, гнойный гидраденит, 15 аутоиммунный гепатит, аутоиммунный оофорит, целиакию, болезнь Крона, сахарный диабет 1 типа, гигантоклеточный артериит, синдром Гудпасчера, болезнь Грейвса, синдром Гийена-Барре, болезнь Хашимото, пурпуру Геноха-Шенлейна, болезнь Кавасаки, красную волчанку, микроскопический колит, микроскопический полиартериит, смешанное заболевание соединительной 20 ткани, рассеянный склероз, миастению, синдром опсоклонуса-миоклонуса, неврит зрительного нерва, тиреоидит Орда, пузырчатку, узелковый полиартериит, полимиалгию, ревматоидный артрит, синдром Рейтера, синдром Шегрена, височный артериит, гранулематоз Вегенера, теплую аутоиммунную гемолитическую анемию, интерстициальный цистит, болезнь Лайма, морфею, 25 псориаз, саркоидоз, склеродермию, язвенный колит и витилиго.

Соединения можно использовать для лечения заболеваний гиперчувствительности, опосредованных Т-клетками, имеющих воспалительный компонент. К таким состояниям относят контактную гиперчувствительность, контактный дерматит (в том числе вызванный ядовитым плющом), крапивницу, 30 кожную аллергию, респираторную аллергию (сенную лихорадку, аллергический ринит) и глютенчувствительную энтеропатию (целиакию).

Другие воспалительные состояния, которые можно лечить с помощью соединений, включают в себя, например, аппендицит, дерматит, дерматомиозит, эндокардит, фиброзит, гингивит, глоссит, гепатит, гнойный гидраденит, ирит,

ларингит, мастит, миокардит, нефрит, отит, панкреатит, паротит, перикардит, перитонит, фарингит, плеврит, пневмонит, простатит, пиелонефрит и стоматит, отторжение трансплантата (с участием таких органов, как почки, печень, сердце, легкие, поджелудочная железа (например, островковые клетки), костный мозг, роговица, тонкая кишка, кожные аллотрансплантаты, гомотрансплантаты кожи и ксенотрансплантаты сердечного клапана, сывороточная болезнь и реакция «трансплантат против хозяина»), острый панкреатит, хронический панкреатит, острый респираторный дистресс-синдром, синдром Сексари, врожденную гиперплазию надпочечников, негнойный тиреоидит, гиперкальциемию, связанную с раком, пузырчатку, буллезный герпетиформный дерматит, тяжелую мультиформную эритему, эксфолиативный дерматит, себорейный дерматит, сезонный или круглогодичный аллергический ринит, бронхиальную астму, контактный дерматит, атопический дерматит, реакции гиперчувствительности к лекарственным средствам, аллергический конъюнктивит, кератит, офтальмологический опоясывающий герпес, ирит и иридоциклит, хориоретинит, неврит зрительного нерва, симптоматический саркоидоз, молниеносный или диссеминированный туберкулез легких, химиотерапия, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру у взрослых, вторичную тромбоцитопению у взрослых, приобретенную (аутоиммунную) гемолитическую анемию, лейкомию и лимфомы у взрослых, острый лейкоз у детей, регионарный энтерит, аутоиммунный васкулит, рассеянный склероз, хроническую обструктивную болезнь легких, отторжение трансплантата паренхиматозных органов, сепсис. Предпочтительные способы лечения включают в себя лечение отторжения трансплантата, ревматоидного артрита, псориатического артрита, рассеянного склероза, сахарного диабета 1 типа, астмы, воспалительных заболеваний кишечника, системной красной волчанки, псориаза, хронических заболеваний легких и воспалений, сопровождающих инфекционные состояния (например, сепсис).

В одном аспекте заболеванием или состоянием, которое следует лечить с использованием соединений в соответствии с настоящим изобретением, является рак. Примеры раковых заболеваний и состояний, при которых соединения формулы (I) или их соли или сольваты могут оказывать потенциально благоприятное противоопухолевое действие, включают в себя, но не ограничиваясь этим, рак легких, костей, поджелудочной железы, кожи,

головного мозга, головы, шеи, матки, яичников, желудка, толстой кишки, колоректальный рак, груди, пищевода, тонкого кишечника, кишечника, эндокринной системы, щитовидной железы, паращитовидной железы, надпочечников, уретры, предстательной железы, полового члена, яичек, мочеточника, мочевого пузыря, почек или печени, желчных протоков; уротелиальный рак; рак прямой кишки; рак анальной области; карциномы маточных труб, эндометрия, шейки матки, влагалища, вульвы, почечной лоханки, почечно-клеточной системы; саркома; саркома мягких тканей; миксома; рабдомиома; фиброма; липома; тератома; холангиокарцинома; гепатобластома; ангиосаркома; гемагиома; гепатома; фибросаркома; хондросаркома; миелома; хронический или острый лейкоз; лимфоцитарные лимфомы; первичная лимфома ЦНС; новообразования ЦНС; опухоли позвоночника; плоскоклеточный рак; синовиальная саркома; злокачественные мезотелиомы плевры; глиома ствола головного мозга; аденома гипофиза; бронхиальная аденома; хондроматозная ханлартома; мезотелиома; болезнь Ходжкина или комбинация одного или нескольких из вышеперечисленных видов рака.

Предпочтительными видами рака, которые можно лечить соединениями в соответствии с изобретением, являются рак кожи, легких, например, мелкоклеточный рак легких, немелкоклеточный рак легких, печени, поджелудочной железы, толстой кишки, колоректальный рак, головного мозга, молочной железы, яичников, предстательной железы, почек, мочевого пузыря, желчных протоков, эндометрия, щитовидной железы, шейки матки, желудка, головы, шеи, саркома, саркома мягких тканей, пищевода, рак головы и шеи, рак прямой кишки и уротелия, а также лимфома.

Новые соединения могут быть использованы для профилактики, паллиативного, лечебного или полулечебного, краткосрочного или долгосрочного лечения вышеупомянутых заболеваний, необязательно также в сочетании с хирургическим вмешательством, лучевой терапией или другими новейшими соединениями современного уровня техники, такими как, например, цитостатические или цитотоксические вещества, ингибиторы пролиферации клеток, антиангиогенные вещества, стероиды, антитела, нанотела, средства, нацеленные на рак, вирусы, включая, помимо прочего, онколитические вирусы или иммуногенные индукторы гибели клеток.

Новые соединения также можно использовать для профилактики, паллиативного, лечебного или полулечебного, краткосрочного или долгосрочного лечения вышеупомянутых заболеваний путем комбинирования различных путей введения, например, путем сочетания различных путей введения, например, внутривенного, внутриопухолевого, подкожного, ингаляционного, перорального и т.д. для соединений, необязательно также в сочетании с хирургическим вмешательством, лучевой терапией или другими новейшими соединениями современного уровня техники, такими как, например, цитостатические или цитотоксические вещества, ингибиторы пролиферации клеток, антиангиогенные вещества, стероиды, антитела, нанотела, средства, нацеленные на рак, вирусы, включая, но не ограничиваясь этим, онколитические вирусы или иммуногенные индукторы гибели клеток. Просто в качестве примера хирургического вмешательства частичное или полное удаление опухоли можно комбинировать с соединениями по изобретению. Просто в качестве примера лучевой терапии дистанционную лучевую терапию можно комбинировать с соединениями в соответствии с настоящим изобретением.

В качестве адъювантов в некоторых вариантах осуществления соединения и композиции в соответствии с изобретением могут быть использованы в качестве адъювантов в терапевтической или профилактической стратегии с использованием вакцин. Таким образом, соединения в соответствии с настоящим изобретением или их соли можно использовать вместе с одной или несколькими вакцинами, выбранными для стимуляции иммунного ответа на один или несколько заранее определенных антигенов. Соединения в соответствии с настоящим изобретением или их соли могут предоставляться вместе с такими вакцинами или в дополнение к ним.

Такие вакцины могут содержать инактивированные или аттенуированные бактерии или вирусы, содержащие представляющие интерес антигены, очищенные антигены, живые вирусные или бактериальные векторы доставки, рекомбинантно сконструированные для экспрессии и/или секреции антигенов, векторы антигенпредставляющих клеток (АПК), содержащие клетки которые нагружены антигенами или трансфицированы композицией, содержащей нуклеиновую кислоту, кодирующую антигены, липосомальные средства доставки антигенов или векторы нуклеиновой кислоты, кодирующие антигены. Этот список не является ограничивающим. Например, такая вакцина(ы) может

также содержать инактивированную опухолевую клетку или онколитический вирус, который экспрессирует и секретирует один или несколько из следующих GM-CSF, CCL20, CCL3, IL-12p70, лиганд FLT-3, цитокины.

5 Соответственно, настоящее изобретение относится к соединению общей формулы (I) для применения в качестве лекарственного средства или адъювантов вакцин.

В другом аспекте изобретение предлагает новые соединения формулы (I), включая их соли, для использования в способе лечения заболевания или состояния, связанного с или модулируемого посредством STING.

10 В следующем аспекте изобретение предлагает новые соединения формулы (I) или их соли для лечения воспалений, аллергических или аутоиммунных заболеваний, например, аллергического ринита или астмы, для лечения инфекционных заболеваний или рака, или для применения в качестве адъювантов вакцин.

15 Кроме того, настоящее изобретение относится к применению соединения общей формулы (I) для лечения и/или профилактики заболевания и/или состояния, связанного с или модулируемого посредством STING. Заболевания и состояния, связанные с или модулируемые посредством STING включают в себя, но не ограничиваясь этим, воспаления, аллергические или аутоиммунные  
20 заболевания, например, аллергический ринит или астму, инфекционные заболевания или рак, включая, помимо прочего, конкретные заболевания, упомянутые выше. Помимо этого, благодаря своей активности соединения в соответствии с настоящим изобретением пригодны в качестве адъювантов вакцин, включая, помимо прочего, конкретные применения, упомянутые выше.

25 Соответственно, настоящее изобретение относится к соединению общей формулы (I) для применения в качестве лекарственного средства или адъювантов вакцин.

Кроме того, настоящее изобретение относится к применению соединения общей формулы (I) для лечения и/или профилактики вышеупомянутых  
30 заболеваний и состояний.

В следующем аспекте настоящее изобретение относится к соединению общей формулы (I) для применения при лечении и/или профилактике вышеупомянутых заболеваний и состояний.

В следующем аспекте настоящее изобретение относится к соединению общей формулы (I) для применения при лечении и/или профилактике вышеупомянутых видов рака до или после удаления опухоли и/или лучевой терапии.

5 В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения общей формулы (I) для приготовления лекарственного средства для лечения и/или профилактики вышеупомянутых заболеваний и состояний.

В следующем аспекте настоящее изобретение относится к способам лечения или профилактики вышеупомянутых заболеваний и состояний, причем  
10 этот способ включает в себя введение человеку эффективного количества соединения общей формулы (I).

Диапазон доз соединений общей формулы (I), применимых в сутки, обычно составляет от 0,00001 до 100 мг на кг массы тела, например от 0,00001 до 10 мг на кг массы тела пациента. Каждая дозированная единица может обычно  
15 содержать от 0,001 до 1000 мг, например от 0,001 до 100 мг.

Фактическое терапевтически эффективное количество или терапевтическая доза, конечно, будет зависеть от факторов, известных специалистам в данной области, таких как возраст и масса тела пациента, путь введения и тяжесть  
20 заболевания. В любом случае соединение или композицию будут вводить в дозах и таким образом, которые позволяют доставить терапевтически эффективное количество, исходя из конкретного состояния пациента.

В связанном аспекте настоящее изобретение относится к способам индуцирования, стимуляции или усиления иммунного ответа у индивидуума. Эти способы включают введение соединений в соответствии с настоящим  
25 изобретением индивидууму.

В другом аспекте изобретение обеспечивает применение соединения общей формулы (I) для производства иммуногенной композиции, содержащей антиген или антигенную композицию, для лечения или профилактики заболевания.

В другом аспекте в изобретении предложен способ лечения или  
30 профилактики заболевания, включающий в себя введение человеку, страдающему заболеванием или предрасположенному к нему, иммуногенной композиции, содержащей антиген или антигенную композицию и соединение общей формулы (I).

В другом аспекте в изобретении предложена вакцинная композиция, содержащая антиген или антигенную композицию и соединение общей формулы (I), для применения в лечении или профилактике заболевания.

В другом аспекте изобретение обеспечивает применение соединения общей формулы (I) для производства вакцинной композиции, содержащей антиген или антигенную композицию, для лечения или профилактики заболевания.

В другом аспекте в изобретении предложен способ лечения или профилактики заболевания, включающий в себя введение человеку, страдающему от заболевания или предрасположенному к нему, вакцинной композиции, содержащей антиген или антигенную композицию и соединение общей формулы (I).

#### ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

В другом аспекте настоящего изобретения обнаружено, что могут быть составлены фармацевтические композиции вышеупомянутых соединений, подходящие для введения терапевтически эффективных количеств указанных соединений. Подходящие препараты для введения соединений формулы (I) будут очевидны специалистам в данной области техники и включают в себя, например, таблетки, пилюли, капсулы, суппозитории, таблетки для рассасывания, пастилки, растворы, сиропы, эликсиры, саше, растворы для инъекций (подкожно, внутривенно, внутримышечно, внутрибрюшинно, внутриопухолево и околоопухолево), ингаляционные препараты, инфузии, эликсиры, эмульсии и порошки. Кроме того, соединения в соответствии с изобретением можно вводить через платформы адресной доставки, например, такими платформами адресной доставки могут быть конъюгаты антитело-лекарственное средство, конъюгаты нанотело-лекарственное средство, конъюгаты пептид-лекарственное средство, вирусоподобные частицы или составы наночастиц.

Подходящие таблетки можно получить, например, путем смешивания одного или нескольких соединений формулы I с известными наполнителями, например инертными разбавителями, носителями, разрыхлителями, адъювантами, поверхностно-активными веществами, связующими веществами и/или смазывающими веществами.

Для целей настоящего изобретения фармацевтические композиции можно вводить различными способами, в том числе непарентерально, парентерально, с помощью ингаляционного спрея, местно, назально, перорально или ректально в

составах, содержащих фармацевтически приемлемые носители, адъюванты и лекарственные основы. Фармацевтические композиции в соответствии с настоящим изобретением можно вводить в форме стерильного препарата для инъекций, такого как стерильная водная или масляная суспензия для инъекций.

5 Согласно другому варианту осуществления предложена вакцина, содержащая одно или несколько соединений общей формулы (I). В следующем аспекте в изобретении предложен вакцинный адъювант, содержащий соединение общей формулы (I). В следующем аспекте в изобретении предложена иммуногенная композиция, содержащая антиген или антигенную композицию и  
10 соединение общей формулы (I).

В следующем аспекте в изобретении предложена иммуногенная композиция, содержащая антиген или антигенную композицию и соединение общей формулы (I) для применения при лечении или профилактике заболевания.

#### КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ

15 Соединения в соответствии с изобретением можно использовать сами по себе или можно комбинировать с фармацевтически приемлемыми наполнителями в количестве, достаточном для индукции, модификации или стимуляции соответствующего иммунного ответа. Иммунный ответ может включать в себя, без ограничений, специфический иммунный ответ,  
20 неспецифический иммунный ответ, как специфический, так и неспецифический ответ, врожденный ответ, первичный иммунный ответ, адаптивный иммунитет, вторичный иммунный ответ, иммунный ответ памяти, активацию иммунных клеток, пролиферацию иммунных клеток, дифференцировку иммунных клеток и экспрессию цитокинов.

25 В некоторых вариантах осуществления соединения и их композиции, описанные в настоящей заявке, вводят в сочетании с одной или несколькими дополнительными композициями, включая вакцины, предназначенные для стимуляции иммунного ответа на один или несколько заранее определенных антигенов; адъюванты; антагонисты путей CTLA-4 и PD-1, липиды, липосомы,  
30 химиотерапевтические средства, иммуномодулирующие клеточные линии, средства, нацеленные на рак, иммуногенные индукторы гибели клеток, иммуномодулирующие средства, причем иммуномодулирующие средства можно понимать как средства общего типа активации-модуляции в целом, а также



средства, модулирующие и/или увеличивающие частоту определенного подтипа иммунных клеток и т.д.

Соединения и их композиции, описанные в настоящей заявке, можно вводить до, после и/или одновременно с дополнительной терапевтической или профилактической композицией или модальностью.

Соединения, композиции, включая любые комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами, в соответствии с изобретением можно вводить через слизистую оболочку (например, перорально, сублингвально, вагинально, назально, цервикально и т.д.), внутриопухолевым, внутрибрюшинным, околоопухолевым, трансдермальным, ингаляционным или парентеральным (например, подкожные, внутривенные, внутримышечные, внутриартериальные, внутрикожные, интратекальные и эпидуральные введения) путем.

Кроме того, соединения, композиции, включая любые комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами, в соответствии с изобретением можно вводить через платформы адресной доставки, например, такими платформами адресной доставки могут быть конъюгаты антитело-лекарственное средство, конъюгаты нанотело-лекарственное средство, конъюгаты пептид-лекарственное средство, конъюгаты нанотело-лекарственное средство, вирусоподобные частицы или наночастицы.

Из возможных способов введения предпочтительным является внутрибрюшинное, внутриопухолевое, околоопухолевое, подкожное, ингаляционное или внутривенное введение. Соединения, композиции, включая любые комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами, в соответствии с изобретением также можно вводить до, после и/или одновременно посредством комбинации различных способов введения. Просто в качестве примера, за ингаляционным или внутривенным введением может следовать внутриопухолевое или околоопухолевое введение, или за внутриопухолевым или периопухолевым введением может следовать ингаляционное или внутривенное введение. Кроме того, такое введение соединений различными путями может осуществляться до или после дополнительного терапевтического этапа, такого как иссечение опухоли или лучевая терапия. Просто в качестве примера соединения в соответствии с изобретением можно вводить после лучевой терапии. Кроме того,

соединения в соответствии с изобретением можно вводить внутривенно после  
лучевой терапии. Кроме того, предлагаемые в изобретении соединения можно  
вводить внутривенно после удаления опухоли. Кроме того, соединения согласно  
изобретению можно вводить внутриопухолевым введением после лучевой  
5 терапии. Кроме того, соединения в соответствии с изобретением можно  
назначать периопухолевым введением после лучевой терапии. Помимо этого,  
соединения в соответствии с изобретением можно вводить путем  
ингаляционного введения после удаления опухоли. Кроме того, соединения по  
изобретению можно вводить внутривенно с последующим внутриопухолевым  
10 введением, и оба введения осуществляют после лучевой терапии. К тому же,  
соединения в соответствии с изобретением можно вводить внутриопухолевым  
введением с последующим внутривенным введением, и оба введения  
осуществляют после лучевой терапии. Кроме того, соединения в соответствии с  
изобретением можно вводить внутривенно с последующим периопухолевым  
15 введением, и оба введения осуществляют после лучевой терапии. Более того,  
соединения в соответствии с изобретением можно вводить периопухолевым  
введением с последующим внутривенным введением, и оба введения  
осуществляют после лучевой терапии.

Способы совместного введения с дополнительным терапевтическим  
20 средством хорошо известны в данной области.

Благодаря адьювантным свойствам соединений в соответствии с настоящим  
изобретением их применение также можно комбинировать с другими  
терапевтическими методами, включая другие вакцины, адьюванты, антигены,  
антитела и иммуномодуляторы.

В дополнение к соединениям в соответствии с настоящим изобретением и  
их композициям, описанным в настоящей заявке, композиции или способы  
настоящего изобретения могут дополнительно включать одно или несколько  
дополнительных веществ, веществ, которые в силу своей природы могут  
стимулировать или иным образом использовать иммунную систему для ответа на  
30 раковые антигены, присутствующие на целевых опухолевых клетках.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением можно использовать  
в комбинации с ингибитором контрольной точки иммунного ответа, таким как  
ингибитор контрольной точки иммунного ответа, выбранный из группы,  
состоящей из антагониста пути CTLA-4, антагониста пути PD-1, антагониста

пути Tim-3, антагониста пути Vista, антагониста пути BTLA, антагониста пути LAG-3, или антагониста пути TIGIT.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением можно использовать в сочетании с иммуноонкологическим агонистом в сочетании с агонистом T-клеточного рецептора или в сочетании с агонистом или антагонистом суперсемейства рецепторов TNF.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением можно использовать в сочетании с терапевтическими антителами или терапевтическими нанотелами. В некоторых вариантах осуществления механизм действия терапевтического антитела представляет собой антитело-зависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность (ADCC).

В дополнительных вариантах осуществления способов, описанных в настоящей заявке, соединения в соответствии с настоящим изобретением используют в сочетании с химиотерапевтическими средствами (например, низкомолекулярными фармацевтическими соединениями), как известно специалисту в данной области техники. Таким образом, способы дополнительно включают введение субъекту эффективного количества одного или нескольких химиотерапевтических средств в качестве дополнительного лечения или комбинированного лечения.

