

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202491082 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.06.20

(22) Дата подачи заявки  
2022.10.27

(51) Int. Cl. C07D 401/06 (2006.01)  
C07D 401/14 (2006.01)  
C07D 413/14 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)  
A61K 31/4439 (2006.01)  
A61K 31/444 (2006.01)

(54) МОДУЛЯТОРЫ РЕЦЕПТОРОВ CCR6

(31) PCT/EP2021/080016

(32) 2021.10.28

(33) EP

(86) PCT/EP2022/080045

(87) WO 2023/073082 2023.05.04

(71) Заявитель:  
ИДОРСИЯ ФАРМАСЬЮТИКЛЗ ЛТД  
(CN)

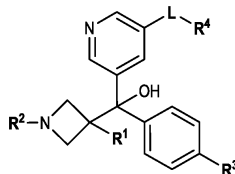
(72) Изобретатель:

Аллеман Оливер, Хублер Фрэнсис,  
Майер Эммануэль (CN)

(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 соединениям формулы (I), их синтезу и применению в качестве модуляторов рецептора CCR6 для предотвращения или лечения, например, воспалительных/аутоиммунных заболеваний/нарушений и злокачественного новообразования.



A1

202491082

202491082

A1

## МОДУЛЯТОРЫ РЕЦЕПТОРА CCR6

5 Настоящее изобретение относится к новым соединениям Формулы (I) или их фармацевтически приемлемым солям и их применению в качестве модуляторов рецептора CCR6 для лечения или предотвращения различных заболеваний, состояний или расстройств, облегчаемых с помощью модулирования указанного рецептора. Более того, настоящее изобретение 10 касается связанных аспектов, таких как фармацевтические композиции, содержащие одно или несколько соединений Формулы (I), и способы получения указанных соединений.

Хемокиновые рецепторы включают в себя семейство рецепторов, связанных с G-белком (GPCR), которые распознаются и связываются с 15 пептидными хемокиновыми лигандами. Преобладающие функции хемокиновых рецепторов и их лигандов заключаются в том, чтобы индуцировать перенос лейкоцитов в лимфоидные органы и ткани и обратно в устойчивом состоянии, а также в контексте инфекции или воспаления. Кроме того, сигнальные события хемокинов могут индуцировать активацию молекул интегрина на поверхности 20 иммунных клеток, обеспечивая прочную адгезию к активированному эндотелию, облегчая миграцию из крови в воспаленные ткани (Montresor A, *Frontiers in Imm.*, 2012; Meissner A, *Blood*, 2003). Хемокиновый рецептор 6 (CCR6, другие названия BN-1, C-C CKR-6, CD196, CKRL3, CMKBR6, DCR2, DRY6, GPR29, GPRCY4, STRL22) представляет собой GPCR, в основном экспрессируемый на 25 эффекторных CD4+ Т-хелперных клетках, но также присутствует на В клетках, CD8+ цитотоксических Т-клетках, регуляторных Т-клетках (Treg), незрелых дендритных клетках (DC) и врожденных лимфоидных клетках 3 типа (ILC3) (Cua DJ, *Nat Rev Immunol.* 2010 июль; 10(7):479-89. ИЦО: 10.1038/nri2800). CCR6 связывается с хемокином CCL20 (хемокиновый (мотив C-C) лиганд 20) (Greaves DR, *J Exp Med.* 15 сентября 1997; 186(6):837-44. ИЦО: 10.1084/jem.186.6.837.). CCL20 также называют макрофагальным воспалительным белком 3а (MIP-3a), печеночным хемокином, регулируемым активацией (LARC), или Exodus-1 30 (Schutysen E, *Cytokine Growth Factor Rev.* 2003 окт.; 14(5):409-26. ИЦО: 10.1016/s1359-6101(03)00049-2). Взаимодействия CCR6/CCL20 определяют

гуморальный ответ в слизистой оболочке кишечника и необходимы для гомеостаза лимфоцитов в слизистой оболочке тонкой кишки (Cook DN, Immunity. Май 2000; 12(5):495-503. ИЦО: 10.1016/s1074-7613(00)80201-0). В стабильных условиях CCR6 и CCL20 регулируют выработку IgA в кишечнике, где CCL20, экспрессируемый в пейеровых бляшках, направляет CCR6+IgA+ В-клетки к слизистой оболочке, а секреторный IgA может высвободиться в просвет кишечника (Lin YL, Front Immunol. 2017; 8:805. ИЦО: 10.3389/fimmu.2017.00805; Reboldi A, Science. Май 2016 13; 352(6287):aaf4822. ИЦО: 10.1126/science.aaf4822). При воспалительных состояниях экспрессия CCL20 сильно активируется провоспалительными цитокинами, включая IL-17A, TNF $\alpha$  и IL-1 $\beta$ , как в эндотелиальных, так и в эпителиальных клетках (Harper EG, J Invest Dermatol. сент. 2009; 129(9):2175-83. ИЦО: 10.1038/jid.2009.65; PLoS One. 2015; 10(11):e0141710. ИЦО: 10.1371/journal.pone.0141710) и тканевых фибробластах (Hattori T, Mediators Inflamm. 2015; 2015:436067. ИЦО: 10.1155/2015/436067). Экспрессия интерлейкина (IL)-17A ограничивается клетками, экспрессирующими транскрипционный фактор ROR $\gamma$ t (Cell. 2006 сент. 22; 126(6):1121-33. ИЦО: 10.1016/j.cell.2006.07.035). Было показано, что экспрессия интерлейкина IL-17A разделяется с экспрессией CCR6 на Т-клетках человека (Singh SP, J Immunol. 1 янв. 2008; 180(1):214-21. ИЦО: 10.4049/jimmunol.180.1.214; Nat Immunol. 2007 июнь; 8(6):639-46. ИЦО: 10.1038/ni1467). CCR6 также был описан как целевой ген ROR $\gamma$ t (PLoS One. 2017; 12(8):e0181868. ИЦО: 10.1371/journal.pone.0181868; Skepner J, J Immunol. 2014 март 15; 192(6):2564-75. ИЦО: 10.4049/jimmunol.1302190), что проясняет совместную экспрессию IL-17A и CCR6 в типах клеток ROR $\gamma$ t+.

Определенные раскрытия предшествующего уровня техники можно рассматривать как относящиеся к модуляции CCR6. Например, Tawaraishia и соавт. (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, том 28, изд. 18, 2018, сс. 3067-3072, ISSN 0960-894X, <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2018.07.042>) описывают ряд производных бензолсульфонил-аминоциклогексана в качестве селективных ингибиторов CCR6. В CN103588697 раскрыты производные сульфонида в качестве антагонистов CCR6 и их применение для лечения CCR6-опосредованных заболеваний, таких как аутоиммунные заболевания, воспаление, псориаз, рассеянный склероз или злокачественное новообразование. В WO 2014/075580 описано применение ауринтрикарбоновой кислоты для нацеливания

на хемокиновые рецепторы. В WO 2015/084842 раскрыты некоторые сульфонамиды, которые можно использовать для лечения заболеваний, связанных с CCR6. В заявках WO2017/087607, WO2010/131145, WO2013/061004, WO2013/061005, WO2019/036374 и WO2020/058869 предлагают определенные циклобутендионы для применения для лечения заболеваний, связанных с хемокинами/CCR6. В WO2019/136370 описан способ лечения определенного типа псориаза. В WO 2019/147862 предложены производные азетидина, которые можно использовать в качестве модуляторов хемокинов. WO2021219849 относится к некоторым модуляторам рецептора CCR6.

10 Кроме того, в заявке WO1999/43664 описаны некоторые пирролидиноны с противовоспалительными и обезболивающими свойствами. В WO2019/105915 представлены некоторые гетероциклические соединения, которые можно использовать в качестве ингибиторов MAGL. WO2015/057626, US 2015/0105366, WO2014/062658, WO2015/057205 и Tanis VM и соавт. (Bioorg Med Chem Lett. 15 2019 июнь 15; 29(12):1463-1470. ИЦО: 10.1016/j.bmcl.2019.04.021) относятся к модуляторам рецептора ROR $\gamma$ t, которые можно использовать для лечения ревматоидного артрита или псориаза. WO 03/022808 предлагает некоторые производные азетидина для использования в качестве пестицидов. В WO2008/103426 и WO2007/022351 раскрыты некоторые соединения четвертичного аммония, применимые в качестве антагонистов мускариновых рецепторов. WO2006/136830 описывает некоторые гетероарилалкиламины в качестве ингибиторов протеинкиназы. WO91/13359 предлагает гетероциклические холинергические усилители. В US3458635 описаны определенные пирролидины, которые можно использовать для лечения 20 депрессии. В GB 1304650 описаны спазмолитические пирролидины. US3479370, US3489769, US3499002, US 3542807 и US3651085 относятся к некоторым пирролидинам с анальгетической/транквилизирующей активностью.

30 Данные модуляторы CCR6 могут быть полезны, по отдельности или в комбинации, для лечения или предотвращения следующих заболеваний или расстройств: Ревматоидный артрит (РА) вызывает хроническое воспаление суставов, а хемокины регулируют инфильтрацию воспаленной синовиальной оболочки воспалительными клетками. РА характеризуется повышенным высвобождением CCL20 и последующим привлечением Т-клеток CCR6+ к воспаленным суставам. CCL20 высоко экспрессируется в синовиальной

жидкости при РА (Hirota, J Exp Med. 2007 ноябрь 26; 204(12):2803-12. ИЦО: 10.1084/jem.20071397; Matsui T, Clin Exp Immunol. 2001 июль; 125(1):155-61. ИЦО: 10.1046/j.1365-2249.2001.01542.x). У пациентов с РА CCR6+ Th-клетки были обнаружены в воспаленной синовиальной оболочке, а повышенная доля CCR6+ Th-клеток в периферической крови была обнаружена у пациентов с ранним РА (van Hamburg JP, Arthritis Rheum. янв. 2011; 63(1):73-83. ИЦО: 10.1002/art.30093; Leipe J Arthritis Rheum. окт. 2010; 62(10):2876-85. ИЦО: 10.1002/art.27622; Nistala K, Arthritis Rheum. март 2008; 58(3):875-87. ИЦО: 10.1002/art.23291). Известно, что продукция CCL20 повышается в эксплантатах синовиальной оболочки или фибробластоподобных синовиоцитах пациентов с РА после стимуляции TNF-а, IL-1b и IL-17 (Matsui T, Clin Exp Immunol. 2001 июль; 125(1):155-61. ИЦО: 10.1046/j.1365-2249.2001.01542.x; J Immunol. 2001 ноябрь 15; 167(10):6015-20. ИЦО: 10.4049/jimmunol.167.10.6015; Chevrel G, Ann Rheum Dis. авг. 2002; 61(8):730-3. ИЦО: 10.1136/ard.61.8.730). Было сообщено о В-клетках CCR6+ в синовиальной оболочке РА, которые вносят вклад в патогенез за счет презентации антигена, продукции аутоантител и/или продукции воспалительных цитокинов. Помимо этого, ритуксимаб является эффективным средством для лечения РА (Cohen SB, Arthritis Rheum. сент. 2006; 54(9):2793-806. ИЦО: 10.1002/art.22025), подтверждая роль В-клеток CCR6+ в патогенезе РА. К тому же, у мышей с дефицитом CCR6 нарушен IgG1-зависимый ответ В-клеток памяти (J Immunol. 15 янв. 2015; 194(2):505-13. ИЦО: 10.4049/jimmunol.1401553). Доклинические модели на грызунах показали, что у мышей с дефицитом CCR6 развивалось менее тяжелое воспаление суставов в модели артрита, индуцированного коллагеном (CIA). У мышей с дефицитом CCR6 наблюдали снижение продукции коллаген-специфических антител по сравнению с мышами дикого типа, а также уменьшалось артритное воспаление (J Cell Mol Med. ноябрь 2018; 22(11):5278-5285. ИЦО: 10.1111/jcmm.13783). Кроме того, истощение клеток CCR6+ снижает тяжесть артрита SKG (Hirota K, J Exp Med. 2007 ноябрь 26; 204(12):2803-12. ИЦО: 10.1084/jem.20071397).

CCR6+ Th17 повышены в периферической крови у пациентов с анкилозирующим спондилитом (Shen H, Arthritis Rheum. 2009 июнь; 60(6):1647-56. ИЦО: 10.1002/art.24568). Циркулирующие интерлейкин-17-секретирующие интерлейкин-23-рецептор-положительные  $\gamma/\delta$  Т-клетки также были обнаружены у пациентов с активным анкилозирующим спондилитом (Kenna TJ, Arthritis

Rheum. май 2012; 64(5):1420-9. ИЦО: 10.1002/art.33507). Было показано, что секукинумаб, ингибитор IL-17A, эффективен при анкилозирующем спондилите (АС) (Baeten D, N Engl J Med. 2015 дек. 24; 373(26):2534-48. ИЦО: 10.1056/NEJMoa1505066). Экспрессия CD32B на В-клетках памяти при АС была  
 5 увеличена и была связана с активностью заболевания. Кроме того, синовиальный компартмент пациентов с АС был сильно обогащен цитотоксическими Т-клетками CCR6<sup>+</sup> и В-клетками памяти CD32B<sup>+</sup> (Sucur A, Clin Exp Rheumatol. 20 ноября 2019; PMID: 31820725).

Псориаз представляет собой распространенное аутоиммунное заболевание  
 10 кожи. Роль Th17-ассоциированных цитокинов была валидирована клинически, а также подтверждена их роль в псориазическом воспалении (Paul C, J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015 июнь; 29(6):1082-90. ИЦО: 10.1111/jdv.12751). Было показано, что блокирующее IL-17R антитело (бродалумаб, AMG 827) уменьшает клинические проявления псориаза, а также снижает экспрессию CCL20 в  
 15 биоптатах кожи пациентов с псориазом (Papp KA, N Engl J Med. 2012 март 29; 366(13):1181-9. ИЦО: 10.1056/NEJMoa1109017). Кроме того, было показано, что нейтрализующее антитело к IL-23 (гуселькумаб) эффективно уменьшает псориазическое воспаление (Reich K, Lancet. 2019 сент. 7; 394(10201):831-839. ИЦО: 10.1016/S0140-6736(19)31773-8). У мышей с дефицитом CCR6 не  
 20 развивались псориазоподобные поражения кожи после внутрикожных инъекций IL-23 (Hedrick MN, J Clin Invest. 2009 авг.; 119(8):2317-29. ИЦО: 10.1172/jci37378). Также было показано, что низкомолекулярные антагонисты CCR6 эффективны на моделях псориаза мышей с инъекцией алдары и IL-36a (Campbell JJ, J Immunol. 2019 март 15; 202(6):1687-1692. ИЦО: 10.4049/jimmunol.1801519; Campbell JJ, J Immunol. 2017 ноябрь 1; 199(9):3129-3136. ИЦО: 10.4049/jimmunol.1700826). Кроме того, было показано, что мыши с дефицитом CCR6 защищены от отека уха, вызванного имиквимодом (Yu S, J Invest Dermatol. 2019 февр.; 139(2): 485–488. ИЦО: 10.1016/j.jid.2018.07.036).

Нейтрализующие антитела против CCR6 также продемонстрировали  
 30 эффективность при отеке ушей, вызванном алдарой, у мышей (Robert R, JCI Insight. 2017 август 3; 2(15): e94821. Опубликовано в Интернете 3 августа 2017. ИЦО: 10.1172/jci.insight.94821). Было показано, что сконструированный димер CCL20 с дисульфидной связью, который связывает CCR6, но ингибирует миграцию Т-клеток, уменьшает отек кожи в IL-23-зависимой мышинной модели

псориаза (Getschman AE, Proc Natl Acad Sci U S A. 2017 ноябрь 21;114(47):12460-12465. ИЦО: 10.1073/pnas.1704958114). В совокупности эти данные показывают, что положительная обратная связь, состоящая из эпидермальной и дермальной продукции CCL20, мощного рекрутирования Т-клеток CCR6+ или в воспаленную псориатическую кожу, их активация с помощью IL-23 и их экспрессия IL-17A и IL-22, стимулирует патогенный ответ Th17 при псориатических поражениях кожи. Таким образом, ингибирование CCR6 было признано потенциальным терапевтическим путем лечения псориаза (Hedrick MN, Expert Opin Ther Targets. 2010 сент.;14(9):911-22. ИЦО: 10.1517/14728222.2010.504716; Mabuchi T, J Dermatol Sci. 2012 янв.;65(1):4-11. ИЦО: 10.1016/j.jdermsci.2011.11.007). Было показано, что экспрессия CCR6 повышается в синовиальных оболочках пациентов с псориатическим артритом (ПсА) (Dolcino M, PLoS One. 2015 июнь 18;10(6):e0128262. ИЦО: 10.1371/journal.pone.0128262). IL-17A- и GM-CSF-экспрессирующие CD4+ Т-клетки, выделенные из синовиальной жидкости пациентов с ПсА, также экспрессировали CCR6 (Al-Mossawi и соавт., Nat Commun. 2017 ноябрь 15;8(1):1510. ИЦО: 10.1038/s41467-017-01771-2). Было показано, что CCL20 сильно активируется в синовиальной жидкости, полученной от пациентов с ПсА (Melis L, Ann Rheum Dis. 2010 Mar;69(3):618-23. ИЦО: 10.1136/ard.2009.107649).

20 Было показано, что дополнительные воспалительные кожные заболевания, включая розацеа, имеют сильно повышенные уровни CCL20 в воспаленной коже (Buhl T, JID, 2015).

CCR6 и CCL20 сильно повышены при активной болезни Крона (БК) и язвенном колите (ЯК) (Skovdahl и соавт., PLoS One. 2015 ноябрь 4;10(11):e0141710. ИЦО: 10.1371/journal.pone.0141710). Предполагают, что повышенная продукция CCL20 энтероцитами играет важную роль в привлечении лимфоцитов к эпителию ободочной кишки при заболевании раздраженного кишечника (IBD) (Kwon JH, Gut. 2002 дек.; 51(6):818-26. ИЦО: 10.1136/gut.51.6.818). Экспрессия CCL20 и CCR6 также коррелирует с гистологической тяжестью резекции прямой кишки у пациентов с ЯК. Экспрессия CCL20 при хроническом ЯК выше, чем при остром ЯК после патологического исследования (Uchida K, Gastroenterol Res Pract. 2015; 2015:856532. ИЦО: 10.1155/2015/856532). Экспрессия CCL20 была значительно повышена в РВМС пациентов с ЯК по сравнению с нормальными здоровыми

контролями. В группах с ЯК, получавших сульфасалазин и ЗЦ, наблюдалось снижение экспрессии CCL20 в РВМС, что сопровождалось улучшением течения заболевания. TNF $\alpha$  или IL-1 $\beta$ -индуцированная секреция CCL20 сильно снижалась при обработке сульфасалазином и/или ЗЦ линий эпителиальных клеток кишечника человека (Lee HJ, *Inflamm Bowel Dis.* 2005 дек.; 11(12):1070-9. ИЦО: 10.1097/01.mib.0000187576.26043.ac). Дефицит CCR6 привел к уменьшению кишечной патологии у мышей, получавших декстрансульфат натрия (DSS), чтобы вызвать воспаление ободочной кишки (Varona R, *Eur J Immunol.* 2003 окт.; 33(10):2937-46. ИЦО: 10.1002/eji.200324347).

10 Было показано, что клетки Th17, экспрессирующие CCR6, являются важными эффекторами, опосредующими болезнь сухого глаза (БСГ), воспалительное состояние на поверхности глаза, потенциально приводящее к перфорации роговицы. Опосредованная антителами нейтрализация CCL20 в модели мышей БСГ снижала рекрутирование Th17 на поверхность глаза, что приводило к улучшению клинических показателей (Dohlman TH, *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013 июнь 12; 54(6):4081-91. ИЦО: 10.1167/iovs.12-11216). Поэтому ингибирование оси CCR6/CCL20 было предложено в качестве терапевтического механизма для лечения БСГ.

20 Экспрессия CCR6 была описана на Т-клетках, выделенных из спинномозговой жидкости пациентов с рассеянным склерозом (РС) (van Langelaar J, *Brain.* 2018 май 1; 141(5):1334-1349. ИЦО: 10.1093/brain/awy069). Экспрессия CCR6 также была показана на Т-клетках, инфильтрирующих воспаленную ЦНС при экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите (ЭАЭ) (Mony JT, *Front Cell Neurosci.* 2014; 8:187. ИЦО: 10.3389/fncel.2014.00187). Кроме того, было показано, что полиморфизмы гена CCL20 связаны с когортами пациентов с РС (El Sharkav и соавт., *Gene.* 15 февраля 2019; 685:164-169. ИЦО: 10.1016/j.gene.2018.11.006). Доклинические данные показали, что CCR6 важен для развития ЭАЭ (Reboldi A, *Nat Immunol.* май 2009; 10(5):514-23. ИЦО: 10.1038/ni.1716). Это открытие было подтверждено в более позднем исследовании, показывающем, что мыши с дефицитом CCR6 были устойчивы к индукции заболевания со сниженной пиковой степенью тяжести. В том же исследовании вакцинация посредством hCCL20 вызвала ответ против мышинового CCL20 у мышей-хозяев, которого было достаточно для снижения клинических показателей (Abraham M, *Clin Immunol.* 2017 окт;



183:316-324. ИЦО: 10.1016/j.clim.2017.09.018). Однако существуют противоречивые данные о роли CCR6 в развитии ЭАЭ (J Neuroimmunol. 2009 авг. 18; 213(1-2):91-9. ИЦО: 10.1016/j.jneuroim.2009.05.011). Тяжесть и гистопатология ЭАЭ значительно уменьшались после инъекции против CCL20 при первых клинических проявлениях (Kohler RE, J Immunol. 15 июня 2003; 170(12):6298-306. ИЦО: 10.4049/jimmunol.170.12.6298). Было показано, что нейтрализующие антитела против CCR6 снижают тяжесть ЭАЭ у мышей (Robert R, JCI Insight. 3 августа 2017; 2(15): e94821. Опубликовано в Интернете 3 августа 2017. ИЦО: 10.1172/jci.insight.94821). IL-6 и IL-17 увеличивают экспрессию CCL20 из мышиных астроцитов (Meares GP, Glia. 2012 май; 60(5):771-81. ИЦО: 10.1002/glia.22307).

Предполагают, что CCR6 и CCL20 влияют на кинетику образования зародышевых центров (ЗЦ) и ответы В-клеток, а CCR6 считается маркером-предшественником В-клеток памяти как в зародышевых центрах мыши, так и человека (Suan D, Immunity. 19 дек. 2017; 47(6):1142-1153.e4. ИЦО: 10.1016/j.immuni.2017.11.022). Экспрессия CCR6 на необученных, пре-ЗЦ, ЗЦ/плазматических клетках и В-клетках памяти в периферических В-клетках пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) была увеличена (Lee AYS, Clin Rheumatol. июнь 2017; 36(6):1453-1456. ИЦО: 10.1007/s10067-017-3652-3). Клетки CD4+CCR6+ могут также способствовать тяжести заболевания у пациентов с СКВ, и было показано, что их количество увеличивается у пациентов с СКВ с антителами против ДНК+, что коррелирует с тяжестью заболевания и скоростью оседания эритроцитов (Zhong W, PeerJ. 2018; 6:e4294. ИЦО: 10.7717/peerj.4294).

Была продемонстрирована повышенная экспрессия CCR6 в слюнных железах пациентов с первичным синдромом Шегрена (ПСШ) [Scand J Immunol. Март 2020;91(3):e12852. ИЦО: 10.1111/sji.12852]. Также наблюдалась тенденция к увеличению экспрессии мРНК CCL20. Было продемонстрировано значительное снижение количества Th-клеток CCR6+ (как CCR9-, так и CCR9+) в кровотоке пациентов с ПСШ по сравнению со здоровым контролем (HC) [Scand J Immunol. 2020 Mar;91(3):e12852. ИЦО: 10.1111/sji.12852].

В модели аутоиммунного гепатита (АИГ) у животных введение антитела к TNF- $\alpha$  подавляло экспрессию CCL20 в печени. У мышей, получавших антитела к CCL20, наблюдали снижение АИГ. Кроме того, стимуляция TNF $\alpha$  усиливала

экспрессию CCL20 в гепатоцитах. Эти данные свидетельствуют о том, что TNF $\alpha$  играет важную роль в индукции АИГ посредством усиления экспрессии CCL20 в печени, которая рекрутирует Т-клетки CCR6+, вызывающие патологию (Clin Immunol. 2013 янв.; 146(1):15-25. ИЦО: 10.1016/j.clim.2012.10.008).