Дополнительные фармакологически активные вещества, которые также можно использовать вместе/в комбинации с соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью (включая все индивидуальные варианты осуществления или родовые подгруппы соединений (I)) или в медицинских целях. Виды применения, применения, способы лечения и/или профилактики, раскрытые в настоящей заявке (выше и ниже), включают в себя, не ограничиваясь ими: гормоны, аналоги гормонов и антигормоны (например, тамоксифен, торемифен, ралоксифен, фулвестрант, ацетат мегестрола, флутамид, нилутамид, бикалутамид, аминоклутетимид, ацетат ципротерона, финастерид, ацетат бусерелина, флудрокортисон, флюоксиместерон, медроксипрогестерон, октреотид); ингибиторы ароматазы (например, анастрозол, летрозол, лиарозол, ворозол, эксеместан, атаместан); агонисты и антагонисты LHRH (ацетат гозерелина, лупролид); ингибиторы факторов роста и/или соответствующих им рецепторов (факторами роста являются, например, фактор роста тромбоцитов (PDGF), фактор роста фибробластов (FGF), фактор роста эндотелия сосудов

(VEGF), эпидермальный фактор роста (EGF), инсулиноподобные факторы роста (IGF), эпидермальный фактор роста человека (HER, например, HER2, HER3, HER4,) и/или их соответствующие рецепторы; ингибиторы представляют собой, например, антитела к (анти)фактору роста, антитела к рецептору (анти)фактора роста и ингибиторы тирозинкиназы, такие как, например, афатиниб, дакомитиниб, канертиниб, нератиниб, авитиниб, позиотиниб, AV 412, PF-6274484, НКI 357, олмутиниб, осимертиниб, альмонертиниб, назартиниб, лазертиниб, пелитиниб, эрлотиниб, гефитиниб, икотиниб, сапитиниб, лапатиниб, варлитиниб, вандетаниб, TAK-285, AEE788, BMS599626/AC-480, GW 583340, нецитумумаб, панитумумаб, цетуксимаб, амивантанаб, пертузумаб, трастузумаб, трастузумаб эмтанзин или ингибиторы мутантного EGFR, ингибитор HER2 с мутациями экзона 20 и фактора роста гепатоцитов (HGF, с-MET, например, эмибетузумаб, амивантанаб, саволитиниб, кабозантиниб, форетиниб); антимертаболиты (например, метотрексат, ралтитрексед, 5-фторурацил (5-ФУ), капецитабин, флоксуридин, гемцитабин, меркаптопурин, тиогуанин, кладрибин, пентостатин, цитарабин (ага С), флударабин, комбинация трифлуридина и типирацила ( = TAS102)); противоопухолевые антибиотики (например, антрациклины, такие как доксорубин, доксил (пегилированный липосомальный доксорубин гидрохлорид), миоцет (непегилированный липосомальный доксорубин), даунорубин, эпирубин и идарубин, митомицин-С, блеомицин, дактиномицин, пликамицин, стрептозоцин); производные платины (например, цисплатин, оксалиплатин, карбоплатин); алкилирующие агенты (например, эстрамустин, меклоретамин, мелфалан, хлорамбуцил, бусульфан, дакарбазин, циклофосфамид, ифосфамид, темозоломид, нитрозомочевины, такие как, например, кармустин и ломустин, тиотепа); антимитотические средства (например, алкалоиды барвинка, например, винбластин, виндезин, винорелбин и винкрестин; и таксаны, такие как паклитаксел, доцетаксел, наб-паклитаксел (абраксан)); ингибиторы ангиогенеза (например, тасквинимод, бевацизумаб), ингибиторы тубулина; ингибиторы синтеза ДНК, ингибиторы PARP, ингибиторы топоизомеразы (например, эпиподофиллотоксины, такие как, например, этопозид и этопозифос, тенипозид, амсакрин, топотекан, ири-нотекан, митоксантрон); ингибиторы серин/треонинкиназы (например, ингибиторы PDK 1, ингибиторы Raf, ингибиторы A-Raf, ингибиторы B-Raf, ингибиторы C-Raf, ингибиторы mTOR

(например, рапамицин, темсиролимус, эверолимус, ридафоролимус, зотаролимус, сапанисертиб, торин 1, дактосилиб, GDC-0349, vs-5584; вистусертиб; AZD8055), ингибиторы mTORC1/2, ингибиторы PI3K, ингибиторы PI3K $\alpha$  (например, алпелисиб, серабелисиб, GDC-0077, HH-CYH33, AMG 511, бупарлисиб, дактолисиб, пиктилисиб, таселисиб), двойные ингибиторы mTOR/PI3K, ингибиторы STK 33, ингибиторы АКТ, ингибиторы PLK 1, ингибиторы CDK4/6 (например, палбоциклиб, рибоциклиб, абемациклиб, трилациклиб, PF-06873600), ингибиторы Аврора киназы); ингибиторы тирозинкиназы (например, ингибиторы PTK2/FAK); ингибиторы белок-белкового взаимодействия (например, ингибиторы IAP/миметики SMAC, MCL-1 (например, AZD-5991, AMG-176, AMG-397, S64315, S63845, A-1210477), MDM2, MDM2/MDMX); ингибиторы MEK (например, траметиниб, кобиметиниб, биниметиниб, селуметиниб, рефаметиниб); ингибитор SOS1 (т.е. соединение, которое модулирует/ингибирует функциональность GEF SOS1, например, путем связывания с SOS1 и предотвращения белок-белкового взаимодействия между SOS1 и (мутантным) белком Ras, например, KRAS; например, BAY-293), ингибитор RAS, нагруженный GDP или нагруженный GTP и/или любых его мутантов (т.е. соединение, которое модулирует/ингибирует функциональность (мутантного) белка RAS путем, например, связывания с нагруженным GDP или нагруженным GTP (мутантным) белком RAS, например, KRAS, NRAS и/или HRAS, предпочтительно KRAS); необратимый ингибитор KRAS G12C (AMG-510, MRTX849, ARS-324, GDC-6036); обратимое или необратимое связующее вещество с нагруженным GDP (мутантным) KRAS; обратимое или необратимое связующее вещество с нагруженным GTP (мутантным) KRAS; ингибиторы ALK (например, кризотиниб, алектиниб, энтректиниб, бригаиниб, церитиниб); ингибиторы ERK; ингибиторы FLT3; ингибиторы BRD4; ингибиторы IGF-1R; агонисты TRAILR2; ингибиторы Bcl-xL; ингибиторы Bcl-2 (например, венетоклакс, обатоклакс, навитоклакс, облимерсен); ингибиторы Bcl-2/Bcl-xL; ингибиторы рецептора ErbB; ингибиторы BCR-ABL; ингибиторы ABL; ингибиторы Src (например, дзатиниб, понатиниб, босутиниб, вандетаниб, KX-01, саракатиниб, KX2-391, SU 6656, WH-4-023); аналоги рапамицина (например, эверолимус, темсролимус, ридафоролимус, сиролимус); ингибиторы синтеза андрогенов; ингибиторы андрогенных рецепторов; ингибиторы DNMT; ингибиторы HDAC; ингибиторы ANG1/2; ингибитор гистондеацетилазы;

ингибитор IL6; ингибитор JAK и/или любых его мутантов; ингибитор A-Raf и/или B-Raf и/или C-Raf и/или любых его мутантов (энкорафениб, дабрафениб, вемурафениб, PLX-8394, RAF-709 (= пример 131 в WO 2014/151616), LXH254, сорафениб, LY-3009120 (= пример 1 в WO 2013/134243), лифирафениб, TAK-632, агерафениб, CCT196969, RO5126766, RAF265); ингибитор рецепторной тирозинкиназы (RTK) и/или любых ее мутантов; ингибитор SHP2 и/или любых его мутантов (*например*, SHP099, TNO155, RMC-4550, RMC-4630, IACS-13909); ингибиторы CYP17; радиофармацевтические препараты; ингибиторы протеасом (например, карфилзомиб); иммунотерапевтические средства, такие как ингибиторы иммунных контрольных точек (*например*, CTLA4, PD1, PD-L1, PD-L2, LAG3, антитела SIRПальфа и TIM3-связывающие молекулы/иммуноглобулины (ипилимуаб, ниволумаб, пембролизумаб, тислелизумаб, атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб, пидилизумаб, PDR-001 (= спартализумаб), AMG-404, эзабенлимаб, синтилимаб, камрелизумаб, торибалимаб, тислелизумаб); усилители ADCC (антитело-зависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности) (*например*, антитела против CD33, антитела против CD37, антитела против CD20); активаторы Т-клеток, например, PSMA x CD3, B7H6/CD3 (как раскрыто, например, в WO 2021/064137), DLL3/CD3 (как раскрыто, например, в WO 2019/234220), например, биспецифические активаторы Т-клеток (BiTEs<sup>®</sup>) такие как, например, CD3 x BCMA, CD3 x CD33, CD3 x CD19), противораковые вакцины, ингибиторы MDM2, онколитические вирусы и различные химиотерапевтические средства, такие как амифостин, анагрелид, клодронат, филграстин, интерферон, интерферон альфа, лейковорин, прокарбазин, левамизол, месна, митотан, памидронат и порфимер. Соединения в соответствии с настоящим изобретением можно использовать в сочетании с агонистом OX40, ICOS-лигандом, агонистом CD27, агонистом GITR, агонистом Toll-подобного рецептора.

В предпочтительном варианте осуществления дополнительные фармакологически активные вещества, которые также можно использовать вместе/в комбинации с соединением формулы (I) – или его фармацевтически приемлемой солью – (включая все отдельные варианты осуществления или общие подгруппы соединений (I)) или в медицинских применениях, применениях, способах лечения и/или профилактики, раскрытых в настоящей заявке (выше и ниже), включают ингибиторы контрольных точек (ипилимуаб,

ниволумаб, пембролизумаб, тислелизумаб, атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб, пидилизумаб, PDR-001 (= спартализумаб), AMG-404, эзабенлимаб, синтилимаб, камрелизумаб, торибалимаб, тислелизумаб), таксаны (паклитаксел, доцетаксел, наб-паклитаксел (абраксан)), активаторы Т-клеток, например, PSMA x CD3, B7H6/CD3 (как описано, например, в WO 2021/604137), DLL3/CD3 (как описано, например, в WO 2019/234220), например, биспецифические активаторы Т-клеток (BiTEs®), как например, CD3 x BCMA, CD3 x CD33, CD3 x CD19, вакцины против рака, MDM2-ингибиторы и онколитические вирусы.

В дополнительных вариантах осуществления описанных в настоящей заявке способов, соединения в соответствии с настоящим изобретением применяют в комбинации с химиотерапевтическими средствами и/или дополнительными средствами, например, терапия, нацеленная на рак, для лечения показаний, как описано в способах в настоящей заявке. Таким образом, способы дополнительно включают в себя введение субъекту эффективного количества одного или более противораковых средств в качестве дополнительного лечения или комбинированного лечения.

В дополнительных вариантах осуществления способы, описанные в настоящей заявке, соединения в соответствии с настоящим изобретением применяют в сочетании с химиотерапевтическими средствами и/или дополнительными средствами для лечения показаний, как описано в способах в настоящей заявке и/или дополнительными видами терапии, такими как лучевая терапия и/или иссечение опухоли.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или состояния, связанного со STING или модулируемого им, у пациента, который включает в себя стадию введения пациенту-человеку, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с настоящим изобретением в сочетании с терапевтически эффективным количеством одного или нескольких дополнительных терапевтических средств, описанных выше.

Применение соединения в соответствии с изобретением в сочетании с дополнительным терапевтическим средством может быть осуществлено одновременно или в разное время.

Соединение в соответствии с изобретением и одно или несколько дополнительных терапевтических средств могут присутствовать вместе в одном

составе или по отдельности в двух идентичных или разных составах, например, в виде так называемого набора частей.

Таким образом, в следующем аспекте в настоящем изобретении предложена комбинация, включающая в себя соединение общей формулы (I) и по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство.

Дополнительным аспектом настоящего изобретения является создание фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

В другом аспекте в изобретении предложена комбинация, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство для применения в терапии.

В другом аспекте в изобретении предложена комбинация, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство для применения при лечении заболевания или состояния, при котором необходима модуляция STING.

В другом аспекте изобретение обеспечивает комбинацию, содержащую соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемую соль, и по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство для применения при лечении воспалений, аллергических и аутоиммунных заболеваний, инфекционных заболеваний и рака.

В другом аспекте изобретение обеспечивает способ лечения заболевания или состояния, при котором необходима модуляция STING у пациента, содержащий введение терапевтически эффективного количества комбинации, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, и по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство.

В другом аспекте изобретение обеспечивает способ лечения воспаления, аллергических или аутоиммунных заболеваний, инфекционных заболеваний или рака, у пациента, включающий в себя введение терапевтически эффективного количества комбинации, содержащей соединение формулы (I), или его



фармацевтически приемлемую соль, и по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство.

Фактическое фармацевтически эффективное количество или терапевтическая дозировка, конечно, будет зависеть от факторов, известных специалистам в данной области, таких как возраст и масса пациента, путь введения и тяжесть заболевания. В любом случае комбинацию будут вводить в дозах и таким образом, которые позволяют доставить фармацевтически эффективное количество, исходя из конкретного состояния пациента.

В другом аспекте данное изобретение относится к фармацевтической композиции, которая содержит соединение в соответствии с изобретением и одно или несколько дополнительных терапевтических средств, описанных выше и далее, необязательно вместе с одним или несколькими инертными носителями и/или разбавителями.

Другие признаки и преимущества настоящего изобретения станут очевидными из следующих более подробных примеров, которые иллюстрируют в качестве примера принципы изобретения.

## ХИМИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ

### Список сокращений

ACN	ацетонитрил
A.M.	аналитический метод
Bu	бутил
конц.	концентрированный
d	день (дни)
DCM	дихлорметан
DIPEA	диизопропилэтиламин
DMA	<i>N,N</i> -диметилацетамид
DMAP	<i>N,N</i> -диметилпиридин-4-амин
DMF	<i>N,N</i> -диметилформаид
DMCO	диметилсульфоксид
Et	этил
EtOAc	этилацетат
ч.	час(ы)
HATU	<i>N</i> -[(диметиламино)-(1 <i>H</i> -1,2,3-триазоло[4,5- <i>b</i> ]пиридин-1-ил)-метилен]- <i>N</i> -метилметан-аминия гексафторфосфат <i>N</i> -оксид
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
<i>i</i> Pr	изопропил
M	молярный

т. пл.	точка плавления
Me	метил
мин.	минута(ы)
мл	миллилитр
МС	масс-спектрометрия
н.	нормальный
NMP	<i>N</i> -метилпирролидион
ЯМР	спектроскопия ядерного резонанса
НФ	нормальная фаза
част на млн.	часть на миллион
преп.	препаративный
Ky	коэффициент удержания
ОФ	обращенная фаза
КТ	Комнатная температура
<i>трет</i>	третичный
TBDMS	<i>трет</i> -бутилдиметилсилил
TFA	трифторуксусная кислота
ТГФ	тетрагидрофуран
ТСХ	тонкослойная хроматография
Vy	время удерживания

Другие признаки и преимущества настоящего изобретения станут очевидными из следующих более подробных примеров, которые примерно иллюстрируют принципы изобретения, не ограничивая его объем.

## 5 ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Если не указано иное, все реакции проводят в коммерчески доступных устройствах с использованием методов, обычно применяемых в химических лабораториях. Исходные материалы, чувствительные к воздуху и/или влаге, хранят в среде защитного газа, а соответствующие реакции и манипуляции с ними проводят в среде защитного газа (азота или аргона).

Соединения по изобретению названы в соответствии с руководящими принципами IUPAC. Если соединение должно быть представлено как структурной формулой, так и его номенклатурой, то в случае противоречия структурная формула имеет решающее значение.

## 15 Хроматография

Тонкослойную хроматографию проводят на готовых пластинах ТСХ силикагеля 60 на стекле (с индикатором флуоресценции F-254) производства Merck.

Для автоматизированной препаративной НФ хроматографии используют аппарат Biotage Isolera Four совместно с колонками Interchim Puri Flash (50 мкМ, 12 - 300 г) или стеклянными колонками, заполненными силикагелем производства Millipore (Granula Silica Si-60A 35-70 мкМ).

Препаративную ОФ ВЭЖХ осуществляют на колонках производства Waters (Sunfire C18, 10 мкМ, 30x100 мм № партии 186003971 или X-Bridge C18, 10 мкМ, 30x100 мм № партии 186003930). Соединения элюируют или с использованием различных градиентов H<sub>2</sub>O/ацетонитрил или H<sub>2</sub>O/MeOH, где к воде добавляют 0,2 % HCOOH, или с использованием различных градиентов с использованием основного водного буферного раствора (1 л воды содержит 5 мл раствора гидрокарбоната аммония (158 г на 1 л H<sub>2</sub>O) и 2 мл аммиака (7 моль/л раствор в MeOH)) вместо смеси вода-HCOOH.

Аналитическую ВЭЖХ (мониторинг реакции) промежуточных соединений осуществляют на колонках фирм Waters и Phenomenex. Аналитическое оборудование в каждом случае также снабжено масс-детектором.

#### Масс-спектропия ВЭЖХ/УФ-спектрометрия

Время удерживания/МС-ESI<sup>+</sup> для характеристики примеров соединений в соответствии с изобретением определяют с использованием аппарата ВЭЖХ-МС (высокоэффективная жидкостная хроматография с масс-детектором), например, производства Agilent. Соединениям, которые элюируются на пике впрыска, присваивается время удерживания  $V_u = 0$ .

#### **Аналитические методы ВЭЖХ (А.М.)**

##### **Метод\_1**

ВЭЖХ: Agilent 1100/1200 Series

МС: Agilent LC/MSD SL

Колонка: Waters X-Bridge BEH C18, 2.5 мкМ, 2.1x30 мм XP

Элюент: А: 5 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>/19 мМ NH<sub>3</sub> в H<sub>2</sub>O; В: ACN (степень чистоты ВЭЖХ)

Обнаружение: МС: Положительный и отрицательный режим

Массовый диапазон: 100 – 800 m/z

Поток: 1.4 мл/мин

Темп. колонки.: 45 °С  
Градиент: 0.00 - 0.01 мин: 5 % В  
0.01 – 1.00 мин: 5 % → 100 % В  
1.00 – 1.37 мин: 100 % В  
5 1.37 – 1.40 мин: 100 % → 5 % В

### Метод\_2

ВЭЖХ: Agilent 1100/1200 Series  
МС: Agilent LC/MSD (API-ES +/- 3000 V, Quadrupol, G6140)  
10 Колонка: Waters, XBridge C18, 2.5 мкм, 2.1 x 20 мм колонка  
Растворитель: А: 20 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>/NH<sub>3</sub> в H<sub>2</sub>O pH 9; В: АСN (степень

чистоты ВЭЖХ)

Обнаружение: МС: положительный и отрицательный режим

Массовый диапазон: 120 – 900 m/z

15 Поток: 1.00 мл/мин

Темп. колонки.: 60 °С

Градиент: 0.00 – 1.50 мин: 10 % → 95 % В

1.50 – 2.00 мин: 95 % В

2.00 – 2.10 мин: 95 % → 10 % В

20

### Метод\_3

ВЭЖХ система Agilent 1260

МС 1200 Series LC/MSD (ММ-ES+APCI +/- 3000 V, Quadrupol, G6130)

Колонка УМС; № партии TA12S03-0302WT; Triart C18, 3 мкм, 12 нм; 30 x  
25 2.0 мм колонка

Элюент А: H<sub>2</sub>O + 0,11 % HCOOH; В: MeCN + 0,1 % HCOOH (степень  
чистоты ВЭЖХ)

сигнал обнаружения УФ 254 нм (пропускная способность 10, режим с  
отключением)

30 Массовый диапазон: полож. 150 – 750 m/z

Поток 1,4 мл/мин

Темп. колонки.: 45 °С

Градиент 0.0 – 1.0 мин 15 % → 100 % В

1.0 – 1.23 мин 100 % В

#### Метод\_4

СВЭЖХ/МС: Waters Acquity-СВЭЖХ-SQ Detector-2  
Колонка: AQUITY СВЭЖХ ВЕН C18 1,7 мкм, 2.1 x 50 мм  
5 Растворитель: А: 0,05 % НСООН в АСN; В: Н<sub>2</sub>О + 0,05 % НСООН  
Обнаружение: МС: положительный и отрицательный режим  
Массовый диапазон: 100 – 1500 m/z  
Поток: 0,6 мл/мин  
Темп. колонки.: 35 °С  
10 Градиент: 0.00 – 0.30 мин: 97 % В  
0.30 – 2.20 мин: 97 % → 2 % В  
2.20 – 3.30 мин: 2 % В  
3.30 – 4.50 мин: 2 % В  
4.50 – 4.51 мин: 2 % В → 97 % В

15

#### Метод\_5

СВЭЖХ/МС: Waters Acquity-СВЭЖХ-SQ Detector-2  
Колонка: AQUITY СВЭЖХ ВЕН C18 1.7 мкм, 2.1 x 50 мм  
Растворитель: А: 0,07 % НСООН в АСN; В: Н<sub>2</sub>О + 0,07 % НСООН  
20 Обнаружение: МС: положительный и отрицательный режим  
Массовый диапазон: 100 – 1500 m/z  
Поток: 0,6 мл/мин  
Темп. колонки.: 35 °С  
Градиент: 0.00 – 0.30 мин: 97 % В  
25 0.30 – 2.20 мин: 97 % → 2 % В  
2.20 – 3.30 мин: 2 % В  
3.30 – 4.50 мин: 2 % В  
4.50 – 4.51 мин: 2 % В → 97 % В

30

#### Метод\_6

СВЭЖХ/МС: Waters Acquity-СВЭЖХ-SQ Detector-2  
Колонка: AQUITY СВЭЖХ ВЕН C18 1.7 мкм, 2.1 x 50 мм  
Растворитель: А: Н<sub>2</sub>О + 0,07 % НСООН В: 0,07 % НСООН в АСN  
Обнаружение: МС: положительный и отрицательный режим

Массовый диапазон: 100 – 1500 m/z  
Поток: 0,6 мл/мин  
Темп. колонки.: 35 °С  
Градиент: 0.00 – 0.30 мин: 97 % А  
5 0.30 – 2.70 мин: 97 % → 2 % А  
2.70 – 3.50 мин: 2 % А  
3.50 – 3.51 мин: 2 % → 97 % А

### Метод\_7

10 ВЭЖХ система Agilent 1100/1200  
МС 1200 Series LC/MSD (ММ-ES + АРСІ +/- 3000 V,  
Quadrupol, G6130В)  
Колонка Waters, № партии 186003389, XBridge ВЕН С18, 2.5 мкМ,  
2.1 x 30 мм) колонка  
15 Элюент А: 5 мМ NH<sub>4</sub>НСО<sub>3</sub>/18 мМ NH<sub>3</sub> (рН = 9,2); В: АСN  
(степень чистоты ВЭЖХ)  
сигнал обнаружения УФ 254 нм, 230 нм, 214 нм (пропускная  
способность 8, режим с отключением)

Массовый диапазон полож. 150 – 750 m/z  
20 Поток 1,4 мл/мин  
Темп. колонки. 45 °С  
Градиент 0.0 – 1.0 мин 15 % → 95 % В  
1.0 – 1.3 мин 95 % В

### Метод\_8

25 ВЭЖХ система Agilent 1100/1200  
МС 1200 Series LC/MSD (ММ-ES + АРСІ +/- 3000 V,  
Quadrupol, G6130В)  
Колонка Waters, № партии 186003389, XBridge ВЕН С18, 2,5 мкМ,  
30 2.1 x 30 мм) колонка  
Элюент А: 5 мМ NH<sub>4</sub>НСО<sub>3</sub>/18 мМ NH<sub>3</sub> (рН = 9,2); В: АСN  
(степень чистоты ВЭЖХ)  
Массовый диапазон полож./отриц. 150 – 750

Сигнал обнаружения УФ 254 нм, 230 нм, 214 нм (пропускная способность 8, режим с отключением)