5            Данные модуляторы CCR6 могут быть полезны по отдельности или в комбинации для лечения или предотвращения аутоиммунных заболеваний или расстройств, включая задний увеит, аллергический конъюнктивит, аллергические заболевания желудочно-кишечного тракта, диабет I типа и эндометриоз (Medicina (Kaunas). 16 ноября 2018; 54(5). ИЦО: 10.3390/medicina54050088). Модуляторы CCR6 также могут быть полезны, по 10 отдельности или в комбинации, для лечения заболеваний глазной поверхности, при которых были зарегистрированы повышенные уровни IL-17A, включая дисфункцию мейбомиевых желез; РТПХ; реакции "трансплантат против хозяина"; аутоиммунного кератита, нитевидного кератита, синдрома сухого глаза при ревматическом артрите; синдрома сухого глаза без системного заболевания; синдрома Стивенса-Джонсона. (J Korean Med Sci. 2011 Jul;26(7):938-44. ИЦО: 10.3346/jkms.2011.26.7.938).

Модуляторы CCR6 в соответствии с настоящим изобретением могут быть пригодны по отдельности или в комбинации для лечения или предотвращения 20 злокачественных новообразований. Модуляция оси CCR6/CCL20 с использованием siRNA, shRNA, животных с нокаутом CCR6, лечение лигандом CCL20 или антителами, как было показано, изменяет рост опухоли и метастатические процессы в экспериментальных моделях заболевания в качестве отдельных агентов или в сочетании с иммунотерапией (например, блокадой PD1 и/или PDL1) для предотвращения/профилактики или лечения злокачественного 25 новообразования.

Терапевтический потенциал модуляции этой оси для лечения злокачественных новообразований был описан на моделях опухолей у мышей с использованием опосредованного малыми интерферирующими РНК (siRNA) или 30 малыми шпилечными РНК (shRNA) подавления CCR6 или CCL20. В частности, на мышинной модели кожной Т-клеточной лимфомы (клетки Му-La), Abe и соавт. сообщили, что введение siRNA, нацеленной на CCR6, продлевало выживаемость животных по сравнению с контрольными животными (Oncotarget. 31 января 2017; 8(5):7572-7585. ИЦО: 10.18632/oncotarget.13810.). Используя другой

подход, Ito и коллеги продемонстрировали, что мыши, которым вводили клетки Т-лимфомы (My-La), несущие конструкцию siRNA, подавляющую CCR6, выживали значительно дольше, чем мыши, которым вводили контрольные клетки (Blood. 2014 март 6; 123(10):1499-511. ИЦО: 10.1182/blood-2013-09-527739.). Zhu и его коллеги продемонстрировали, что средний объем и вес опухолевых узлов у мышей, которым подкожно вводили набор клеточных линий колоректального рака, уменьшался, когда CCR6 подавляли в раковых клетках с помощью shRNA (PMID Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2018 февр.; 1864(2):387-397. ИЦО: 10.1016/j.bbadis.2017.10.033.). В моделях ксенотрансплантата глиобластомы с использованием клеточных линий глиобластомы, полученных от пациентов, мыши, которым вводили клетки, содержащие конструкцию shRNA, подавляющую экспрессию CCR6, выживали дольше, чем мыши, которым вводили контрольные клетки. Кроме того, гистология и иммуногистохимия показали, что опухоли, образованные клетками глиомы с shRNA, нацеленной на CCR6, были намного меньше, а образование опухолевых сосудов было значительно ниже по сравнению с контрольными опухолями. В совокупности эти данные еще раз подтверждают мнение о том, что передача сигналов CCR6 усиливает онкогенный потенциал злокачественных новообразований, включая лимфому, колоректальные опухоли и глиобластому (Oncogene. 2018 июнь; 37(23):3070-3087. ИЦО: 10.1038/s41388-018-0182-7.). В частности, в литературных источниках сообщали о причастности оси CCR6/CCL20 к онкогенезу с использованием животных с нокаутом CCR6. В мышинной модели колоректального рака (КРР) СМТ93 инфильтрация регуляторных Т-клеток была полностью предотвращена в опухолях мышей с дефицитом CCR6 по сравнению с животными дикого типа. Опубликованные данные также свидетельствуют о том, что хоминг и перенос инфильтрирующих опухоль Т-регуляторных клеток в массу опухоли зависят от хемокинового рецептора CCR6 *in vivo* (PLoS One. 2011 апрель 29; 6(4):e19495. ИЦО: 10.1371/journal.pone.0019495.). Согласно Nandi и его коллег, в мышинной модели спонтанного кишечного онкогенеза [мышь APCMIN/+, гетерозиготные по мутации в гене аденоматозного полипоза толстой кишки (APC)] у мышей с дефицитом CCR6 наблюдалась более низкая частота спонтанного кишечного онкогенеза (PLoS One. 2014; 9(5):e97566. ИЦО: 10.1371/journal.pone.0097566.).

Потенциальная роль оси CCR6/CCL20 в онкогенезе была также продемонстрирована введением рекомбинантного хемокина CCL20. В частности, на мышинной модели колоректального рака (клетки CMT93) Liu и его коллеги показали, что размер опухоли был значительно увеличен у мышей, получавших рекомбинантный мышинный CCL20, по сравнению с контрольной группой PBS, что указывает на критическую роль CCL20 в росте и развитии колоректального рака (PLoS One. 2011 апрель 29; 6(4):e19495. ИЦО: 10.1371/journal.pone.0019495.).

В частности, с использованием нейтрализующих антител CCL20 потенциальная роль оси CCR6/CCL20 в промотировании опухоли была продемонстрирована в литературных источниках с использованием мышинных моделей. Ikeda и его коллеги использовали мышиную модель специфической кожной Т-клеточной лимфомы (КТКЛ), в которой животные погибали от метастазов клеток КТКЛ в несколько органов. Однако введение нейтрализующего антитела CCL20 значительно продлеало выживание ксенотрансплантированных мышей (Oncotarget. 2016 март 22; 7(12):13563-74. ИЦО: 10.18632/oncotarget.6916.). Lee и его коллеги описали на мышинной модели метастатического рака молочной железы (клетки MDA-MB-231 вводили в левый сердечный желудочек голых мышей), что введение антитела против CCL20 предотвратило развитие костных метастазов, одного из основных мест метастазирования рака молочной железы при заболеваниях человека (Sci Rep. 2017 авг. 29; 7(1):9610. ИЦО: 10.1038/s41598-017-09040-4.). На гуманизированной мышинной модели карциномы носоглотки Mrizak и соавт. наблюдали значительное снижение рекрутирования Т-регуляторных клеток в опухоль, когда мышам вводили моноклинное антитело против CCL20, по сравнению с животными, получавшими ложное лечение. Кроме того, в мышинной модели гепатокарциномы (клетки Hepa1-6), блокада активности CCL20 у иммунокомпетентных мышей с использованием антитела против CCL20 снижала заболеваемость опухолью, ограничивала рост опухоли и образование отдаленных метастазов. Более того, авторы сообщили, что в этой мышинной модели ангиогенез опухоли значительно ингибировался при нейтрализации CCL20 (He и соавт., PMID 28560063 - Am J Cancer Res. 2017; 7(5):1151-1163.). При использовании той же мышинной модели введение нейтрализующего антитела против CCL20 заметно снижало инфильтрацию Т-регуляторных клеток

в опухоль, особенно CCR6-положительных Т-регуляторных клеток, и значительно уменьшало рост опухоли. Противоопухолевая эффективность дополнительно повышалась, когда мышью совместно лечили антителом против PDL-1. В совокупности эти наборы данных позволяют предположить, что блокада CCL20 может устранять резистентность к антителу к PD-L1 в мышинной модели гепатокарциномы за счет ингибирования Т-регуляторного рекрутирования в опухоль (Hepatology. июль 2019; 70(1):198-214. ИЦО: 10.1002/hep.30593.).

В частности, потенциальная роль оси CCR6/CCL20 в метастазировании опухоли была описана в литературных источниках. Dellacasagrande и коллеги сообщили, что в мышинной модели плазмоцитомы опухолевые клетки, которые диссеминировали в печень, сверхэкспрессировали функциональный CCR6 по сравнению с опухолевыми клетками первичной опухоли (от подкожной инъекции мышинной плазмоцитомы (MOPC315)). Те же авторы обнаружили, что CCR6 сверхэкспрессируется в небольших метастазах рака ободочной кишки, щитовидной железы и яичников по сравнению с нормальной печенью (Scand J Immunol. июнь 2003; 57(6):534-44. ИЦО: 10.1046/j.1365-3083.2003.01263.x.).

Кроме того, модуляторы CCR6 в соответствии с настоящим изобретением могут быть полезны по отдельности или в комбинации для лечения или предотвращения злокачественного новообразования, когда экспрессия CCR6 и/или CCL20 коррелирует с прогрессированием заболевания и резистентностью к стандартному лечению. В частности, корреляция экспрессии CCR6 с прогрессированием заболевания была описана в литературных источниках для многочисленных признаков злокачественного новообразования. Например, при почечно-клеточной карциноме экспрессия CCR6 связана с более низкой общей выживаемостью (Cancers (Basel). 30 дек. 2019; 12(1). ИЦО: 10.3390/cancers12010089.). При колоректальном раке опухолевая экспрессия CCR6 положительно коррелирует с метастазированием, а активация CCR6 предсказывает плохую выживаемость, более короткую безрецидивную выживаемость (PLoS One. 2014; 9(6):e101137. ИЦО: 10.1371/journal.pone.0101137.) и более низкую 5-летнюю общую выживаемость (Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2018 февр.; 1864(2):387-397. ИЦО: 10.1016/j.bbadis.2017.10.033.). При раке яичников высокая экспрессия мРНК CCR6 также была связана с худшим прогнозом (Cancer Lett. 2020 март 1; 472:59-69. ИЦО: 10.1016/j.canlet.2019.12.024.). Экспрессия CCR6 была связана

с агрессивностью рака прямой кишки, действительно, высокий уровень экспрессии белка CCR6 чаще встречался у пациентов, не ответивших на лучевую терапию, чем у ответивших на лечение (Cancer Res Treat. 2018 окт; 50(4):1203-1213. ИЦО: 10.4143/crt.2017.538.). Уровень экспрессии CCR6 при раке предстательной железы был связан с клиническими и патологическими особенностями более прогрессирующего и агрессивного заболевания (J Cancer Res Clin Oncol. 2008 ноябрь; 134(11):1181-9. ИЦО: 10.1007/s00432-008-0403-5.). При немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) высокая экспрессия CCR6 была связана с более короткой безрецидивной выживаемостью и приводила к независимому от стадии заболевания 5-кратному увеличению риска рецидива заболевания (PLoS One. 2011; 6(9):e24856. ИЦО: 10.1371/journal.pone.0024856.). У пациентов с гепатокарциномой с повышенной инфильтрацией CCR6-позитивных иммунных клеток в опухолевых тканях прогноз был более неблагоприятным (Am J Cancer Res. 2017; 7(5):1151-1163.).

Сообщалось, что по аналогии с CCR6 экспрессия его лиганда CCL20 коррелирует с более неблагоприятным исходом заболевания по нескольким показателям. В частности, при раке молочной железы повышенная экспрессия CCL20 значительно коррелировала с более низкой общей выживаемостью без метастазов, более низким процентом выживаемости без метастазов (Sci Rep. 2017 август 29; 7(1):9610. ИЦО: 10.1038/s41598-017-09040-4.), с более высокой гистологической степенью, более высоким индексом Ki67 и метастазами в подмышечные лимфатические узлы. Более того, экспрессия CCL20 опухоли молочной железы положительно коррелировала с экспрессией FOXP3, маркера Т-регуляторных клеток. Пациенты с метастазами в подмышечные лимфатические узлы и сопутствующим повышением экспрессии CCL20 и FOXP3-позитивных Т-регуляторных клеток имели наихудшую общую выживаемость. (Medicine (Baltimore). 2019 дек.; 98(50):e18403. ИЦО: 10.1097/MD.00000000000018403.). При НМРЛ более высокая экспрессия CCL20 была связана с более низкой общей выживаемостью (Biomed Pharmacother. 2015 февраль; 69:242-8. ИЦО: 10.1016/j.biopha.2014.12.008.) (Cancer Lett. 2015 июль 10; 363(1):60-70. ИЦО: 10.1016/j.canlet.2015.04.005.). По аналогии с НМРЛ, пациенты с гепатоцеллюлярной карциномой с высокой экспрессией CCL20 имели более низкую общую выживаемость и более низкую безрецидивную выживаемость. Те же авторы описали, что экспрессия CCL20

была в значительной степени связана с размером опухоли, количеством опухоли, сосудистой инвазией, дифференцировкой опухоли и рецидивом опухоли (J Gastrointest Surg. 2012 апрель; 16(4):828-36. ИЦО: 10.1007/s11605-011-1775-4.). Помимо только CCR6 или CCL20, в литературных источниках указывается корреляция коэкспрессии CCR6/CCL20 с прогрессирующим заболеванием. Действительно, сверхэкспрессия как CCL20, так и CCR6 была обнаружена в тканях глиомы высокой степени злокачественности по сравнению с тканями низкой степени злокачественности и увеличивалась с ростом степени злокачественности опухоли по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). В частности, пациенты с глиомой с коэкспрессией CCL20/CCR6 имели самую короткую общую выживаемость (Med Oncol. 2012 дек.; 29(5):3491-7. ИЦО: 10.1007/s12032-012-0314-9.).

Кроме того, экспрессия CCR6 и/или CCL20 коррелирует с повышением резистентности к химиотерапии и ассоциирована с метастазированием. Действительно, экспрессия CCL20 может повышать химиотерапевтическую устойчивость клеток рака молочной железы (PLoS Biol. 2018 июль; 16(7):e2005869. ИЦО: 10.1371/journal.pbio.2005869.). Rubie и его коллеги описывают, что в метастазах колоректального рака в печень (CRLM) и в образцах гепатоцеллюлярной карциномы человека (ГЦК) была обнаружена значительная активация CCL20/CCR6 (КТ-PCR). Более того, экспрессия CCL20 была значительно выше в колоректальных метастазах печени по сравнению с первичной ГЦК, что указывает на участие пары лиганд-рецептор CCL20/CCR6 в канцерогенезе и прогрессировании злокачественных новообразований печени (World J Gastroenterol. 7 ноября 2006; 12(41):6627-33. ИЦО: 10.3748/wjg.v12.i41.6627.).

Модуляторы CCR6 в соответствии с настоящим изобретением, по отдельности или в комбинации, могут быть пригодными для лечения или предотвращения заболеваний или расстройств, при которых CCR6 и/или CCL20 экспрессируются или сверхэкспрессируются в образцах пациентов или линиях раковых клеток. В частности, в литературных источниках описано, что хемокиновый рецептор CCR6 экспрессируется в нескольких типах злокачественного новообразования или линиях клеток злокачественного новообразования. Lu и его коллеги описывают, что экспрессия CCR6 была выше в тканях рака гортани по сравнению с их нормальным контролем. Авторы

сообщили, что CCR6 также экспрессируется в часто используемых раковых клетках гортани, таких как TU212, M4E, M2E и Hep-2 (Biomed Pharmacother. 2017 янв.; 85:486-492. ИЦО: 10.1016/j.biopha.2016.11.055.). На основании данных об экспрессии генов злокачественной меланомы среди биологических сетей было сообщено о гене CCR6, который был описан и охарактеризован как ценный фактор, участвующий в иммунных реакциях и прогрессии опухоли (PLoS One. 2018; 13(1):e0190447. ИЦО: 10.1371/journal.pone.0190447.) Секвенирование всего экзома в 21 лимфоме MALT слюнной железы и щитовидной железы показало, что экспрессируется CCR6 (Haematologica. 2018 авг.; 103(8):1329-1336. ИЦО: 10.3324/haematol.2018.191601.). В образцах Т-клеточного лейкоза/лимфомы взрослых людей (ATLL) были обнаружены транскрипты CCR6, а CCR6 дополнительно обнаружен на уровне белка с помощью проточного цитометрического анализа (Leuk Lymphoma. 2006 окт.; 47(10):2163-73. ИЦО: 10.1080/10428190600775599.). В образцах рака предстательной железы, полученных от пациентов, экспрессия гена CCR6 (мРНК) была значительно выше в опухолевой ткани по сравнению с соседней нормальной тканью (Cancer Res Treat. 2015 апрель; 47(2):306-12. ИЦО: 10.4143/crt.2014.015.). Экспрессия CCR6 была обнаружена в широко используемых линиях клеток злокачественного новообразования, действительно, согласно Mays и его сотрудникам, в клетках слюнной аденоидно-кистозной карциномы SACC-83, среди других рецепторов хемокинов CC, CCR6 экспрессировался с помощью анализа генов ОТ-ПЦР (Anticancer Res. 2016 авг.; 36(8):4013-8.). Согласно Möller и его коллегам, в клеточных линиях множественной миеломы (ММ), включая U266 1970, U-266 1984, U-1958, Karpas 707, LP-1,28 L-363, HL407E и HL407L.3, CCR6 также экспрессировался (Leukemia. январь 2003; 17(1):203-10. ИЦО: 10.1038/sj.leu.2402717.).

В литературных источниках было сообщено, что по аналогии с CCR6 лиганд CCL20 экспрессируется во многих образцах опухолей и линиях опухолевых клеток. Например, Zhang и его коллеги продемонстрировали, что в образцах пациентов с НМРЛ с помощью ОТ-ПЦР CCL20 показал более высокую экспрессию в образцах опухоли, чем в образцах прилегающей ткани, это также было подтверждено на уровне белка с помощью иммуногистохимии (Biomed Pharmacother. 2015 февр.; 69:242-8. ИЦО: 10.1016/j.biopha.2014.12.008.). Анализ

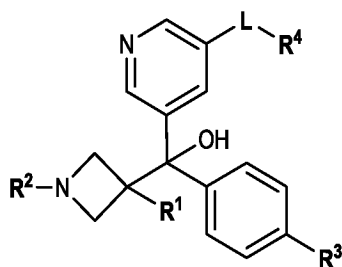


экспрессии генов в образцах холангиокарциномы и соответствующей нормальной ткани показал, что CCL20 является одним из генов, наиболее значительно сверхэкспрессированных в злокачественных тканях по сравнению со здоровыми тканями (EXCLI J. 2020; 19:154-166. ИЦО: 10.17179/excli2019-1893.). Об экспрессии CCL20 также сообщалось в образцах человека с множественной миеломой (ММ) (Cancer Res. 2008 август 15; 68(16):6840-50. ИЦО: 10.1158/0008-5472.CAN-08-0402.). Кроме того, согласно Rubies и соавт., уровень мРНК и белка CCL20 значительно повышался при карциноме поджелудочной железы (в 8 раз) по сравнению с соответствующей нормальной поджелудочной железой, в которой CCL20 был слабо экспрессирован (J Transl Med. 2010 май 10; 8:45. ИЦО: 10.1186/1479-5876-8-45.). CCL20 также экспрессируется при плоскоклеточной карциноме полости рта (окрашивание ИНС), и Lee и соавт. сообщили, что экспрессия обогащена регуляторными Т-клетками CCR6+ человека с превосходной супрессивной активностью (J Immunol. 2017 июль 15; 199(2):467-476. ИЦО: 10.4049/jimmunol.1601815.).

Помимо только CCR6 или CCL20, в литературных источниках сообщается о совместной экспрессии как CCR6, так и CCL20 для образцов больных злокачественным новообразованием и линий клеток злокачественного новообразования. Было описано, что оба гена экспрессируются в образцах взрослых пациентов с Т-клеточным лейкозом/лимфомой. (микрочип и окрашивание белка ИГХ) (Int J Oncol. 2014 сент.; 45(3):1200-8. ИЦО: 10.3892/ijo.2014.2524.) и в КТКЛ. В последнем CCL20 и CCR6 были обнаружены на уровне мРНК и белка (Clin Cancer Res. 2011 дек. 15; 17(24):7529-38. ИЦО: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1192.). Транскриптомный анализ (наноструна) образцов гепатоцеллюлярной карциномы выявил экспрессию CCR6 и CCL20. Кроме того, сообщалось о хемотаксическом градиенте между неопухолевыми и опухолевыми тканями, а также предполагался процесс рекрутирования Т-регуляторных клеток, ассоциированных с опухолью макрофагов и естественных клеток-киллеров с участием оси CCR6/CCL20 (Proc Natl Acad Sci USA. 2017 июль 18; 114(29):E5900-E5909. ИЦО: 10.1073/pnas.1706559114.). Точно так же Guo и его коллеги сообщили об усилении CCR6 и CCL20 в поражениях гепатокарциномы по сравнению со здоровой тканью, а также об экспрессии CCR6 и CCL20 в клеточных линиях гепатокарциномы (L02, Li-/, Huh-7, SNU-387, Hep3B) (Oncol Rep. 2019

сент.; 42(3):1075-1089. ИЦО: 10.3892/или.2019.7221.). При колоректальном раке человека как CCL20, так и CCR6 экспрессируются согласно Nandi и соавт. (окрашивание белков ИГХ). Было обнаружено, что и CCR6, и CCL20 высоко экспрессируются в образцах НМРЛ (белок и мРНК) (белок и мРНК) (Oncol Lett. 2017 дек.; 14(6):8183-8189. ИЦО: 10.3892/ол.2017.7253). Используя гибридизацию *in situ*, фрагменты мРНК CCL20 и CCR6 были сильно экспрессированы во всех проанализированных образцах рака поджелудочной железы. Напротив, в здоровой поджелудочной железе экспрессия CCL20 и CCR6 была низкой (Int J Cancer. 1999 май 17; 81(4):650-7. ИЦО: 10.1002/(sici)1097-0215(19990517)81:4<650::aid-ijc23>3.0.co;2-#.). Jin и его коллеги исследовали экспрессию CCR6 и CCL20 в глиобластоме, используя общедоступные наборы данных. Авторы использовали набор данных GEO GSE2223 для сравнения уровней мРНК CCL20 и CCR6 между нормальным мозгом и тканями глиобластомы. Опять же, уровни экспрессии CCR6 и CCL20 были значительно выше в тканях глиобластомы, чем в нормальных тканях головного мозга (Oncogene. 2018 июнь; 37(23):3070-3087. ИЦО: 10.1038/s41388-018-0182-7.). Кроме того, Wallace и его коллеги наблюдали, что в эксплантах и клеточных линиях аденокарциномы эндометрия экспрессия CCL20 и его рецептора CCR6 была выше по сравнению с незлокачественным эндометрием (мРНК, ОТ-ПЦР) (Mol Cell Endocrinol. 2011 январь 1; 331(1):129-35. ИЦО: 10.1016/j.mce.2010.08.018.). Ось CCL20/CCR6 может играть роль в развитии рака молочной железы, холангиокарциномы и рака щитовидной железы, поскольку сообщалось об экспрессии генов и/или белков CCR6/CCL20 в клетках рака молочной железы, полученных от пациентов (Mol Carcinog. 2016 июль; 55(7):1175-86. ИЦО:10.1002/мс.22360.), в клеточных линиях холангиокарциномы HuCCT1 и TFK-1 () (Win и соавт., PMID 32194362 ) (EXCLI J. 2020; 19:154-166. ИЦО: 10.17179/excli2019-1893.) и линии клеток рака щитовидной железы, таких как TPC-1, VCPAP, FTC-133 и SW1736 (Tumour Biol. 2016 апрель; 37(4):5569-75. ИЦО: 10.1007/s13277-015-4418-7.). Кроме того, модуляторы CCR6 в соответствии с настоящим изобретением могут быть пригодны, по отдельности или в комбинации, для лечения или предотвращения злокачественных новообразований, когда сообщалось об экспрессии и/или доказательствах активности оси CCR6/CCL20, или где регуляторные Т-клетки CCR6+ были идентифицированы внутри микроокружения опухоли.

1) Один аспект настоящего изобретения относится к соединениям Формулы (I)



Формула (I),

5 где

•  $R^1$  представляет собой  $C_{1-3}$ -алкил (в особенности, метил);

$R^2$  представляет собой  $C_{1-4}$ -алкил (в особенности, метил);

$R^3$  представляет собой 2,2,2-трифторэтил;

-L- представляет собой

10 ➤  $*-C\equiv C-C_{0-2}$ -алкилен- $**$ , необязательно монозамещенный посредством гидрокси (в особенности,  $-C\equiv C-$  или  $-C\equiv C-C(CH_3)(OH)-$ ), где звездочка (\*) обозначает точку присоединения к пиридиноподобному кольцу, а две звездочки (\*\*) обозначают точку присоединения к  $R^4$ ); или

➤ оксадиазолдиил (а именно, 1,2,4-оксадиазолдиил; в особенности,

15 или ), где одна звездочка (\*) обозначает точку присоединения к пиридиноподобному кольцу, а две звездочки (\*\*) обозначают точку присоединения к  $R^4$ ); и

$R^4$  представляет собой

➤  $C_{3-7}$ -циклоалкил (в особенности, циклогексил);

20 ➤ насыщенную 5-8-членную мостиковую или спиро бициклическую углеводородную кольцевую систему, где один кольцевой атом углерода (в особенности, в указанной спиро бициклической углеводородной кольцевой системе) необязательно заменен на атом азота (в особенности, такая мостиковая или спиро бициклическая углеводородная кольцевая система представляет собой

25 бицикло[2.2.2]октан-1-ил, бицикло[1.1.1]пентан-1-ил или 2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил); или

➤ 6-членный гетероарил, содержащий один или два (в особенности, два) кольцевых атома азота (а именно, пиримидинил; в особенности, пиримидин-4-ил);

где  $R^4$  независимо является незамещенным или монозамещенным посредством гидрокси, гидрокси- $C_{1-3}$ -алкила (в особенности, гидроксиметила), карбамоила,  $C_{1-3}$ -алкилкарбониламино (в особенности, ацетиламино или этилкарбониламино) или  $C_{1-3}$ -алкилкарбонила (в особенности, ацетила)

[в частности, группа  $-L-R^4$  представляет собой 5-(4-гидроксициклогексил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил, 5-(3-гидроксиметилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил, 3-(3-гидроксиметилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил, 2-(4-гидроксициклогексил)-этин-1-ил, 3-гидрокси-3-(пиримидин-4-ил)-бут-1-ин-1-ил, 5-(4-карбамоилциклогексил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил, 5-(4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил, 5-(3-ацетамидобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил, 5-(2-ацетил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил, 5-(4-ацетамидоциклогексил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил, 5-(4-(этилкарбониламино)-циклогексил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил или 5-(4-карбамоилбицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]; или

•  $R^1$  представляет собой  $C_{1-3}$ -алкил (в особенности, метил);

$R^2$  представляет собой  $C_{1-4}$ -алкил (в особенности, метил);

$R^3$  представляет собой изопропил; и

$-L-R^4$  представляет собой 2-(4-гидроксициклогексил)-этин-1-ил, 3-гидрокси-3-(пиримидин-4-ил)-бут-1-ин-1-ил, 5-(4-карбамоилциклогексил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил, 5-(4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил, 5-(3-ацетамидобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил, 5-(2-ацетил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил, 5-(4-ацетамидоциклогексил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил, 5-(4-(этилкарбониламино)-циклогексил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил или 5-(4-карбамоилбицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил; или

•  $R^1$  представляет собой  $C_{1-3}$ -алкил (в особенности, метил);

$R^2$  представляет собой  $C_{1-4}$ -алкил (в особенности, метил);

$R^3$  представляет собой 2,2,2-трифторэтил; и

$-L-R^4$  представляет собой 3-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил.

Приведенные в настоящей заявке определения предназначены для единообразного применения к соединениям Формулы (I), как определено в любом из вариантов осуществления 1) - 9), и, с необходимыми изменениями, во всем описании и формуле изобретения, если только иное явно изложенное определение не обеспечивает более широкое или более узкое определение. Хорошо известно, что определение или предпочтительное определение термина определяет и может заменить соответствующий термин независимо от (и в комбинации с) любого(-ым) определения(-ем) или предпочтительного(-ым) определения(-ем) любого или всех других, определенных в настоящей заявке. Если в соответствующем варианте осуществления или формуле изобретения явно не указано иное, группы, определенные в настоящей заявке, являются незамещенными.

Термин "амино", используемый отдельно или в комбинации, относится к группе  $-NH_2$ .

Термин "карбонил", используемый отдельно или в комбинации, относится к группе  $-C(=O)-$ .

Термин "алкил", используемый отдельно или в комбинации, относится к насыщенной углеводородной группе с прямой или разветвленной цепью, содержащей от одного до шести атомов углерода. Термин " $C_{x-y}$ -алкил" (каждый из  $x$  и  $y$  представляет собой целое число), относится к алкильной группе согласно вышеприведенному определению, содержащей от  $x$  до  $y$  атомов углерода. В случае, когда  $C_{x-y}$ -алкильную группу используют в комбинации с другим заместителем, термин означает, что указанный заместитель присоединен к остальной части молекулы через  $C_{x-y}$ -алкильную группу. Например,  $C_{1-4}$ -алкильная группа содержит от одного до четырех атомов углерода. Примерами  $C_{1-4}$ -алкильной группы являются метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил и изобутил. Предпочтительным примером  $C_{1-4}$ -алкила, используемого в качестве заместителя  $R^2$ , является метил. Предпочтительным примером  $C_{1-3}$ -алкила, используемого в качестве заместителя  $R^1$ , является метил.

Термин " $-C_{x-y}$ -алкилен-", используемый отдельно или в комбинации, относится к двухвалентно присоединенной алкильной группе согласно вышеприведенному определению, содержащей от  $x$  до  $y$  атомов углерода. В особенности, точки присоединения любой двухвалентно присоединенной алкильной группы соответствуют 1,1-диальной схеме. В случае, когда  $-C_{0-y}$ -

алкиленовую– группу используют в комбинации с другим заместителем, термин означает, что либо указанный заместитель непосредственно присоединен к остальной части молекулы (т.е.  $-C_0$ -алкильная– группа представляет собой прямую связь, присоединяющую указанный заместитель к остальной части молекулы), или он присоединен к остальной части молекулы через  $-C_{1-y}$ -алкиленовую– группу. Примером  $-C_{1-y}$ -алкиленовой– группы является  $-C_{1-2}$ -алкиленовая– группа, охватывающая метилен, этилен и этан-1,1-диил. Примерами  $-C\equiv C-C_{0-2}$ -алкиленовой– группы являются  $-C\equiv C-$ ,  $-C\equiv C-CH_2-$ ,  $-C\equiv C-CH_2-CH_2-$  и  $-C\equiv C-CH(CH_3)-$ ; в особенности,  $-C\equiv C-$  и  $-C\equiv C-CH(CH_3)-$ . Когда  $-C\equiv C-C_{0-2}$ -алкиленовую– группу называют монозамещенной посредством гидроксигруппы, подразумевается, что указанное замещение возможно только тогда, когда присутствует  $-C_{1-2}$ -алкилен–. Примерами таких монозамещенных  $-C\equiv C-C_{0-2}$ -алкиленовых– групп являются  $-C\equiv C-CH(OH)-$ ,  $-C\equiv C-CH(OH)-CH_2-$ ,  $-C\equiv C-CH_2-CH(OH)-$ ,  $-C\equiv C-CH(CH_2OH)-$  и  $-C\equiv C-C(CH_3)(OH)-$ ; в особенности,  $-C\equiv C-C(CH_3)(OH)-$ . Одна звездочка (\*) в термине " $*-C\equiv C-C_{0-2}$ -алкилен- $*$ " обозначает точку присоединения к пиридиноподобному кольцу, показанному в Формуле (I), а две звездочки (\*\*) обозначают точку присоединения к  $R^4$ .

Термин "аминокарбонил" или "карбамоил", используемый отдельно или в комбинации, относится к группе  $NH_2-C(=O)-$ .

Термин " $C_{1-3}$ -алкилкарбонил", используемый отдельно или в комбинации, относится к алкильной группе согласно вышеприведенному определению, в которой один атом водорода заменен на карбонильную группу.

Термин " $C_{1-3}$ -алкилкарбониламино", используемый отдельно или в комбинации, относится к аминогруппе, в которой один атом водорода заменен на  $C_{1-3}$ -алкилкарбонильную группу согласно вышеприведенному определению.

Термин "гидроксиалкил" (или гидроксипропан-2-ил), используемый отдельно или в комбинации, относится к алкильной группе согласно вышеприведенному определению, в которой один атом водорода заменен на гидроксигруппу.

Термин "гидрокси- $C_{x-y}$ -алкил" (каждый из x и y представляет собой целое число), используемый отдельно или в комбинации, относится к гидроксипропан-2-илу группы согласно вышеприведенному определению, где алкильная группа содержит от x до y атомов углерода. Гидрокси- $C_{1-3}$ -алкильная

группа представляет собой гидроксильную группу согласно вышеприведенному определению, которая содержит от одного до трех атомов углерода. Примерами гидроксильных групп являются гидроксиметил, 1-гидроксиэтил, 2-гидроксиэтил, 1-гидроксипропил, 2-гидроксипропил, 3-гидроксипропил и 1-гидрокси-1-метилэтил.

Термин "циклоалкил", используемый отдельно или в комбинации, относится к насыщенному моноциклическому углеводородному кольцу, содержащему от трех до семи атомов углерода (предпочтительно от трех до шести атомов углерода). Термин "C<sub>x-y</sub>-циклоалкил" (каждый из x и y представляет собой целое число), относится к насыщенному моноциклическому углеводородному кольцу, содержащему от x до y атомов углерода. Например, C<sub>3-7</sub>-циклоалкильная группа содержит от трех до семи атомов углерода. Примерами C<sub>3-7</sub>-циклоалкильных групп являются циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклогептил; в особенности, циклогексил. Вышеупомянутые группы являются незамещенными или замещенными, как это определено в явном виде.

Термин "6-членный гетероарил", используемый отдельно или в комбинации, относится к 6-членному моноциклическому ароматическому кольцу, содержащему один или два (в особенности, два) кольцевых атома азота. Примерами являются пиридинил, пиримидинил, пиридазинил или пиразинил; в особенности, пиримидинил. Вышеупомянутые гетероарильные группы являются незамещенными или замещенными, как это определено в явном виде.

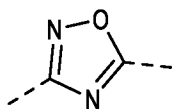
Термин "насыщенная 5-8-членная мостиковая или спиро бициклическая углеводородная кольцевая система" относится к двум углеводородным кольцам, которые имеют один или два общих атома(-а) углерода и где общее число атомов углерода в обоих кольцах является целым числом от 5 до 8. Более конкретно,

- термин насыщенная 5-8-членная мостиковая бициклическая углеводородная кольцевая система относится к соединениям, описываемым термином "бицикло[x.y.z]алкил, где общее число атомов углерода является целым числом от 5 до 8, и каждое из чисел "x", "y" и "z" является большим, чем 0 [т.е. сумма "x", "y" и "z" составляет от 3 до 6; и целые числа "x", "y" и "z" независимо указывают число атомов углерода в каждом из трех мостиков, присоединенных к двум третичным атомам углерода, в порядке убывания

( $x > y > z$ ]). Примерами такой 5-8-членной мостиковой бициклической углеводородной кольцевой системы являются бицикло[1.1.1]пентанил, бицикло[2.2.1]гептанил, бицикло[2.2.2]октанил, бицикло[3.1.1]гептанил и бицикло[3.2.1]октанил; в особенности, бицикло[2.2.2]октан-1-ил и бицикло[1.1.1]пентан-1-ил; и

• термин насыщенная 5-8-членная спиро бициклическая углеводородная кольцевая система относится к соединениям, описываемым термином "спиро[ $x.y$ ]алкил", где общее число атомов углерода является целым числом от 5 до 8; [подразумевается, что целые числа "x" и "y" представляют собой число углерода в каждом из двух углеродных циклов, присоединенных к одному четвертичному атому углерода]. Например, возможны следующие комбинации [x.y]: [2.2], [2.3], [3.3], [3.4] и [3.5]. Примерами таких 5-8-членных спиро бициклических углеводородных кольцевых систем являются спиро[2.2]пентанил, спиро[2.3]гексанил, спиро[3.3]гептанил и спиро[3.4]октанил; в особенности, спиро[3.3]гептанил.

Связь, начерченная пунктирной линией, показывает точку присоединения начерченного радикала к остальной части молекулы. Например, изображенный ниже радикал



представляет собой 1,2,4-оксадиазолдиил.

Далее представлены дополнительные варианты осуществления изобретения:

2) Один вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с вариантом осуществления 1), где

•  $R^1$  представляет собой  $C_{1-3}$ -алкил (в особенности, метил);  
 $R^2$  представляет собой  $C_{1-4}$ -алкил (в особенности, метил);  
 $R^3$  представляет собой 2,2,2-трифторэтил;  
 $-L-$  представляет собой  
 ➤  $*-C \equiv C-C_{0-2}$ -алкилен- $**$ , необязательно монозамещенный посредством гидрокси (в особенности,  $-C \equiv C-$  или  $-C \equiv C-C(CH_3)(OH)-$ ), где звездочка (\*) обозначает точку присоединения к пиридиноподобному кольцу, а две звездочки (\*\*) обозначают точку присоединения к  $R^4$ ); или



➤ оксадиазолдиил (а именно, 1,2,4-оксадиазолдиил; в особенности,



, где одна звездочка (\*) обозначает точку присоединения к пиридиноподобному кольцу, а две звездочки (\*\*) обозначают точку присоединения к  $R^4$ ); и

5  $R^4$  представляет собой

➤ монозамещенный  $C_{3-7}$ -циклоалкил (в особенности, циклогексил), где заместитель выбирают из гидроксильной, карбамойл- или  $C_{1-3}$ -алкилкарбонил-амино (в особенности, ацетиламино или этилкарбонил-амино);

10 ➤ насыщенную 5-8-членную мостиковую или спиро бициклическую углеводородную кольцевую систему, где один кольцевой атом углерода (в особенности, в указанной спиро бициклической углеводородной кольцевой системе) необязательно заменен на атом азота (в особенности, такая мостиковая или спиро бициклическая углеводородная кольцевая система представляет собой бицикло[2.2.2]октан-1-ил, бицикло[1.1.1]пентан-1-ил или 2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил), где указанная 5-8-членная мостиковая или спиро бициклическая углеводородная кольцевая система независимо является монозамещенной посредством гидроксильной, гидроксильной- $C_{1-3}$ -алкил- (в особенности, гидроксиметил-), карбамойл-,  $C_{1-3}$ -алкилкарбонил-амино (в особенности, ацетиламино), или  $C_{1-3}$ -алкилкарбонил- (в особенности, ацетил-); или

20 ➤ незамещенный 6-членный гетероарил, содержащий один или два (в особенности, два) кольцевых атома азота (а именно, пиримидинил; в особенности, пиримидин-4-ил);

•  $R^1$  представляет собой  $C_{1-3}$ -алкил (в особенности, метил);

$R^2$  представляет собой  $C_{1-4}$ -алкил (в особенности, метил);

25  $R^3$  представляет собой изопропил; и

30  $-L-R^4$  представляет собой 2-(4-гидроксициклогексил)-этин-1-ил, 3-гидрокси-3-(пиримидин-4-ил)-бут-1-ин-1-ил, 5-(4-карбамойлциклогексил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил, 5-(4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил, 5-(3-ацетамидобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил, 5-(2-ацетил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил, 5-(4-ацетамидоциклогексил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил, 5-(4-(этилкарбонил-амино)-циклогексил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил или 5-(4-карбамойлбицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил; или

- $R^1$  представляет собой  $C_{1-3}$ -алкил (в особенности, метил);

- $R^2$  представляет собой  $C_{1-4}$ -алкил (в особенности, метил);

- $R^3$  представляет собой 2,2,2-трифторэтил; и

5  $-L-R^4$  представляет собой 3-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил.

3) Дополнительный вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с вариантом осуществления 1), где

- $R^1$  представляет собой  $C_{1-3}$ -алкил (в особенности, метил);

- $R^2$  представляет собой  $C_{1-4}$ -алкил (в особенности, метил);

10  $R^3$  представляет собой 2,2,2-трифторэтил;

- $-L-$  представляет собой

➤  $*-C\equiv C-C_{0-2}$ -алкилен- $**$ , необязательно монозамещенный посредством гидрокси (в особенности,  $-C\equiv C-$  или  $-C\equiv C-C(CH_3)(OH)-$ ), где звездочка (\*) обозначает точку присоединения к пиридиноподобному кольцу, а две звездочки (\*\*) обозначают точку присоединения к  $R^4$ ); и

- $R^4$  представляет собой

➤ монозамещенный  $C_{3-7}$ -циклоалкил (в особенности, циклогексил), где заместитель выбирают из гидрокси, карбамоила или  $C_{1-3}$ -алкилкарбониламино (в особенности, ацетиламино или этилкарбониламино);

20 ➤ или незамещенный 6-членный гетероарил, содержащий один или два (в особенности, два) кольцевых атома азота (а именно, пиримидинил; в особенности, пиримидин-4-ил);

- $R^1$  представляет собой  $C_{1-3}$ -алкил (в особенности, метил);

- $R^2$  представляет собой  $C_{1-4}$ -алкил (в особенности, метил);

25  $R^3$  представляет собой 2,2,2-трифторэтил;

- $-L-$  представляет собой

➤ оксадиазолдиил (а именно, 1,2,4-оксадиазолдиил; в особенности,



30 где одна звездочка (\*) обозначает точку присоединения к пиридиноподобному кольцу, а две звездочки (\*\*) обозначают точку присоединения к  $R^4$ ); и

- $R^4$  представляет собой

➤ монозамещенный C<sub>3-7</sub>-циклоалкил (в особенности, циклогексил), где заместитель выбирают из гидроксидной, карбамоилной или C<sub>1-3</sub>-алкилкарбониламино (в особенности, ацетиламино или этилкарбониламино);

➤ или насыщенную 5-8-членную мостиковую или спиро бициклическую углеводородную кольцевую систему, где один кольцевой атом углерода (в особенности, в указанной спиро бициклической углеводородной кольцевой системе) необязательно заменен на атом азота (в особенности, такая мостиковая или спиро бициклическая углеводородная кольцевая система представляет собой бицикло[2.2.2]октан-1-ил, бицикло[1.1.1]пентан-1-ил или 2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил), где указанная 5-8-членная мостиковая или спиро бициклическая углеводородная кольцевая система независимо является монозамещенной посредством гидроксидной, гидроксидной-C<sub>1-3</sub>-алкил (в особенности, гидроксиметил), карбамоилной, C<sub>1-3</sub>-алкилкарбониламино (в особенности, ацетиламино) или C<sub>1-3</sub>-алкилкарбонила (в особенности, ацетила);

• **R<sup>1</sup>** представляет собой C<sub>1-3</sub>-алкил (в особенности, метил);

**R<sup>2</sup>** представляет собой C<sub>1-4</sub>-алкил (в особенности, метил);

**R<sup>3</sup>** представляет собой изопропил; и

**-L-R<sup>4</sup>** представляет собой 2-(4-гидроксициклогексил)-этин-1-ил, 3-гидрокси-3-(пиримидин-4-ил)-бут-1-ин-1-ил, 5-(4-карбамоилциклогексил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил, 5-(4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил, 5-(3-ацетамидобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил, 5-(2-ацетил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил, 5-(4-ацетамидоциклогексил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил, 5-(4-(этилкарбониламино)-циклогексил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил или 5-(4-карбамоилбицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил; или

• **R<sup>1</sup>** представляет собой C<sub>1-3</sub>-алкил (в особенности, метил);

**R<sup>2</sup>** представляет собой C<sub>1-4</sub>-алкил (в особенности, метил);

**R<sup>3</sup>** представляет собой 2,2,2-трифторэтил; и

**-L-R<sup>4</sup>** представляет собой 3-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил.

4) Дополнительный вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с вариантом осуществления 1), где

• **R<sup>1</sup>** представляет собой C<sub>1-3</sub>-алкил (в особенности, метил);

**R<sup>2</sup>** представляет собой C<sub>1-4</sub>-алкил (в особенности, метил);

**R<sup>3</sup>** представляет собой 2,2,2-трифторэтил;

–L– представляет собой

➤ \*–C≡C–C<sub>0-2</sub>-алкилен–\*\*, необязательно монозамещенный посредством гидрокси (в особенности, –C≡C– или –C≡C–C(CH<sub>3</sub>)(OH)–), где звездочка (\*) обозначает точку присоединения к пиридиноподобному кольцу, а две звездочки (\*\*) обозначают точку присоединения к R<sup>4</sup>); и

R<sup>4</sup> представляет собой

➤ монозамещенный C<sub>3-7</sub>-циклоалкил (в особенности, циклогексил), где заместитель представляет собой гидрокси; или

➤ незамещенный 6-членный гетероарил, содержащий один или два (в особенности, два) кольцевых атома азота (а именно, пиримидинил; в особенности, пиримидин-4-ил);

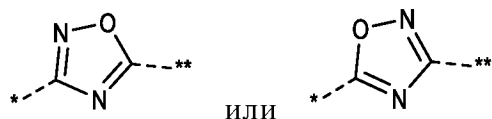
• R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1-3</sub>-алкил (в особенности, метил);

R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub>-алкил (в особенности, метил);

R<sup>3</sup> представляет собой 2,2,2-трифторэтил;

15 –L– представляет собой

➤ оксадиазолдиил (а именно, 1,2,4-оксадиазолдиил; в особенности,



, где одна звездочка (\*) обозначает точку присоединения к пиридиноподобному кольцу, а две звездочки (\*\*) обозначают точку присоединения к R<sup>4</sup>); и

20 R<sup>4</sup> представляет собой

➤ монозамещенный C<sub>3-7</sub>-циклоалкил (в особенности, циклогексил), где заместитель выбирают из гидрокси, карбамоила или C<sub>1-3</sub>-алкилкарбониламино (в особенности, ацетиламино или этилкарбониламино);

➤ или насыщенную 5-8-членную мостиковую или спиро бициклическую углеводородную кольцевую систему, где один кольцевой атом углерода (в особенности, в указанной спиро бициклической углеводородной кольцевой системе) необязательно заменен на атом азота (в особенности, такая мостиковая или спиро бициклическая углеводородная кольцевая система представляет собой бицикло[2.2.2]октан-1-ил, бицикло[1.1.1]пентан-1-ил или 2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил), где указанная 5-8-членная мостиковая или спиро бициклическая углеводородная кольцевая система независимо является монозамещенной посредством гидрокси, гидрокси-C<sub>1-3</sub>-алкила (в особенности, гидроксиметила),

25

30

карбамоила,  $C_{1-3}$ -алкилкарбониламино (в особенности, ацетиламино) или  $C_{1-3}$ -алкилкарбонила (в особенности, ацетила);

•  $R^1$  представляет собой  $C_{1-3}$ -алкил (в особенности, метил);

$R^2$  представляет собой  $C_{1-4}$ -алкил (в особенности, метил);

5  $R^3$  представляет собой изопропил; и

$-L-R^4$  представляет собой 2-(4-гидроксициклогексил)-этин-1-ил, 3-гидрокси-3-(пиримидин-4-ил)-бут-1-ин-1-ил, 5-(4-карбамоилциклогексил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил, 5-(4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил, 5-(3-ацетамидобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил, 5-(2-ацетил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил, 5-(4-ацетамидоциклогексил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил, 5-(4-(этилкарбониламино)-циклогексил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил или 5-(4-карбамоилбицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил; или

•  $R^1$  представляет собой  $C_{1-3}$ -алкил (в особенности, метил);

$R^2$  представляет собой  $C_{1-4}$ -алкил (в особенности, метил);

15  $R^3$  представляет собой 2,2,2-трифторэтил; и

$-L-R^4$  представляет собой 3-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил.