Поток 1,4 мл/мин

Темп. колонки. 45 °С

5 Градиент 0.0 – 1.0 мин 15 % → 95 % В  
1.0 – 1.3 мин 95 % В

## ПОЛУЧЕНИЕ СОЕДИНЕНИЙ В СООТВЕТСТВИИ С ИЗОБРЕТЕНИЕМ

Соединения в соответствии с настоящим изобретением и их

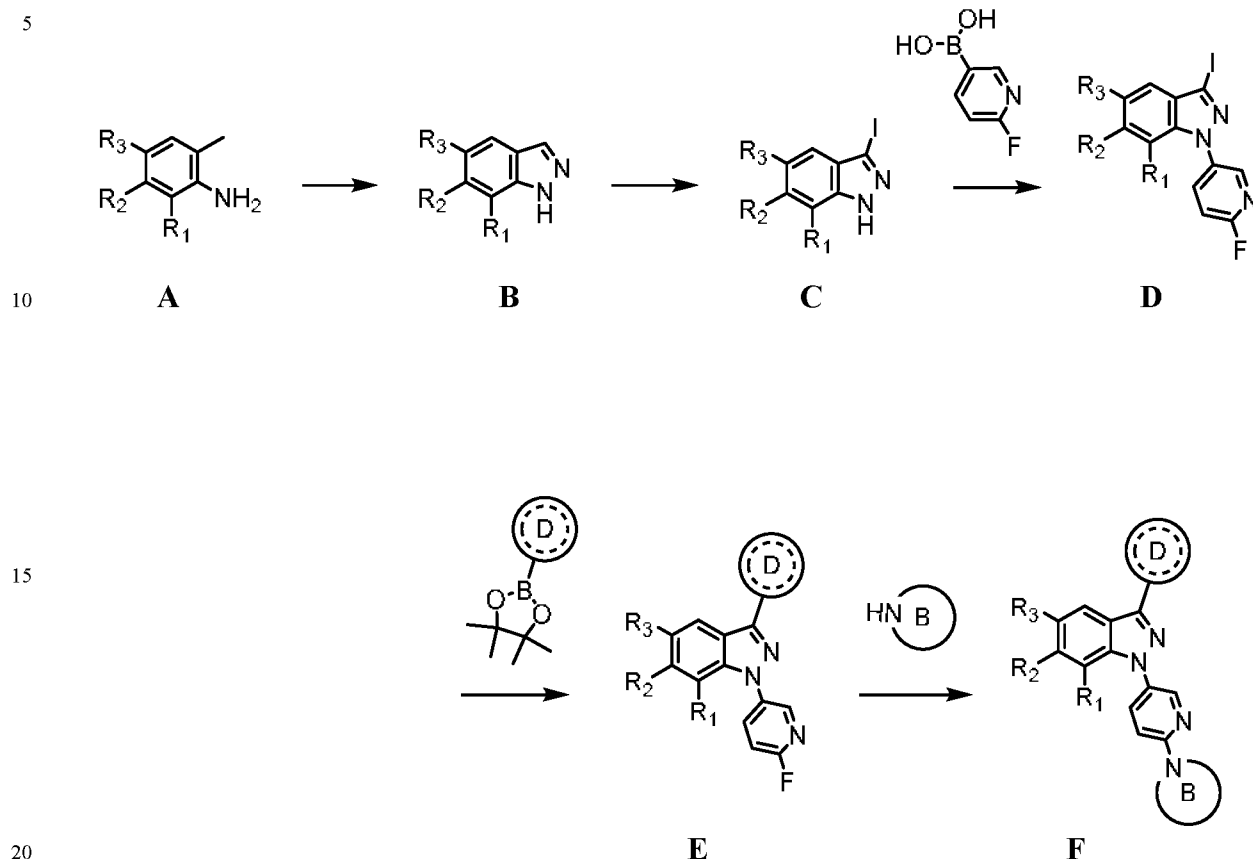
10 промежуточные соединения могут быть получены с использованием способов синтеза, которые известны специалисту в данной области и описаны в литературных источниках по органическому синтезу. Эти способы предназначены для иллюстрации изобретения, без ограничения его объекта и объема соединений, заявленных этими примерами. Предпочтительно соединения  
15 получают аналогично способам получения, более подробно объясненным ниже, в частности, как описано в экспериментальном разделе. В некоторых случаях порядок проведения стадий реакции может быть изменен. Также могут быть использованы варианты способов реакции, которые известны специалисту в данной области, но не описаны подробно в настоящей заявке.

20 Общие способы получения соединений в соответствии с изобретением станут очевидными для специалиста в данной области техники, изучающего следующие схемы. Исходные материалы могут быть получены способами, которые описаны в литературных источниках или в настоящей заявке, или могут быть получены аналогичным или подобным образом. Любые функциональные  
25 группы в исходных материалах или промежуточных соединениях можно защитить с помощью обычных защитных групп. Эти защитные группы могут быть снова расщеплены на подходящей стадии последовательности реакций с использованием методов, известных специалисту в данной области.

Один из способов получения соединений формулы (I) показан на схеме I:  
30 Индазолы **В** могут быть синтезированы из производных орто-метиланилина **А**. Последующее иодирование приводит к 3-иодиндазолам **С**. Промежуточные соединения **Д** можно получить, например, путем сочетания Чана-Лама с использованием (6-фторпиридин-3-ил)бороновой кислоты. Превращение в промежуточные соединения **Е** может быть достигнуто, например, с помощью

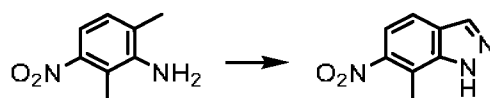
сочетания Сузуки. Наконец, соединения **F** синтезируют, например, путем нуклеофильного ароматического замещения. Продукты выделяют обычными способами и предпочтительно очищают хроматографией.

Схема I:



### Получение промежуточных соединений **B**

#### **B1** 7-Метил-6-нитро-1H-индазол

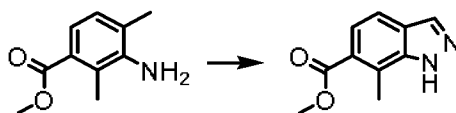


25 Смесь 2,6-диметил-3-нитро-фениламина (2,0 г, 12 ммоль) в уксусной кислоте (177 мл) охлаждают до 5 °С. Нитрит натрия (1,08 г, 15,6 ммоль) добавляют по каплям в воду (4 мл). Смесь перемешивают в течение 24 ч. и концентрируют в вакууме. Указанное в заголовке соединение получают перекристаллизацией из метанола. Выход 0,7 г (34 %). ВЭЖХ-МС: М+Н = 178;  $V_u = 1,85$  мин (Метод\_4)

30

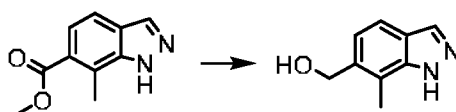
#### **B2** Метил 7-метил-1H-индазол-6-карбоксилат





К смеси метилового эфира 3-амино-2,4-диметил-бензойной кислоты (5,0 г, 27,9 ммоль) в воде (15 мл) при 0 °С добавляют водную конц. HCl (7 мл) перед добавлением NaNO<sub>2</sub> (2.3 г, 33,5 ммоль в 4 мл воды), а также тетрафторбората натрия (4,0 г, 36,3 ммоль в 4 мл воды). Смесь перемешивают в течение 45 мин. Твердое вещество собирают фильтрованием, промывают диэтиловым эфиром, сушат и растворяют в хлороформе (40 мл). При перемешивании добавляют ацетат калия (2.2 г, 22.3 ммоль) и 18-краун-6 (синоним: 1,4,7,10,13,16-гексаоксациклооктадекан; 0.22 г, 0,84 ммоль) и продолжают перемешивание при КТ в течение 2 ч. Добавляют воду (70 мл) и смесь экстрагируют посредством EtOAc. Объединенные органические слои сушат над MgSO<sub>4</sub>, концентрируют в вакууме и промывают пентаном. Выход 3,5 г (66 %). ВЭЖХ-МС: М+Н = 191; V<sub>y</sub> = 1,85 мин (Метод\_5)

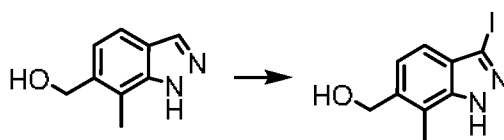
### **В3 (7-Метил-1Н-индазол-6-ил)метанол**



К метил 7-метил-1Н-индазол-6-карбоксилату **В2** (3,5 г, 18,4 ммоль) в ТГФ (40 мл) добавляют литий-алюминиевый гидрид (1,05 г, 27,6 ммоль) при 0 °С. После перемешивания при КТ в течение 5 мин. добавляют 4 н. NaOH водн. (1 мл). Смесь экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушат над MgSO<sub>4</sub> и концентрируют в вакууме. Выход сырого продукта: 3,0 г (99 %). ВЭЖХ-МС: М+Н = 163; V<sub>y</sub> = 1,47 мин (Метод\_5)

### **Получение промежуточных соединений С**

#### **С1 (3-Йод-7-метил-1Н-индазол-6-ил)метанол**



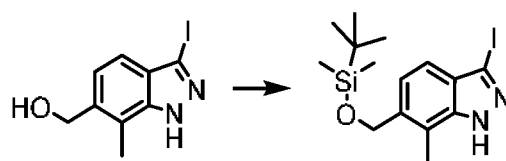
К (7-метил-1Н-индазол-6-ил)-метанолу **В3** (0,35 г, 2,16 ммоль) в DMF (6 мл) при 0 °С добавляют йод (298 мг, 4,32 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (895 мг, 6,47 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч. при КТ добавляют EtOAc (100 мл) и смесь экстрагируют с помощью воды, 10 % водного раствора Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

и рассола. Объединенные органические слои сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрируют в вакууме. Выход сырого продукта: 0,3 г (48 %). ВЭЖХ-МС: М+Н = 289; Ву = 1,75 мин (Метод\_5)

Следующие промежуточные соединения получают аналогично из промежуточных соединений В:

#	Структура	Название ИЮПАК	Ву [мин]	[М+Н]	А.М.
C2		3-йод-7-метил-6-нитро-1Н-индазол	2.12	304	Метод_5
C3		метил 3-йод-7-метил-1Н-индазол-6-карбоксилат	2.13	317	Метод_5
C4		3-йод-7-метокси-1Н-индазол	0.53	275	Метод_7
C5		7-хлор-3-йод-1Н-индазол	0.919	279	Метод_1

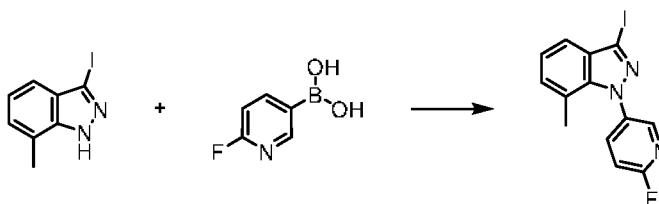
**С6 6-[[*трет*-Бутилдиметилсилил]оксиметил]-3-йод-7-метил-1Н-индазол**



К перемешиваемому раствору (3-йод-7-метил-1Н-индазол-6-ил)-метанола С1 (100 мг, 347 мкмоль) в DMF (2 мл) добавляют при 0 °С имидазол (35 мг, 521 мкмоль) и TBDMS хлорид (63 мг, 417 мкмоль). Смесь перемешивают в течение 16 ч. при КТ и затем распределяют между EtOAc и ледяной водой. Органический слой сушат над MgSO<sub>4</sub>, концентрируют в вакууме и продукт очищают с помощью НФ хроматографии. Выход: 70 мг (50 %). ВЭЖХ-МС: М+Н = 403; Ву = 2,85 мин (Метод\_5)

**Получение промежуточных соединений D**

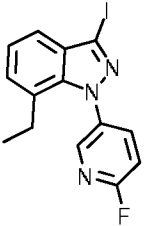
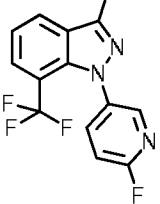
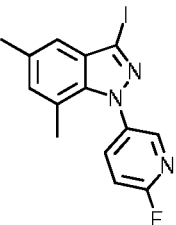
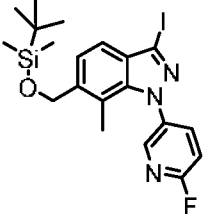
**D1 1-(6-Фторпиридин-3-ил)-3-йод-7-метил-1H-индазол**



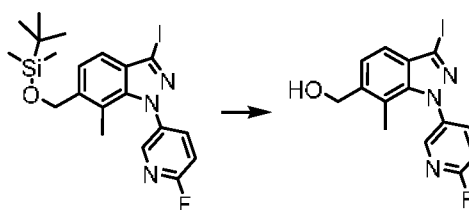
Смесь 3-йод-7-метил-1H-индазола (17 г, 65,9 ммоль), (6-фторпиридин-3-ил)бороновой кислоты (15,8 г, 112 ммоль), ацетат меди(II) (17,9 г, 98,8 ммоль) и пиридин (10,4 г, 132 ммоль) в DCM (340 мл) перемешивают при КТ в течение 16 ч. с воздействием воздуха. Твердые вещества отфильтровывают, смесь концентрируют в вакууме и продукт очищают методом ОФ хроматографии. Выход: 14 г (60%). ВЭЖХ-МС: М+Н = 354; Ву = 1,50 мин (Метод\_2).

Следующие промежуточные соединения получают аналогично из соответствующих 3-йод-индазолов (промежуточные соединения С):

#	Структура	Название ИЮПАК	Ву [мин]	[М+Н]	А.М.
D2		1-(6-фторпиридин-3-ил)-3-йод-7-метил-6-нитро-1H-индазол	2.42	399	Метод_5
D3		метил 1-(6-фторпиридин-3-ил)-3-йод-7-метил-1H-индазол-6-карбоксилат	2.24	421	Метод_6
D4		7-хлор-1-(6-фторпиридин-3-ил)-3-йод-1H-индазол	1.074	374	Метод_1
D5		7-бром-1-(6-фторпиридин-3-ил)-3-йод-1H-индазол	1.06	418/ 420	Метод_1

#	Структура	Название ИЮПАК	В <sub>у</sub> [мин]	[M+H]	А.М.
D6		7-этил-1-(6-фторпиридин-3-ил)-3-йод-1H-индазол	1.06	368	Метод_1
D7		1-(6-фторпиридин-3-ил)-3-йод-7-(трифторметил)-1H-индазол	1.05	408	Метод_1
D8		1-(6-фторпиридин-3-ил)-3-йод-5,7-диметил-1H-индазол	-	-	-
D9		6-{{(трет-бутилдиметилсилил)окси]метил}-1-(6-фторпиридин-3-ил)-3-йод-7-метил-1H-индазол	3.06	498	Метод_5

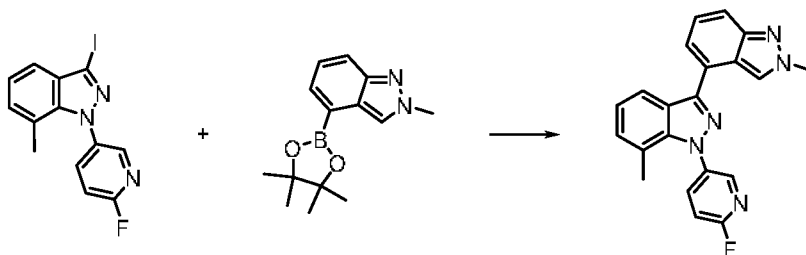
**D10 [1-(6-Фторпиридин-3-ил)-3-йод-7-метил-1H-индазол-6-ил]метанол**



К 6-{{(трет-бутилдиметилсилил)окси]метил}-1-(6-фторпиридин-3-ил)-3-йод-7-метил-1H-индазолу **D9** (50 мг, 101 мкмоль) в ТГФ (2 мл) добавляют фторид тетра-N-бутиламмония (1 моль/л в ТГФ, 202 мкл, 202 мкмоль). Смесь перемешивают в течение 16 ч. при КТ. Добавляют насыщенный водный раствор хлорида аммония и смесь экстрагируют с помощью EtOAc. Органический слой сушат над MgSO<sub>4</sub>, концентрируют в вакууме и продукт очищают методом ОФ хроматографии. Выход: 26 мг (68 %). ВЭЖХ-МС: M+H = 384; В<sub>у</sub> = 1,82 мин (Метод\_6)

## Получение промежуточных соединений Е

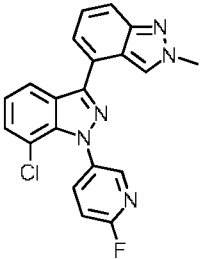
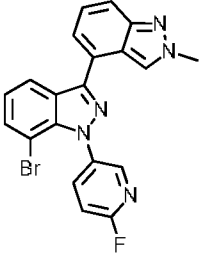
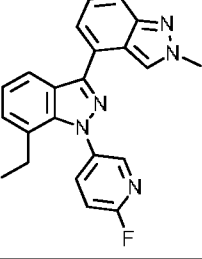
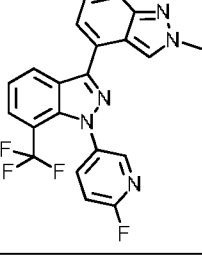
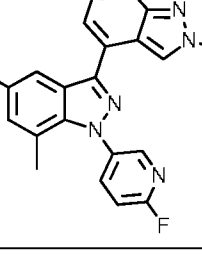
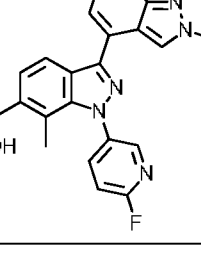
### Е1 1-(6-Фторпиридин-3-ил)-2',7-диметил-1Н,2'Н-3,4'-бииндазол



Смесь 1-(6-фторпиридин-3-ил)-3-йод-7-метил-1Н-индазола **D1** (1.0 г, 2.8 ммоль), 2-метил-4-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2Н-индазола (1,1 г, 4,2 ммоль), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (0,21 г, 0,28 ммоль), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,9 г, 8.5 ммоль) в диоксане (20 мл) и воде (5 мл) перемешивают в атмосфере аргона в течение 2 ч. при 110 °С. При КТ добавляют воду (100 мл) и смесь экстрагируют с EtOAc. Объединенные органические слои сушат над MgSO<sub>4</sub>, концентрируют в вакууме и продукт очищают с помощью ОФ ВЭЖХ. Выход: 0,8 г (79 %). ВЭЖХ-МС: М+Н = 358; Ву = 0,997 мин (Метод\_1).

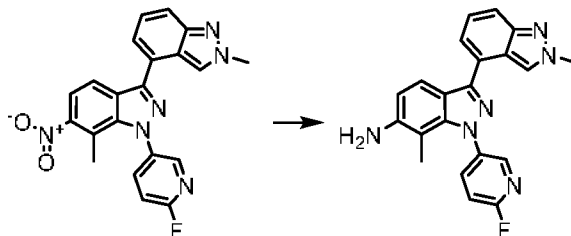
Следующие промежуточные соединения получают аналогично из промежуточных соединений **D** с использованием соответствующих производных бороновой кислоты:

#	Структура	Название ИЮПАК	Ву [мин]	[М+Н]	А.М.
<b>E2</b>		1-(6-фторпиридин-3-ил)-2',7-диметил-6-нитро-1Н,2'Н-3,4'-бииндазол	2.27	403	Метод_5
<b>E3</b>		метил 1-(6-фторпиридин-3-ил)-2',7-диметил-1Н,2'Н-[3,4'-бииндазол]-6-карбоксилат	0.96	416	Метод_1

#	Структура	Название ИЮПАК	Ву [мин]	[M+H]	А.М.
E4		7-хлор-1-(6-фторпиридин-3-ил)-2'-метил-1H,2'H-3,4'-бииндазол	1.027	378	Метод_1
E5		7-бром-1-(6-фторпиридин-3-ил)-2'-метил-1H,2'H-3,4'-бииндазол	1.04	422/ 424	Метод_1
E6		7-этил-1-(6-фторпиридин-3-ил)-2'-метил-1H,2'H-3,4'-бииндазол	1,48	372	Метод_2
E7		1-(6-фторпиридин-3-ил)-2'-метил-7-(трифторметил)-1H,2'H-3,4'-бииндазол	1.46	412	Метод_2
E8		1-(6-фторпиридин-3-ил)-2',5,7-триметил-1H,2'H-3,4'-бииндазол	1.02	372	Метод_1
E9		[1-(6-фторпиридин-3-ил)-2',7-диметил-1H,2'H-[3,4'-бииндазол]-6-ил]метанол	0.83	388	Метод_1

Дополнительные промежуточные соединения **E** синтезируют следующим образом:

**E10 1-(6-Фторпиридин-3-ил)-2',7-диметил-1H,2'H-[3,4'-бииндазол]-6-амин**

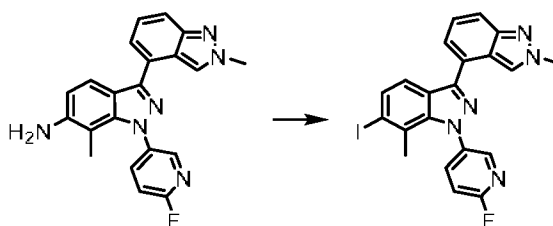


5

К 1-(6-фтор-пиридин-3-ил)-7,2'-диметил-6-нитро-1H,2'H-[3,4']бииндазолилу **E2** (0,5 г, 1,2 ммоль) в метаноле (5 мл) и ТГФ (5 мл) добавляют палладий на угле (41 мг, 0,39 ммоль). Смесь гидрогенизируют в течение 16 ч. при КТ (давление водорода 50 фунтов на квадратный дюйм). Реакционную смесь фильтруют через целит и промывают метанолом (50 мл). Фильтрат концентрируют в вакууме и сырой продукт используют без дополнительной очистки. Выход: 0,35 г (76 %). ВЭЖХ-МС: М+Н = 373;  $V_u = 1,96$  мин (Метод\_5)

10

**E11 1-(6-Фторпиридин-3-ил)-6-йод-2',7-диметил-1H,2'H-3,4'-бииндазол**



15

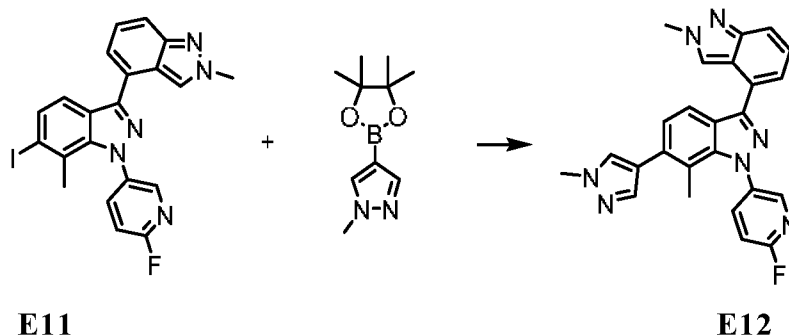
К 1-(6-фторпиридин-3-ил)-2',7-диметил-1H,2'H-[3,4'-бииндазол]-6-амину **E10** (0,1 г, 270 мкмоль) в воде (1 мл) добавляют при 0 °С водную конц. HCl (1 мл), затем нитрит натрия (20 мг; 295 мкмоль) в воду (1 мл). Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 1 ч. Добавляют тетрафторборат натрия (43 мг, 394 мкмоль) и перемешивание продолжают в течение 10 мин. Смесь фильтруют, осадок промывают 10 % раствором NaBF<sub>4</sub> и диэтиловым эфиром и сушат в вакууме. Вместе с 1 мл ДМСО ее добавляют к смеси, состоящей из йода (68 мг, 270 мкмоль) и йодида калия (70 мг, 414 мкмоль) в ДМСО (2 мл). Смесь перемешивают при КТ в течение 1 ч., затем при 45 °С в течение 30 мин. прежде чем добавляют FeSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O (90 мг, 324 мкмоль) и перемешивают в течение еще 30 мин. Смесь выливают в водный раствор тиосульфата натрия и экстрагируют посредством EtOAc. Объединенные органические слои промывают водным раствором тиосульфата натрия и водой, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрируют в