5) Дополнительный вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с вариантом осуществления 1), где

20 •  $R^1$  представляет собой  $C_{1-3}$ -алкил (в особенности, метил);

$R^2$  представляет собой  $C_{1-4}$ -алкил (в особенности, метил);

$R^3$  представляет собой 2,2,2-трифторэтил;

$-L-$  представляет собой

25 ➤  $*-C\equiv C-C_{0,2}$ -алкилен-\*\*, необязательно монозамещенный посредством гидрокси (а именно,  $-C\equiv C-$  или  $-C\equiv C-C(CH_3)(OH)-$ ; в особенности,  $-C\equiv C-$ ), где звездочка (\*) обозначает точку присоединения к пиридиноподобному кольцу, а две звездочки (\*\*) обозначают точку присоединения к  $R^4$ ); и

➤  $R^4$  представляет собой монозамещенный  $C_{3-7}$ -циклоалкил (в особенности, циклогексил), где заместитель представляет собой гидрокси;

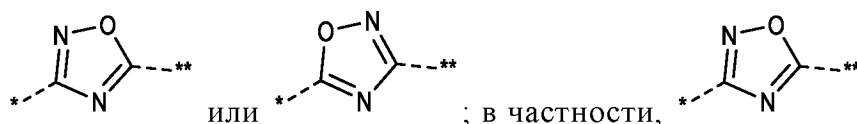
30 •  $R^1$  представляет собой  $C_{1-3}$ -алкил (в особенности, метил);

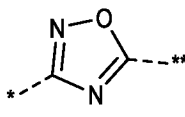
$R^2$  представляет собой  $C_{1-4}$ -алкил (в особенности, метил);

$R^3$  представляет собой 2,2,2-трифторэтил;

$-L-$  представляет собой

➤ оксадиазолдиил (а именно, 1,2,4-оксадиазолдиил; в особенности,



; в частности, ; где одна звездочка (\*) обозначает точку присоединения к пиридилильному кольцу, а две звездочки (\*\*) обозначают точку присоединения к  $R^4$ ); и

5  $R^4$  представляет собой

➤ монозамещенный  $C_{3-7}$ -циклоалкил (в особенности, циклогексил), где заместитель выбирают из гидрокси, карбамоила или  $C_{1-3}$ -алкилкарбониламино (в особенности, ацетиламино или этилкарбониламино) [в частности, в случае, когда  $C_{3-7}$ -циклоалкил представляет собой циклогексил, указанный заместитель присоединен в положении 4];

10 ➤ или насыщенную 5-8-членную мостиковую бициклическую углеводородную кольцевую систему (в особенности, такая насыщенная 5-8-членная мостиковая бициклическая углеводородная кольцевая система представляет собой бицикло[2.2.2]октан-1-ил или бицикло[1.1.1]пентан-1-ил), где указанная насыщенная 5-8-членная мостиковая бициклическая углеводородная кольцевая система независимо является монозамещенной посредством гидрокси, гидрокси- $C_{1-3}$ -алкила (в особенности, гидроксиметила), карбамоила или  $C_{1-3}$ -алкилкарбониламино (в особенности, ацетиламино) [в частности, в указанной 5-8-членной мостиковой бициклической углеводородной кольцевой системе заместитель присоединен к третичному атому углерода];

20 ➤ или насыщенную 5-8-членную спиро бициклическую углеводородную кольцевую систему, где один кольцевой атом углерода заменен на атом азота (в особенности, такая насыщенная 5-8-членная спиро бициклическая углеводородная кольцевая система представляет собой 2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил); где указанная насыщенная 5-8-членная спиро бициклическая углеводородная кольцевая система является монозамещенной посредством  $C_{1-3}$ -алкилкарбонила (в особенности, ацетила) [в частности, заместитель присоединен к атому азота];

25 •  $R^1$  представляет собой  $C_{1-3}$ -алкил (в особенности, метил);

30  $R^2$  представляет собой  $C_{1-4}$ -алкил (в особенности, метил);

$R^3$  представляет собой изопропил; и

5  $-L-R^4$  представляет собой 2-(4-гидроксициклогексил)-этин-1-ил, 3-гидрокси-3-(пиримидин-4-ил)-бут-1-ин-1-ил, 5-(4-карбамоилциклогексил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил, 5-(4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил, 5-(3-ацетамидобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил, 5-(2-ацетил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил, 5-(4-ацетамидоциклогексил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил, 5-(4-(этилкарбониламино)-циклогексил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил или 5-(4-карбамоилбицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил; или

•  $R^1$  представляет собой  $C_{1-3}$ -алкил (в особенности, метил);

$R^2$  представляет собой  $C_{1-4}$ -алкил (в особенности, метил);

10  $R^3$  представляет собой 2,2,2-трифторэтил; и

$-L-R^4$  представляет собой 3-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил.

6) Дополнительный вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 5), где  $R^1$  представляет собой метил.

7) Дополнительный вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 6), где  $R^2$  представляет собой метил.

8) Дополнительный вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с вариантом осуществления 1), где

•  $R^1$  представляет собой метил;

$R^2$  представляет собой метил;

$R^3$  представляет собой 2,2,2-трифторэтил; и

25  $-L-R^4$  представляет собой 5-(4-гидроксициклогексил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил, 5-(3-гидроксиметилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил, 3-(3-гидроксиметилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил, 2-(4-гидроксициклогексил)-этин-1-ил, 3-гидрокси-3-(пиримидин-4-ил)-бут-1-ин-1-ил, 5-(4-карбамоилциклогексил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил, 5-(4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил, 5-(3-ацетамидобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил, 5-(2-ацетил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил, 5-(4-ацетамидоциклогексил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил, 5-(4-(этилкарбониламино)-циклогексил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил или 5-(4-карбамоилбицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил;

•  $R^1$  представляет собой метил;

$R^2$  представляет собой метил;

$R^3$  представляет собой изопропил; и

$-L-R^4$  представляет собой 2-(4-гидроксициклогексил)-этин-1-ил, 3-гидрокси-3-(пиримидин-4-ил)-бут-1-ин-1-ил, 5-(4-карбамоилциклогексил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил, 5-(4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил, 5-(3-ацетамидобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил, 5-(2-ацетил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил, 5-(4-ацетиламиноциклогексил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил, 5-(4-(этилкарбониламино)-циклогексил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил или 5-(4-карбамоилбицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил; или

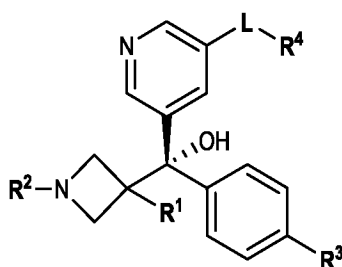
•  $R^1$  представляет собой метил;

$R^2$  представляет собой метил;

$R^3$  представляет собой 2,2,2-трифторэтил; и

$-L-R^4$  представляет собой 3-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил.

9) Дополнительный вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 8), где асимметричный атом углерода, несущий гидроксильную группу, имеет абсолютную конфигурацию, изображенную в Формуле (II)



Формула (II).

10) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с вариантом осуществления 1), которые выбирают из

*транс*-4-[3-(5-{(R)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-[4-(2,2,2-трифторэтил)-фенил]-метил}-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-циклогексанола;

*цис*-4-[3-(5-{(R)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-[4-(2,2,2-трифторэтил)-фенил]-метил}-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-циклогексанола;



(R)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)-{5-[5-(3-гидроксиметилбицикло[1.1.1]пент-1-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-[4-(2,2,2-трифторэтил)-фенил]-метанола;

5 N-[3-(3-{5-[(R)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропилфенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-бицикло[1.1.1]пент-1-ил]-ацетамида;

4-(3-{5-[(R)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропилфенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-бицикло[2.2.2]октан-1-ола;

10 2-[5-(5-{(R)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-[4-(2,2,2-трифторэтил)-фенил]-метил}-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-2-метилпропан-1-ола;

1-[6-(3-{5-[(R)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропилфенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-2-азаспиро[3.3]гепт-2-ил]-этанона;

15 *транс*-N-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропилфенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-циклогексил]-пропионамида;

*цис*-N-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропилфенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-циклогексил]-пропионамида;

20 *цис*-N-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропилфенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-циклогексил]-ацетамида;

25 *транс*-N-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропилфенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-циклогексил]-ацетамида;

(R)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)-{5-[3-(3-гидроксиметилбицикло[1.1.1]пент-1-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пиридин-3-ил}-[4-(2,2,2-трифторэтил)-фенил]-метанола;

30 (R)-4-{5-[(R)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропилфенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-пиримидин-4-илбут-3-ин-2-ола;

(S)-4-{5-[(R)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропилфенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-пиримидин-4-илбут-3-ин-2-ола;

*транс*-4-{5-[(R)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропилфенил)-метил]-пиридин-3-илэтинил}-циклогексанола;

*цис*-4-{5-[(R)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропилфенил)-метил]-пиридин-3-илэтинил}-циклогексанола;

амида 4-(3-{5-[(R)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропилфенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-

5 бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;

амида *цис*-4-(3-{5-[(R)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропилфенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-циклогексанкарбоновой кислоты; или

10 амида *транс*-4-(3-{5-[(R)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропилфенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-циклогексанкарбоновой кислоты.

11) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с вариантом осуществления 1), которые выбирают из

15 *транс*-4-[3-(5-{(R)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-[4-(2,2,2-трифторэтил)-фенил]-метил}-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-циклогексанола;

(R)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)-{5-[5-(3-гидроксиметилбицикло[1.1.1]пент-1-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-[4-(2,2,2-трифторэтил)-фенил]-метанола;

20 N-[3-(3-{5-[(R)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропилфенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-бицикло[1.1.1]пент-1-ил]-ацетамида;

4-(3-{5-[(R)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропилфенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-бицикло[2.2.2]октан-1-ола;

25 2-[5-(5-{(R)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-[4-(2,2,2-трифторэтил)-фенил]-метил}-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-2-метилпропан-1-ола;

1-[6-(3-{5-[(R)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропилфенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-2-азаспиро[3.3]гепт-2-ил]-этанона;

30 *транс*-N-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропилфенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-циклогексил]-пропионамида;

*cis*-N-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропилфенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-циклогексил]-ацетамида;

5 *trans*-N-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропилфенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-циклогексил]-ацетамида;

(R)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)-{5-[3-(3-гидроксиметилбицикло[1.1.1]пент-1-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пиридин-3-ил}-[4-(2,2,2-трифторэтил)-фенил]-метанола;

10 (R)-4-{5-[(R)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропилфенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-пиримидин-4-илбут-3-ин-2-ола;

(S)-4-{5-[(R)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропилфенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-пиримидин-4-илбут-3-ин-2-ола;

15 *trans*-4-{5-[(R)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропилфенил)-метил]-пиридин-3-илэтинил}-циклогексанола;

*cis*-4-{5-[(R)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропилфенил)-метил]-пиридин-3-илэтинил}-циклогексанола;

20 амида 4-(3-{5-[(R)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропилфенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты; или

амида 4-(3-{5-[(R)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропилфенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-циклогексанкарбоновой кислоты.

25 12) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с вариантом осуществления 1), которые выбирают из

амида 4-[3-(5-{(R)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-[4-(2,2,2-трифторэтил)-фенил]-метил}-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты; или

30 N-{4-[3-(5-{(R)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-[4-(2,2,2-трифторэтил)-фенил]-метил}-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-*trans*-циклогексил}-ацетамида.

Изобретение относится к соединениям Формулы (I), как определено в варианте осуществления 1), или к таким соединениям, дополнительно ограниченными характеристиками любого из вариантов осуществления 2) - 9), с

учетом их соответствующих зависимостей; к их фармацевтически приемлемым солям; и к применению таких соединений в качестве лекарственных средств, в особенности, для лечения заболеваний или расстройств, в которые вовлечены рецепторы ССR6, как описано ниже.

5 Настоящее изобретение также включает меченые изотопами, в особенности, меченые  $^2\text{H}$  (дейтерием) соединения Формулы (I), причем такие соединения являются идентичными соединениям Формулы (I) за исключением того, что один или каждый из нескольких атомов был заменен на атом, имеющий тот же самый атомный номер, но атомную массу, отличную от атомной массы, обычно  
10 встречаемой в природе. Меченые изотопами, в особенности, меченые  $^2\text{H}$  (дейтерием) соединения Формулы (I) и их соли включены в объем настоящего изобретения. Замещение водорода более тяжелым изотопом  $^2\text{H}$  (дейтерий) может привести к большей метаболической стабильности, приводящей, например, к повышенному периоду полураспада *in vivo* или сниженным необходимым дозам,  
15 или может привести к снижению ингибированию ферментов цитохрома P450, в результате чего, например, улучшается профиль безопасности. В одном варианте осуществления изобретения, соединения Формулы (I) не являются мечеными изотопами, или они мечены только одним или несколькими атомами дейтерия. В подварианте осуществления, соединения Формулы (I) вообще не  
20 являются мечеными изотопами. Меченые изотопами соединения Формулы (I) можно получить по аналогии со способами, описанными в настоящей заявке далее, но с использованием пригодного изотопного варианта приемлемых реагентов или исходных веществ.

Если форма множественного числа использована для соединений, солей,  
25 фармацевтических композиций, заболеваний и т.п., это подразумевает также отдельное соединение, соль, фармацевтическую композицию, заболевание и т.п.

Любую ссылку на соединения Формулы (I) в соответствии с вариантами осуществления 1) - 12) следует понимать как относящуюся также к солям (и, в особенности, к фармацевтически приемлемым солям) таких соединений, если  
30 это уместно и целесообразно.

Термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к солям, которые сохраняют необходимую биологическую активность соответствующего соединения и проявляют минимальные нежелательные токсикологические эффекты. Такие соли включают неорганические или органические соли

присоединения кислоты и/или основания, в зависимости от наличия основных и/или кислотных групп в соединении, о котором идет речь. Для ссылки см., например, "Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.", P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (ред.), Wiley-VCH (2008) и "Pharmaceutical Salts and Co-crystals", Johan Wouters and Luc Quéré (ред.), RSC Publishing (2012).

Соединения Формулы (I) могут охватывать соединения с одним или несколькими центрами асимметрии, такими как один или несколько асимметричных атомов углерода, которые могут присутствовать как в (R)-, так и в (S)-конфигурации. Соединения Формулы (I) могут дополнительно включать соединения с одной или несколькими двойными связями, которые могут присутствовать в Z-, а также E-конфигурации, и/или соединения с заместителями в кольцевой системе, которые могут присутствовать, относительно друг к другу, как в *цис*-, так и в *транс*-конфигурации. Таким образом, соединения Формулы (I) могут присутствовать в виде смесей стереоизомеров или предпочтительно в форме, обогащенной стереоизомерами, особенно в виде по существу чистых стереоизомеров. Смеси стереоизомеров можно разделить способами, известными специалисту в данной области.

В случае, если конкретное соединение (или общая структура) обозначено как (R)- или (S)-энантиомер, такое обозначение следует понимать как относящееся к соответствующему соединению (или общей структуре) в обогащенной, особенно по существу чистой, энантиомерной форме. Аналогичным образом, если конкретный асимметричный центр в соединении обозначен как находящийся в (R)- или (S)-конфигурации или как находящийся в определенной относительной конфигурации, такое обозначение следует понимать как относящееся к соединению, которое находится в обогащенной, особенно по существу чистой, форме относительно соответствующей конфигурации указанного асимметричного центра. По аналогии, *цис*- или *транс*-обозначения следует понимать как относящиеся к соответствующему стереоизомеру в обогащенной, особенно по существу чистой форме. Аналогичным образом, в случае, если конкретное соединение (или общая структура) обозначено как Z- или E-стереоизомер (или в случае, если определенная двойная связь в соединении обозначена как имеющая Z- или E-конфигурацию), такое обозначение должно быть понимается как относящееся к соответствующему соединению (или общей структуре) в обогащенной, особенно

по существу чистой, стереоизомерной форме (или к соединению, которое находится в обогащенной, особенно по существу чистой форме в отношении соответствующей конфигурации двойной связи). То же самое, с необходимыми изменениями, относится к соединениям, обозначенным как *цис*- или *транс*-стереоизомеры.

Термин "обогащенный", например, при использовании в контексте стереоизомеров, в контексте настоящего изобретения означает, что соответствующий стереоизомер присутствует в соотношении по меньшей мере 70:30, в особенности, по меньшей мере 90:10 (т.е., с чистотой 70 мас.%, в особенности, по меньшей мере 90 мас.%), по отношению к соответствующему другому стереоизомеру/совокупности соответствующих других стереоизомеров.

Термин "по существу чистый", при использовании в контексте стереоизомеров, в контексте настоящего изобретения означает, что соответствующий стереоизомер присутствует с чистотой 95 мас.%, в особенности, по меньшей мере 99 мас.%, по отношению к соответствующему другому стереоизомеру/совокупности соответствующих других стереоизомеров.

Абсолютную стереохимическую конфигурацию соединений Формулы (I) и/или промежуточных соединений для синтеза соединений Формулы (I), как раскрыто ниже или выше, можно определить обычными для данной области техники методами, такими как получение монокристалла указанных соединений/промежуточных соединений и проведение его рентгеноструктурного анализа, например, по аналогии с методами, применяемыми к соединениям/промежуточным соединениям, раскрытым в РСТ/EP2021/061401.

Соединения Формулы (I) в соответствии с вариантами осуществления 1) - 12) и их фармацевтически приемлемые соли можно применять в качестве лекарственных средств, например, в виде фармацевтических композиций для энтерального (такого как в частности, пероральное) или парентерального введения (включая местное нанесение или ингаляцию).

Получение фармацевтических композиций можно осуществлять способами, известными любому специалисту в данной области техники (см., например, Remington, *The Science u Practice of Pharmacy*, 21-е издание (2005), часть 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [опубликовано Lippincott Williams & Wilkins]) путем введения описанных соединений Формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей, по выбору в комбинации с другими терапевтически ценными

веществами, в галеновую лекарственную форму вместе с приемлемым, нетоксическим, инертным, терапевтически совместимым твердыми или жидкими носителями и, при желании, обычными фармацевтическими адъювантами.

5        Всякий раз, когда для описания области числовых значений применяют слово "между", то его следует понимать как означающее то, что конечные точки указанного диапазона явно включены в диапазон. Например: если температурный диапазон описан между 40 °С и 80 °С, то это означает, что конечные точки 40 °С и 80 °С включены в диапазон; или если переменная определена как целое число между 1 и 4, это означает, что переменная  
10       представляет собой целое число 1, 2, 3 или 4.

      Понятие "приблизительно" (или альтернативно "около"), которое находится перед числовым значением "X", если только оно не использовано в отношении температур, в настоящей заявке относится к интервалу, простирающемуся от X минус 10% X до X плюс 10% X, и предпочтительно к интервалу,  
15       простирающемуся от X минус 5% X до X плюс 5% X. В конкретном случае температур, понятие "приблизительно", которое находится перед температурой "Y", в данной заявке относится к интервалу, простирающемуся от температуры Y минус 10°С до Y плюс 10°С, и предпочтительно к интервалу, простирающемуся от Y минус 5°С до Y плюс 5°С.

20       Соединения Формулы (I) согласно вышеприведенному определению пригодны для предупреждения или лечения различных заболеваний, состояний или расстройств, облегчения которых достигают с помощью модулирования рецепторов CCR6. Такие заболевания, состояния или расстройства, в которые вовлечены рецепторы CCR6, могут быть определены как воспалительные и/или  
25       аутоиммунные заболевания, состояния или расстройства; и злокачественное новообразование.

      Соединения Формулы (I) согласно вышеприведенному определению пригодны для предотвращения или лечения различных заболеваний, состояний или нарушений, облегчаемых с помощью модулирования рецепторов CCR6.  
30       Такие заболевания, состояния или нарушения, в которые вовлечены рецепторы CCR6, могут быть определены как воспалительные/аутоиммунные заболевания, состояния или нарушения, включая ревматоидный артрит; анкилозирующий спондилит; спондилоартрит; псориаз; псориатический артрит; воспалительные нарушения кожи, такие как розацеа; болезнь Крона; язвенный колит;

воспалительное заболевание кишечника; синдром раздраженного кишечника; болезнь сухого глаза; рассеянный склероз; системную красную волчанку; болезнь Шегрена; аутоиммунный гепатит; первичный склерозирующий холангит; задний увеит; аллергический конъюнктивит; аллергическое  
5 заболевание желудочно-кишечного тракта; диабет I типа и эндометриоз; заболевания глазной поверхности, при которых были зарегистрированы повышенные уровни IL-17A, такие как дисфункция мейбомиевых желез; РТПХ; болезнь "трансплантат против хозяина"; аутоиммунный кератит; нитевидный кератит; синдром сухого глаза при ревматическом артрите; синдром сухого глаза  
10 без системного заболевания; синдром Стивенса-Джонсона; псориаз, включая бляшечный псориаз, каплевидный псориаз, обратный псориаз, пустулезный псориаз, эритродермический псориаз; аутоиммунный кератит; нитевидный кератит; аутоиммунный увеит; аллергический конъюнктивит; астму; аллергическое заболевание желудочно-кишечного тракта; T1D; эндометриоз;  
15 дисфункцию мейбомиевых желез; болезнь "трансплантат против хозяина"; ювенильный артрит; ювенильный ревматоидный артрит; ревматоидный артрит с системным началом; олигоартикулярный ревматоидный артрит; олигоартикулярный ювенильный ревматоидный артрит; полиартикулярный ревматоидный артрит; энтеропатический артрит; ювенильный синдром Рейтера;  
20 анкилозирующий спондилит; ювенильный анкилозирующий спондилит; СЭА синдром; реактивный артрит (реактивная артропатия); псориатическую артропатию; ювенильный энтеропатический артрит; ревматическую полимиалгию; энтеропатический спондилит; ювенильный идиопатический артрит (ЮИА); ювенильный псориатический артрит; ювенильный ревматоидный артрит;  
25 артрит; ювенильный ревматоидный артрит с системным началом; острый панкреатит; хронический панкреатит; гигантоклеточный артериит; атеросклероз; эрозию кости; интраперитонеальный абсцесс; интраперитонеальный абсцесс; и/или вторичный остеоартрит от воспалительных заболеваний.

Кроме того, такие заболевания, состояния или нарушения, облегчаемые с  
30 помощью модулирования рецепторов CCR6, могут быть определены как включающие злокачественное образование, такое как рак кожи, т.е. меланома (поверхностно-распространяющаяся, узловатая, злокачественное лентиго и акральная лентигинозная меланома); прогрессирующая меланома; метастатическая меланома; карцинома из клеток Меркеля; саркома Капоши;



базально-клеточная карцинома; плоскоклеточная карцинома; и предраковые поражения кожи, такие как актинический кератоз; рак легкого, включая мелкоклеточный и немелкоклеточный рак легкого (МКРЛ, НМКРЛ), такой как плоскоклеточный и неплоскоклеточный НМКРЛ; плевропульмональная бластома и трахеобронхиальные опухоли; рак мочевого пузыря, включая рак мочевого пузыря; уротелиально-клеточную карциному; мезотелиому; карциномы почек, включая почечно-клеточную карциному (ПКК), такую как светлоклеточная ПКК; папиллярная ПКК; хромофобная ПКК; несветлоклеточная ПКК; неклассифицированная ПКК; метастатическая почечно-клеточная карцинома; метастатическая почечная светлоклеточная карцинома; почечная паренхиматозная карцинома; рак желудочно-кишечного тракта, включая колоректальный рак; метастатический колоректальный рак; семейный аденоматозный полипоз (САП); рак прямой кишки; карцинома ободочной кишки; колоректальная аденома; колоректальная аденокарцинома; метастазы колоректального рака в печень; наследственный неполипозный колоректальный рак; рак пищевода; рак желудка; запущенный рак желудка; рак желчного пузыря; холангиокарцинома; гепатоцеллюлярная карцинома; рак поджелудочной железы, такой как аденокарцинома поджелудочной железы или (адено)карцинома протоков поджелудочной железы; нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы; рак эндометрия; рак яичников; рак предстательной железы, включая резистентный к кастрации рак предстательной железы; опухоли головного мозга, включая метастазы в головной мозг, злокачественные глиомы, мультиформную глиобластому, медуллобластому, менингиомы, астроцитому; периферические нейроэктодермальные опухоли; олигоастроцитарные опухоли; олигодендроглиомы; эпендимальные опухоли; анапластическая астроцитомы; пилоцитарная астроцитомы; краниофарингиома; опухоли спинного мозга; глиома ствола головного мозга; атипичная тератоидная/рабдоидная опухоль центральной нервной системы; медуллобластома; герминогенные опухоли центральной нервной системы; краниофарингиома; эпендимомы; нейробластома; рак головы и шеи, такой как эстезионейробластома; рак шейки матки; распространенный рак шейки матки; рак молочной железы, включая нормальноподобный, базальноподобный, клаудино-низкий, HER2-положительный, люминальный-А, люминальный-В и трижды негативный рак молочной железы; рак молочной железы беременных и мужской рак молочной

железы; опухоли полости рта; опухоли носоглотки; опухоли сердца; рак грудной клетки; лимфомы, такие как лимфома Ходжкина, неходжкинская лимфома, лимфома Беркитта; первичная внутриглазная В-клеточная лимфома; диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома; первичная медиастинальная крупноклеточная В-клеточная лимфома; лимфома лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой оболочкой (MALT); желудочная MALT-лимфома; кожная Т-клеточная лимфома; первичная лимфома центральной нервной системы; синдром Сезари и макроглобулинемия Вальденстрема; лейкоз, такой как острый лимфобластный лейкоз; острый миелоидный лейкоз; хронический лимфолейкоз; хронический миелогенный лейкоз; волосатоклеточный лейкоз; хронический миелоидный лейкоз; Т-клеточный лейкоз взрослых; карциномы; аденокарциномы; карцинома щитовидной железы, включая папиллярную карциному щитовидной железы и медуллярную карциному щитовидной железы, хориокарциному; саркомы, включая саркому Юинга; рак костей, такой как остеосаркома; остеосаркома высокой степени злокачественности; рабдомиосаркома; саркома Юинга; злокачественная фиброзная гистиоцитома кости; хордома; саркома мягких тканей; миелома; множественные миеломы; лабиальная карцинома; карцинома гортани; карцинома гортаноглотки; рак языка; рак слюнной железы; карцинома шейки матки; рак тела матки; карцинома эндометрия; карцинома хориона; карцинома яичка; мочева карцинома; бронхиальная карцинома; базалиома; тератома; ретинобластома; меланома хориоидеи; семинома; хондросаркома; миосаркома; липосаркома; фибросаркома; плазмоцитома; гепатокарцинома; прогрессирующий рак печени; гастроинтестинальные стромальные опухоли; нейроэндокринные опухоли; рак желчных протоков; рак аппендикса; карциноидная опухоль желудочно-кишечного тракта; карциноидная опухоль; опухоль островковых клеток; рак тонкой кишки; рак желудка; адренокортикальная карцинома; рак паращитовидной железы; параганглиома; феохромоцитома; опухоль гипофиза; рак полового члена; рак почечной лоханки и мочеточника; рак яичек; рак уретры; опухоль Вильмса; экстракраниальная герминогенная опухоль; внегонадная герминогенная опухоль; рак маточной трубы; гестационная трофобластическая опухоль; первичный перитонеальный рак; рак влагалища; рак вульвы; гипофарингеальный рак; рак гортани; папилломатозный рак; рак губы и полости рта; метастатический плоскоклеточный рак шеи; рак ротовой полости;

рак носоглотки; рак ротоглотки; рак околоносовых пазух и полости носа и околоносовых пазух; рак паращитовидной железы; рак глотки; рак горла; хроническое миелопролиферативное новообразование; лангергансоподобный гистиоцитоз; новообразование плазматических клеток; миелодиспластические синдромы; миелопролиферативное новообразование; карцинома срединного тракта; вирусно-индуцированные опухоли; и/или заболевания, включающие опосредованные CCR6 и/или CCL20 метастазы, хемотаксис, клеточную адгезию, трансэндотелиальную миграцию, клеточную пролиферацию и/или выживаемость.

10 В особенности, такие заболевания, состояния или нарушения, облегчаемые с помощью модулирования рецепторов CCR6, выбраны из

• воспалительных/аутоиммунных заболеваний, состояний или нарушений, таких как ревматоидный артрит; анкилозирующий спондилит; спондилоартрит; псориаз; псориазический артрит; воспалительные нарушения кожи, например, розацеа; болезнь Крона; язвенный колит; синдром раздраженного кишечника; воспалительное заболевание кишечника; болезнь сухого глаза; рассеянный склероз; системная красная волчанка; болезнь Шегрена; аутоиммунный гепатит; первичный склерозирующий холангит; псориаз, включая бляшечный псориаз, каплевидный псориаз, обратный псориаз, 15 пустулезный псориаз, эритродермический псориаз; аутоиммунный кератит; нитевидный кератит; аутоиммунный увеит; аллергический конъюнктивит; астма; аллергическое заболевание желудочно-кишечного тракта; сахарный диабет 1 типа (T1D); эндометриоз; дисфункция мейбомиевых желез; и/или болезнь "трансплантат против хозяина"; и/или

25 • злокачественного новообразования, такого как лимфома, включая Т-клеточную лимфому и первичную медиастинальную В-клеточную лимфому; рак головного мозга, включая глиому и глиобластому; рак молочной железы, включая трижды негативный рак молочной железы; колоректальный рак; гепатокарцинома; почечно-клеточная карцинома; рак легкого, включая 30 немелкоклеточный рак легкого и мелкоклеточный рак легкого; рак желудка; меланома, включая карциному из клеток Меркеля, кожную плоскоклеточную карциному и злокачественную меланому; рак мочевого пузыря; рак головы и шеи, включая плоскоклеточную карциному головы и шеи; лимфома Ходжкина; рак шейки матки; рак эндометрия; рак ободочной кишки; гастроинтестинальные

стромальные опухоли; рак поджелудочной железы; рак предстательной железы; лейкоз, включая острый миелоидный лейкоз; рак яичников; карциномы пищевода; мезотелиома; нейробластома; саркома, например, остеосаркома высокой степени злокачественности; астроцитомы; миелома; уротелиальный рак, включая местнораспространенный и метастатический уротелиальный рак; MSI-H или dMMR рак; рак прямой кишки; рак гортани; аденокарцинома слюнной железы; множественная миелома; холангиокарцинома; плоскоклеточная карцинома полости рта; рак щитовидной железы; и/или рак пищеводно-желудочного перехода.

10 В особенности, такие заболевания, состояния или нарушения, облегчаемые с помощью модулирования рецепторов CCR6, выбраны из

- воспалительных/аутоиммунных заболеваний, состояний или нарушений, таких как псориаз; псориатический артрит; ревматоидный артрит; анкилозирующий спондилит; спондилоартрит; воспалительные нарушения кожи, например, розацеа; болезнь Крона; язвенный колит; синдром раздраженного кишечника; воспалительное заболевание кишечника; болезнь сухого глаза; рассеянный склероз; системная красная волчанка; болезнь Шегрена; аутоиммунный гепатит; и/или первичный склерозирующий холангит; в частности, такие заболевания, состояния или нарушения представляют собой

20 псориаз, псориатический артрит, или воспалительное заболевание кишечника; и, в особенности, могут быть выбраны из A1) псориаза или псориатического артрита; или A2) воспалительного заболевания кишечника; и/или

- злокачественного образования, такого как лимфома (например, Т-клеточная лимфома); рак головного мозга (например, глиома или глиобластома);

25 рак молочной железы; колоректальный рак; гепатокарциномы; почечно-клеточная карцинома; рак легкого; и/или рак желудка.

При применении для предотвращения / профилактики или лечения злокачественного новообразования, такое применение включает применение соединений Формулы (I) настоящего изобретения или соединений Формулы (I), как раскрыто в WO2021219849 (например, 2-(3-{5-[(R)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропилфенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ола; 1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропилфенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-этанона; или (S)-4-{5-[(R)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-(4-

изопропилфенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(6-метилпиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ола; или их фармацевтически приемлемых солей) в качестве отдельных терапевтических средств и их применение в комбинации с одним или несколькими химиотерапевтическими средствами и/или лучевой терапией и/или направленной терапией (в особенности, в комбинации с направленной терапией).

5 Термины "лучевая терапия" или "радиационная терапия" или "радиационная онкология", относятся к медицинскому применению ионизирующего излучения для предотвращения/профилактики (адьювантная терапия) и/или лечения злокачественного новообразования; включая наружную и внутреннюю лучевую терапию.

10 Термин "направленная терапия" относится к предотвращению/профилактике (адьювантная терапия) и/или лечению злокачественного новообразования с помощью одного или нескольких антинеопластических средств, таких как малые молекулы или антитела, которые действуют на определенные типы клеток злокачественного новообразования или стромальных клеток. Некоторые типы направленной терапии блокируют действие определенных ферментов, белков или других молекул, вовлеченных в рост и распространение клеток злокачественного новообразования. Другие типы направленной терапии помогают иммунной системе убивать злокачественные клетки (методы иммунотерапии); или ингибируют ангиогенез, рост и образование новых кровеносных сосудов в опухоли; или доставляют токсичные вещества непосредственно в клетки злокачественного новообразования и убивают их. Примером направленной терапии, которая, в частности, является пригодной для комбинирования с соединениями Формулы (I) настоящего изобретения или с соединениями Формулы (I), как раскрыто в WO2021219849 (например, такими как 2-(3-{5-[(R)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропилфенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол; 1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропилфенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон; или (S)-4-{5-[(R)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропилфенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(6-метил-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол; или их фармацевтически приемлемые соли) является иммунотерапия, в особенности, иммунотерапия, нацеленная на рецептор программируемой смерти клетки 1 (рецептор PD-1) или его лиганд PD-L1.

Иммунотерапия также относится к (i) агонисту стимулирующего (включая костимулирующий) рецептора или (ii) антагонисту ингибирующего (включая коингибирующий) сигнала на Т-клетках, оба из которых приводят в результате к усилению антигенспецифических ответов Т-клеток (такие средства часто называют регуляторами иммунных контрольных точек). Некоторые из стимулирующих и ингибирующих молекул являются членами суперсемейства иммуноглобулинов (IgSF). Одним из важных семейств связанных с мембраной лигандов, которые связываются с костимулирующими или коингибирующими рецепторами, является семейство B7, которое включает B7-1, B7-2, B7-H1 (PD-L1), B7-DC (PD-L2), B7-H2 (ICOS-L), B7-H3, B7-H4, B7-H5 (VISTA) и B7-H6. Другим семейством связанных с мембраной лигандов, которые связываются с костимулирующими или коингибирующими рецепторами, является семейство молекул TNF, которые связываются с родственными членами семейства рецепторов TNF, которое включает CD40 и CD40L, OX-40, OX-40L, CD70, CD27L, CD30, CD30L, 4-1BBL, CD137 (4-1BB), TRAIL/Apo2-L, TRAILR1/DR4, TRAILR2/DR5, TRAILR3, TRAILR4, OPG, RANK, RANKL, TWEAKR/Fn14, TWEAK, BAFFR, EDAR, XEDAR, TACI, APRIL, BCMA, LTRP, LIGHT, DcR3, HVEM, VEGI/TL1A, TRAMP/DR3, EDAR, EDA1, XEDAR, EDA2, TNFR1, лимфотоксин  $\alpha$ /TNF $\beta$ , TNFR2, TNF $\alpha$ , LTPR, лимфотоксин  $\alpha$  1 $\beta$ 2, FAS, FASL, RELT, DR6, TROY, NGFR.

При применении в комбинации с соединениями Формулы (I) настоящего изобретения или с соединениями Формулы (I), как раскрыто в WO2021219849 (например, такими как 2-(3-{5-[(R)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропилфенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол; 1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропилфенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-этанол; или (S)-4-{5-[(R)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропилфенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(6-метил-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол; или их фармацевтически приемлемые соли), термин "направленная терапия", в особенности, относится к таким средствам, как:

а) ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) или блокирующие антитела (например, гефинитиб, эрлотиниб, афатиниб, икотиниб, лапатиниб, панитумумаб, залутумумаб, нимотузумаб, матузумаб и цетуксимаб), а также трастузумаб (ГЕРЦЕПТИН);

b) ингибиторы RAS/RAF/MEK пути (например, вемурафениб, сорафениб, дабрафениб, GDC-0879, PLX-4720, LGX818, RG7304, траметиниб (GSK1120212), кобиметиниб (GDC-0973/XL518), биниметиниб (MEK162, ARRY-162), селуметиниб (AZD6244));

5 c) ингибиторы янус-киназы (JAK) (например, руксолитиниб, итацитиниб, момелотиниб);

d) ингибиторы ароматазы (например, эксеместан, летрозол, анастрозол, ворозол, форместан, фадрозол);

10 e) ингибиторы сигнальной трансдукции (STI). "Ингибитор сигнальной трансдукции" представляет собой средство, которое селективно ингибирует один или несколько ключевых стадий сигнальных путей нормального функционирования клеток злокачественного новообразования, тем самым приводя к апоптозу. Подходящие STI включают, но не ограничиваются перечисленными: (i) ингибиторы bcr/abl киназы, такие как, например, STI 571 (ГЛИВЕК®), дазатиниб; (ii) ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста (EGF), такие как, например, ингибиторы киназы (ИРЕССА®, SSI-774) и антитела (Imclone: C225 [Goldstein и др., Clin. Cancer Res., 1:1311-1318 (1995)], и Abgenix: ABX-EGF); (iii) ингибиторы рецептора her-2/neu, такие как ингибиторы фарнезилтрансферазы (FTI), такие как, например, L-744,832 (Kohl и др., Nat. Med., 1(8):792-797 (1995)); (iv) ингибиторы киназ семейства Akt или пути Akt, такие как, например, рапамицин (см., например, Sekulic и др., Cancer Res., 60:3504-3513 (2000)); (v) ингибиторы киназ клеточного цикла, такие как, например, флавопиридол и UCN-01 (см., например, Sausville, Curr. Med. Chem. Anti-Cancer Agents, 3:47-56 (2003)); и (vi) ингибиторы фосфатидилинозитолкиназы, такие как, например, LY294002 (см., например, Vlahos и др., J Biol. Chem., 269:5241-5248 (1994)).

20

f) ингибиторы ангиогенеза, в особенности, ингибиторы VEGF сигнализации, такие как бевацизумаб (авастин), рамуцирумаб, сорафениб или акситиниб;

30 g) ингибиторы иммунных контрольных точек (например: антитела к PD1, такие как пембролизумаб (ламбролизумаб, МК-3475), ниволумаб, пидилизумаб (CT-011), AMP-514/MEDI0680, PDR001, SHR-1210; REGN2810, BGBA317, PF-06801591, MGA-012, TSR042, JS-001, BCD100, IBI-308, BI-754091; слитые белки, нацеленные на PD-1, такие как AMP-224; малые молекулы - анти-PD1 средства,

такие как, например, соединения, раскрытые в WO2015/033299, WO2015/044900 и WO2015/034820; антитела к PD1L, такие как BMS-936559, атезолизумаб (MPDL3280A, RG7446), авелумаб (MSB0010718C), дурвалумаб (MEDI4736); антитела к PDL2, такие как AMP224; антитела к CTLA-4, такие как ипилиумаб, тремелиумаб; антитела к гену активации лимфоцитов 3 (LAG-3), такие как релатлимаб (BMS-986016), IMP701, IMP731, МК-4280, ImmuFact IMP321; антитела к Т-клеточному иммуноглобулину муцину-3 (TIM-3), такие как MBG453, TSR-022; антитела к Т-клеточному иммунорецептору с Ig и ITIM доменами (TIGIT), такие как RG6058 (антитело к TIGIT, MTIG7192A); антитела к иммуноглобулиноподобным рецепторам клеток-киллеров (KIR), например, лирилумаб (IPH2102/BMS-986015), антагонисты галектинов (такие как галектин-1, галектин-9), BTLA;

h) методы, включающие вакцинацию (например, вакцинация дендритными клетками, вакцинация ДНК, пептидом или белком (например, пептидом gp100 или пептидом MAGE-A3), а также рекомбинантные вирусы;

i) повторное введение полученных от больных или аллогенных (чужих) клеток злокачественного новообразования, генетически модифицированных для секреции иммуномодулирующих факторов, таких как вакцина на основе трансфицированных геном гранулоцитарного-моноцитарного колониестимулирующего фактора (GM-CSF) опухолевых клеток (GVAX) или вакцина на основе трансфицированных геном лиганда Fms-подобной тирозинкиназы-3 (Flt-3) опухолевых клеток (FVAX), или вакцина на основе GM-CSF опухолевых клеток, обогащенных Toll-подобными рецепторами (TEGVAX);

j) методы адоптивной иммунотерапии на основе Т-клеток, включая сконструированные Т-клетки с химерным антигенным рецептором (CAR) (например, CTL019);

k) терапия на основе цитокинов или иммуноцитокинов (например, альфа-интерферон, бета-интерферон, гамма-интерферон, интерлейкин 2, интерлейкин 6, интерлейкин 10, интерлейкин 15, TGF- $\beta$ );

l) агонисты Toll-подобных рецепторов (TLR) (например, резиквимод, имиквимод, мотолиמוד, глюкопиранозиллипид А, CpG олигодезоксинуклеотиды);

m) аналоги талидомида (например, леналидомид, помалидомид);



п) активаторы Т-клеточных костимулирующих рецепторов (например, антитела к CD137/4-1BB, такие как BMS-663513 (урелумаб), утомилумаб (PF-05082566); антитела к OX40/CD134 (надсемейство рецепторов факторов некроза опухоли, член 4) (такие как RG7888 (MOXR0916), 9B12; MEDI6469, GSK3174998, MEDI6383, MEDI0562), антитела к OX40-лиганду/CD252; антитела к глюкокортикоид-индуцированному гену, родственному семейству TNFR (GITR) (такие как TRX518, MEDI1873, MK-4166, BMS-986156, BMS-986153), антитела к CD40 (суперсемейство рецепторов TNF, член 5) (такие как дацетузумаб (SGN-40), HCD122, CP-870,893, RG7876, ADC-1013, APX005M, SEA-CD40); антитела к лигандам CD40 (такие как BG9588); антитела к CD27, такие как варлилумаб; антитела к CD28; антитела к ICOS;

о) молекулы, связывающие опухолеспецифический антиген, а также поверхностный маркер Т-клеток, такие как биспецифические антитела или фрагменты антител, миметические белки – антитела, такие как разработанные белки с анкириновым повтором (DARPINS), биспецифический рекрутер Т-клеток (BITE, например, AMG103, AMG330);

р) антитела или ингибиторы с низкой молекулярной массой, нацеленные на рецептор колониестимулирующего фактора-1 (CSF-1R) (например, эмактузумаб (RG7155), кабирализумаб (FPA-008), PLX3397);

q) средства, нацеленные на контрольные точки иммунных клеток естественных клеток-киллеров, такие как антитела к иммуноглобулиноподобным рецепторам клеток-киллеров (KIR) например, лирилумаб (IPH2102/BMS-986015);

г) средства, нацеленные на аденозиновые рецепторы или эктонуклеазы CD39 и CD73, которые превращают аденозинтрифосфат (АТФ) в аденозин, такие как MEDI9447 (антитело к CD73), PBF-509; CPI-444 (антагонист A2a-аденозинового рецептора);

s) антагонисты хемокиновых рецепторов, включая CCR2 или CCR4;

t) модуляторы системы комплемента;

в) средства, которые истощают или ингибируют Т-регуляторные клетки (например, с использованием моноклонального антитела к CD25 (например, даклизумаба) или путем *ex vivo* истощения анти-CD25 гранулами) или обращают/предотвращают анергию или истощение Т-клеток.

При применении в комбинации с соединениями Формулы (I) настоящего изобретения или с соединениями Формулы (I), как раскрыто в WO2021219849 (например, такими как 2-(3-{5-[(R)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропилфенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол; 1-  
5 [4-(3-{5-[(R)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропилфенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон; или (S)-4-{5-[(R)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропилфенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(6-метил-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол; или их фармацевтически приемлемые соли), ингибиторы иммунных контрольных точек и, в особенности,  
10 те, которые нацелены на рецептор PD-1 или его лиганд PD-L1, являются предпочтительными.

Термин "химиотерапия" относится к лечению злокачественного новообразования с помощью одного или нескольких цитотоксических антинеопластических средств ("цитотоксических химиотерапевтических  
15 средств"). Химиотерапия часто применяют в сочетании с другими видами лечения злокачественных новообразований, такими как радиационная терапия или хирургическое вмешательство. Термин, в особенности, относится к обычным химиотерапевтическим средствам, которые действуют путем уничтожения клеток, которые делятся слишком быстро, что является одним из  
20 главных свойств большинства клеток злокачественного новообразования. При химиотерапии можно применять один лекарственный препарат за прием (однокомпонентная химиотерапия) или несколько лекарственных препаратов сразу (комбинированная химиотерапия или полихимиотерапия). Химиотерапия с применением лекарственных препаратов, которые приобретают  
25 цитотоксическую активность только при воздействия света, называют фотохимиотерапией или фотодинамической терапией.

Термин "цитотоксическое химиотерапевтическое средство" или "химиотерапевтическое средство", используемый здесь, относятся к активному антинеопластическому средству, индуцирующему апоптоз или некротическую  
30 гибель клеток.

При применении в комбинации с соединениями Формулы (I) настоящего изобретения или с соединениями Формулы (I), как раскрыто в WO2021219849 (например, такими как 2-(3-{5-[(R)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропилфенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол; 1-

[4-(3-{5-[(R)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропилфенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон; или (S)-4-{5-[(R)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропилфенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(6-метил-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол; или их фармацевтически приемлемые соли), термин, в особенности, относится к обычным цитотоксическим химиотерапевтическим средствам, таким как: 1) алкилирующие средства (включая, без ограничения перечисленным, азотистые иприты, производные этиленмина, алкилсульфонаты, нитрозомочевины и триазены), такие как урамустин, мехлорэтамин, хлорамбуцил, циклофосфамид, ифосфамид, стрептозоцин, кармустин, ломустин, мелфалан, бусульфан, прокарбазин, дакарбазин, темозоломид, пипоброман, триэтиленмеламин, триэтилентиофосфорамин, тиотепа или алтретамин; в частности, темозоломид); 2) препараты платины (например, цисплатин, карбоплатин или оксалиплатин); 3) антиметаболитные лекарственные препараты (например, 5-фторурацил, флоксуридин, пентостатин, капецитабин, 6-меркаптопурин, метотрексат, гемцитабин, цитарабин, флударабин или пеметрексед); 4) противоопухолевые антибиотики (например, даунорубицин, доксорубицин, эпирубицин, идарубицин, актиномицин-D, блеомицин, митомицин-C или митоксантрон); 5) ингибиторы митоза (например, паклитаксел, доцетаксел, иксабепилон, винбластин, винкристин, винорелбин, виндезин или эстрамустин); или 6) ингибиторы топоизомеразы (например, этопозид, тенипозид, топотекан, иринотекан, дифломотекан или эломотекан). Подходящими также являются цитотоксические средства, такие как модификаторы биологического отклика; ингибиторы роста; антигормональные терапевтические средства; лейковорин; тегафур; и гемопэтические факторы роста.

При применении в комбинации с соединениями Формулы (I) настоящего изобретения или с соединениями Формулы (I), как раскрыто в WO2021219849 (например, такими как 2-(3-{5-[(R)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропилфенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пропан-2-ол; 1-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропилфенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-этанон; или (S)-4-{5-[(R)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропилфенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-(6-метил-пиримидин-4-ил)-бут-3-ин-2-ол; или их фармацевтически приемлемые соли) предпочтительными цитотоксическими

химиотерапевтическими средствами являются вышеупомянутые алкилирующие средства (а именно, фотемустин, циклофосфамид, ифосфамид, кармустин, дакарбазин и их пролекарства, такие как, в особенности, темозоломид, или фармацевтически приемлемые соли этих соединений; в частности, темозоломид); ингибиторы митоза (а именно, паклитаксел, доцетаксел, иксабепилон; или фармацевтически приемлемые соли этих соединений; в частности, паклитаксел); препараты платины (а именно, цисплатин, оксалиплатин и карбоплатин); а также этопозид и гемцитабин.

Во избежание каких-либо сомнений, если соединения описаны как полезные для предотвращения или лечения определенных заболеваний, состояний или расстройств, такие соединения также подходят для применения для приготовления лекарственного средства для предотвращения или лечения указанных заболеваний.

Настоящее изобретение также относится к способу предотвращения или лечения заболеваний, состояний или расстройств, упомянутых выше и/или ниже, включающему введение субъекту фармацевтически активного количества соединения, как описано выше и/или ниже, либо отдельно, либо в комбинации с другими фармакологически активными соединениями и/или видами терапии.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения, вводимое количество соединения Формулы (I) составляет от 1 мг до 1000 мг в день, предпочтительно от 5 мг до 500 мг в день, более конкретно от 25 мг до 400 мг в день, в особенности, от 50 мг до 200 мг в день.

Значение термина "предотвращение" можно также понимать как "профилактика".

### **Получение соединений Формулы (I)**

Дополнительным аспектом изобретения является способ получения соединений Формулы (I). Соединения в соответствии с Формулой (I) настоящего изобретения можно получить из коммерчески доступных или хорошо известных исходных веществ в соответствии со способами, описанным в экспериментальной части; аналогичными способами; или можно получить путем соответствующих модификаций общих путей синтеза, раскрытых в РСТ/EP2021/061401. Полученные соединения также можно превратить в их соли, в особенности, фармацевтически приемлемые соли, хорошо известным способом.