20

25

вакууме. Выход сырого продукта: 50 мг (39 %). ВЭЖХ-МС: М+Н = 484; Ву = 2.59 мин (Метод\_5)

**E12 1-(6-Фторпиридин-3-ил)-2',7-диметил-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н,2'-Н-3,4'-бииндазол**



5

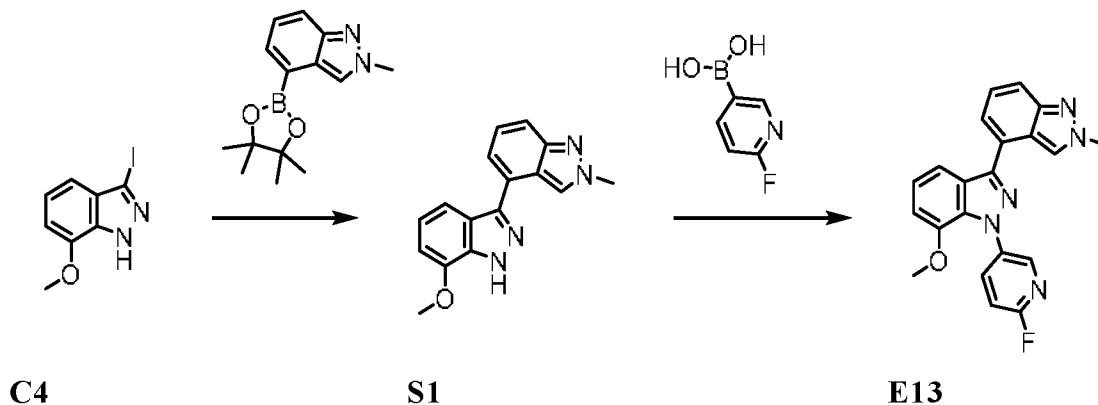
10

15

Смесь 1-(6-фторпиридин-3-ил)-6-йод-2',7-диметил-1Н,2'-Н-3,4'-бииндазола **E11** (100 мг, 200 мкмоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (52 мг, 240 мкмоль), ({[1,1'-бифенил]-2-ил}амино)палладийилий дициклогексил({2',6'-диметокси-[1,1'-бифенил]-2-ил})фосфан метансульфоната (8 мг, 10 мкмоль),  $K_3PO_4$  (87 мг, 400 мкмоль), диоксана (1 мл) и воды (0,5 мл) перемешивают в атмосфере аргона в течение 16 ч. при 80°C. При КТ добавляют воду (30 мл) и смесь экстрагируют посредством DCM. Объединенные органические слои сушат над  $Na_2SO_4$ , концентрируют в вакууме с получением 50 мг (56 %) сырого **E12**, которое используют в следующей стадии без дополнительной очистки.

Следуя альтернативной последовательности стадий синтеза, показанной на схеме 1, дополнительные промежуточные соединения **E** могут быть получены через промежуточные соединения **S**:

20

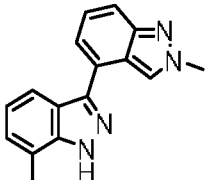




**S1 7-Метокси-2'-метил-1Н,2'Н-3,4'-бииндазол**

Смесь 3-йод-7-метокси-1Н-индазола **C4** (500 мг, 1,62 ммоль), 2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2Н-индазол (512 мг, 1,94 ммоль), ({[1,1'-бифенил]-2-ил}амино)палладийилий дициклогексил({2',6'-диметокси-  
 5 [1,1'-бифенил]-2-ил})фосфан метансульфонат (126 мг, 162 мкмоль),  $K_3PO_4$  (695 мг, 3,24 ммоль), диоксан (5 мл) и воду (1 мл) перемешивают в атмосфере аргона в течение 16 ч. при 80 °С. При КТ смесь разбавляют с DCM и экстрагируют водой. Органический слой сушат над  $Na_2SO_4$ , концентрируют в вакууме и промежуточное соединение 7-метокси-2'-метил-1Н,2'Н-3,4'-бииндазол  
 10 очищают с помощью НФ хроматографии. Выход: 256 мг (57 %). ВЭЖХ-МС:  $M+H = 279$ ;  $V_u = 0,55$  мин (Метод\_7)

Нижеследующее промежуточное соединение **S2** синтезируют аналогично **S1**:

#	Структура	Название ИЮПАК	$V_u$ [мин]	[ $M+H$ ]	А.М.
<b>S2</b>		2',7-диметил-1Н,2'Н-3,4'-бииндазол	1.16	263	Метод_1

15

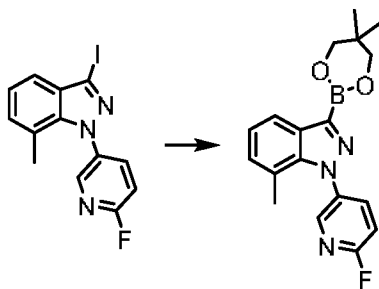
**E13 1-(6-фторпиридин-3-ил)-7-метокси-2'-метил-1Н,2'Н-3,4'-бииндазол**

К 7-метокси-2'-метил-1Н,2'Н-3,4'-бииндазолу **S1** (256 мг, 920 мкмоль) добавляют (6-фторпиридин-3-ил)бороновую кислоту (259 мг, 1,84 ммоль), ацетат меди(II) (167 мг, 920 мкмоль) и пиридин (218 мкл, 2,8 ммоль) в DCM (5 мл) и DMF (2,25 мл). Смесь перемешивают при КТ в течение 60 ч. с воздействием  
 20 воздуха. Твердые вещества отфильтровывают, фильтрат концентрируют в вакууме и продукт очищают с помощью НФ хроматографии. Выход: 185 мг (54 %). ВЭЖХ-МС:  $M+H = 374$ ;  $V_u = 0,70$  мин (Метод\_7).

К тому же, промежуточные соединения **D** могут быть боронилированы до промежуточных соединений **T** для сочетания Сузуки, например, с гетероарилбромидами, чтобы получить дополнительные промежуточные соединения **E**:

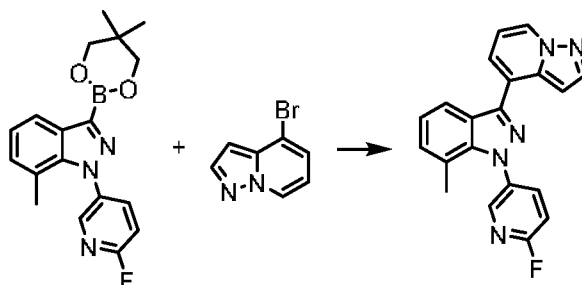
25

**T1 3-(5,5-Диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-1-(6-фторпиридин-3-ил)-7-метил-1H-индазол**



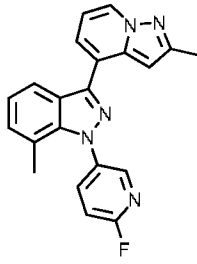
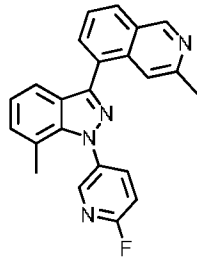
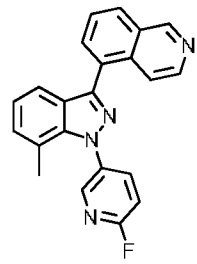
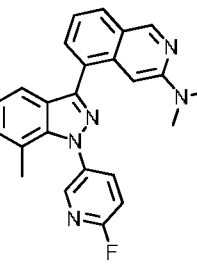
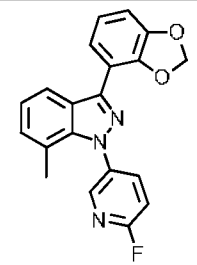
К 1-(6-фтор-пиридин-3-ил)-3-йод-7-метил-1H-индазолу **D1** (17 г, 48.1 ммоль) в диоксане (170 мл) добавляют биснеопентилгликолатодиборан (16,3 г, 72,2 ммоль), ацетат калия (14,2 г, 144 ммоль), дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II) (3,38 г, 4,8 ммоль) в атмосфере аргона и смесь перемешивают при 100 °С в течение 16 ч. При КТ добавляют EtOAc и воду и водный слой экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенный органический слой концентрируют в вакууме и промывают петролейным эфиром. Неочищенный продукт используют в следующей стадии без дополнительной очистки. Выход сырого продукта: 4 г (25 %).

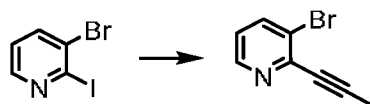
**E14 1-(6-Фторпиридин-3-ил)-7-метил-3-{пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил}-1H-индазол**



Смесь 3-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-1-(6-фторпиридин-3-ил)-7-метил-1H-индазола **T1** (50 мг, 147 мкмоль), 4-бромпиразоло[1,5-а]пиридина (44 мг, 223 мкмоль), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (11 мг, 15 мкмоль), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (47 мг, 443 мкмоль) в диоксане (1 мл) и воду (250 мкл) перемешивают в атмосфере аргона в течение 1 ч. при 110 °С. При КТ добавляют воду (20 мл) и смесь экстрагируют посредством DCM. Объединенные органические слои сушат над MgSO<sub>4</sub>, концентрируют в вакууме и продукт очищают с помощью ОФ ВЭЖХ. Выход: 35 мг (69 %). ВЭЖХ-МС: М+Н = 344; Ву = 0,993 мин (Метод\_1).

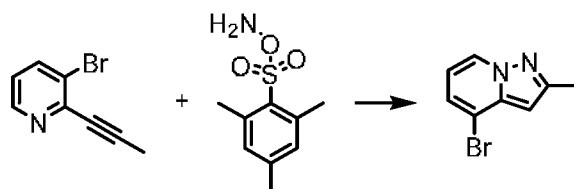
Следующие промежуточные соединения получают аналогично из промежуточного соединения **T1** путем сочетания с соответствующими гетероарилбромидами. **E15** и **E18** получают с использованием **U2** и **U3**, соответственно.

#	Структура	Название ИЮПАК	Ву [мин]	[M+H]	А.М.
<b>E15</b>		1-(6-фторпиридин-3-ил)-7-метил-3-(2-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-1H-индазол	1.062	358	Метод_1
<b>E16</b>		5-(1-(6-фторпиридин-3-ил)-7-метил-1H-индазол-3-ил)-3-метилизохинолин	1.001	369	Метод_1
<b>E17</b>		5-[1-(6-фторпиридин-3-ил)-7-метил-1H-индазол-3-ил]изохинолин	N.A.	N.A.	N.A:
<b>E18</b>		5-(1-(6-фторпиридин-3-ил)-7-метил-1H-индазол-3-ил)-N,N-диметилизохинолин-3-амин	1.138	398	Метод_1
<b>E19</b>		3-(бензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-1-(6-фторпиридин-3-ил)-7-метил-1H-индазол	0.772	348	Метод_8



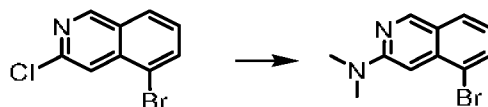
DMF (100 мл) при КТ в атмосфере аргона продувают газообразным пропином в течение 10 мин. Добавляют 3-бром-2-йодпиридин (10 г, 35,2 ммоль), дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II) (2,47 г, 3,52 ммоль) и йодид меди(I) (669 мг, 3,52 ммоль) и смесь перемешивают в течение 4 ч. Смесь разбавляют водой и экстрагируют посредством EtOAc. Объединенные органические слои сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрируют в вакууме. Продукт очищают с помощью НФ хроматографии. Выход: 4,0 г (58 %). ВЭЖХ-МС: М+Н = 196; Ву = 1,94 мин (Метод\_5).

#### U2 4-Бром-2-метилпиразоло[1,5-а]пиридин



К перемешиваемой смеси 3-бром-2-проп-1-инил-пиридина U1 (6,0 г; 30,6 ммоль) в DCM (55 мл) добавляют O-(метилсульфонил)гидроксиламин (9,88 г, 45,9 ммоль) в DCM (5 мл) при 0 °С. Смесь перемешивают в течение 4 ч. при КТ, затем растворитель удаляют при пониженном давлении. К сырому веществу добавляют DMF (60 мл) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (12,7 г, 91,8 ммоль) при КТ, и смесь перемешивают в течение 16 ч. Добавляют воду и смесь экстрагируют диэтиловым эфиром. Объединенные органические слои сушат над MgSO<sub>4</sub> и концентрируют в вакууме. Продукт очищают с помощью ОФ хроматографии. Выход: 900 мг (14 %). ВЭЖХ-МС: М+Н = 211; Ву = 2,10 мин (Метод\_5).

#### U3) 5-Бром-N,N-диметилизохинолин-3-амин

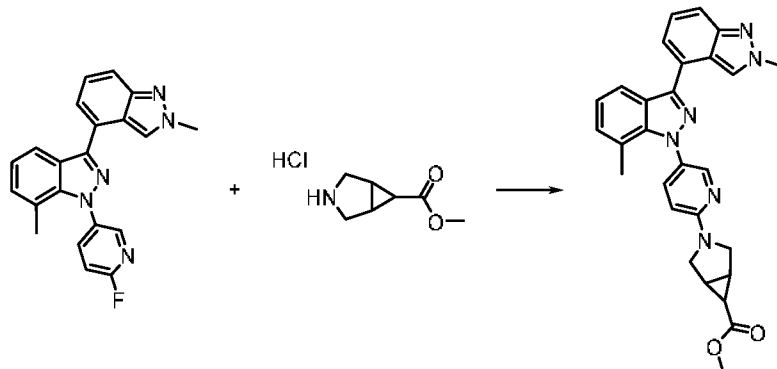


Смесь 5-бром-3-хлоризохинолина (100 мг, 412 мкмоль), диметиламина гидрохлорид (2,45 г, 30 ммоль), NMP (3 мл) и DIPEA (5,1 мл, 30 ммоль) нагревают до 200 °С в течение 15 ч. Смесь разбавляют водой и экстрагируют посредством EtOAc. Объединенные органические слои сушат над MgSO<sub>4</sub> и концентрируют в вакууме. Продукт очищают с помощью ОФ хроматографии. Выход: 69 мг (67 %). ВЭЖХ-МС: М+Н = 251/253; Ву = 1,045 мин (Метод\_1).

ПРИМЕРЫ

Получение примеров #1 - #45 и промежуточных соединений F:

**#1) Метил 3-(5-(2',7-диметил-1H,2'H-[3,4'-бииндазол]-1-ил)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоксилат**



5

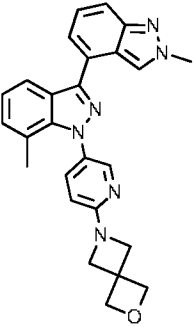
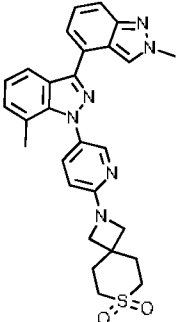
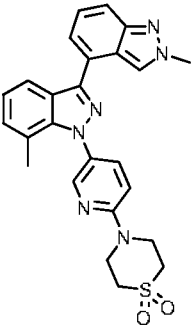
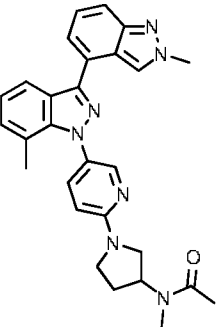
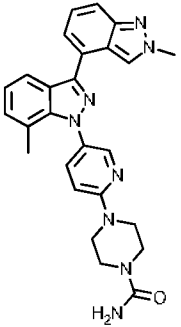
Смесь 1-(6-фторпиридин-3-ил)-2',7-диметил-1H,2'H-3,4'-бииндазола **E1** (20 мг, 56 мкмоль), метил 3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоксилат гидрохлорида (10 мг, 56 мкмоль) и DIPEA (50 мкл, 0.29 ммоль) в ДМСО (0.1 мл) перемешивают в течение 16 ч. при 80 °С. Смесь разбавляют водой и экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои сушат над MgSO<sub>4</sub> и концентрируют в вакууме. Продукт очищают с помощью ОФ хроматографии. Выход: 13 мг (48 %). ВЭЖХ-МС: M+H = 479; В<sub>у</sub> = 1,47 мин (Метод\_2).

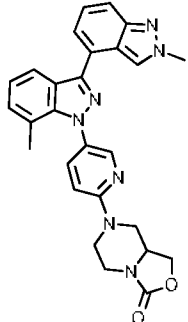
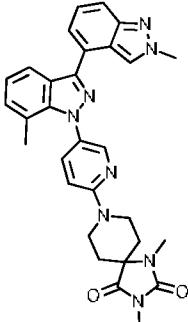
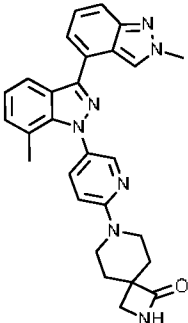
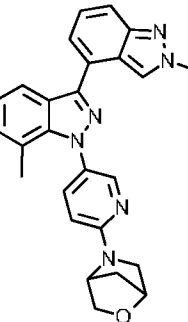
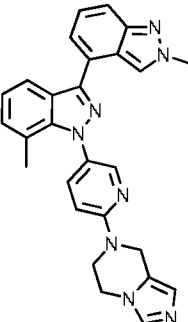
10

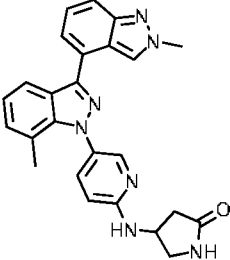
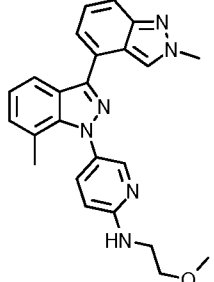
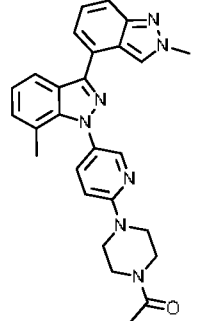
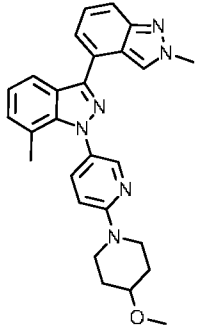
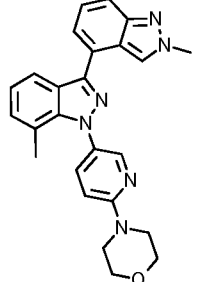
Следующие примеры получают аналогично из промежуточных соединений **E** с использованием соответствующих аминов. В случае солей аминов (например, гидрохлоридов) используют соответствующие эквиваленты дополнительного основания.