Экспериментальная часть**Сокращения (используемые здесь и в описании выше):**

	Ас	ацетил
	аналит.	аналитический
5	безв.	безводный
	водн.	водный
	Вос	<i>трет</i> -бутилоксикарбонил
	КХ	колоночная хроматография
	CDI	1,1'-карбонилдиимидазол
10	DEA	диэтиламин
	ДХМ	дихлорметан
	ДМФА	N,N-диметилформаид
	EA	этилацетат
	Et	этил
15	эв.	эквивалент
	FLIPR	флуоресцентный визуализирующий считывающий планшет
	Fluo-8-AM	ацетилоксиметил 2-[N-[2-(ацетилоксиметокси)-2-оксоэтил]-4-[3-(ацетилоксиметокси)-6-оксоксантен-9-ил]-2-[2-[2-[бис[2-(ацетилоксиметокси)-2-оксоэтил]амино]фенокси]этокси]анилино]ацетат
20	г	грамм(-ы)
	НЕК	почка эмбриона человека
	Hex	гексил
	ч	час(-ы)
	Нер	гептан
25	ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
	ВВ	высокий вакуум
	ЖХ-МС	жидкостная хроматография - масс-спектрометрия
	М	молярность [моль / л]
	Me	метил
30	мг	миллиграмм(-ы)
	мин	минута(-ы)
	мл	миллилитр
	nBu	<i>n</i> -бутил
	орг.	органический

	преп.	препаративный(-ая)
	iPr	изопропил
	PuBOP	гексафторфосфат (бензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфония
5	об/мин	обороты в минуту
	КТ	комнатная температура
	р-ция	реакция
	насыщ.	насыщенный
	СФХ	сверхкритическая флюидная хроматография
10	р-р	раствор
	t	время
	ТЗР <sup>®</sup>	ангидрид пропанфосфоновой кислоты
	tBu	<i>трет</i> -бутил
	TEA	триэтиламин
15	t <sub>R</sub>	время удержания
	ТГФ	тетрагидрофуран

## I. Химия

Нижеследующие Примеры иллюстрируют получение биологически активных соединений настоящего изобретения, но не ограничивают его объем.

Общие положения: Все температуры указаны в градусах Цельсия (°C). Если специально не указано иное, реакции проводили при КТ в атмосфере аргона в круглодонной колбе или плотно закрывающемся флаконе, оснащенном якорем магнитной мешалки.

### 25 Использованные методы определения характеристик:

Значения времени удержания в случае ЖХ-МС были получены с использованием следующих условий элюирования:

#### I) ЖХ-МС (А):

Колонка Zorbax RRHD SB-Aq, 1.8 мкм, 2.1x50 мм, термостатированная при 30 40°C. Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель А = вода + 0.04% ТФУ; растворитель В = MeCN. Скорость потока элюента составляла 0.8 мл/мин, а данные о количественном соотношении компонентов в элюирующей смеси в функции от времени t от начала элюирования обобщены в

таблице ниже (между двумя последовательными моментами времени использовали линейный градиент):

t (мин)	0	1.2	1.9	2.1
Растворитель А (%)	95	5	5	95
Растворитель В (%)	5	95	95	5

Значения времени удержания в случае хиральной ВЭЖХ/СФХ были  
5 получены с использованием следующих условий элюирования:

I) Хиральная ВЭЖХ (А):

Использовали колонку CHIRALPAK AD-H, 5 мкм, 4.6x250 мм, термостатированную при 25°C. Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель А= Нер; растворитель В = EtOH. Скорость потока  
10 элюента составляла 0.8 мл/мин, количественное соотношение компонентов в растворителе для изократического элюирования составляло 80% (А) / 20% (В).

II) Хиральная СФХ (В):

Использовали колонку CHIRALCEL OD-H, 5 мкм, 4.6x250 мм, термостатированную при 40°C. Два растворителя для элюирования были  
15 следующими: растворитель А= CO<sub>2</sub>; растворитель В = MeOH. Скорость потока элюента составляла 4 мл/мин, количественное соотношение компонентов в растворителе для изократического элюирования составляло 90% (А) / 10% (В).

III) Хиральная СФХ (С):

Использовали колонку CHIRALPAK AD-H, 5 мкм, 4.6x250 мм, термостатированную при 40°C. Два растворителя для элюирования были  
20 следующими: растворитель А= CO<sub>2</sub>; растворитель В = EtOH. Скорость потока элюента составляла 4 мл/мин и количественное соотношение компонентов в растворителе для изократического элюирования составляло 80% (А) / 20% (В).

IV) Хиральная СФХ (D):

Использовали колонку CHIRALPAK IC, 5 мкм, 4.6x250 мм, термостатированную при 40°C. Два растворителя для элюирования были  
25 следующими: растворитель А= CO<sub>2</sub>; растворитель В = iPrOH+0.1%DEA. Скорость потока элюента составляла 4 мл/мин и количественное соотношение компонентов в растворителе для изократического элюирования составляло 85%  
30 (А) / 15% (В).

## V) Хиральная СФХ (E):

Использовали колонку CHIRALPAK IB, 5 мкм, 4.6x250 мм, термостатированную при 40°C. Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель А = CO<sub>2</sub>; растворитель В = MeOH+0.1%DEA.

5 Скорость потока элюента составляла 4 мл/мин и количественное соотношение компонентов в растворителе для изократического элюирования составляло 75% (А) / 25% (В).

Использованные методы очистки:*Использованные методы препаративной ЖХ-МС:*

10 Операции очистки с помощью препаративной ЖХ-МС были выполнены с использованием условий, описанных ниже.

## I) Преп. ЖХ-МС (I):

Использовали колонку X-Bridge (Waters C18, 10 мкм OBD, 30x75 мм). Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель А = вода + 0.5% муравьиной кислоты; растворитель В = MeCN. Скорость потока элюента составляла 75 мл/мин, а данные о количественном соотношении компонентов в элюирующей смеси в функции от времени t от начала элюирования обобщены в таблицах ниже (между двумя последовательными моментами времени использовали линейный градиент):

t (мин)	0	0.01	4.0	6.0	6.2	6.6
Растворитель А (%)	80	80	5	5	80	80
Растворитель В (%)	20	20	95	95	20	20

20

## II) Преп. ЖХ-МС (II):

Использовали колонку X-Bridge (Waters C18, 10 мкм OBD, 30x75 мм). Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель А = вода + 0.5% NH<sub>4</sub>OH (25%); растворитель В = MeCN. Скорость потока элюента составляла 75 мл/мин, а данные о количественном соотношении компонентов в элюирующей смеси в функции от времени t от начала элюирования обобщены в таблицах ниже (между двумя последовательными моментами времени использовали линейный градиент):

25

t (мин)	0	0.01	4.0	6.0	6.2	6.6
Растворитель А	80	80	5	5	80	80



(%)						
Растворитель В (%)	20	20	95	95	20	20

III) Преп. ЖХ-МС (III):

Использовали колонку X-Bridge (Waters C18, 10 мкм OBD, 30x75 мм). Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель А = вода + 0.5% NH<sub>4</sub>OH (25%); растворитель В = MeCN. Скорость потока элюента составляла 75 мл/мин, а данные о количественном соотношении компонентов в элюирующей смеси в функции от времени t от начала элюирования обобщены в таблицах ниже (между двумя последовательными моментами времени использовали линейный градиент):

t (мин)	0	0.01	4.0	6.0	6.2	6.6
Растворитель А (%)	90	90	5	5	90	90
Растворитель В (%)	10	10	95	95	10	10

10

IV) Преп. ЖХ-МС (IV):

Использовали колонку X-Bridge (Waters C18, 10 мкм OBD, 30x75 мм). Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель А = вода + 0.5% NH<sub>4</sub>OH (25%); растворитель В = MeCN. Скорость потока элюента составляла 75 мл/мин, а данные о количественном соотношении компонентов в элюирующей смеси в функции от времени t от начала элюирования обобщены в таблицах ниже (между двумя последовательными моментами времени использовали линейный градиент):

15

t (мин)	0	0.01	3.5	6.0	6.2	6.6
Растворитель А (%)	50	50	5	5	50	50
Растворитель В (%)	50	50	95	95	50	50

20

V) Преп. ЖХ-МС (V):

Использовали колонку Agilent (Zorbax SB-Aq, 5 мкм OBD, 30x75 мм). Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель А = вода + 0.5%

муравьиной кислоты; растворитель В = MeCN. Скорость потока элюента составляла 75 мл/мин, а данные о количественном соотношении компонентов в элюирующей смеси в функции от времени t от начала элюирования обобщены в таблицах ниже (между двумя последовательными моментами времени использовали линейный градиент):

t (мин)	0	0.01	4.0	6.0	6.2	6.6
Растворитель А (%)	80	80	5	5	80	80
Растворитель В (%)	20	20	95	95	20	20

#### VI) Преп. ЖХ-МС (VI):

Использовали колонку Agilent (Zorbax SB-Aq, 5 мкм OBD, 30x75 мм). Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель А = вода + 0.5% муравьиной кислоты; растворитель В = MeCN. Скорость потока элюента составляла 75 мл/мин, а данные о количественном соотношении компонентов в элюирующей смеси в функции от времени t от начала элюирования обобщены в таблицах ниже (между двумя последовательными моментами времени использовали линейный градиент):

t (мин)	0	0.01	3	4.0	6.0	6.2	6.6
Растворитель А (%)	95	95	50	5	5	95	95
Растворитель В (%)	5	5	50	95	95	5	5

#### VII) Преп. ЖХ-МС (VII):

Использовали колонку Agilent (Zorbax SB-Aq, 5 мкм OBD, 30x75 мм). Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель А = вода + 0.5% муравьиной кислоты; растворитель В = MeCN. Скорость потока элюента составляла 75 мл/мин, а данные о количественном соотношении компонентов в элюирующей смеси в функции от времени t от начала элюирования обобщены в таблицах ниже (между двумя последовательными моментами времени использовали линейный градиент):

t (мин)	0	0.01	3.5	6.0	6.2	6.6
Растворитель А (%)	70	70	5	5	70	70
Растворитель В (%)	30	30	95	95	30	30

## VIII) Преп. ЖХ-МС (VIII):

Использовали колонку Zorbax (SB-AQ, 7 мкм OBD, 50x150 мм). Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель А = MeCN; растворитель В = вода + 0.5% муравьиной кислоты (25%). Данные о количественном соотношении компонентов в элюирующей смеси в функции от времени t от начала элюирования обобщены в таблицах ниже (между двумя последовательными моментами времени использовали линейный градиент):

t (мин)	0	0.3	0.8	7.5	7.7	9.5	10.0	11.5	12.0
Поток (мл/мин)	75	75	150	150	150	150	150	150	75
Растворитель А (%)	40	40	40	75	95	95	40	40	40
Растворитель В (%)	60	60	60	25	5	5	60	60	60

## IX) Преп. ЖХ-МС (IX):

Использовали колонку Agilent (Zorbax SB-Aq, 5 мкм OBD, 30x75 мм). Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель А = вода + 0.5% муравьиной кислоты; растворитель В = MeCN. Скорость потока элюента составляла 75 мл/мин, а данные о количественном соотношении компонентов в элюирующей смеси в функции от времени t от начала элюирования обобщены в таблицах ниже (между двумя последовательными моментами времени использовали линейный градиент):

t (мин)	0	0.01	4.0	6.0	6.2	6.6
Растворитель А (%)	90	90	5	5	90	90
Растворитель В (%)	10	10	95	95	10	10

## X) Преп. ЖХ-МС (X):

Использовали колонку X-Bridge (Waters C18, 10 мкм OBD, 50x150 мм). Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель А = вода + 0.5%

5  $\text{NH}_4\text{OH}$  (25%); растворитель В = MeCN. Скорость потока элюента составляла 75 мл/мин, а данные о количественном соотношении компонентов в элюирующей смеси в функции от времени  $t$  от начала элюирования обобщены в таблицах ниже (между двумя последовательными моментами времени использовали линейный градиент):

t (мин)	0	0.01	3	4.0	6.0	6.2	6.6
Растворитель А (%)	95	95	50	5	5	95	95
Растворитель В (%)	5	5	50	95	95	5	5

XI) Преп. ЖХ-МС (XI):

10 Использовали колонку X-Bridge (Waters C18, 10 мкм OBD, 30x75 мм). Два растворителя для элюирования были следующими: растворитель А = вода + 0.5%  $\text{NH}_4\text{OH}$  (25%); растворитель В = MeCN. Скорость потока элюента составляла 75 мл/мин, а данные о количественном соотношении компонентов в элюирующей смеси в функции от времени  $t$  от начала элюирования обобщены в таблицах ниже (между двумя последовательными моментами времени использовали линейный градиент):

t (мин)	0	0.01	3.5	6.0	6.2	6.6
Растворитель А (%)	70	70	5	5	70	70
Растворитель В (%)	30	30	95	95	30	30

15

*Использованные методы препаративных хиральных СФХ и ВЭЖХ:*

Операции очистки с помощью препаративных хиральных СФХ и ВЭЖХ были выполнены с использованием условий, описанных ниже.

I) Преп. Хиральная ВЭЖХ (I):

20 Использовали колонку ChiralPak AD-H (5 мкм, 30x250 мм), термостатированную при 25°C. Растворитель для элюирования представлял собой Нер/EtOH 80/20, а скоростью потока составляла 34 мл/мин.

II) Преп. хиральная СФХ (II):

25 Использовали колонку ChiralCel OD-H (5 мкм, 30x250 мм), термостатированную при 40°C. Растворитель для элюирования представлял собой  $\text{CO}_2/\text{MeOH}$  90/10, а скоростью потока составляла 160 мл/мин.

III) Преп. хиральная СФХ (III):

Использовали колонку ChiralPak AD-H (5 мкм, 30x250 мм), термостатированную при 40°C. Растворитель для элюирования представлял собой CO<sub>2</sub>/EtOH 80/20, а скоростью потока составляла 160 мл/мин.

5 IV) Преп. хиральная СФХ (IV):

Использовали колонку ChiralPak IC (5 мкм, 30x250 мм), термостатированную при 40°C. Растворитель для элюирования представлял собой CO<sub>2</sub>/(iPrOH+0.1%DEA) 85/15, а скоростью потока составляла 160 мл/мин.

V) Преп. хиральная СФХ (V)

10 Использовали колонку ChiralPak IB (5 мкм, 30x250 мм) термостатированную при 40°C. Растворитель для элюирования представлял собой CO<sub>2</sub>/MeOH 75/25, а скоростью потока составляла 160 мл/мин.

### Получение промежуточного соединения Формулы А2

15 А2.1: Сложный *трет*-бутиловый эфир 3-(метоксиметилкарбамоил)-3-метилазетидин-1-карбоновой кислоты

К суспензии 1-Вос-3-метилазетидин-3-карбоновой кислоты (20 г) и гидрохлорида N,O-диметилгидроксиламина (9.72 г) в ДХМ (270 мл) последовательно по каплям добавляли DIPEA (54 мл) и ТЗР® (50% в ДХМ, 55.5 мл), поддерживая при этом КТ с помощью водяной бани. Полученный в результате раствор перемешивали при КТ в течение 1 ч и гасили 20 полунасыщенным водн. раствором NaHCO<sub>3</sub>. Водн. фазу дополнительно экстрагировали с помощью ДХМ и объединенные орг. фазы сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Остаток сушили в ВВ с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (22.4 г). ЖХ- 25 МС (А): t<sub>R</sub> = 0.79 мин; [M+H]<sup>+</sup>: 259.13.

### Получение промежуточного соединения Формулы А4

А4.1: Сложный *трет*-бутиловый эфир 3-метил-3-[4-(2,2,2-трифторэтил)-бензоил]-азетидин-1-карбоновой кислоты

30 К охлажденному до -78°C р-ру 1-бром-4-(2,2,2-трифторэтил)бензола (1.36 г) в безв. Et<sub>2</sub>O (12 мл) в атмосфере аргона по каплям добавляли tBuLi (1.6М в пентане, 5.17 мл) при поддержании внутренней температуры ниже -70°C. Полученную в результате смесь перемешивали при -78°C в течение 5 мин и по каплям добавляли р-р амида Вайнреба А2.1 (1.2 г) в безв. ТГФ (12 мл) при сохранении внутренней температуры ниже -70°C. Р-нную смесь перемешивали в

течение 15 мин, гасили водой и экстрагировали с помощью EA. Объединенные орг. фазы промывали соляным раствором, сушили над  $MgSO_4$  и упаривали досуха. Полученное в результате сырое вещество очищали с помощью КХ, используя предварительно заправленные картриджи Sfär Silica D от Biotage® и элюируя смесью Нер/EA с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (1.445 г). ЖХ-МС (А):  $t_R = 1.05$  мин;  $[M+H]^+$ : 358.07.

А4.2: Сложный *трет*-бутиловый эфир 3-(4-изопропилбензоил)-3-метилазетидин-1-карбоновой кислоты

К охлажденному до  $-78^\circ C$  р-ру 1-бром-4-изопропилбензола (10.4 г) в безв. ТГФ (100 мл) в атмосфере аргона по каплям добавляли  $nBuLi$  (2.5М в гексане, 21.2 мл) при поддержании внутренней температуры ниже  $-70^\circ C$ . Полученную в результате смесь перемешивали при  $-78^\circ C$  в течение 20 мин. По каплям добавляли р-р амида Вайнреба А2.1 (10 г) в безводном ТГФ (50 мл) при сохранении внутренней температуры ниже  $-70^\circ C$ . Полученному в результате р-ру давали нагреться до КТ и перемешивали до завершения р-ции. Р-нную смесь гасили водой и экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные орг. фазы промывали соляным раствором, сушили над  $MgSO_4$ , и упаривали досуха. Полученное в результате сырое вещество очищали с помощью КХ, используя предварительно заправленные картриджи Sfär Silica D от Biotage® и элюируя смесью Нер/EA с получением указанного в заголовке соединения в виде желтой смолы (11.7 г). ЖХ-МС (А):  $t_R = 1.09$  мин;  $[M+H]^+$ : 318.31.

#### Получение промежуточных соединений Формулы А6

К охлажденному до  $-78^\circ C$  р-ру кетона Формулы А4 (1 экв.) и 5-бромникотинонитрила (1.1 - 1.3 экв.) в безв. ТГФ (2.5 - 5.5 мл/ммоль) в атмосфере аргона по каплям добавляли  $HexLi$  (2.3М в гексане, 1.3 - 1.4 экв) (за исключением промежуточного соединения Формулы А6.1, где  $HexLi$  заменяли на  $nBuLi$ , 2.5М в гексанах) при поддержании внутренней температуры ниже  $-70^\circ C$ . Полученный в результате р-р перемешивали при температуре ниже  $-70^\circ C$  до завершения р-ции, гасили водой и экстрагировали с помощью EA. Объединенные орг. фазы промывали соляным раствором, сушили над  $MgSO_4$ , и концентрировали в вакууме. Полученное в результате сырое вещество очищали с использованием предварительно заправленных картриджей Sfär KP-Amino D и/или Sfär Silica D от Biotage® и элюируя смесью Нер/EA. При необходимости

выполняли дополнительную очистку с помощью преп. ЖХ-МС, используя условия, указанные в таблице ниже.

В случае промежуточного соединения Формулы А6.1, последующая очистка с помощью преп. хиральной ВЭЖХ (I) давала указанное в заголовке соединения в виде энантиомера, элюирующегося первым (хиральная ВЭЖХ (А):  $t_R = 6.76$  мин).

В случае промежуточного соединения Формулы А6.2, последующая очистка с помощью преп. хиральной СФХ (II) давала указанное в заголовке соединения в виде энантиомера, элюирующегося вторым (хиральная ВЭЖХ (В):  $t_R = 2.21$  мин).

А6	Название	Реагент А4	Преп. ЖХ-МС	$t_R$ [мин]	Данные МС m/z [M+H] <sup>+</sup>
А6.1	Сложный <i>трет</i> -бутиловый эфир 3- {(R)-(5-цианопиридин-3-ил)- гидрокси-[4-(2,2,2-трифторэтил)- фенил]-метил}-3-метилазетидин-1- карбоновой кислоты	А4.1	(I)	1.02	462.14
А6.2	Сложный <i>трет</i> -бутиловый эфир 3- [(R)-(5-цианопиридин-3-ил)-гидрокси- (4-изопропилфенил)-метил]-3- метилазетидин-1-карбоновой кислоты	А4.2	(VIII)	1.06	422.16

### Получение промежуточных соединений Формулы А7

К р-ру промежуточного соединения Формулы А6 (1 экв.) и гидрохлорида гидроксиламина (1.5 экв.) в ДМСО (5.4 мл/ммоль) по каплям добавляли ТЕА (2 экв.). Р-нную смесь перемешивали в течение 4.5 ч – 18 ч при КТ и распределяли между ЕА и водой. Орг. фазу промывали водой и соляным раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub>, и упаривали досуха с получением указанного в заголовке сырого соединения.

А7	Название	Реагент А6	$t_R$ [мин]	Данные МС m/z [M+H] <sup>+</sup>
А7.1	<i>трет</i> -бутил (R)-3-(гидрокси(5-(N'- гидроксикарбамимидоил)пиридин-3-ил)(4- (2,2,2-трифторэтил)фенил)метил)-3- метилазетидин-1-карбоксилат	А6.1	0.79	495.14

A7	Название	Реагент A6	t <sub>R</sub> [мин]	Данные МС m/z [M+H] <sup>+</sup>
A7.2	<i>трет</i> -бутил (R)-3-(гидрокси(5-(N'-гидроксикарбамимидоил)пиридин-3-ил)(4-изопропилфенил)метил)-3-метилазетидин-1-карбоксилат	A6.2	0.81	455.10

### Получение промежуточных соединений Формулы A8

A8.1: 3-Гидроксиметилбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновая кислота

К р-ру 3-(гидроксиметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбонитрила (300 мг) в  
 5 EtOH (4.6 мл) добавляли воду (1 мл) и водн. раствор NaOH (10.8M, 1.3 мл). Р-  
 нную смесь нагревали до 75°C и перемешивали в течение 1 ч 30 мин. После  
 охлаждения до КТ, смесь подкислили водн. раствором HCl (1M) и  
 экстрагировали с помощью EA. Объединенные орг. фазы сушили над MgSO<sub>4</sub> и  
 упаривали досуха с получением указанного в заголовке сырого соединения в  
 10 виде белого твердого вещества (268 мг). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ: 12.24 (s, 1  
 Н), 4.54 (t, J = 5.6 Гц, 1 Н), 3.37 (d, J = 5.5 Гц, 2 Н), 1.77-1.84 (m, 6 Н).

A8.2: *транс*-4-Пропиониламиноциклогексанкарбоновая кислота

A8.2.1: Сложный метиловый эфир *транс*-4-аминоциклогексанкарбоновой  
 кислоты

15 Метил *транс*-4-(*трет*-бутоксикарбониламино)циклогексанкарбоксилат  
 (500 мг) обрабатывали раствором HCl в диоксане (4 M, 5 мл). Раствор  
 перемешивали при КТ в течение 30 мин, после чего растворитель упаривали с  
 получением целевого продукта в виде белого твердого вещества (380 мг). ЖХ-  
 МС (А): t<sub>R</sub> = 0.34 мин; [M+H]<sup>+</sup>: 158.15.

20 A8.2.2: Сложный метиловый эфир *транс*-4-  
 пропиониламиноциклогексанкарбоновой кислоты

К суспензии промежуточного соединения Формулы A8.2.1 (190 мг) в ТГФ  
 (2 мл) добавляли пропионовый ангидрид (0.14 мл) и ТЕА (0.41 мл), и смесь  
 перемешивали при 60 °С в течение 2 ч. Растворитель упаривали, и остаток  
 25 очищали с помощью преп. ЖХ-МС (X) с получением целевого продукта в виде  
 белого твердого вещества (85 мг). ЖХ-МС (А): t<sub>R</sub> = 0.62 мин; [M+H]<sup>+</sup>: 214.26.

A8.2.3 *транс*-4-Пропиониламиноциклогексанкарбоновая кислота



К суспензии промежуточного соединения Формулы А8.2.2 (84 мг) в MeOH (3.5 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (31 мг), и смесь перемешивали при 65 °С в течение 2.5 ч. После добавления дополнительного количества моногидрата гидроксида лития (15 мг), смесь перемешивали при 65 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырое вещество очищали с помощью преп. ЖХ-МС (VI) с получением целевого продукта в виде белого порошка (66 мг). ЖХ-МС (А):  $t_R = 0.49$  мин;  $[M+H]^+$ : 200.31.

#### А8.3 3-Ацетамидобицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновая кислота

К суспензии метил 3-аминобицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилата (200 мг) в ТГФ (2 мл) добавляли уксусный ангидрид (0.12 мл) и ТЕА (0.47 мл), реакцию смесь нагревали до 60 °С и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью MeCN и водой и непосредственно очищали с помощью преп. ЖХ-МС (X + VI) с получением целевого продукта в виде белого твердого вещества (119 мг). По-видимому, во время очистки с помощью преп. ЖХ-МС в основных условиях (X) произошел гидролиз сложного метилового эфира. ЖХ-МС (А):  $t_R = 0.38$  мин.;  $[M+H]^+$ : 169.99.