15

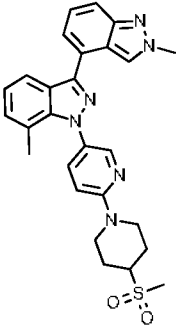
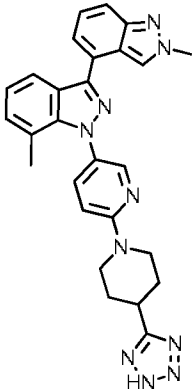
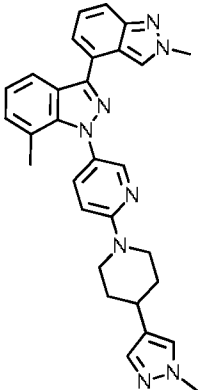
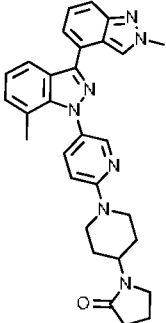
#	Структура	Название ИЮПАК	В <sub>у</sub> [мин]	[M+H]	А.М.
#2		8-(5-{2',7-диметил-1H,2'H-[3,4'-бииндазол]-1-ил} пиридин-2-ил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-2-он	1.32	492	Метод_2

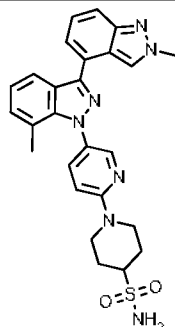
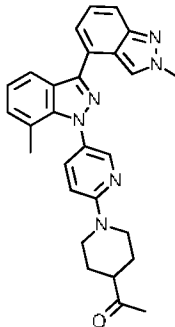
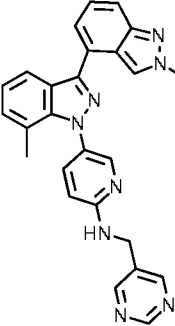
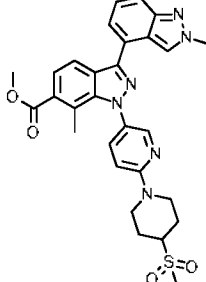
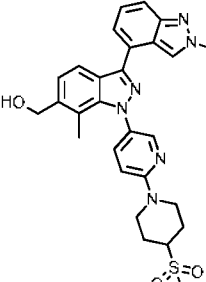
#	Структура	Название ИЮПАК	Ву [мин]	[M+H]	А.М.
#3		2',7-диметил-1-(6-{2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил} пиридин-3-ил)-1H,2'H-3,4'-бииндазол	1.31	437	Метод_2
#4		2-(5-{2',7-диметил-1H,2'H-[3,4'-бииндазол]-1-ил} пиридин-2-ил)-7λ <sup>6</sup> -тия-2-азаспиро[3.5]нонан-7,7-дион	1.30	513	Метод_2
#5		4-(5-{2',7-диметил-1H,2'H-[3,4'-бииндазол]-1-ил} пиридин-2-ил)-1λ <sup>6</sup> -тиоморфолин-1,1-дион	1.37	473	Метод_2
#6		N-[1-(5-{2',7-диметил-1H,2'H-[3,4'-бииндазол]-1-ил} пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил]-N-метилацетамид	1.32	480	Метод_2
#7		4-(5-{2',7-диметил-1H,2'H-[3,4'-бииндазол]-1-ил} пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксамид	1.23	467	Метод_2

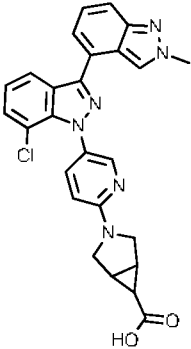
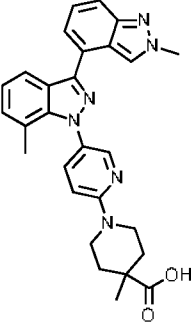
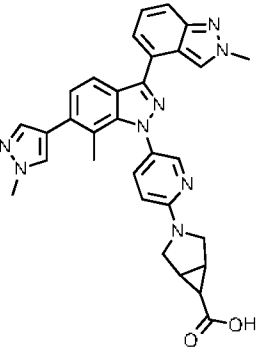
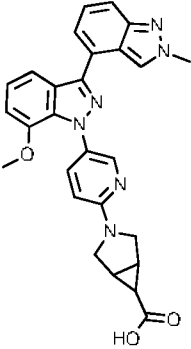
#	Структура	Название ИЮПАК	Ву [мин]	[M+H]	А.М.
#8		7-(5-{2',7-диметил-1Н,2'Н-[3,4'-бииндазол]-1-ил} пиридин-2-ил)-гексагидро-1Н-[1,3]оксазоло[3,4-а]пиразин-3-он	1.32	480	Метод_2
#9		8-(5-{2',7-диметил-1Н,2'Н-[3,4'-бииндазол]-1-ил} пиридин-2-ил)-1,3-диметил-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион	1.41	535	Метод_2
#10		7-(5-{2',7-диметил-1Н,2'Н-[3,4'-бииндазол]-1-ил} пиридин-2-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-1-он	1.29	478	Метод_2
#11		2',7-диметил-1-(6-{2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил} пиридин-3-ил)-1Н,2'Н-3,4'-бииндазол	1.37	437	Метод_2
#12		1-(6-{5Н,6Н,7Н,8Н-имидазо[1,5-а]пиразин-7-ил} пиридин-3-ил)-2',7-диметил-1Н,2'Н-3,4'-бииндазол	1.33	461	Метод_2

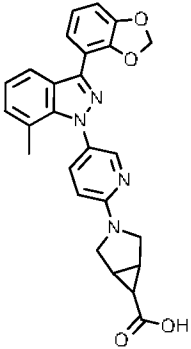
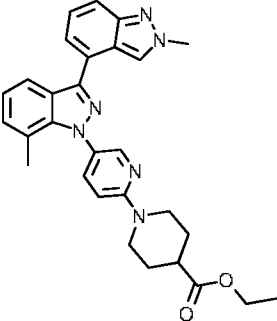
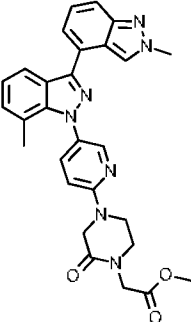
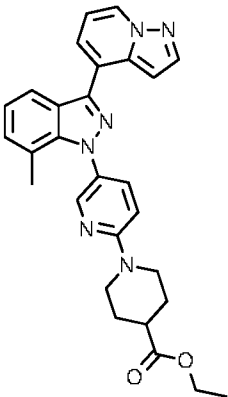
#	Структура	Название ИЮПАК	Ву [мин]	[M+H]	А.М.
#13		4-[(5-{2',7-диметил-1Н,2'Н-[3,4'-бииндазол]-1-ил} пиридин-2-ил)амино]пирролидин-2-он	1.19	438	Метод_2
#14		5-{2',7-диметил-1Н,2'Н-[3,4'-бииндазол]-1-ил}-N-(2-метоксиэтил)пиридин-2-амин	1.35	413	Метод_2
#15		1-[4-(5-{2',7-диметил-1Н,2'Н-[3,4'-бииндазол]-1-ил} пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил]этан-1-он	1.31	466	Метод_2
#16		1-[6-(4-метоксипиперидин-1-ил)пиридин-3-ил]-2',7-диметил-1Н,2'Н-3,4'-бииндазол	1.52	453	Метод_2
#17		2',7-диметил-1-[6-(морфолин-4-ил)пиридин-3-ил]-1Н,2'Н-3,4'-бииндазол	1.42	425	Метод_2

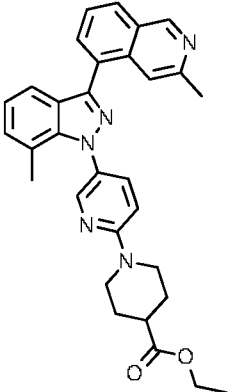
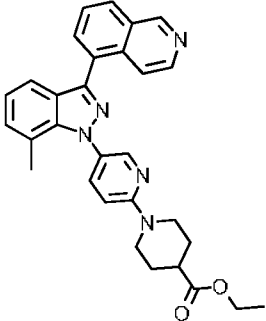
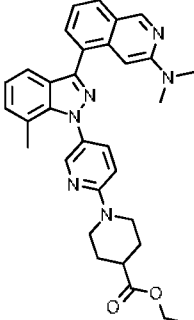
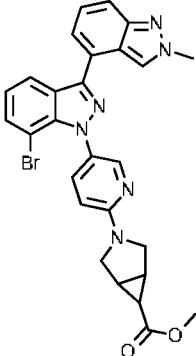


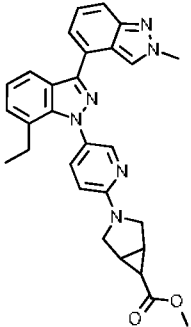
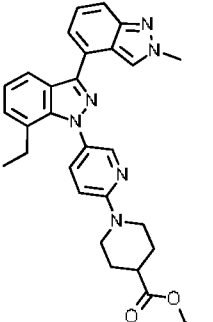
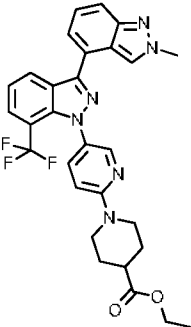
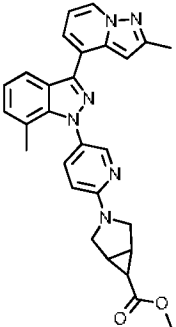
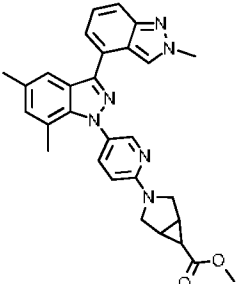
#	Структура	Название ИЮПАК	Ву [мин]	[M+H]	А.М.
#18		1-[6-(4-метансульфонилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил]-2',7-диметил-1H,2'H-3,4'-бииндазол	1.34	501	Метод_2
#19		2',7-диметил-1-{6-[4-(2H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)пиперидин-1-ил]пиридин-3-ил}-1H,2'H-3,4'-бииндазол	1.11	491	Метод_2
#20		2',7-диметил-1-{6-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-1-ил]пиридин-3-ил}-1H,2'H-3,4'-бииндазол	1.49	503	Метод_2
#21		1-[1-(5-{2',7-диметил-1H,2'H-[3,4'-бииндазол]-1-ил}пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил]пирролидин-2-он	1.31	506	Метод_2

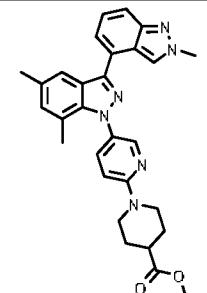
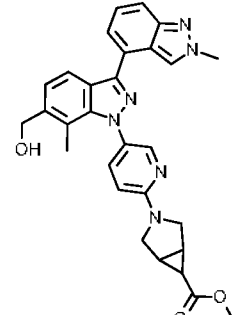
#	Структура	Название ИЮПАК	Ву [мин]	[M+H]	А.М.
#22		1-(5-{2',7-диметил-1Н,2'Н-[3,4'-бииндазол]-1-ил}пиридин-2-ил)пиперидин-4-сульфонамид	1.30	502	Метод_2
#23		1-[1-(5-{2',7-диметил-1Н,2'Н-[3,4'-бииндазол]-1-ил}пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил]этан-1-он	1.52	465	Метод_2
#24		5-{2',7-диметил-1Н,2'Н-[3,4'-бииндазол]-1-ил}-N-[(пиримидин-5-ил)метил]пиридин-2-амин	1.26	447	Метод_2
#25		метил 1-[6-(4-метансульфонилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил]-2',7-диметил-1Н,2'Н-[3,4'-бииндазол]-6-карбоксилат	1.32	559	Метод_2
#75		{1-[6-(4-метансульфонилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил]-2',7-диметил-1Н,2'Н-[3,4'-бииндазол]-6-ил}метанол	1.09	531	Метод_2

#	Структура	Название ИЮПАК	Ву [мин]	[M+H]	А.М.
#26		3-(5-{7-хлор-2'-метил-1Н,2'Н-[3,4'-бииндазол]-1-ил} пиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновая кислота	1.08	485	Метод_2
#27		1-(5-{2',7-диметил-1Н,2'Н-[3,4'-бииндазол]-1-ил} пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	1.10	481	Метод_2
#28		3-{5-[2',7-диметил-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н,2'Н-[3,4'-бииндазол]-1-ил]пиридин-2-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновая кислота	0.99	545	Метод_2
#29		3-(5-{7-метокси-2'-метил-1Н,2'Н-[3,4'-бииндазол]-1-ил} пиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновая кислота	1.08	481	Метод_2

#	Структура	Название ИЮПАК	Ву [мин]	[M+H]	А.М.
#30		<p>3-{5-[3-(2H-1,3-бензодиоксол-4-ил)-7-метил-1H-индазол-1-ил]пиридин-2-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновая кислота</p>	1.10	455	Метод_2
#31		<p>этил 1-(5-{2',7-диметил-1H,2'H-[3,4'-бииндазол]-1-ил}пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат</p>	1.58	495	Метод_2
#32		<p>метил 2-[4-(5-{2',7-диметил-1H,2'H-[3,4'-бииндазол]-1-ил}пиридин-2-ил)-2-оксопиперазин-1-ил]ацетат</p>	0.59	510	Метод_3
#33		<p>этил 1-[5-(7-метил-3-{пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил}-1H-индазол-1-ил)пиперидин-2-ил]пиперидин-4-карбоксилат</p>	1.136	481	Метод_1

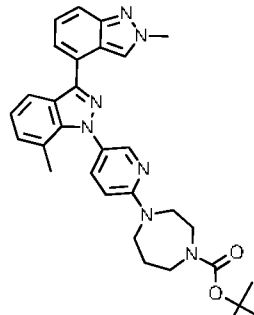
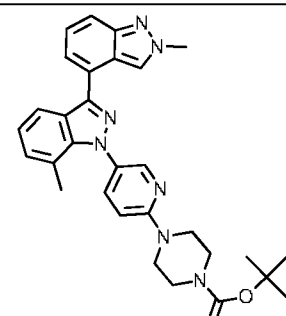
#	Структура	Название ИЮПАК	Ву [мин]	[M+H]	А.М.
#34		этил 1-{{5-[7-метил-3-(3-метилизохинолин-5-ил)-1Н-индазол-1-ил]}пиперидин-2-ил}пиперидин-4-карбоксилат	1.139	506	Метод_1
#35		этил 1-{{5-[3-(изохинолин-5-ил)-7-метил-1Н-индазол-1-ил]}пиперидин-2-ил}пиперидин-4-карбоксилат	1.109	492	Метод_1
#36		этил 1-((5-{3-[3-(диметиламино)изохинолин-5-ил]-7-метил-1Н-индазол-1-ил}пиперидин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат	1.221	535	Метод_1
#37		метил 3-(5-{7-бром-2'-метил-1Н,2'Н-[3,4'-бииндазол]-1-ил}пиперидин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоксилат	1.089	543/ 545	Метод_1

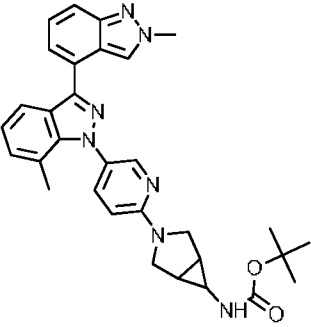
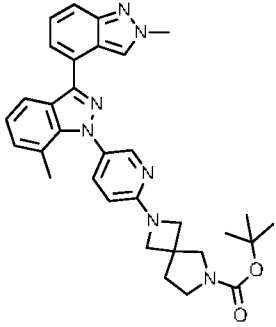
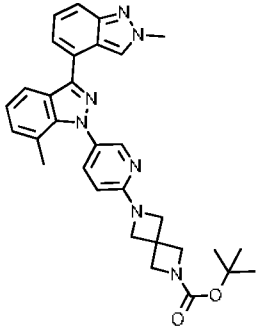
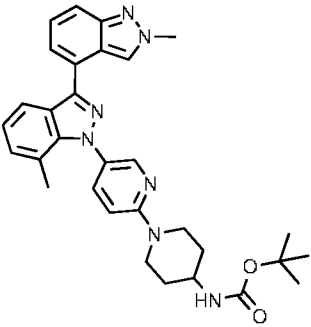
#	Структура	Название ИЮПАК	Ву [мин]	[M+H]	А.М.
#38		метил 3-(5-{7-этил-2'-метил-1H,2'H-[3,4'-бииндазол]-1-ил} пиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоксилат	1.06	493	Метод_1
#39		этил 1-(5-{7-этил-2'-метил-1H,2'H-[3,4'-бииндазол]-1-ил} пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат	1.13	509	Метод_1
#40		этил 1-{5-[2'-метил-7-(трифторметил)-1H,2'H-[3,4'-бииндазол]-1-ил]пиридин-2-ил} пиперидин-4-карбоксилат	1.63	549	Метод_2
#41		метил 3-[5-(7-метил-3-{2-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил}-1H-индазол-1-ил)пиридин-2-ил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоксилат	1.54	479	Метод_2
#42		метил 3-(5-{2',5,7-триметил-1H,2'H-[3,4'-бииндазол]-1-ил} пиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоксилат	1.54	493	Метод_2

#	Структура	Название ИЮПАК	Ву [мин]	[M+H]	А.М.
#43		метил 1-(5-{2',5,7-триметил-1Н,2'Н-[3,4'-бииндазол]-1-ил}пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат	1.66	509	Метод_2
#44		метил 3-{5-[6-(гидроксиметил)-2',7-диметил-1Н,2'Н-[3,4'-бииндазол]-1-ил]пиридин-2-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоксилат	1.22	509	Метод_2

Следующие промежуточные соединения **F** получают аналогично синтезу

#1:

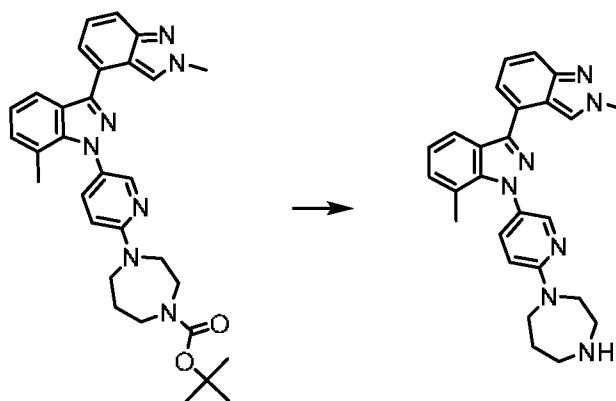
#	Структура	Название ИЮПАК	Ву [мин]	[M+H]	А.М.
<b>F1</b>		<i>трет</i> -бутил 4-(5-(2',7-диметил-1Н,2'Н-[3,4'-бииндазол]-1-ил)пиридин-2-ил)-1,4-диазепан-1-карбоксилат	1.66	538	Метод_2
<b>F2</b>		<i>трет</i> -бутил 4-(5-{2',7-диметил-1Н,2'Н-[3,4'-бииндазол]-1-ил}пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат	NA	NA	-

#	Структура	Название ИЮПАК	Ву [мин]	[M+H]	А.М.
F3		<i>tert</i> -бутил N-[3-(5-{2',7-диметил-1H,2'H-[3,4'-бииндазол]-1-ил}пиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил]карбамат	0.76	536	Метод_3
F4		<i>tert</i> -бутил 2-(5-{2',7-диметил-1H,2'H-[3,4'-бииндазол]-1-ил}пиридин-2-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-карбоксилат	1.54	550	Метод_2
F5		<i>tert</i> -бутил 6-(5-{2',7-диметил-1H,2'H-[3,4'-бииндазол]-1-ил}пиридин-2-ил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат	1.56	536	Метод_2
F6		<i>tert</i> -бутил N-[1-(5-{2',7-диметил-1H,2'H-[3,4'-бииндазол]-1-ил}пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил]карбамат	0.89	538	Метод_7

Примеры получения #45 - #49:

**#45 1-(6-(1,4-Диазепан-1-ил)пиридин-3-ил)-2',7-диметил-1H,2'H-3,4'-бииндазол**

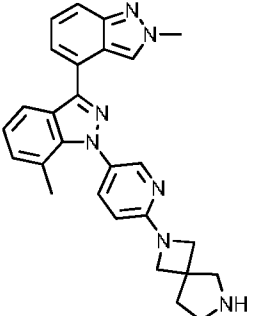
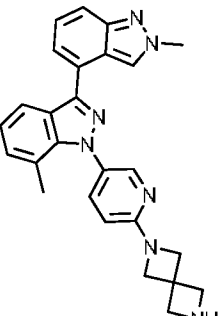
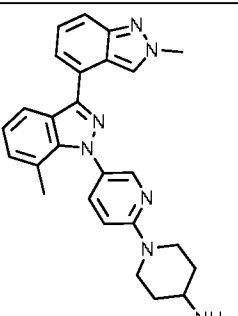




Трет-бутил 4-(5-(2',7-диметил-1Н,2'Н-[3,4'-бииндазол]-1-ил)пиридин-2-ил)-1,4-дiazепан-1-карбоксилат **F1** (42 мг, 78 мкмоль) перемешивают при КТ в DCM (2 мл) с TFA (400 мкл) в течение 2 ч. Добавляют толуол (10 мл), смесь концентрируют в вакууме и продукт очищают методом ОФ хроматографии. Выход: 12 мг (35 %). ВЭЖХ-МС: М+Н = 438; Ву = 1,36 мин (Метод\_2)

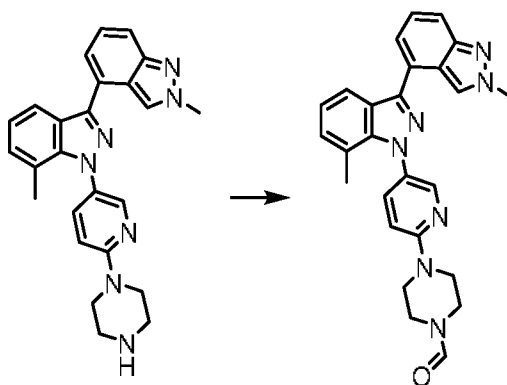
Следующие примеры получают аналогично из **F2** – **F6**, соответственно:

#	Структура	Название ИЮПАК	Ву [мин]	[M+H]	А.М.
#46		2',7-диметил-1-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-1Н,2'Н-3,4'-бииндазол	1.30	424	Метод_2
#47		3-(5-{2',7-диметил-1Н,2'Н-[3,4'-бииндазол]-1-ил}пиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-амин	1.29	436	Метод_2

#	Структура	Название ИЮПАК	Ву [мин]	[M+H]	А.М.
#48		1-(6-{2,6- дiazаспиро[3.4]октан- 2-ил}пиридин-3-ил)- 2',7-диметил-1H,2'H- 3,4'-бииндазол	1.48	450	Метод_2
#49		1-(6-{2,6- дiazаспиро[3.3]гептан- 2-ил}пиридин-3-ил)- 2',7-диметил-1H,2'H- 3,4'-бииндазол	1.31	436	Метод_2
#50		1-(5-{2',7-диметил- 1H,2'H-[3,4'- бииндазол]-1- ил}пиридин-2- ил)пиперидин-4-амин	1.31	438	Метод_2

Получение примеров #51 - #54:

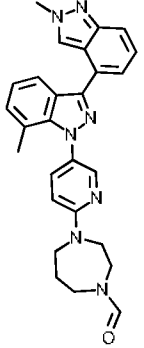
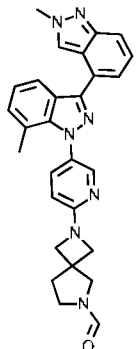
**#51 4-(5-(2',7-Диметил-1H,2'H-[3,4'-бииндазол]-1-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбальдегид**



Смесь муравьиной кислоты (2 мкл; 53 мкмоль) и N-метилморфолина (6 мкл; 57 мкмоль) в DCM (200 мкл) охлаждают до 0 °С. Добавляют изобутил-хлорформиат (7 мкл; 54 мкмоль) и РС перемешивают при 20 °С в течение 2 ч. Добавляют 2',7-диметил-1-[6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]-1H,2'H-3,4'-бииндазол #46 (10 мг, 24 мкмоль) и перемешивание продолжают при КТ в течение 16 ч.

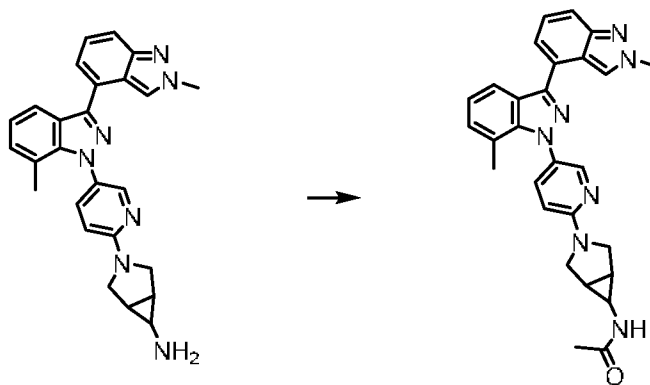
Смесь концентрируют в вакууме и продукт очищают методом ОФ хроматографии. Выход: 7 мг (66 %). ВЭЖХ-МС: М+Н = 452; Ву = 1,31 мин. (Метод\_2)

Следующие примеры получают аналогично из #45, #48 и #49, соответственно:

#	Структура	Название ИЮПАК	Ву [мин]	[М+Н]	А.М.
#52		4-(5-{2',7-диметил-1H,2'H-[3,4'-бииндазол]-1-ил} пиридин-2-ил)-1,4-дiazепан-1-карбальдегид	1.30	466	Метод_2
#53		2-(5-{2',7-диметил-1H,2'H-[3,4'-бииндазол]-1-ил} пиридин-2-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-карбальдегид	1.26	478	Метод_2

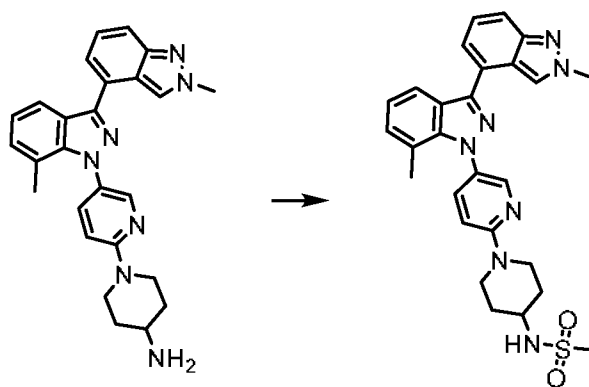
#	Структура	Название ИЮПАК	Ву [мин]	[M+H]	А.М.
#54		6-(5-{2',7-диметил-1Н,2'Н-[3,4'-бииндазол]-1-ил} пиридин-2-ил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-карбальдегид	1.23	464	Метод_2

**#55 N-[3-(5-{2',7-Диметил-1Н,2'Н-[3,4'-бииндазол]-1-ил} пиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил]ацетамид**



- 5 К 3-(5-{2',7-диметил-1Н,2'Н-[3,4'-бииндазол]-1-ил} пиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-амину #47 (46 мг, 106 мкмоль) в DCM (200 мкл) и NMP (200 мкл) добавляют при КТ DIPEA (103 мкл, 636 мкмоль) и ацетилхлорид (10 мкл, 139 мкмоль). Смесь перемешивают в течение 40 мин., концентрируют в вакууме и продукт очищают с помощью ОФ ВЭЖХ. Выход: 18 мг (36 %).
- 10 ВЭЖХ-МС: M+H = 478; Ву = 1,26 мин (Метод\_2).

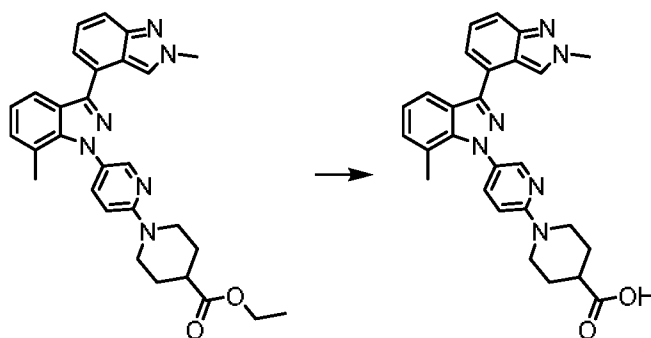
**#56 N-[1-(5-{2',7-Диметил-1Н,2'Н-[3,4'-бииндазол]-1-ил} пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил]метансульфонамид**



Смесь 1-(5-{2',7-диметил-1Н,2'Н-[3,4'-бииндазол]-1-ил} пиридин-2-ил)пиперидин-4-амина **#50** (45 мг, 103 мкмоль), триэтиламина (250 мкл, 1,8 ммоль), NMP (750 мкл) и метансульфонилхлорид (18 мкл, 235 мкмоль) перемешивают при КТ в течение 1 ч. Смесь концентрируют в вакууме и продукт очищают с помощью ОФ ВЭЖХ. Выход: 23 мг (43%). ВЭЖХ-МС: М+Н = 516;  $V_u = 1.36$  мин (Метод\_2).

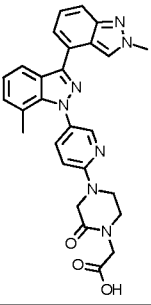
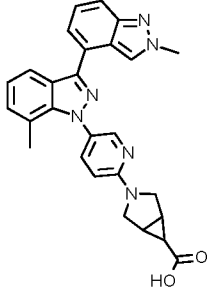
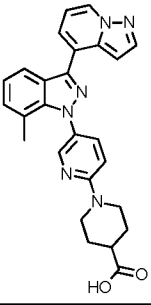
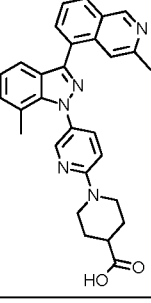
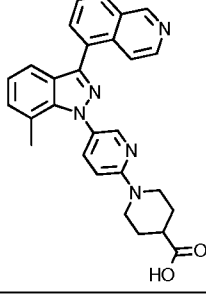
Получение примеров **#57 - #71**:

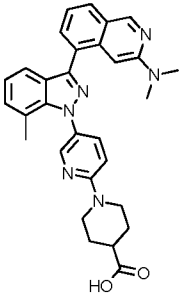
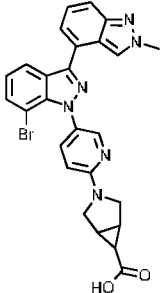
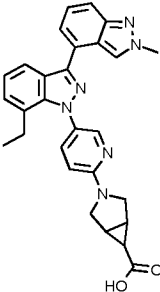
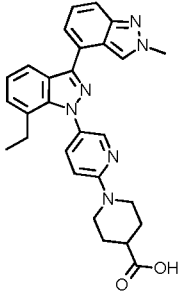
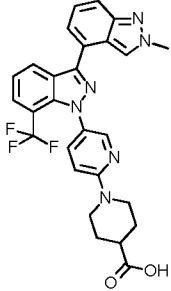
**#57** 1-(5-(2',7-Диметил-1Н,2'Н-[3,4'-бииндазол]-1-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота

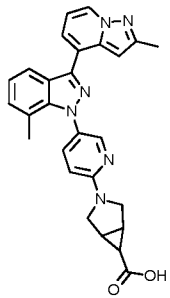
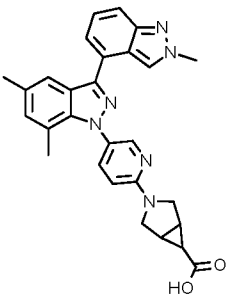
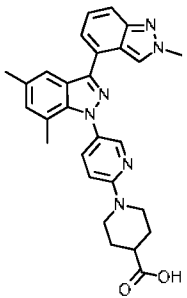
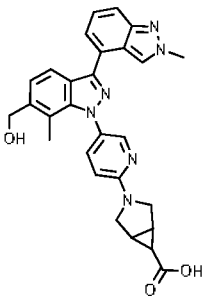


К этил 1-(5-(2',7-диметил-1Н,2'Н-[3,4'-бииндазол]-1-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилату **#31** (40 мг; 81 мкмоль) добавляют ТГФ (1 мл), MeOH (800 мкл), воду (200 мкл) и LiOH (19 мг; 793 мкмоль). Смесь перемешивают при КТ в течение 2 ч. После нейтрализации посредством водной 1 н. HCl смесь экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушат над  $MgSO_4$ , концентрируют в вакууме и продукт очищают с помощью ОФ ВЭЖХ. Выход: 35 мг (93%). ВЭЖХ-МС: М+Н = 467;  $V_u = 1,03$  мин (Метод\_2).

Следующие примеры получают аналогично из #32, #1, #33 - #44, соответственно:

#	Структура	Название ИЮПАК	Ву [мин]	[M+H]	А.М.
#58		2-[4-(5-{2',7-диметил-1Н,2'Н-[3,4'-бииндазол]-1-ил}пиридин-2-ил)-2-оксопиперазин-1-ил]уксусная кислота	1.04	496	Метод_2
#59		3-(5-{2',7-диметил-1Н,2'Н-[3,4'-бииндазол]-1-ил}пиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновая кислота	1.07	465	Метод_2
#60		1-[5-(7-метил-3-{пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил}-1Н-индазол-1-ил)пиридин-2-ил]пиперидин-4-карбоновая кислота	1.03	453	Метод_2
#61		1-{5-[7-метил-3-(3-метилизохинолин-5-ил)-1Н-индазол-1-ил]пиридин-2-ил}пиперидин-4-карбоновая кислота	1.09	478	Метод_2
#62		1-{5-[3-(изохинолин-5-ил)-7-метил-1Н-индазол-1-ил]пиридин-2-ил}пиперидин-4-карбоновая кислота	0.91	464	Метод_2

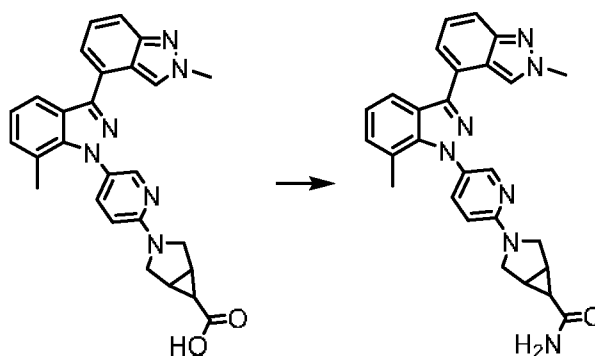
#	Структура	Название ИЮПАК	Ву [мин]	[M+H]	А.М.
#63		<p>1-(5-{3-[3-(диметиламино)изохинолин-5-ил]-7-метил-1H-индазол-1-ил}пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота</p>	1.19	507	Метод_2
#64		<p>3-(5-{7-бром-2'-метил-1H,2'H-[3,4'-бииндазол]-1-ил}пиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновая кислота</p>	1.09	529	Метод_2
#65		<p>3-(5-{7-этил-2'-метил-1H,2'H-[3,4'-бииндазол]-1-ил}пиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновая кислота</p>	1.11	479	Метод_2
#66		<p>1-(5-{7-этил-2'-метил-1H,2'H-[3,4'-бииндазол]-1-ил}пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота</p>	1.14	481	Метод_2
#67		<p>1-{5-[2'-метил-7-(трифторметил)-1H,2'H-[3,4'-бииндазол]-1-ил]пиридин-2-ил}пиперидин-4-карбоновая кислота</p>	1.63	521	Метод_2

#	Структура	Название ИЮПАК	Ву [мин]	[M+H]	А.М.
#68		3-[5-(7-метил-3-{2-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил}-1H-индазол-1-ил)пиридин-2-ил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновая кислота	1.05	465	Метод_2
#69		3-(5-{2',5,7-триметил-1H,2'H-[3,4'-бииндазол]-1-ил}пиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновая кислота	2.09	479	Метод_2
#70		1-(5-{2',5,7-триметил-1H,2'H-[3,4'-бииндазол]-1-ил}пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота	1.08	481	Метод_2
#71		3-{5-[6-(гидроксиметил)-2',7-диметил-1H,2'H-[3,4'-бииндазол]-1-ил]пиридин-2-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновая кислота	0.88	495	Метод_2

Дальнейшие примеры получают путем дополнительных химических превращений:

#72 3-(5-{2',7-Диметил-1H,2'H-[3,4'-бииндазол]-1-ил}пиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоксамид



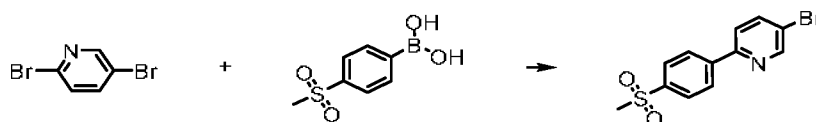


К смеси 3-(5-{2',7-диметил-1Н,2'Н-[3,4'-бииндазол]-1-ил}пиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновой кислоты #1 (20 мг, 43 мкмоль), DIPEA (22 мкл, 129 мкмоль) в NMP (500 мкл) добавляют НАТУ (25 мг, 66 мкмоль) и смесь перемешивают при КТ в течение 10 мин.

Добавляют хлорид аммония (10 мг, 187 мкмоль) и перемешивание продолжают в течение 16 ч. Смесь концентрируют в вакууме и продукт очищают методом ОФ хроматографии. Выход: 11 мг (55 %). ВЭЖХ-МС: М+Н = 464; Ву = 1,28 мин (Метод\_2).

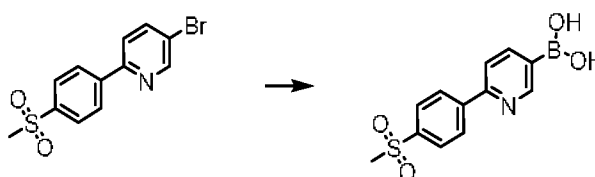
Исходя из промежуточного соединения S2 пример #73 синтезируют со структурными блоками V:

#### V1 5-Бром-2-(4-метансульфонилфенил)пиридин



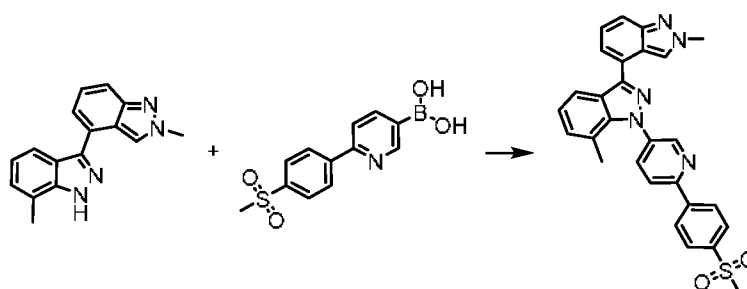
Смесь 2,5-дибромпиридина (50 мг, 211 мкмоль), (4-метансульфонилфенил) бороновой кислоты (42 мг, 211 мкмоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия (25 мг, 21 мкмоль), диоксана (1 мл) и водный раствор карбоната натрия (2 моль/л, 264 мкл, 528 мкмоль) перемешивают в атмосфере аргона в течение 2 ч. при 80 °С. При КТ добавляют воду (100 мл) и смесь экстрагируют посредством EtOAc. Объединенные органические слои сушат над MgSO<sub>4</sub>, концентрируют в вакууме и продукт очищают с помощью ОФ ВЭЖХ. Выход: 43 мг (65 %). ВЭЖХ-МС: М+Н = 312/314; Ву = 0,57 мин (Метод\_8).

#### V2 [6-(4-Метансульфонилфенил)пиридин-3-ил]бороновая кислота



Смесь 5-бром-2-(4-метансульфонилфенил)пиридина **V1** (450 мг, 1.44 ммоль), бис(пинаколато)диборона (732 мг, 2,88 ммоль), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (121 мг, 144 мкмоль) и ацетат калия (707 мг, 7.2 ммоль) в диоксане (9 мл) перемешивают в атмосфере аргона в течение 1 ч. при 80 °С. Твердые вещества отфильтровывают, фильтрат концентрируют в вакууме и продукт очищают методом ОФ хроматографии. Выход: 245 мг (61 %). ВЭЖХ-МС: М+Н = 278; Ву = 0,24 мин (Метод\_2).

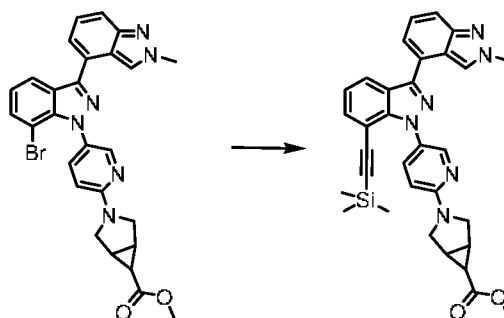
**#73 1-[6-(4-Метансульфонилфенил)пиридин-3-ил]-2',7-диметил-1Н,2'Н-3,4'-бииндазол**



К смеси 2',7-диметил-1Н,2'Н-3,4'-бииндазола **S2** (26 мг, 99 мкмоль) в АСН (1 мл) и DCM (1 мл) добавляют пиридин (24 мкл, 300 мкмоль), [6-(4-метансульфонилфенил)пиридин-3-ил]бороновую кислоту **V2** (87 мг, 303 мкмоль) и ацетат меди(II) (27 мг, 149 мкмоль). Смесь перемешивают в течение 3 дней при 80 °С. Твердые вещества отфильтровывают, фильтрат концентрируют в вакууме и продукт очищают методом ОФ хроматографии. Выход: 4,3 мг (9 %). ВЭЖХ-МС: М+Н = 494; Ву = 0,74 мин (Метод\_8).

Пример #74 синтезируют через **W1**:

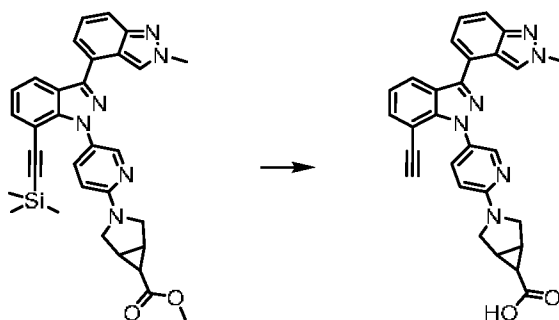
**W1 Метил 3-(5-{2'-метил-7-[2-(триметилсилил)этинил]-1Н,2'Н-[3,4'-бииндазол]-1-ил} пиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоксилат**



Дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II) (13 мг, 19 мкмоль) добавляют к смеси метил 3-(5-{7-бром-2'-метил-1Н,2'Н-[3,4'-бииндазол]-1-ил} пиридин-2-ил)-

3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоксилата #37 (100 мг, 184 мкмоль), этинилтриметилсилан (181 мг, 1,8 ммоль), йодид меди(I) (4 мг, 21 мкмоль), DIPEA (94 мкл, 550 мкмоль) и NMP (2 мл) в атмосфере аргона при КТ и перемешивают при 50 °С в течение 4 ч. Смесь концентрируют в вакууме и продукт очищают с помощью ОФ ВЭЖХ. Выход: 24 мг (23 %). ВЭЖХ-МС: М+Н = 561; В<sub>у</sub> = 1,214 мин (Метод\_1).

**#74 3-(5-{7-Этинил-2'-метил-1Н,2'Н-[3,4'-бииндазол]-1-ил}пиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновая кислота**



К метил 3-(5-{2'-метил-7-[2-(триметилсилил)этинил]-1Н,2'Н-[3,4'-бииндазол]-1-ил}пиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоксилату **W1** (24 мг; 43 мкмоль) добавляют ТГФ (1 мл), MeOH (800 мкл), воду (200 мкл) и LiOH (10 мг, 412 мкмоль). Смесь перемешивают при КТ в течение 2 ч., концентрируют в вакууме и продукт очищают с помощью ОФ ВЭЖХ. Выход: 2 мг (10%). ВЭЖХ-МС: М+Н = 475; В<sub>у</sub> = 0,777 мин (Метод\_1).

Для примеров #1, 26, 28, 29, 30, 37, 38, 41, 42, 44, 47, 55, 59, 64, 65, 68, 69, 71, 72, 74 следующие значения представляют изомеры, содержащие (1*R*,5*S*,6*R*)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновую кислоту или (1*R*,5*S*,6*S*)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-аминный фрагмент. В случае примера #6 показаны данные (*R*) изомера.

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

### Взаимодействие с hSTING, определенное методом дифференциальной сканирующей флуориметрии (ДСФ)

В ДСФ температура, при которой разворачивается белок, также называемая температурой плавления  $T_m$ , измеряется по изменению флуоресценции красителя, который связывается с гидрофобными частями белка. Сдвиги  $T_m$  при связывании небольшой молекулы коррелируют со аффинностью связывания этой

небольшой молекулы. В качестве целевого белка использовали человеческий STING (hSTING, остатки 155-341, MW: 21578,4 Да; исходный раствор белка:  $c = 1302$  мкМ исходного раствора в 20 мМ Tris, 100 мМ NaCl, 2 мМ TCEP pH 8,8), в качестве буфера для анализа 20 мМ Tris, При необходимости добавляли 150 мМ NaCl pH 7,5.

Конечные концентрации компонентов в анализе: 100 мкМ тестируемых соединений, 5 мкМ целевого белка, «5х» SYPR Orange (из исходного раствора SYPRO оранжевый раствор в ДМСО (invitrogen кат. № S6650-500ul), концентрация «5000х»)

Процедура анализа:

1) Разведения исходных растворов соединений (10 мМ в ДМСО) готовили в буфере для анализа (20 мМ Tris, 150 мМ NaCl; pH 7,5)

2) 5 мкл исходного раствора флуоресцентного красителя (5000х SYPRO Orange в ДМСО) смешивали с 19 мкл целевого белка (1302 мкМ) и 976 мкл буфера для анализа.

3) 2 мкл этой смеси белка и красителя (25х SYPRO Orange и 25 мкМ белка) добавляли к 8 мкл разбавленного раствора соединения, приготовленного на стадии 1. Конечный объем составлял 10 мкл.

4) Для каждых 20 соединений измеряли два отрицательных контроля.

5) Планшеты были подготовлены для повторного измерения и центрифугированы в течение 2 минут при 1000 g.

6) Для измерения использовали систему реального времени CFX384 (Bio-Rad). Анализ состоял из 140 циклов с 0,5 °C /цикл (изменение температуры 15 с/цикл, от 25 °C до 95 °C).

Анализ данных: Кривые плавления обрабатывали в Bio-Rad CFX Manager. Тип пика был установлен на «отрицательный». Два повтора измерений ТП (температуры плавления) усредняли и рассчитывали стандартное отклонение.

Изменения ТП («тепловой сдвиг») представлены в таблице 1.

Таблица 1: Взаимодействие с hSTING как определено посредством ДСФ

Пример	#1	#2	#3	#4	#6	#7
ТП [K]	21	22	20	20	22	22

Пример	#8	#9	#10	#11	#12	#14
--------	----	----	-----	-----	-----	-----

ТП [К]	21	23	20	21	21	18
--------	----	----	----	----	----	----

Пример	#15	#17	#18	#19	#20	#21
ТП [К]	21	16	22	21	20	20

Пример	#22	#25	#27	#28	#29	#30
ТП [К]	23	25	22	27	22	20

Пример	#45	#51	#52	#53	#54	#55
ТП [К]	19	15	21	20	21	20

Пример	#56	#57	#58	#59	#61	#62
ТП [К]	20	17	23	21	16	20

5

Пример	#63	#65	#66	#67	#68	#71
ТП [К]	19	21	16	23	24	29

Пример	#72	#74	#75
ТП [К]	18	16	26

**Индукция цитокинов *in vitro*, измеренная посредством активации репортерного гена, индуцируемого регуляторным фактором интерферона.**

10 Цитокининдуцирующая активность соединений в соответствии с настоящим изобретением была продемонстрирована с использованием репортерной клеточной линии THP1, что привело к получению клеточных значений EC50. Активация белка STING, экспрессируемого в клеточных линиях, приводит к увеличению продукции интерферона. Путем стабильной интеграции  
15 гена SEAP, индуцируемого регуляторным фактором интерферона (IRF) (секретируемой эмбриональной щелочной фосфатазой), репортерной конструкции можно контролировать функциональный сигнальный путь интерферона. С помощью колориметрического ферментного анализа THP1-  
20 Blue™ ISG компании Invivogen и подходящего устройства для считывания оптической плотности (ОП) можно обнаружить и количественно оценить активность SEAP. Этот метод можно использовать для характеристики фармакологической модификации пути STING.