#### Получение промежуточных соединений Формулы А9

##### Методика А:

Смесь промежуточного соединения Формулы А7 (1 экв.), карбоновой кислоты Формулы А8 (1.5 экв.), RuBOP (1.5 – 3 экв.) и ТЕА (3 экв.) в ДМФА (7.5 – 8 мл/ммоль) нагревали до 80°С и перемешивали в течение 20 ч. Р-нную смесь охлаждали до КТ и фильтровали. Фильтрат непосредственно очищали с помощью преп. ЖХ-МС, используя условия, указанные в таблице ниже, с получением указанного в заголовке соединения.

##### Методика В:

Раствор карбоновой кислоты Формулы А8 (1.5 экв.) и CDI (1.5 экв.) в ДМСО (4 мл/ммоль А7) перемешивали при КТ в течение 30 мин. Смесь затем переносили в раствор промежуточного соединения Формулы А7 (1 экв.) в ДМСО (1.5 мл/ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение еще 30 мин, затем нагревали до 85°С и перемешивали в течение 8 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью MeCN, фильтровали через шприцевой фильтр и непосредственно очищали с помощью преп. ЖХ-МС (см. метод в таблице ниже)

А9	Название	Реагент А7	Реагент А8	Методика	Преп. ЖХ-МС	t <sub>R</sub> [мин]	Данные МС m/z [M+H] <sup>+</sup>
А9.1	Сложный <i>трет</i> -бутиловый эфир <i>транс</i> -3-{{(R)-гидрокси-{{5-[5-(4-гидроксициклогексил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}}-[4-(2,2,2-трифторэтил)-фенил]-метил}}-3-метилазетидин-1-карбоновой кислоты	А7.1	<i>транс</i> -4-Гидроксициклогексан-карбоновая кислота	А	(II)	1.00	603.19
А9.2	Сложный <i>трет</i> -бутиловый эфир 3-{{(R)-гидрокси-{{5-[5-(3-гидроксиметилбицикло[1.1.1]пент-1-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}}-[4-(2,2,2-трифторэтил)-фенил]-метил}}-3-метилазетидин-1-карбоновой кислоты	А7.1	А8.1	А	(II)	1.01	601.16
А9.3	Сложный <i>трет</i> -бутиловый эфир 3-{{(R)-гидрокси-(4-изопропилфенил)-{{5-[5-(4-метоксикарбонилбицикло[2.2.2]окт-1-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}}-метил}}-3-метилазетидин-1-карбоновой кислоты	А7.2	4-(метоксикарбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота	В	(IV)	1.21	631.35
А9.4	Сложный <i>трет</i> -бутиловый эфир 3-{{(R)-{{5-[5-(3-ацетиламинобицикло[1.1.1]пент-1-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}}-гидрокси-(4-изопропилфенил)-метил}}-3-метилазетидин-1-карбоновой кислоты	А7.2	А8.3	В	(V)	1.05	588.35
А9.5	Сложный <i>трет</i> -бутиловый эфир 3-{{(R)-гидрокси-{{5-[5-(4-гидроксибицикло[2.2.2]окт-1-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}}-(4-изопропилфенил)-метил}}-3-метилазетидин-1-карбоновой кислоты	А7.2	4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота	А	(VII)	1.07	589.37

А9	Название	Реагент А7	Реагент А8	Методика	Преп. ЖХ-МС	t <sub>R</sub> [мин]	Данные МС m/z [M+H] <sup>+</sup>
А9.6	Сложный <i>трет</i> -бутиловый эфир 3-[(R)-{5-[5-(2-ацетил-2-азаспиро[3.3]гепт-6-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-гидрокси-(4-изопропилфенил)-метил]-3-метилазетидин-1-карбоновой кислоты	А7.2	2-ацетил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-карбоновая кислота	В	(III)	1.10	602.32
А9.7	Сложный <i>трет</i> -бутиловый эфир 3-((R)-гидрокси-(4-изопропилфенил)-{5-[5-( <i>транс</i> -4-пропиониламиноциклогексил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метил)-3-метилазетидин-1-карбоновой кислоты	А7.2	А8.2	В	(II)	1.09	618.36
А9.8	Сложный <i>трет</i> -бутиловый эфир 3-[(R)-{5-[5-(4-ацетиламиноциклогексил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-гидрокси-(4-изопропилфенил)-метил]-3-метилазетидин-1-карбоновой кислоты	А7.2	4-ацетамидоциклогексан-1-карбоновая кислота	В	(VII)	1.07	604.46
А9.9	Сложный <i>трет</i> -бутиловый эфир 3-((R)-гидрокси-(4-изопропилфенил)-{5-[5-(4-метоксикарбонил)циклогексил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-метил)-3-метилазетидин-1-карбоновой кислоты	А7.2	<i>транс</i> -4-(метоксикарбонил)циклогексанкарбоновая кислота	В	(XI)	1.17	605.33

### Получение промежуточных соединений Формулы А10

К р-ру промежуточного соединения Формулы А9 (1 экв.) в диоксане (5 – 8 мл/ммоль) добавляли HCl (4М в диоксане, 8.9 экв.), и р-нную смесь перемешивали при КТ в течение 18 ч. Когда необходимо было достичь завершения реакции, добавляли дополнительные количества HCl (4М в диоксане). Р-нную смесь упаривали досуха с получением сырой хлористоводородной соли.

A10	Название	Реагент A9	t <sub>R</sub> [мин]	Данные МС m/z [M+H] <sup>+</sup>
A10.1	<i>транс</i> -4-[3-(5-{(R)-Гидрокси-(3-метилазетидин-3-ил)-[4-(2,2,2-трифторэтил)-фенил]-метил}-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-циклогексанол	A9.1	0.69	503.10
A10.2	(R)-{5-[5-(3-Гидроксиметилбицикло[1.1.1]пент-1-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-(3-метилазетидин-3-ил)-[4-(2,2,2-трифторэтил)-фенил]-метанол	A9.2	0.70	501.09
A10.3	Сложный метиловый эфир 4-(3-{5-[(R)-гидрокси-(4-изопропилфенил)-(3-метилазетидин-3-ил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты	A9.3	0.86	531.30
A10.4	N-[3-(3-{5-[(R)-Гидрокси-(4-изопропилфенил)-(3-метилазетидин-3-ил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-ацетамид	A9.4	0.72	488.34
A10.5	4-(3-{5-[(R)-Гидрокси-(4-изопропилфенил)-(3-метилазетидин-3-ил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-бицикло[2.2.2]октан-1-ол	A9.5	0.73	489.34
A10.6	1-[6-(3-{5-[(R)-Гидрокси-(4-изопропилфенил)-(3-метилазетидин-3-ил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-2-азаспиро[3.3]гепт-2-ил)-этанон	A9.6	0.74	502.35
A10.7	<i>транс</i> -N-[4-(3-{5-[(R)-Гидрокси-(4-изопропилфенил)-(3-метилазетидин-3-ил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-циклогексил]-пропионамид	A9.7	0.77	518.39
A10.8	N-[4-(3-{5-[(R)-Гидрокси-(4-изопропилфенил)-(3-метилазетидин-3-ил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-циклогексил]-ацетамид	A9.8	0.73	504.43
A10.9	Сложный метиловый эфир 4-(3-{5-[(R)-гидрокси-(4-изопропилфенил)-(3-метилазетидин-3-ил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-циклогексанкарбоновой кислоты	A9.9	0.85	505.32

### Получение промежуточных соединений Формулы В1

В1.1: 5-{(R)-(1-*трет*-Бутоксикарбонил-3-метилазетидин-3-ил)-гидрокси-[4-(2,2,2-трифторэтил)-фенил]-метил}-никотиновая кислота

К суспензии промежуточного соединения Формулы А6.1 (450 мг) в EtOH (5.75 мл) добавляли водн. раствор NaOH (1 М, 5.75 мл). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме (до половины объема), разбавляли водой и обрабатывали водн. раствором лимонной кислоты (10%). рН доводили до значения ~3. Смесь экстрагировали с помощью EA (3 раза) и объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток суспендировали в EA и фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха с получением целевого продукта в виде белого твердого вещества (540 мг). ЖХ-МС (А):  $t_R = 0.88$  мин;  $[M+H]^+$ : 480.95.

### Получение промежуточных соединений Формулы В2

В2.1: N',3-дигидрокси-2,2-диметилпропанамид

К раствору 3-гидрокси-2,2-диметилпропаннитрила (200 мг) в EtOH (14 мл) добавляли гидрохлорид гидроксиламина (425 мг) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.12 г). Смесь нагревали до 85 °С и перемешивали в течение 21 ч. Реакционную смесь фильтровали и промывали с помощью EtOH. Объединенные фильтраты концентрировали в вакууме, суспендировали в *n*-гептане, затем снова концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого, слегка липкого твердого вещества (280 мг). ЖХ-МС (А):  $t_R = 0.20$  мин;  $[M+H]^+$ : 133.37.

В2.2: N'-гидрокси-3-(гидроксиметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

К раствору 3-(гидроксиметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбонитрила (250 мг) в EtOH (4.3 мл) добавляли гидрохлорид гидроксиламина (325 мг) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.07 г). Реакционную смесь нагревали до 80 °С и перемешивали в течение 16 ч. После охлаждения до КТ, реакционную смесь фильтровали, концентрировали и сушили в ВВ с получением целевого продукта в виде белой липкой пены (324 мг). ЖХ-МС (А):  $t_R = 0.22$  мин;  $[M+H]^+$ : 157.19.

### Получение промежуточных соединений Формулы В3

В3.1: Сложный *трет*-бутиловый эфир 3-{(R)-гидрокси-5-[3-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пиридин-3-ил}-[4-(2,2,2-трифторэтил)-фенил]-метил}-3-метилазетидин-1-карбоновой кислоты

5 К раствору промежуточного соединения Формулы В1.1 (50 мг) в ДМФА (1 мл) добавляли DIPEA (40 мг) и PyBOP (83 мг). После перемешивания при КТ в течение 15 мин, добавляли раствор промежуточного соединения Формулы В2.1 (28 мг) в ДМФА (0.3 мл) и  $K_3PO_4$  (90 мг). Смесь нагревали при 85 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью MeCN и непосредственно  
10 очищали с помощью преп. ЖХ-МС (VI) с получением целевого продукта в виде белого твердого вещества (34 мг). ЖХ-МС (А):  $t_R = 1.01$  мин;  $[M+H]^+$ : 577.14.

В3.2: Сложный *трет*-бутиловый эфир 3-{(R)-гидрокси-5-[3-(3-гидроксиметилбицикло[1.1.1]пент-1-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пиридин-3-ил}-[4-(2,2,2-трифторэтил)-фенил]-метил}-3-метилазетидин-1-карбоновой кислоты

15 К раствору промежуточного соединения Формулы В1.1 (50 мг) в ДМФА (1 мл) добавляли DIPEA (40 мг) и PyBOP (83 мг). После перемешивания при КТ в течение 20 мин, добавляли раствор промежуточного соединения Формулы В2.2 (33 мг) в ДМФА (0.7 мл) и  $K_3PO_4$  (90 мг). Смесь нагревали при 85 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью MeCN и непосредственно  
20 очищали с помощью преп. ЖХ-МС (III) + (I) с получением целевого продукта в виде белого твердого вещества (15 мг). ЖХ-МС (А):  $t_R = 0.99$  мин;  $[M+H]^+$ : 601.26.

### Получение промежуточных соединений Формулы В4

В4.1: 2-[5-(5-{(R)-Гидрокси-(3-метилазетидин-3-ил)-[4-(2,2,2-трифторэтил)-фенил]-метил}-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-2-метилпропан-1-ол

Промежуточное соединение Формулы В3.1 (34 мг) обрабатывали раствором HCl в диоксане (4 М, 1.0 мл). После перемешивания при КТ в течение 1 ч, реакционную смесь концентрировали досуха с получением целевого продукта в виде желтой пены (39 мг). ЖХ-МС (А):  $t_R = 0.69$  мин;  $[M+H]^+$ : 477.28.

30 В4.2: (R)-{5-[3-(3-Гидроксиметилбицикло[1.1.1]пент-1-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пиридин-3-ил}-3-метилазетидин-3-ил)-[4-(2,2,2-трифторэтил)-фенил]-метанол

Промежуточное соединение Формулы В3.2 (15 мг) обрабатывали раствором HCl в диоксане (4 М, 0.3 мл). После перемешивания при КТ в течение 1 ч,

реакционную смесь концентрировали досуха с получением целевого продукта в виде белого твердого вещества (14 мг). ЖХ-МС (А):  $t_R = 0.69$  мин;  $[M+H]^+$ : 501.07.

#### Получение промежуточного соединения Формулы С1

5 С1.1: Сложный *трет*-бутиловый эфир 3-[(R)-(5-бромпиридин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропилфенил)-метил]-3-метилазетидин-1-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение синтезировали исходя из промежуточного соединения Формулы А4.2 и 3,5-дибромпиридина, и следуя методике, описанной для промежуточных соединений Формулы А6.  
10 Последующее хиральная разделение с использованием преп. хиральной СФХ (III) давало указанное в заголовке соединение в виде энантиомера, элюирующегося первым. ЖХ-МС (А):  $t_R = 1.12$  мин;  $[M+H]^+$ : 475.09; хиральная СФХ (С):  $t_R = 1.41$  мин.

#### Получение промежуточного соединения Формулы С2

15 С2.1: (R)-(5-Бромпиридин-3-ил)-(4-изопропилфенил)-(3-метилазетидин-3-ил)-метанол

Указанное в заголовке соединение синтезировали исходя из промежуточного соединения Формулы С1.1 и следуя методике, описанной для промежуточных соединений А10. ЖХ-МС (А):  $t_R = 0.74$  мин;  $[M+H]^+$ : 375.02.

#### 20 Получение промежуточного соединения Формулы С3

С3.1: (R)-(5-Бромпиридин-3-ил)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)-(4-изопропилфенил)-метанол

Указанное в заголовке соединение синтезировали исходя из промежуточного соединения Формулы С2.1 и следуя методике, описанной для  
25 Примеров 1 - 9 (Методика А). ЖХ-МС (А):  $t_R = 0.75$  мин;  $[M+H]^+$ : 389.06.

#### Получение промежуточного соединения Формулы С4

С4.1: (R)- или (S)-2-Пиримидин-4-илбут-3-ин-2-ол

С4.1.1: Метоксиметиламид пиримидин-4-карбоновой кислоты

К суспензии пиримидин-4-карбоновой кислоты (500 мг) в ДХМ (50 мл)  
30 последовательно добавляли гидрохлорид N,O-диметилгидроксиламина (413 мг) DIPEA (2.37 мл) и ТЗР® (50% в ДХМ, 1.93 мл). Полученный в результате раствор перемешивали при КТ в течение 18 ч и гасили насыщ. водн. раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Водн. фазу дополнительно экстрагировали с помощью ДХМ и объединенные орг. фазы промывали соляным раствором, сушили над  $\text{MgSO}_4$  и

концентрировали в вакууме. Полученное в результате сырое вещество очищали с помощью КХ, используя предварительно заправленные картриджи Sfär Silica D от Biotage® и элюируя смесью ДХМ/МеОН с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветной смолы (500 мг). ЖХ-МС (А):  $t_R = 0.41$  мин; [M+H]<sup>+</sup>: 168.08.

#### C4.1.2: 1-Пиримидин-4-ил-этанон

К охлажденному до -78°C р-ру промежуточного соединения Формулы C4.1.1 (500 мг) в безв. ТГФ (7.5 мл) в атмосфере аргона по каплям добавляли MeMgBr (3М в Et<sub>2</sub>O, 2 мл). Р-нную смесь перемешивали при КТ в течение 15 мин, гасили полунасыщенным водн. раствором NH<sub>4</sub>Cl и экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные орг. фазы сушили над MgSO<sub>4</sub> и упаривали досуха. Полученное в результате сырое вещество очищали с помощью КХ, используя предварительно заправленные картриджи Sfär Silica D от Biotage® и элюируя смесью ДХМ/МеОН с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (260 мг). ЖХ-МС (А):  $t_R = 0.46$  мин; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9.39 (s, 1 H), 9.00 (d,  $J = 4.6$  Гц, 1 H), 7.92 (d,  $J = 4.7$  Гц, 1 H), 2.75 (s, 3 H).

#### C4.1.3: (R)- или (S)-2-Пиримидин-4-илбут-3-ин-2-ол

К охлажденному до 0°C р-ру триметилсилилацетилена (267 мг) в безв. ТГФ (3.5 мл) в атмосфере аргона по каплям добавляли HexLi (2.3М в гексанах, 1.16 мл), поддерживая при этом температуру ниже 5°C. Р-нную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, и по каплям добавляли промежуточное соединение Формулы C4.1.2 (260 мг) в безв. ТГФ (1.5 мл) при 0°C. Р-нную смесь перемешивали в течение 19.5 ч, позволяя температуре медленно достичь КТ. Реакционную смесь гасили путем добавления МеОН (5 мл) и добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (294 мг). После перемешивания при КТ в течение 30 мин, р-нную смесь фильтровали, разбавляли с помощью МеОН и воды, и очищали с помощью преп. ЖХ-МС (III). Последующее хиральное разделение с использованием преп. хиральной СФХ (IV) давало указанное в заголовке соединение в виде энантиомера, элюирующегося первым. ЖХ-МС (А):  $t_R = 0.44$  мин; [M+H]<sup>+</sup>: 149.14; хиральная СФХ (D):  $t_R = 1.42$  мин. Энантиомер, элюирующийся вторым, имел следующее время удержания: хиральная СФХ (D):  $t_R = 1.81$  мин.



### Получение примеров

К р-ру промежуточного соединения Формулы А10 или В4 (1 экв.) в безв. диоксане (18 - 25 мл/ммоль) добавляли DIPEA (2 - 3 экв.), формальдегид (37% р-р в H<sub>2</sub>O, 1.5 - 3.5 экв.) и NaBH(OAc)<sub>3</sub> (1.5 - 2.6 экв.). Р-нную смесь перемешивали в течение 15 мин – 18 ч при КТ, гасили водн. раствором NaOH (1М) и экстрагировали с помощью EA. Объединенные орг. фазы сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Полученное в результате сырое вещество очищали с помощью преп. ЖХ-МС, используя условия, указанные в таблице ниже.

10 Пример 8 дополнительно очищали с помощью преп. хиральной СФХ (V) с получением отдельного *цис*- или *транс*-изомера. Соединение Примера 8 выделяли в виде изомера, элюирующегося вторым (хиральная СФХ (E): t<sub>R</sub> = 2.23 мин). Изомер, элюирующийся первым, имел значение t<sub>R</sub> 1.84 мин.

Пример №	Название	Реагент А10 или В4	Преп. ЖХ-МС	t <sub>R</sub> [мин]	Данные МС m/z [M+H] <sup>+</sup>
1	<i>транс</i> -4-[3-(5-{(R)-(1,3-Диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-[4-(2,2,2-трифторэтил)-фенил]-метил}-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-циклогексанол	A10.1	(III)	0.71	517.11
2	(R)-(1,3-Диметилазетидин-3-ил)-{5-[5-(3-гидроксиметилбицикло[1.1.1]пент-1-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-[4-(2,2,2-трифторэтил)-фенил]-метанол	A10.2	(III)	0.71	515.09
3	N-[3-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропилфенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-бицикло[1.1.1]пент-1-ил]-ацетамид	A10.4	(II)	0.74	502.36
4	4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропилфенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-бицикло[2.2.2]октан-1-ол	A10.5	(II) + (VI)	0.75	503.41
5	2-[5-(5-{(R)-(1,3-Диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-[4-(2,2,2-трифторэтил)-фенил]-метил}-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-2-метилпропан-1-ол	B4.1	(III)	0.70	491.30
6	1-[6-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропилфенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-2-азаспиро[3.3]гепт-2-ил]-этанон	A10.6	(III)	0.75	516.17

Пример №	Название	Реагент А10 или В4	Преп. ЖХ-МС	t <sub>R</sub> [мин]	Данные МС m/z [M+H] <sup>+</sup>
7	<i>транс</i> -N-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропилфенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-циклогексил]-пропионамид	A10.7	(II)	0.79	532.42
8	<i>цис</i> - или <i>транс</i> -N-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропилфенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-циклогексил]-ацетамид	A10.8	(III)	0.76	518.33
9	(R)-(1,3-Диметилазетидин-3-ил)-{5-[3-(3-гидроксиметилбицикло[1.1.1]пент-1-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиридин-3-ил]-[4-(2,2,2-трифторэтил)-фенил]-метанол	B4.2	(VI) + (III)	0.70	515.07

Смесь промежуточного соединения Формулы С3.1 (1 экв.), алкина Формулы С4 (1.3 экв.), CuI (0.025 экв.), тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (0.1 - 0.4 экв) и пирролидина (3.5 - 5 экв.) в безв. ТГФ (9.7 - 15.6 мл/ммоль) продували аргоном, нагревали при 80°C и перемешивали в течение 30 мин - 1.5 ч. Р-нную смесь охлаждали до КТ, разбавляли с помощью MeOH и воды, фильтровали и очищали с помощью преп. ЖХ-МС, используя условия, указанные в таблице ниже. 4-Этинилциклогексан-1-ол был коммерчески доступен и был приобретен в виде 3:7 смеси *цис/транс* изомеров. После кросс-сочетания *цис/транс* изомеры можно было разделить с помощью преп. ЖХ-МС.

Пример №	Название	Реагент С4	Преп. ЖХ-МС	t <sub>R</sub> [мин]	Данные МС m/z [M+H] <sup>+</sup>
10	(R)- или (S)-4-{5-[(R)-(1,3-Диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропилфенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-пиримидин-4-илбут-3-ин-2-ол	C4.1	(IX) + (III)	0.70	457.10
11	<i>транс</i> -4-{5-[(R)-(1,3-Диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропилфенил)-метил]-пиридин-3-илэтинил}-циклогексанол	4-Этинилциклогексан-1-ол	(II)	0.72	433.03
12	<i>цис</i> -4-{5-[(R)-(1,3-Диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропилфенил)-метил]-пиридин-3-илэтинил}-циклогексанол	4-Этинилциклогексан-1-ол	(II)	0.74	433.04

**Получение Примера 13:** Амид 4-(3-{5-[(R)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропилфенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты

13.1: Сложный метиловый эфир 4-(3-{5-[(R)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропилфенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты

К суспензии промежуточного соединения Формулы А10.3 (350 мг) в диоксане (3.5 мл) добавляли DIPEA (0.17 мл), водн. раствор формальдегида (37 мас.%, 0.13 мл) и NaBH(OAc)<sub>3</sub> (163 мг). Желтую суспензию перемешивали при КТ в течение 30 мин. Затем смесь обрабатывали водн. раствором NaHCO<sub>3</sub> и два раза экстрагировали с помощью EA. Объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением желтого масла, которое очищали с помощью препаративной ЖХ-МС (IV) с получением целевого продукта в виде белого порошка (230 мг). ЖХ-МС (А): t<sub>R</sub> = 0.89 мин; [M+H]<sup>+</sup>: 545.15.

13.2: 4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропилфенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота

К раствору промежуточного соединения Формулы А13.1 (230 мг) в MeOH (5 мл) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (35 мг), и смесь перемешивали при 65 °С в течение 2 ч. Для достижения полного превращения потребовалось добавление еще двух порций LiOH·H<sub>2</sub>O (30 и 15 мг, соответственно) и дополнительное перемешивание при 65°С в течение 5 ч и 1 ч, соответственно. После охлаждения до КТ, смесь фильтровали и растворитель упаривали. Остаток очищали с помощью преп. ЖХ-МС (VI) с получением целевого продукта в виде белого порошка (166 мг). ЖХ-МС (А): t<sub>R</sub> = 0.80 мин; [M+H]<sup>+</sup>: 531.28.

13.3: Амид 4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропилфенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты

К раствору промежуточного соединения Формулы 13.2 (25 мг) и NATU (17 мг) в ДМФА (1 мл) добавляли DIPEA (20 мг). После перемешивания при КТ в течение 5 мин, добавляли раствор хлорида аммония (2.8 мг) в ДМФА (1 мл), и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Смесь разбавляли с помощью MeCN и воды, и непосредственно очищали с помощью преп. ЖХ-МС

(III) с получением целевого продукта в виде белого порошка (7.5 мг). ЖХ-МС (А):  $t_R = 0.74$  мин;  $[M+H]^+$ : 530.11.