В гене STING человека было идентифицировано несколько однонуклеотидных полиморфизмов. Для определения активности

вышеописанных соединений были созданы репортерные клеточные линии THP1-Blue™ ISG, экспрессирующие различные варианты человеческого STING. Для этого эндогенный человеческий STING сначала удаляли с использованием системы CRISPR/CAS9: клетки THP1-Blue ISG электропорировали с помощью плазмид ALL-IN-ONE CRISPR, нацеленных на ген STING (приобретенный у Sigma, кодирующий гРНК и GFP в качестве репортерного гена для успешной трансдукции). GFP положительные клетки затем сортировали через 24 часа после трансфекции и размножали. Затем клетки диспергировали в полутвердой среде метоцеля, чтобы обеспечить выделение отдельных клеточных клонов. Затем клоны проверяли на чувствительность к цГМФ с использованием репортерного анализа Quanti-Blue™. Неотвечающие клоны впоследствии анализировали на потерю STING посредством вестерн-блоттинга и секвенирования локуса STING.

Для сверхэкспрессии вариантов человеческого STING подтвержденный клон THP1-Blue™ ISG hSTING KO трансдуцировали отдельными ретровирусными плазмидами (MSCV-ires-GFP-Blasti), кодирующими аллельные варианты hSTING (WT (H232R), HAQ, R232H, AQ и R293Q). Трансдуцированные клетки сортировали по разным уровням флуоресценции GFP и экспрессию аллеля STING анализировали с помощью вестерн-блоттинга. Популяции, экспрессирующие эктопический белок STING (WT, HAQ, R232H, AQ и R293Q) на уровнях, сравнимых с эндогенными уровнями STING из родительских немодифицированных клеточных линий THP1-Blue ISG, были отобраны и использованы для характеристики соединений.

Измерения активности SEAP проводили в клетках THP1-Blue™ ISG, стабильно экспрессирующих различные изоформы STING человека и IRF-индуцируемую репортерную конструкцию SEAP. Клетки культивировали в среде RPMI1640 с 10 % фетальной телячьей сывороткой, 50 мкг/мл пенициллина-стрептомицина, 100 мкг/мл зеоцина, и 100 мкг/мл нормоцина в инкубаторе при 37 °C, влажности 95 % и 5 % CO<sub>2</sub>.

При подготовке к анализу клетки распределяли по планшетах для анализа с плотностью 10000 клеток/15 мкл на лунку. Соединения получали путем серийного разведения по 8 точкам в 50 % водном ДМСО и финального этапа разведения в среде для обеспечения конечной концентрации ДМСО 0,5 % в

анализе. В планшеты добавляли 5 мкл разведенных соединений с последующей инкубацией в течение 24 часов при 37 °С.

В день анализа 75 мкл реагента Quanti-Blue™ на лунку добавляли во все лунки планшета и планшет инкубировали еще 30 минут при 37 °С. ОП при 620 нм измеряли на считывателе EnVision (PerkinElmer).

Значения EC<sub>50</sub> и коэффициенты Хилла были получены на основе аппроксимации 8-точечной четырехпараметрической нелинейной кривой с помощью программного обеспечения Megalab (Boehringer Ingelheim) с использованием ОП при 620 нм.

Данные значений EC<sub>50</sub> можно найти в таблицах 2а-2е.

Данные значений EC<sub>50</sub> для HAQ-варианта STING можно найти в таблице 2а. Представленные ниже данные были получены или из родительских клеточных линий THP1-Blue™ ISG (которые эндогенно экспрессируют HAQ), или из генетически сконструированных клеточных линий THP1-Blue™ ISG, в которых первый STING был нокаутирован и HAQ-специфическая изоформа STING была повторно введена, как описано выше.

Таблица 2а:

Пример	#1	#2	#3	#4	#5	#6
EC <sub>50</sub> [мкМ]	0.7	0.6	3.0	1.1	1.4	3.1

Пример	#7	#8	#9	#10	#11	#12
EC <sub>50</sub> [мкМ]	0.8	1.2	1.0	2.1	3.2	1.9

Пример	#14	#15	#17	#18	#19	#20
EC <sub>50</sub> [мкМ]	6.9	1.0	6.8	0.7	6.5	2.2

Пример	#21	#22	#24	#25	#26	#27
EC <sub>50</sub> [мкМ]	4.7	0.7	2.7	0.2	0.9	5.2

Пример	#28	#29	#30	#31	#45	#51
EC <sub>50</sub> [мкМ]	0.08	0.8	6.1	5.4	1.9	0.3

Пример	#52	#53	#54	#55	#56	#57
EC <sub>50</sub> [мкМ]	1.9	1.7	2.1	2.3	3.0	0.7

Пример	#58	#59	#60	#61	#62	#63
EC <sub>50</sub> [мкМ]	6.8	0.2	6.6	3.0	3.1	4.9

Пример	#64	#65	#66	#67	#68	#69
EC <sub>50</sub> [мкМ]	0.7	0.2	1.6	2.2	1.6	1.4

Пример	#70	#71	#72	#73	#74	#75
EC <sub>50</sub> [мкМ]	16.1	0.6	1.8	4.4	4.3	0.1

5            Данные значений EC<sub>50</sub> для варианта H232R STING можно найти в таблице 2b:

Пример	#1	#2	#5	#7	#9	#10
EC <sub>50</sub> [мкМ]	0.2	0.09	0.5	0.2	0.1	0.4

Пример	#12	#15	#17	#18	#22	#24
EC <sub>50</sub> [мкМ]	0.4	0.2	2.1	0.2	0.1	2.0

Пример	#26	#29	#51	#53	#54	#55
EC <sub>50</sub> [мкМ]	0.2	0.2	0.05	0.7	0.3	0.8

Пример	#56	#57	#59	#61	#64	#65
EC <sub>50</sub> [мкМ]	0.4	0.2	0.1	2.9	0.2	0.1

10

Пример	#66	#67	#68	#69	#72	#75
EC <sub>50</sub> [мкМ]	0.3	0.7	0.7	0.3	0.6	0.03

Данные значений EC<sub>50</sub> для варианта R232H STING можно найти в таблице 2с:



Пример	#1	#2	#5	#7	#9	#10
ЕС <sub>50</sub> [мкМ]	0.2	0.05	1.0	0.2	0.2	0.5

Пример	#12	#15	#17	#18	#22	#24
ЕС <sub>50</sub> [мкМ]	0.6	0.2	2.0	0.2	0.2	2.3

Пример	#26	#29	#51	#53	#55	#56
ЕС <sub>50</sub> [мкМ]	0.2	0.6	0.05	0.7	0.7	0.8

Пример	#57	#59	#61	#64	#65	#66
ЕС <sub>50</sub> [мкМ]	0.2	0.1	2.9	0.6	0.1	0.2

Пример	#67	#68	#69	#72	#75
ЕС <sub>50</sub> [мкМ]	0.8	0.7	0.3	0.3	0.05

5

Данные значений ЕС<sub>50</sub> для варианта STING R293Q можно найти в таблице 2d:

Пример	#1	#2	#5	#7	#9	#10
ЕС <sub>50</sub> [мкМ]	0.4	0.4	1.2	0.7	0.6	2.1

Пример	#12	#15	#17	#18	#22	#24
ЕС <sub>50</sub> [мкМ]	2.1	0.7	6.1	0.7	0.7	2.2

Пример	#26	#29	#51	#53	#55	#56
ЕС <sub>50</sub> [мкМ]	0.6	0.6	0.3	1.6	1.7	2.2

10

Пример	#57	#59	#61	#64	#65	#66
ЕС <sub>50</sub> [мкМ]	0.6	0.2	2.2	0.5	0.1	0.7

Пример	#67	#68	#69	#72	#75
ЕС <sub>50</sub>	2.1	0.8	0.7	0.7	0.1

[мкМ]					
-------	--	--	--	--	--

Данные значений EC<sub>50</sub> для варианта STING AQ можно найти в таблице 2е:

Пример	#1	#2	#7	#9	#10	#12
EC <sub>50</sub> [мкМ]	0.2	0.2	0.6	0.7	2.2	1.5

Пример	#15	#17	#18	#22	#26	#29
EC <sub>50</sub> [мкМ]	0.7	5.7	0.6	0.7	0.7	0.7

Пример	#51	#53	#54	#55	#56	#57
EC <sub>50</sub> [мкМ]	0.2	1.9	5.3	1.2	2.1	0.3

5

Пример	#59	#61	#65	#66	#67	#68
EC <sub>50</sub> [мкМ]	0.1	3.0	0.1	0.8	2.3	0.8

Пример	#69	#72	#75
EC <sub>50</sub> [мкМ]	0.7	0.8	0.1

### Измерения клеточной проницаемости

Клетки Сасо-2 были получены из Института Лейбница DSMZ Немецкой коллекции микроорганизмов и клеточных культур (Брауншвейг, Германия) и культивированы в DMEM (модифицированная по Дульбекко среда Игла), содержащая (в конечных концентрациях) 10% FCS (фетальная телячья сыворотка), 1 % NEAA (заменимые аминокислоты), 2 мМ глутамин, 100 ед/мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина. Клетки Сасо-2 высевали или на 24-луночные вставки Transwell (Corning, #3379) для анализа двунаправленной проницаемости при плотности 160 000 клеток/см<sup>2</sup> и культивировали в течение 3 недель со сменой среды через каждый второй день.

Для анализа двунаправленной проницаемости исходные растворы 10 мМ ДМСО разводили в транспортном буфере (конечные концентрации: 128,13 мМ NaCl, 5,36 мМ KCl, 1 мМ MgSO<sub>4</sub>, 1,8 мМ CaCl<sub>2</sub>, 4,17 мМ NaHCO<sub>3</sub>, 1,19 мМ Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 0,41 мМ NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 15 мМ 2-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-

20

ил]этансульфоновая кислота (HEPES), 20 мМ глюкозы, рН 7,4), содержащая 0,25 % бычьего сывороточного альбумина до конечной концентрации 10 мкМ исследуемых соединений и добавленная в апикальный или базальный отсек. Клетки инкубировали с соединениями в течение 2 часов. Пробы из

5   противоположного отсека были взяты в разные моменты времени.

Концентрации соединений в отсеках определяли количественно с использованием высокопроизводительной системы ВЭЖХ/МС/МС на базе RapidFire (высокоэффективная жидкостная хроматография/масс-спектрометрия; BioCius), которая была настроена на полностью автоматизированную и гибкую

10   платформу, называемую RIAS. В этой модифицированной установке образец аспирировался вакуумным насосом в петлю для проб объемом 10 мкл в течение 250 мс и промывался в картридж С4 (объем слоя 3,8 мкл; BioCius) с водной подвижной фазой (99,9 % воды, 0,09 % муравьиной кислоты, и 0,01 % TFA; скорость потока 1,5 мл/мин). Перед биоанализом в образцы добавляли раствор

15   внутреннего стандарта и разбавляли ацетонитрилом (ACN) для осаждения белка. Измерения проводили в режиме мониторинга множественных реакций (MRM). Количественную оценку проводили с использованием внешней калибровки. На этапе твердофазной экстракции аналит удерживали в течение 3000 мс, в то время как мешающая матрица (например, компоненты буфера) были удалены. С

20   помощью простого ступенчатого градиента аналит обратно элюировали из картриджа в течение 3000 мс органической подвижной фазой (99,9 % ацетонитрил/метанол [1:1, об:об], 0,09 % муравьиной кислоты и 0,01 % ТФУ) и промывают в масс-спектрометр со скоростью потока 1,25 мл/мин. После этого картридж повторно уравнивали водной подвижной фазой в течение 500 мс

25   (скорость потока 1,5 мл/мин). Программное обеспечение RapidFire и специальное программное обеспечение управления были получены от BioCius. QuickQuan 2.3, Xcalibur 2.0.7, и XDK 2.1.0.25 использовали для работы масс-спектрометра TSQ Vantage (ThermoFisher, Сан-Хосе, Калифорния), интегрированного в систему RapidFire. Программное обеспечение для обработки

30   масс-спектральных данных QuickCalc 7.1.9 было приобретено у ThermoFisher. Основное программное обеспечение для RIAS было разработано собственными силами с использованием LabVIEW (версия 8.6.1; National Instruments, Остин, Техас). Анализ данных проводили в AssayExplorer 3.2 (Symyx, Саннивейл,

Калифорния), а корреляционные графики визуализировались в Spotfire версии 2.2.0 (TIVCO, Пало-Альто, Калифорния).

Коэффициенты кажущейся проницаемости в апикально-базальном направлении ( $P_{app,AB}$ ) и в базально-апикальном направлении ( $P_{app,BA}$ ) и коэффициенты эффлюкса рассчитывали следующим образом:

$$P_{app,AB} = Q_{AB} / (C_0 \cdot s \cdot t)$$

$$P_{app,BA} = Q_{BA} / (C_0 \cdot s \cdot t)$$

$$\text{Коэффициент эффлюкса} = P_{app,BA} / P_{app,AB}$$

где  $Q$  представляет собой количество соединения, восстановленного в приемном отделении после времени инкубации  $t$ ,  $C_0$  - начальная концентрация соединения, подаваемого в донорское отделение, и  $s$  - площадь поверхности вставок Transwell. В качестве контроля качества в каждый аналитический планшет включается один эталонный субстрат P-гр (апафант) и одно низкопроницаемое соединение (внутренний стандарт VI,  $P_{app} \sim 3 \cdot 10^{-7}$  см/с, без эффлюкса). Кроме того, перед анализом проницаемости для каждого планшета измеряют значения трансэпителиального электрического сопротивления (TEER) и определяют общее восстановление в донорском и принимающем отсеках для каждого соединения. Результаты можно увидеть в таблицах 3а и 3б.

Таблица 3а: Измерения клеточной проницаемости –  $P_{app,AB}$ :

Пример	#2	#6	#7	#9	#10	#11
Сасо A→B [ $10^{-6}$ см/с]	20	39	28	23	26	27

Пример	#12	#14	#15	#17	#18	#21
Сасо A→B [ $10^{-6}$ см/с]	11	39	26	26	36	23

Пример	#22	#27	#30	#53	#54	#55
Сасо A→B [ $10^{-6}$ см/с]	10	32	14	50	38	21

Пример	#56	#57	#59	#62	#63	#60
Сасо A→B [ $10^{-6}$ см/с]	21	15	11	11	19	19

см/с]						
-------	--	--	--	--	--	--

Пример	#61	#67	#68	#69	#70	#75
Сосо А→В [ $10^{-6}$ см/с]	10	16	16	14	18	9

Измерения клеточной проницаемости – Коэффициент эффлюкса:

Пример	#1	#2	#3	#6	#7	#9
Коэффициент эффлюкса	0.4	0.6	0.6	0.4	0.6	0.3

Пример	#11	#12	#14	#15	#17	#18
Коэффициент эффлюкса	0.3	0.4	0.3	0.5	0.3	0.3

5

Пример	#20	#21	#22	#27	#30	#31
Коэффициент эффлюкса	0.8	0.3	1.6	0.5	0.9	0.6

Пример	#52	#53	#54	#55	#56	#57
Коэффициент эффлюкса	0.4	0.2	0.8	1.0	0.6	1.2

Пример	#59	#60	#61	#62	#63	#67
Коэффициент эффлюкса	2.5	0.9	1.1	1.2	0.6	1.2

Пример	#68	#69	#70	#73	#75
Коэффициент эффлюкса	1.0	1	1.2	0.5	4.8

### Оценка растворимости

Растворимость в воде определяли по 10 мМ исходным растворам соединений в ДМСО, разбавленным до конечной концентрации 250 мкМ водным буфером Макилвейна при рН 6,8 или с использованием ацетонитрила/воды (1:1) в качестве стандарта. Образцы встряхивали в течение 24 часов при комнатной температуре в 96-луночных планшетах (Whatman Uniplate® 96 лунок, 750 мкл, полипропилен, с круглым дном). Затем планшет центрифугировали при 3,000 об/мин. в течение 2 мин. 250 мкл каждого образца переносили на фильтр-планшет Millipore MultiScreenHTS с поликарбонатной мембраной, размер пор 0,45 мкм. Фильтраты собирали центрифугированием при 3000 об/мин. в течение 2 мин. Концентрации растворенных веществ определяли методом СВЭЖХ/УФ (ультраэффективная жидкостная хроматография/ультрафиолетовая хроматография) на системе Waters ACQUITY СВЭЖХ® SQD, оснащенной колонкой Waters ACQUITY СВЭЖХ® ВЕН 2,1x50 мм С18, размер частиц 1,7 мкм, с использованием короткого градиент с водой/0,1 % муравьиной кислоты в качестве растворителя А и ацетонитрилом/0,1 % муравьиной кислоты в качестве растворителя В (от 5 до 95 % В при общем времени цикла 1,7 мин). Сигналы соединений измеряли с помощью УФ-детектора с фотодиодной матрицей, работающего при длине волны 254 нм. Растворимость определяли с помощью калибровки по одной точке путем сравнения площадей пиков относительно эталонного стандарта с использованием программного обеспечения Waters Empower. Результаты можно найти в таблице 4.

Таблица 4: Растворимость в HTS при рН 6,8

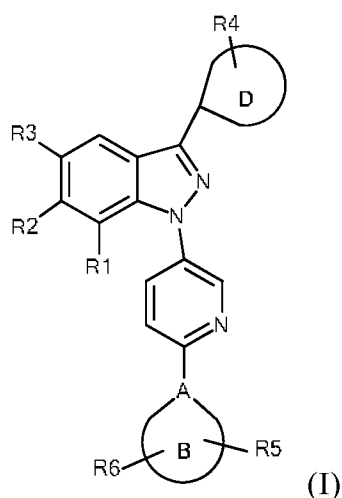
Пример	#19	#26	#28	#29	#30
Растворимость [мкг/мл]	51	60	87	63	42

Пример	#57	#58	#59	#62	#63
Растворимость [мкг/мл]	80	84	66	49	75

Пример	#67	#69	#70	#71
Растворимость [мкг/мл]	82	70	74	67

ПЕРВОНАЧАЛЬНАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



- 5 в которой
- A** представляет собой N или C,
- B** представляет собой группу, выбранную из группы, включающей в себя
- 5-7-членный моноциклический гетероцикл, содержащий 1 или 2 атома N,
- 6-членный бициклический гетероцикл, содержащий 1 атом N,
- 10 7-11-членный бициклический гетероцикл, содержащий 2 атома N,
- 7-членный бициклический гетероцикл, содержащий 1 атом N и 1 атом O,
- 6-членный моноциклический гетероцикл, содержащий 1 атом N и 1
- гетероатом, выбранный из группы, состоящей из O и S,
- 9-членный бициклический гетероцикл, содержащий 3 гетероатома, 2 из
- 15 которых представляют собой N, а другой является O,
- 9-членный бициклический гетероцикл, содержащий 1 атом N и 1 атом S,
- 10-членный бициклический гетероцикл, содержащий 3 атома N, 2 из
- которых замещены посредством C<sub>1-6</sub>-алкил,
- фенил,
- 20 9-членный бициклический гетероарил, содержащий 3 атома N,
- C<sub>1-4</sub>-алкилен-пиримидин, и
- C<sub>1-4</sub>-алкилен-O-C<sub>1-3</sub>-алкил;
- D** представляет собой группу, выбранную из группы, включающей в себя
- 9-членный бициклический гетероарил, содержащий 2 атома N,
- 25 10-членный бициклический гетероарил, содержащий 1 атом N, и



бензодиоксол;

$R^1$  выбирают из группы, включающей в себя -H, -C<sub>1-6</sub>-алкил, -CF<sub>3</sub>, -C<sub>2-6</sub>-алкинил, -O-C<sub>1-6</sub>-алкил и галоген;

$R^2$  выбирают из группы, включающей в себя -H, -C<sub>1-6</sub>-алкил, -C<sub>1-6</sub>-алкилен-ОН, -C(O)ОН, -C(O)O-C<sub>1-6</sub>-алкил и -пиразолил-C<sub>1-6</sub>-алкил;

$R^3$  представляет собой -H или -C<sub>1-6</sub>-алкил;

$R^4$  выбирают из группы, включающей в себя -H, -C<sub>1-3</sub>-алкил, -NH<sub>2</sub>, -NHC<sub>1-3</sub>-алкил и N(C<sub>1-3</sub>-алкил)<sub>2</sub>;

$R^5$  отсутствует или выбирают из группы, включающей в себя -H, -C<sub>1-6</sub>-алкил, -S(O<sub>2</sub>)-C<sub>1-6</sub>-алкил, -NH-S(O<sub>2</sub>)-C<sub>1-6</sub>-алкил, =O, -C(O)-C<sub>1-6</sub>-алкил, -C(O)H, -C(O)ОН, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)O-C<sub>1-6</sub>-алкил, -NR<sup>5.1</sup>R<sup>5.2</sup>, -C<sub>1-6</sub>-алкилен-C(O)ОН, -S(O<sub>2</sub>)-NH<sub>2</sub>, -пирролидин-2-он-1-ил, -тетразолил и 5-членный гетероарил с 1 или 2 гетероатомами, выбранными из группы, состоящей из N и O, замещенных посредством R<sup>5.3</sup>;

$R^{5.1}$  выбирают из группы, включающей в себя -H, -C<sub>1-6</sub>-алкил, -C(O)-C<sub>1-6</sub>-алкил и -C<sub>1-6</sub>-алкилен-O-C<sub>1-6</sub>-алкил;

$R^{5.2}$  выбирают из группы, включающей в себя -H, -C<sub>1-6</sub>-алкил, -C(O)-C<sub>1-6</sub>-алкил, -C<sub>1-6</sub>-алкилен-O-C<sub>1-6</sub>-алкил и -C<sub>1-6</sub>-алкилен-R<sup>5.3</sup>;

$R^{5.3}$  выбирают из группы, включающей в себя -H, -C<sub>1-6</sub>-алкил и 6-членный гетероарил с 1 или 2 гетероатомами, выбранными из группы, состоящей из N и O;

$R^6$  отсутствует или выбирают из группы, включающей в себя -H, -C<sub>1-6</sub>-алкил, =O и -C(O)ОН;

или его соль.

25

2. Соединение по п. 1, где

$R^1$  выбирают из группы, включающей в себя -C<sub>1-6</sub>-алкил, -CF<sub>3</sub>, -O-C<sub>1-6</sub>-алкил и галоген;

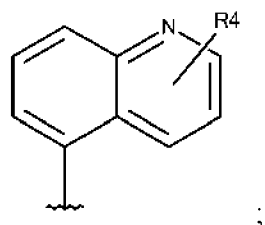
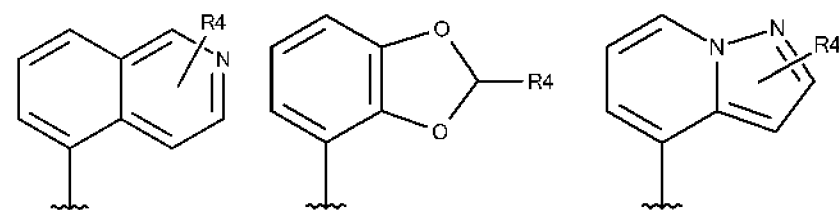
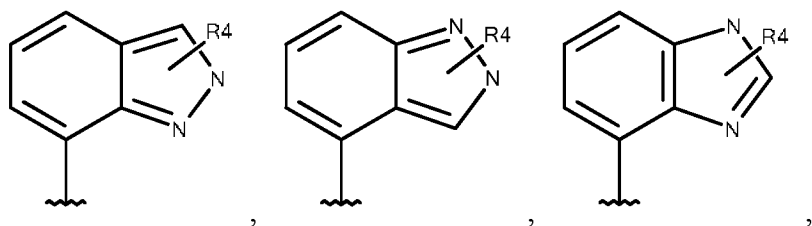
$R^4$  представляет собой -H или -C<sub>1-3</sub>-алкил;

30

или его соль.

3. Соединение по одному из пп. 1 - 2, где

**D** выбирают из группы, включающей в себя



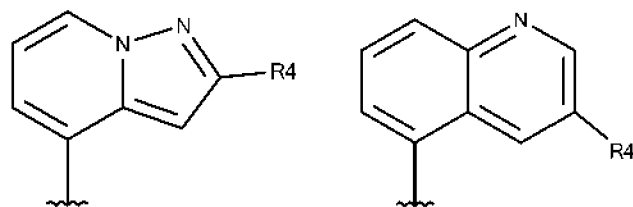
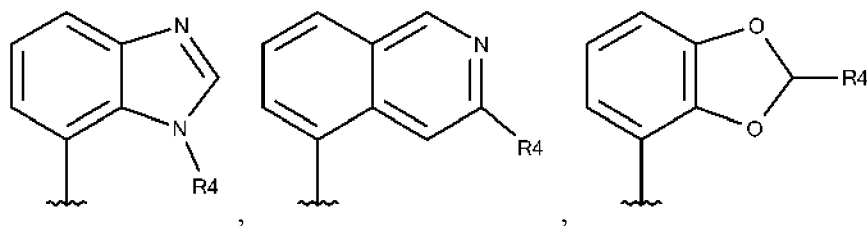
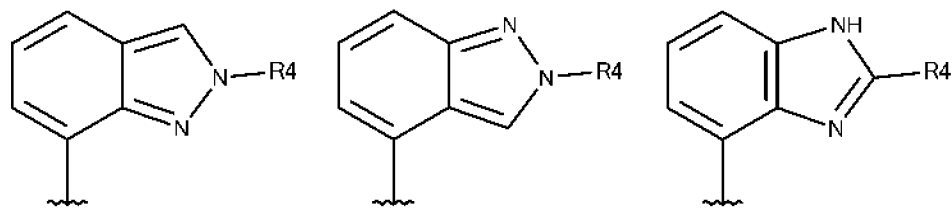
**R<sup>1</sup>** выбирают из группы, включающей в себя -C<sub>1-6</sub>-алкил, -CF<sub>3</sub>, -O-C<sub>1-6</sub>-алкил, -Br и -Cl;

10 **R<sup>2</sup>** представляет собой -H;

**R<sup>3</sup>** представляет собой -H;

или его соль.

4. Соединение по одному из пп. 1 - 3, где **D** выбирают из группы, включающей в себя



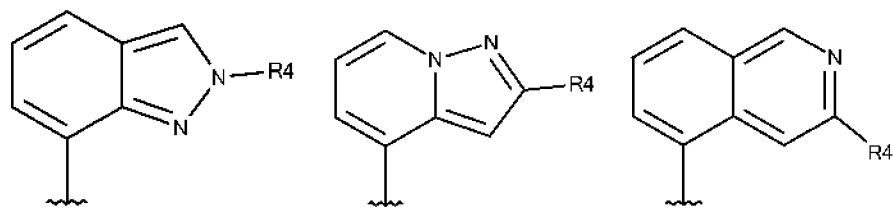
5

**и**

;

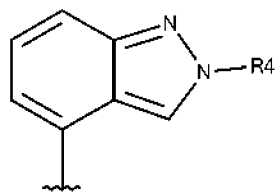
или его соль.

5. Соединение по одному из пп. 1 - 4, где **D** выбирают из группы, включающей в себя



10

**и**



или его соль.

6. Соединение по одному из пп. 1 - 5, где

15

**R<sup>5</sup>** выбирают из группы, включающей в себя -H, -C<sub>1-6</sub>-алкил, -S(O<sub>2</sub>)-C<sub>1-6</sub>-алкил, =O, -C(O)H, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)OH, -C(O)O-C<sub>1-6</sub>-алкил, -NR<sup>5.1</sup>R<sup>5.2</sup> и 5-

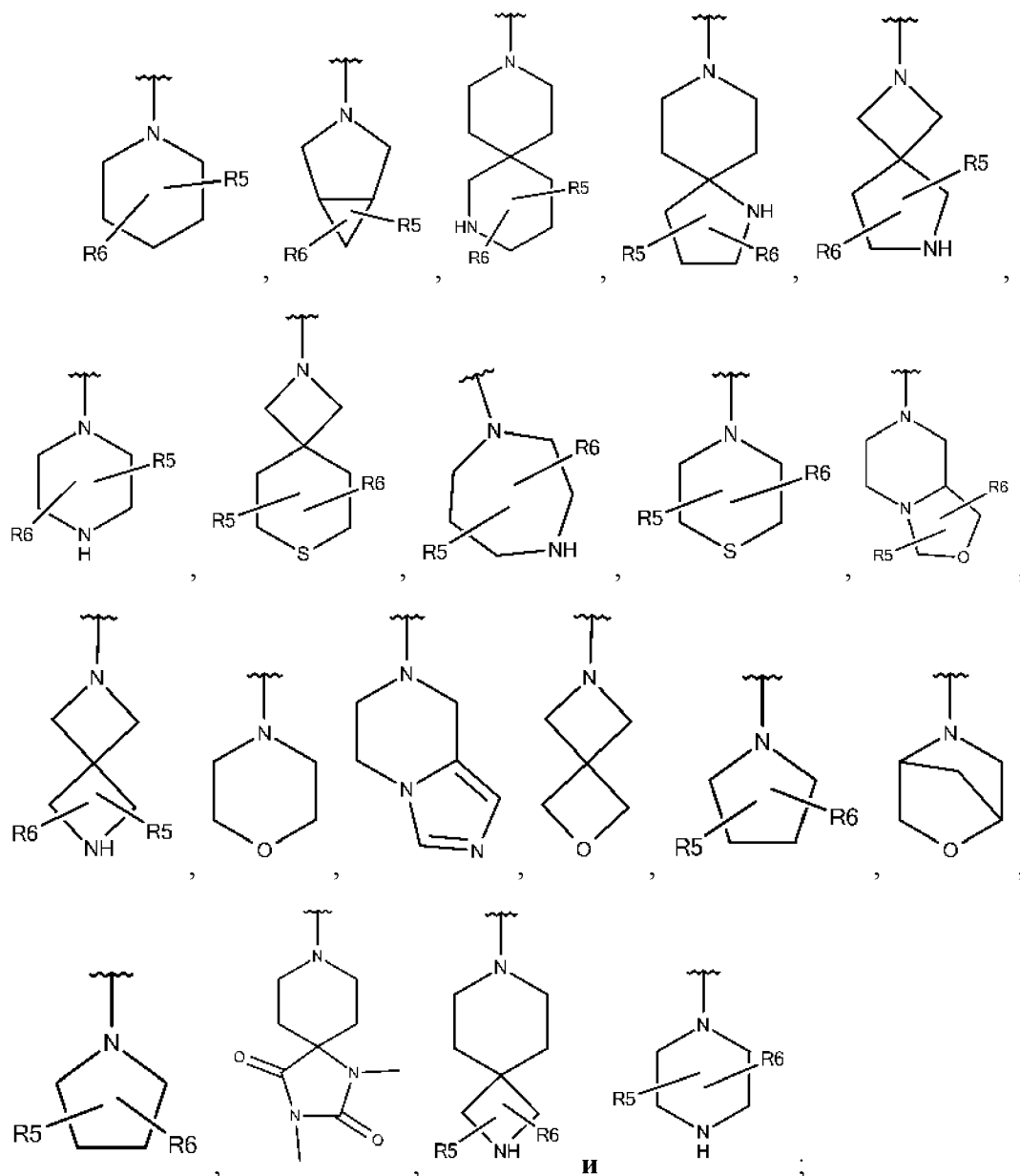
членный гетероарил с 1 или 2 гетероатомами, выбранными из группы, включающей в себя N и O, замещенный посредством  $R^{5.3}$ ;

$R^{5.1}$  выбирают из группы, включающей в себя -H, -C<sub>1-6</sub>-алкил, -C(O)-C<sub>1-6</sub>-алкил и -C<sub>1-6</sub>-алкилен-O-C<sub>1-6</sub>-алкил:

5  $R^{5.2}$  выбирают из группы, включающей в себя -H, -C<sub>1-6</sub>-алкил, -C(O)-C<sub>1-6</sub>-алкил, -C<sub>1-6</sub>-алкилен-O-C<sub>1-6</sub>-алкил и -C<sub>1-6</sub>-алкил- $R^{5.3}$ ;

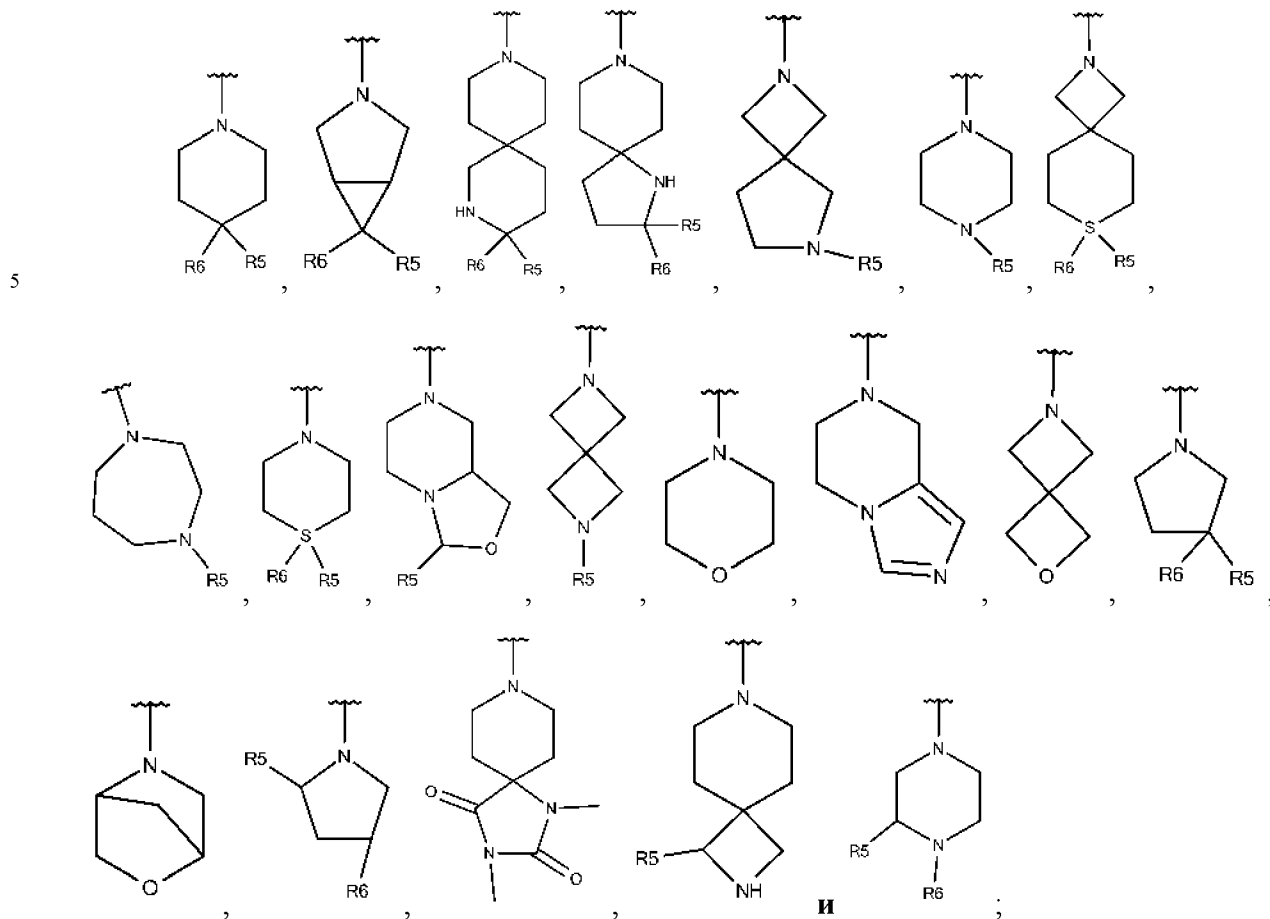
$R^{5.3}$  представляет собой -H или -C<sub>1-6</sub>-алкил; или его соль.

10 7. Соединение по одному из пп. 1 - 6, где **B** выбирают из группы, включающей в себя



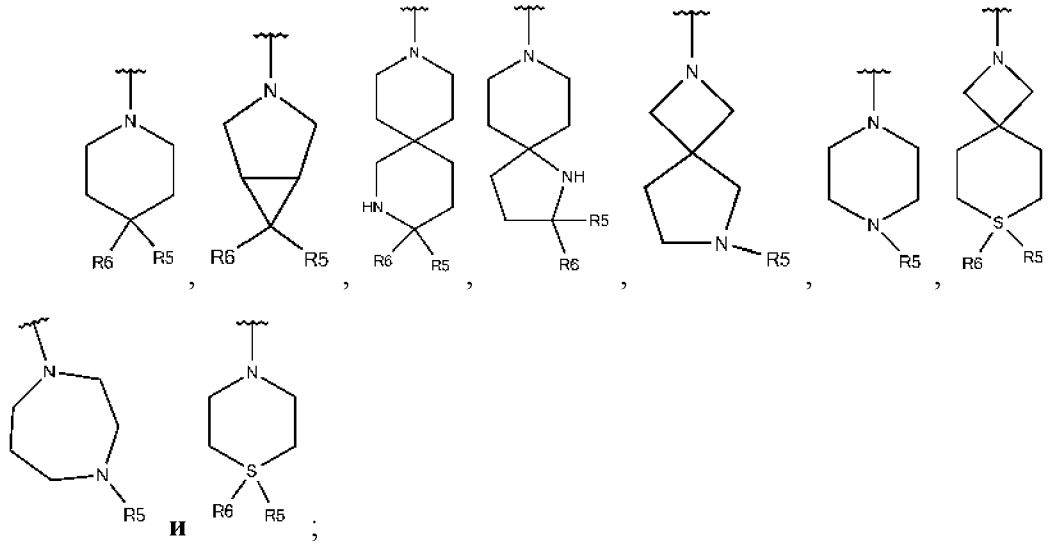
или его соль.

8. Соединение по одному из пп. 1-7, где **В** выбирают из группы, включающей в себя



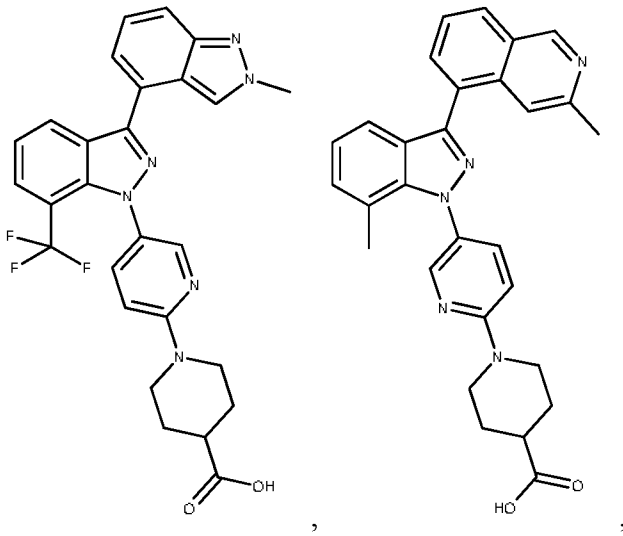
или его соль.

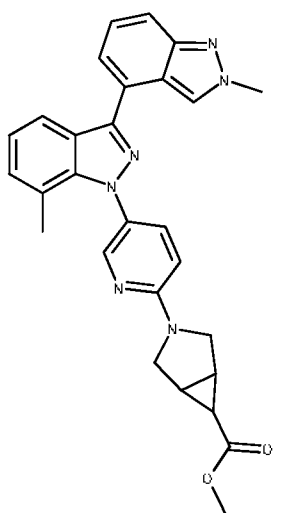
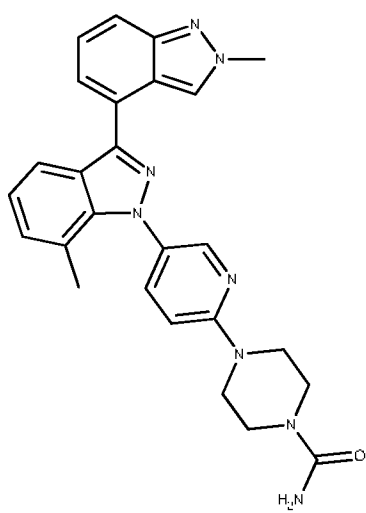
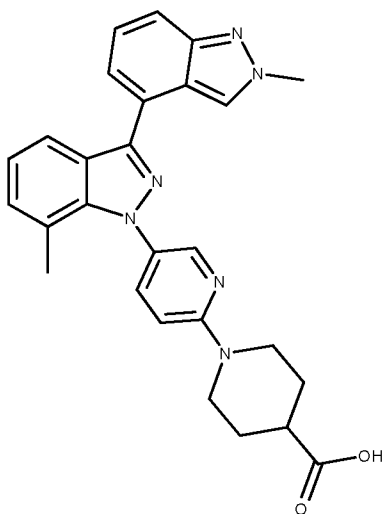
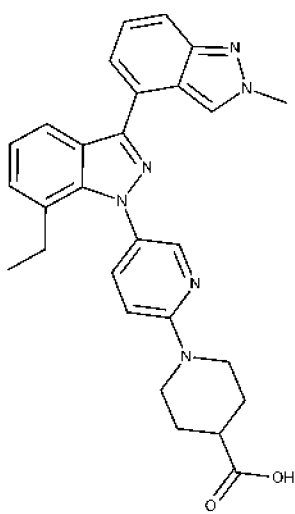
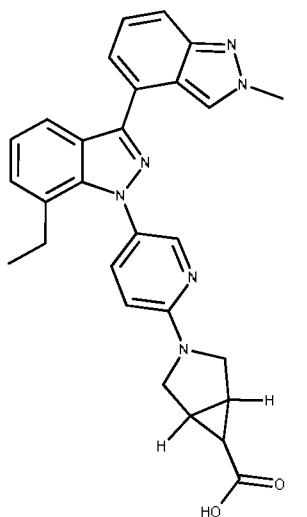
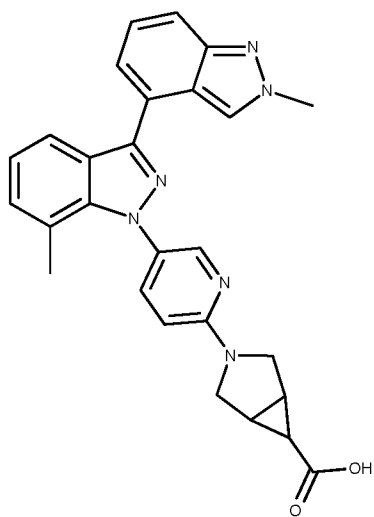
9. Соединение по одному из пп. 1-8, где **В** выбирают из группы, включающей в себя

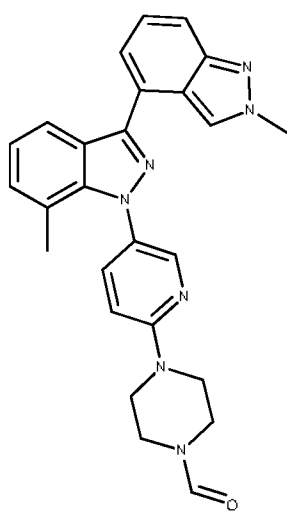
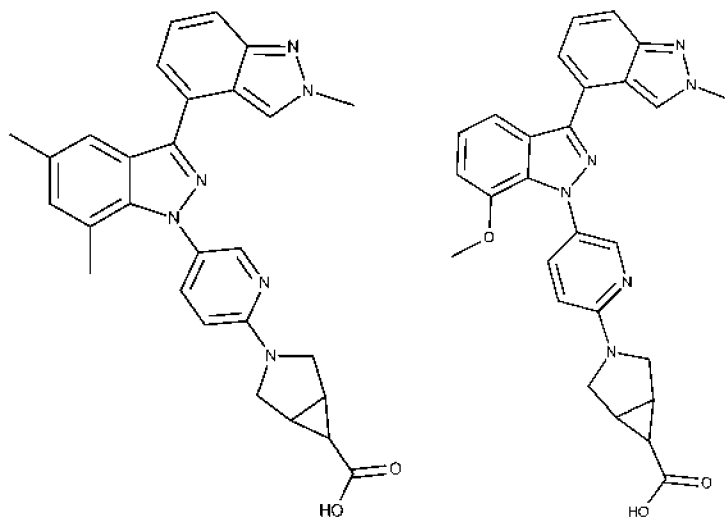


5 или его соль.

10. Соединение по одному из пп. 1-9, выбранное из группы, включающей в себя







и

;

или его фармацевтически приемлемая соль.

- 5            11. Соединение по одному из пп. 1-10 в его в бессолевой форме.
12. Соединение по одному из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в качестве лекарственного средства.
- 10           13. Соединение по одному из пп. 1 - 11 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении заболевания, выбранного из группы, включающей в себя воспаление, аллергические и аутоиммунные заболевания, инфекционные заболевания и рак или для применения в качестве адъювантов вакцин.



14. Соединение по одному из пп. 1 - 11 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении рака, где соединение вводят после лучевой терапии.

5 15. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение по одному из пп. 1 - 11 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

10 16. Комбинация лекарственных средств, которая содержит, помимо одного или нескольких соединений по одному или нескольким пп. 1 - 11, или их фармацевтически приемлемой соли в качестве дополнительных активных веществ, вещество, выбранное из группы, состоящей из цитостатических веществ, цитотоксических веществ, ингибиторов пролиферации клеток, антиангиогенных веществ, стероидов, вирусов, иммуногенных индукторов  
15 гибели клеток, противораковых средств, иммуномодулирующих средств, антител и нанотел.