**Получение Примера 14:** Амид 4-(3-{5-[(R)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропилфенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-циклогексанкарбоновой кислоты

14.1: Сложный метиловый эфир *транс*-4-(3-{5-[(R)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропилфенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-циклогексанкарбоновой кислоты

К суспензии промежуточного соединения Формулы А10.9 (45 мг) в диоксане (0.5 мл) добавляли DIPEA (21 мг), водн. раствор формальдегида (37 мас.%, 24 мг) и  $NaBH(OAc)_3$  (27 мг). Желтую суспензию перемешивали при КТ в течение 30 мин. Затем смесь обрабатывали водн. раствором  $NaHCO_3$  и два раза экстрагировали с помощью EA. Объединенные органические слои сушили над  $MgSO_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением желтого масла, которое очищали с помощью препаративной ЖХ-МС (XI) с получением целевого продукта в виде белого порошка (28 мг). ЖХ-МС (А):  $t_R = 0.84$  мин;  $[M+H]^+$ : 519.29.

14.2: 4-(3-{5-[(R)-(1,3-Диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропилфенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-циклогексанкарбоновая кислота

К суспензии промежуточного соединения Формулы 14.1 (28 мг) в MeOH (0.5 мл) добавляли  $LiOH \cdot H_2O$  (4.5 мг). Смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Добавляли дополнительное количество моногидрата гидроксида лития (4.5 мг), и смесь перемешивали при 85 °С в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали, и растворитель упаривали, сырое вещество очищали с помощью преп. ЖХ-МС (VI) с получением целевого продукта в виде белого порошка (21 мг). Вследствие частичной изомеризации получали смесь *цис*- и *транс*-изомеров. ЖХ-МС (А):  $t_R = 0.76$  мин;  $[M+H]^+$ : 505.33.

14.3: Амид 4-(3-{5-[(R)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропилфенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-циклогексанкарбоновой кислоты

К раствору промежуточного соединения Формулы 14.2 (21 мг) и NATU (15 мг) в ДМФА (1 мл) добавляли DIPEA (17 мг). После перемешивания при КТ в течение 5 мин, добавляли раствор хлорида аммония (2.5 мг) в ДМФА (1 мл), и

реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Смесь разбавляли с помощью MeCN и воды, и непосредственно очищали с помощью преп. ЖХ-МС (III) с получением целевого продукта в виде белого порошка (10 мг). ЖХ-МС (A):  $t_R = 0.72$  мин;  $[M+H]^+$ : 504.36.

5 **Получение Примера 15:** Амид 4-[3-(5-{(R)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-[4-(2,2,2-трифторэтил)-фенил]-метил}-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты

15.1: 5-{(R)-Гидрокси-(3-метилазетидин-3-ил)-[4-(2,2,2-трифторэтил)-фенил]-метил}-никотинонитрил в виде HCl соли

10 Указанное в заголовке соединение синтезировали исходя из промежуточного соединения Формулы A6.1 и следуя методике, описанной для промежуточного соединения Формулы B4.1. ЖХ-МС (A):  $t_R = 0.67$  мин;  $[M+H]^+$ : 361.99.

15.2: 5-{(R)-(1,3-Диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-[4-(2,2,2-трифторэтил)-фенил]-метил}-никотинонитрил

Указанное в заголовке соединение синтезировали исходя из промежуточного соединения Формулы 15.1 и следуя методике, описанной для промежуточных соединений Формулы 14.1. ЖХ-МС (A):  $t_R = 0.68$  мин;  $[M+H]^+$ : 376.04.

20 15.3: 5-{(R)-(1,3-Диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-[4-(2,2,2-трифторэтил)-фенил]-метил}-N-гидроксиникотинамидин

Указанное в заголовке соединение синтезировали исходя из промежуточного соединения Формулы 15.2 и следуя методике, описанной для промежуточных соединений Формулы A7. ЖХ-МС (A):  $t_R = 0.52$  мин;  $[M+H]^+$ : 409.06.

15.4: Сложный метиловый эфир 4-карбамоилбицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение синтезировали исходя из 4-(метоксикарбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты и следуя методике, описанной для промежуточных соединений Формулы 14.3. ЖХ-МС (A):  $t_R = 0.59$  мин;  $[M+H]^+$ : 212.13.

15.5: 4-Карбамоилбицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота в виде литиевой соли

К раствору промежуточного соединения 15.4 (175 мг) в ТГФ (2.4 мл), MeOH (0.8 мл) и воде (0.8 мл) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (105 мг), и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч. Упаривание досуха давало сырое вещество в виде белого порошка (238 мг). ЖХ-МС (А): t<sub>R</sub> = 0.43 мин; [M+H]<sup>+</sup>: 198.18.

15.6: Амид 4-[3-(5-{(R)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-[4-(2,2,2-трифторэтил)-фенил]-метил}-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты

К раствору промежуточного соединения 15.3 (30 мг) в ДМФА (1.4 мл) добавляли промежуточное соединение 15.5 (21 мг), DIPEA (40 мг) и HATU (48 мг). После перемешивания при КТ в течение 40 мин, реакционную смесь нагревали при 60 °С в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали 1М раствором NaOH. Орг. фазу сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Сырое вещество очищали с помощью преп. ЖХ-МС (III) с получением целевого продукта в виде белого твердого вещества (18 мг). ЖХ-МС (А): t<sub>R</sub> = 0.72 мин; [M+H]<sup>+</sup>: 570.12.

**Получение Примера 16:** N-{4-[3-(5-{(R)-(1,3-Диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-[4-(2,2,2-трифторэтил)-фенил]-метил}-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-*транс*-циклогексил}-ацетамид

16.1: Сложный *трет*-бутиловый эфир {4-[3-(5-{(R)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-[4-(2,2,2-трифторэтил)-фенил]-метил}-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-циклогексил}-карбаминовой кислоты

Указанное в заголовке соединение синтезировали исходя из *Вос-транс*-4-аминоциклогексанкарбоновой кислоты и промежуточного соединения 15.3 и следуя методике, описанной для промежуточных соединений Формулы 15.6. ЖХ-МС (А): t<sub>R</sub> = 0.86 мин; [M+H]<sup>+</sup>: 616.16.

16.2: (R)-{5-[5-(*транс*-4-Амино-циклогексил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-(1,3-диметилазетидин-3-ил)-[4-(2,2,2-трифторэтил)-фенил]-метанол

Указанное в заголовке соединение синтезировали исходя из промежуточного соединения Формулы А16.1 и следуя методике, описанной для

промежуточных соединений Формулы В4.1. ЖХ-МС (А):  $t_R = 0.58$  мин;  $[M+H]^+$ : 516.09.

16.3: N-{4-[3-(5-{(R)-(1,3-Диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-[4-(2,2,2-трифторэтил)-фенил]-метил}-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-*транс*-циклогексил}-ацетамид

К раствору промежуточного соединения 16.2 (12 мг) и триэтиламина (13 мкл) в  $CH_2Cl_2$  добавляли ацетил хлорид (6 мкл) при  $0^\circ C$ , и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при  $0^\circ C$  и 1 ч при КТ. Реакционную смесь разбавляли с помощью  $CH_2Cl_2$  и орг. фазу промывали насыщ. водн. раствором  $NaHCO_3$  и концентрировали в вакууме. Сырое вещество растворяли в MeOH, добавляли  $K_2CO_3$  (37 мг), и смесь перемешивали в течение ночи при КТ. Орг. фазу промывали насыщ. водн. раствором  $NaHCO_3$  и соляным раствором, сушили над  $MgSO_4$  и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде желтоватого твердого вещества (9 мг). ЖХ-МС (А):  $t_R = 0.73$  мин;  $[M+H]^+$ : 558.09.

## II. Биологические анализы

Анализ FLIPR: Биологическую активность соединений тестируют в флюорометрическом считывателе планшетов (FLIPR: Molecular Devices) с использованием сконструированных клеток НЕК-293, экспрессирующих ССР6 человека (GenBank: AY242126). Замороженные клетки высевают на предварительно покрытые поли-L-лизином 384-луночные планшеты за 2 дня до биоанализа в среде DMEM с добавлением 10% FCS и 1% пенициллина-стрептомицина. В день проведения биоанализа надосадочную жидкость удаляют и клетки загружают в течение 30 минут при комнатной температуре в темноте красителем Fluo-8-AM (Focus Biomolecules) в сбалансированном солевом растворе Хэнкса (Gibco), забуференном 20 mM HEPES при pH 6,75 и дополненном 0,05% БСА. Этот буфер, но без красителя, также используют для этапов промывки и разбавления соединения (буфер для анализа). Клетки промывают от избытка красителя с помощью промывочной станции (Biotek), оставляя в конце 40 мкл буфера для анализа. Клетки инкубируют в течение 15 минут при комнатной температуре в темноте перед добавлением соединений. Исходные растворы испытуемых соединений готовят в концентрации 10 мМ в ДМСО и серийно разбавляют сначала в ДМСО, а затем переносят в буфер для анализа до концентраций, необходимых для кривых ингибирования доза-ответ. После 45-

минутного периода инкубации в буфере для анализа при комнатной температуре 10 мкл каждого разведения соединения переносят из планшета с соединением в планшет, содержащий рекомбинантные клетки, в приборе FLIPR в соответствии с инструкциями производителя. После предварительной инкубации клеток и соединений в течение 30 минут при комнатной температуре в темноте добавляют 10 мкл агониста CCL20 (Reprotech) в конечной концентрации 10 нМ, снова используя прибор FLIPR. Изменения флуоресценции отслеживают до и после добавления испытуемых соединений и агониста. Пиковые значения эмиссии выше базового уровня после добавления CCL20 экспортируют после вычитания базовой линии.

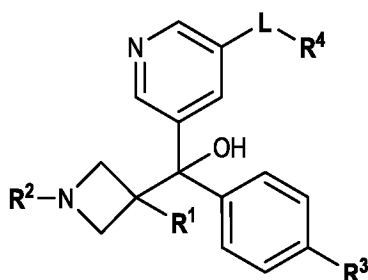
Рассчитанные значения  $IC_{50}$  могут колебаться в зависимости от выполнения ежедневного анализа. Флуктуации такого рода известны специалистам в данной области техники. В случае, когда значения  $IC_{50}$  определяли несколько раз для одного и того же соединения, приводятся средние значения. Данные приведены в таблице ниже.

Пример №	FLIPR $IC_{50}$ (нМ)	Пример №	FLIPR $IC_{50}$ (нМ)	Пример №	FLIPR $IC_{50}$ (нМ)	Пример №	FLIPR $IC_{50}$ (нМ)
1	83.0	5	144	9	146	13	37.5
2	140	6	111	10	71.5	14	46.3
3	55.7	7	78.8	11	28.7	15	65.3
4	23.9	8	52.2	12	25.4	16	226



## ПЕРВОНАЧАЛЬНАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

## 1. Соединение Формулы (I)



Формула (I),

где

•  $R^1$  представляет собой  $C_{1-3}$ -алкил;

$R^2$  представляет собой  $C_{1-4}$ -алкил;

$R^3$  представляет собой 2,2,2-трифторэтил;

–L– представляет собой

➤  $*-C\equiv C-C_{0-2}$ -алкилен-\*\*, необязательно монозамещенный посредством гидрокси; где звездочка (\*) обозначает точку присоединения к пиридиноподобному кольцу, а две звездочки (\*\*) обозначают точку присоединения к  $R^4$ ; или

➤ оксадиазолдиил; и

$R^4$  представляет собой

➤  $C_{3-7}$ -циклоалкил;

➤ насыщенную 5-8-членную мостиковую или спиро бициклическую углеводородную кольцевую систему, где один кольцевой атом углерода необязательно заменен на атом азота; или

➤ 6-членный гетероарил, содержащий один или два кольцевых атома азота;

где  $R^4$  независимо является незамещенным или монозамещенным посредством гидрокси, гидрокси- $C_{1-3}$ -алкила, карбамоила,  $C_{1-3}$ -алкилкарбониламино или  $C_{1-3}$ -алкилкарбонила; или

•  $R^1$  представляет собой  $C_{1-3}$ -алкил;

$R^2$  представляет собой  $C_{1-4}$ -алкил;

$R^3$  представляет собой изопропил; и

–L– $R^4$  представляет собой 2-(4-гидроксициклогексил)-этин-1-ил, 3-гидрокси-3-(пиримидин-4-ил)-бут-1-ин-1-ил, 5-(4-карбамоилциклогексил)-1,2,4-

оксадиазол-3-ил, 5-(4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил, 5-(3-ацетамидобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил, 5-(2-ацетил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил, 5-(4-ацетамидоциклогексил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил, 5-(4-(этилкарбониламино)-циклогексил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил или 5-(4-карбамоилбицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил; или

- $R^1$  представляет собой  $C_{1-3}$ -алкил;

- $R^2$  представляет собой  $C_{1-4}$ -алкил;

- $R^3$  представляет собой 2,2,2-трифторэтил; и

- $-L-R^4$  представляет собой 3-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)-1,2,4-

10 оксадиазол-5-ил;

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по пункту 1, где

- $R^1$  представляет собой  $C_{1-3}$ -алкил;

- $R^2$  представляет собой  $C_{1-4}$ -алкил;

15  $R^3$  представляет собой 2,2,2-трифторэтил;

- $-L-$  представляет собой

- $*-C\equiv C-C_{0-2}$ -алкилен- $**$ , необязательно монозамещенный посредством гидрокси; где звездочка (\*) обозначает точку присоединения к пиридиноподобному кольцу, а две звездочки (\*\*) обозначают точку присоединения к  $R^4$ ; или

20 ➤ оксадиазолдил; и

- $R^4$  представляет собой

- монозамещенный  $C_{3-7}$ -циклоалкил, где заместитель выбирают из гидрокси, карбамоила или  $C_{1-3}$ -алкилкарбониламино;

25 ➤ насыщенную 5-8-членную мостиковую или спиро бициклическую углеводородную кольцевую систему, где один кольцевой атом углерода необязательно заменен на атом азота, где указанная 5-8-членная мостиковая или спиро бициклическая углеводородная кольцевая система независимо является монозамещенной посредством гидрокси, гидрокси- $C_{1-3}$ -алкила, карбамоила,  $C_{1-3}$ -алкилкарбониламино или  $C_{1-3}$ -алкилкарбонила; или

30 ➤ незамещенный 6-членный гетероарил, содержащий один или два кольцевых атома азота;

- $R^1$  представляет собой  $C_{1-3}$ -алкил;

- $R^2$  представляет собой  $C_{1-4}$ -алкил;

- $R^3$  представляет собой изопропил; и

$-L-R^4$  представляет собой 2-(4-гидроксициклогексил)-этин-1-ил, 3-гидрокси-3-(пиримидин-4-ил)-бут-1-ин-1-ил, 5-(4-карбамоилциклогексил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил, 5-(4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил, 5-(3-ацетамидобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил, 5-(2-ацетил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил, 5-(4-ацетамидоциклогексил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил, 5-(4-(этилкарбониламино)-циклогексил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил или 5-(4-карбамоилбицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил; или

- $R^1$  представляет собой  $C_{1-3}$ -алкил;

- $R^2$  представляет собой  $C_{1-4}$ -алкил;

- $R^3$  представляет собой 2,2,2-трифторэтил; и

$-L-R^4$  представляет собой 3-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил;

или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по пункту 1, где

- $R^1$  представляет собой  $C_{1-3}$ -алкил;

- $R^2$  представляет собой  $C_{1-4}$ -алкил;

- $R^3$  представляет собой 2,2,2-трифторэтил;

$-L-$  представляет собой

- $*-C\equiv C-C_{0-2}$ -алкилен- $**$ , необязательно монозамещенный посредством гидрокси; где звездочка (\*) обозначает точку присоединения к пиридиноподобному кольцу, а две звездочки (\*\*) обозначают точку присоединения к  $R^4$ ; и

$R^4$  представляет собой

- монозамещенный  $C_{3-7}$ -циклоалкил, где заместитель представляет собой гидрокси; или

- незамещенный 6-членный гетероарил, содержащий один или два кольцевых атома азота;

- $R^1$  представляет собой  $C_{1-3}$ -алкил;

- $R^2$  представляет собой  $C_{1-4}$ -алкил;

- $R^3$  представляет собой 2,2,2-трифторэтил;

$-L-$  представляет собой

- оксадиазолдиил; и

$R^4$  представляет собой

- монозамещенный  $C_{3-7}$ -циклоалкил, где заместитель выбирают из гидрокси, карбамоила или  $C_{1-3}$ -алкилкарбониламино; или

➤ насыщенную 5-8-членную мостиковую или спиро бициклическую углеводородную кольцевую систему, где один кольцевой атом углерода необязательно заменен на атом азота, где указанная 5-8-членная мостиковая или спиро бициклическая углеводородная кольцевая система независимо является монозамещенной посредством гидрокси, гидрокси- $C_{1-3}$ -алкила, карбамоила,  $C_{1-3}$ -алкилкарбониламино или  $C_{1-3}$ -алкилкарбонила;

•  $R^1$  представляет собой  $C_{1-3}$ -алкил;

$R^2$  представляет собой  $C_{1-4}$ -алкил;

$R^3$  представляет собой изопропил; и

$-L-R^4$  представляет собой 2-(4-гидроксициклогексил)-этин-1-ил, 3-гидрокси-3-(пиримидин-4-ил)-бут-1-ин-1-ил, 5-(4-карбамоилциклогексил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил, 5-(4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил, 5-(3-ацетамидобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил, 5-(2-ацетил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил, 5-(4-ацетамидоциклогексил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил, 5-(4-(этилкарбониламино)-циклогексил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил или 5-(4-карбамоилбицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил; или

•  $R^1$  представляет собой  $C_{1-3}$ -алкил;

$R^2$  представляет собой  $C_{1-4}$ -алкил;

$R^3$  представляет собой 2,2,2-трифторэтил; и

$-L-R^4$  представляет собой 3-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил;

или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по любому из пунктов 1 - 3, где  $R^1$  представляет собой метил; или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по любому из пунктов 1 - 4, где  $R^2$  представляет собой метил; или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по пункту 1, где

•  $R^1$  представляет собой метил;

$R^2$  представляет собой метил;

$R^3$  представляет собой 2,2,2-трифторэтил; и

$-L-R^4$  представляет собой 5-(4-гидроксициклогексил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил, 5-(3-гидроксиметилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил, 3-(3-гидроксиметилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил, 2-(4-гидроксициклогексил)-этин-1-ил, 3-гидрокси-3-(пиримидин-4-ил)-бут-1-ин-1-ил,

5-(4-карбамоилциклогексил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил, 5-(4-  
 гидроксобицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил, 5-(3-  
 ацетамидобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил, 5-(2-ацетил-2-  
 азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил, 5-(4-ацетамидоциклогексил)-  
 1,2,4-оксадиазол-3-ил, 5-(4-(этилкарбониламино)-циклогексил)-1,2,4-оксадиазол-  
 3-ил или 5-(4-карбамоилбицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил;

•  $R^1$  представляет собой метил;

$R^2$  представляет собой метил;

$R^3$  представляет собой изопропил; и

10  $-L-R^4$  представляет собой 2-(4-гидроксициклогексил)-этин-1-ил, 3-  
 гидроксипиридин-4-ил)-бут-1-ин-1-ил, 5-(4-карбамоилциклогексил)-1,2,4-  
 оксадиазол-3-ил, 5-(4-гидроксобицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил,  
 5-(3-ацетамидобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил, 5-(2-ацетил-2-  
 азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил, 5-(4-ацетамидоциклогексил)-  
 1,2,4-оксадиазол-3-ил, 5-(4-(этилкарбониламино)-циклогексил)-1,2,4-оксадиазол-  
 3-ил или 5-(4-карбамоилбицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил; или

•  $R^1$  представляет собой метил;

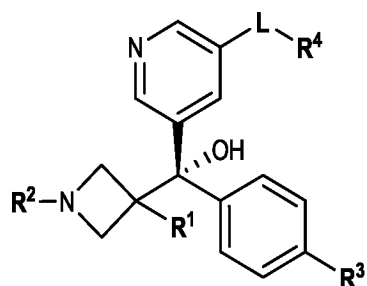
$R^2$  представляет собой метил;

$R^3$  представляет собой 2,2,2-трифторэтил; и

20  $-L-R^4$  представляет собой 3-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)-1,2,4-  
 оксадиазол-5-ил;

или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединение по любому из пунктов 1 - 6, где асимметричный атом  
 углерода, несущий гидроксильную группу, имеет абсолютную конфигурацию,  
 25 изображенную в Формуле (II)



Формула (II);

или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединение по пункту 1, которое представляет собой

*транс*-4-[3-(5-{(R)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-[4-(2,2,2-трифторэтил)-фенил]-метил}-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-циклогексанол;

5 *цис*-4-[3-(5-{(R)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-[4-(2,2,2-трифторэтил)-фенил]-метил}-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-циклогексанол;

10 (R)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)-{5-[5-(3-гидроксиметилбицикло[1.1.1]пент-1-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-пиридин-3-ил}-[4-(2,2,2-трифторэтил)-фенил]-метанол;

N-[3-(3-{5-[(R)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропилфенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-бицикло[1.1.1]пент-1-ил]-ацетамид;

15 4-(3-{5-[(R)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропилфенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-бицикло[2.2.2]октан-1-ол;

2-[5-(5-{(R)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-[4-(2,2,2-трифторэтил)-фенил]-метил}-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-2-метилпропан-1-ол;

1-[6-(3-{5-[(R)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропилфенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-2-азаспиро[3.3]гепт-2-ил]-этанон;

20 *транс*-N-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропилфенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-циклогексил]-пропионамид;

25 *цис*-N-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропилфенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-циклогексил]-пропионамид;

*цис*-N-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропилфенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-циклогексил]-ацетамид;

30 *транс*-N-[4-(3-{5-[(R)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропилфенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-циклогексил]-ацетамид;

(R)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)-{5-[3-(3-гидроксиметилбицикло[1.1.1]пент-1-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пиридин-3-ил}-[4-(2,2,2-трифторэтил)-фенил]-метанол;

(R)-4-{5-[(R)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропилфенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-пиримидин-4-илбут-3-ин-2-ол;

(S)-4-{5-[(R)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропилфенил)-метил]-пиридин-3-ил}-2-пиримидин-4-илбут-3-ин-2-ол;

5 *транс*-4-{5-[(R)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропилфенил)-метил]-пиридин-3-илэтинил}-циклогексанол;

*цис*-4-{5-[(R)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропилфенил)-метил]-пиридин-3-илэтинил}-циклогексанол;

10 амид 4-(3-{5-[(R)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропилфенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;

амид *цис*-4-(3-{5-[(R)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропилфенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-циклогексанкарбоновой кислоты; или

15 амид *транс*-4-(3-{5-[(R)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-(4-изопропилфенил)-метил]-пиридин-3-ил}-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-циклогексанкарбоновой кислоты;

или его фармацевтически приемлемая соль.

**9.** Соединение по пункту 1, которое представляет собой

20 амид 4-[3-(5-{(R)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-[4-(2,2,2-трифторэтил)-фенил]-метил}-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты; или

N-{4-[3-(5-{(R)-(1,3-диметилазетидин-3-ил)-гидрокси-[4-(2,2,2-трифторэтил)-фенил]-метил}-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-*транс*-циклогексил}-ацетамид;

25 или его фармацевтически приемлемая соль.

**10.** Фармацевтическая композиция, которая содержит соединение по любому из пунктов 1 – 9 и дополнительно содержит по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

30 **11.** Соединение по любому из пунктов 1 - 9 для применения в качестве лекарственного средства.

**12.** Соединение по любому из пунктов 1 - 9 для применения для предотвращения или лечения воспалительных/аутоиммунных заболеваний, состояний или нарушений.

**13.** Соединение по любому из пунктов 1 - 9 для применения для предотвращения или лечения злокачественного новообразования.

**14.** Способ предотвращения или лечения воспалительных/аутоиммунных заболеваний, состояний или нарушений, причем указанный способ включает введение субъекту, нуждающемуся в указанном предотвращении или лечении, фармацевтически активного количества соединения по любому из пунктов 1 - 9.

**15.** Способ предотвращения или лечения злокачественного новообразования, причем указанный способ включает введение субъекту, нуждающемуся в указанном предотвращении или лечении, фармацевтически активного количества соединения по любому из пунктов 1 - 9.