

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202293289** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2023.03.23

(51) Int. Cl. *C07D 487/14* (2006.01)
C07D 487/12 (2006.01)
C07D 487/00 (2006.01)
A61P 35/04 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.05.18

(54) **СОЕДИНЕНИЯ, ИНГИБИРУЮЩИЕ ЦИКЛИНЗАВИСИМЫЕ КИНАЗЫ, ДЛЯ
ЛЕЧЕНИЯ НАРУШЕНИЙ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ**

(31) 63/027,113; 63/085,672

(32) 2020.05.19; 2020.09.30

(33) US

(86) PCT/US2021/032976

(87) WO 2021/236650 2021.11.25

(71) Заявитель:
Г1 ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Страм Джэй Коупленд (US)

(74) Представитель:
Строкова О.В., Гизатуллин Ш.Ф.,
Гизатуллина Е.М., Джермакян Р.В.,
Костюшенкова М.Ю., Христофоров
А.А., Угрюмов В.М. (RU)

(57) Изобретение относится к области соединений, которые ингибируют клеточный цикл для лечения нарушений, включающих аномальную клеточную пролиферацию, и включают селективные ингибиторы CDK2 для лекарственной терапии и их фармацевтически приемлемые соли и композиции.

202293289

A1

A1

202293289

СОЕДИНЕНИЯ, ИНГИБИРУЮЩИЕ ЦИКЛИНЗАВИСИМЫЕ КИНАЗЫ, ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НАРУШЕНИЙ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ

ОПИСАНИЕ

Перекрестная ссылка на родственные заявки

По настоящей заявке испрашивается приоритет предварительной патентной заявки США № 63/027,113, поданной 19 мая 2020 года, и предварительной патентной заявки США № 63/085,672, поданной 30 сентября 2020 года. Указанные заявки во всей своей полноте включены в настоящий документ посредством ссылки для всех целей.

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

Настоящее изобретение относится к области соединений на основе пиримидина для лечения нарушений, включающих аномальную клеточную пролиферацию, в том числе, но без ограничения, для лечения онкологических заболеваний и опухолей.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

В нормальной ткани клеточная пролиферация обычно ограничена клетками, которые необходимы для пополнения ткани. Как только клетки окончательно дифференцируются, они выполняют специализированную функцию и больше не делятся. Большинство тканей состоит из неделящихся клеток. Таким образом, нормальная пролиферация клеток строго контролируется, чтобы гарантировать деление только необходимых клеток. Кроме того, существует тщательный баланс между клеточным делением и запрограммированной гибелью клеток (апоптозом).

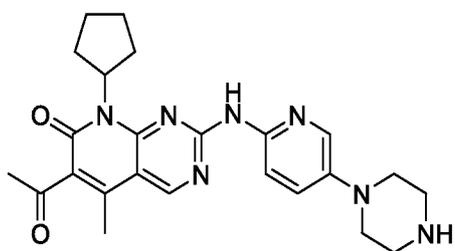
Деление клетки, иногда называемое клеточным циклом, составляют четыре фазы: фаза G₁ (синтез различных ферментов, необходимых для репликации ДНК), фаза S (репликация ДНК с образованием двух идентичных наборов хромосом), G₂ (синтез необходимых белков, в том числе образование микротрубочек) и фаза M (деление ядра, деление цитоплазмы и образование новой клеточной мембраны). Деление клеток также включает сложную систему клеточных сигнальных сетей, которые позволяют клеткам интерпретировать информацию из многочисленных внеклеточных сигналов, в том числе через рецепторные белки, воспалительные факторы и проапоптотические и антиапоптотические сигналы. К дисфункциональным сигналам относятся сигналы

генетической мутации, инфекции, воздействия факторов окружающей среды, включая токсины, системный стресс, аутоиммунные нарушения и воспаление.

Когда процесс клеточной пролиферации становится дисфункциональным, могут возникать разнообразные нарушения, в том числе рост доброкачественных образований, новообразования, образование опухолей, канцерогенез, аутоиммунные нарушения, воспалительные нарушения, реакции отторжения «трансплантат против хозяина» и фиброзные нарушения.

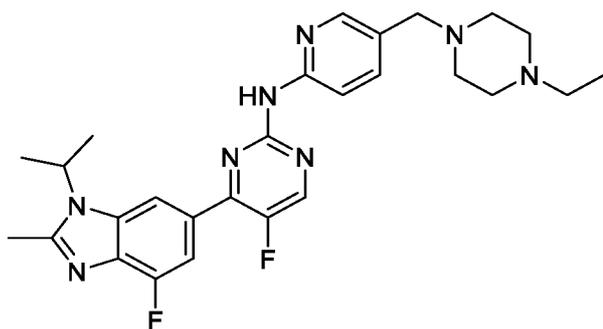
Разработан ряд лекарственных средств широкого спектра действия против новообразований. Цитоскелетные лекарственные средства, такие как паклитаксел, нацелены на тубулин для остановки митотического деления клеток и находят применение в лечении различных видов рака, включая опухоли яичников, молочной железы, легких, поджелудочной железы и яичек (см., например, статью Jordan, Wilson, *Nature Reviews Cancer* (2004) 4: 253-265). Металлоорганические препараты, такие как цисплатин, использовались для лечения лимфом, сарком, опухолей зародышевых клеток и некоторых карцином, включая рак мочевого пузыря, мелкоклеточный рак легкого и рак яичников. Цисплатин обладает способностью связывать азотистые основания и вызывать интенсивное перекрестное связывание ДНК, что в конечном итоге приводит к апоптозу (см., например, статью Siddick, *Oncogene* (2003) 22: 7265-7279). Интеркалирующие и алкилирующие вещества также находят широкое клиническое применение в лечении различных новообразований, однако общая токсичность, связанная с этими лекарственными средствами, представляет серьезную проблему для пациентов, нуждающихся в долгосрочной терапии.

Палбоциклиб (PD-033299; Ibrance) продается компанией Pfizer для лечения эстроген-положительного, HER2-отрицательного рака молочной железы в комбинации с летрозолом. Соединение ингибирует CDK4 и CDK6. Палбоциклиб имеет следующую структуру:

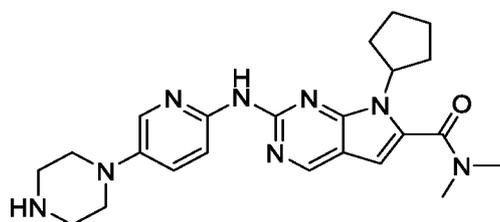


Абемациклиб (LY2835219) представляет собой ингибитор CDK 4/6, который в настоящее время проходит клинические испытания на людях для лечения разнообразных типов онкологических заболеваний. Он находится в фазе испытаний III для немелкоклеточной карциномы легких IV стадии; в сочетании с фулвестрантом для женщин

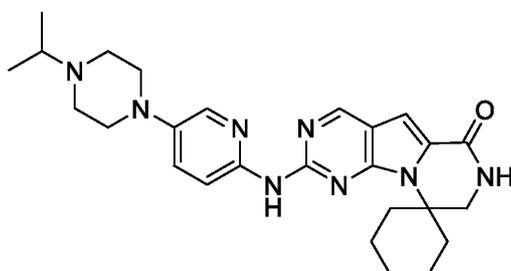
с раком молочной железы и с анастрозолом или летрозолом для лечения рака молочной железы первой линии. Абемациклиб имеет следующую структуру:



Рибоциклиб (Lee011; Kisqali) представляет собой ингибитор CDK 4/6, одобренный для применения в сочетании с ингибитором ароматазы для лечения некоторых метастатических раков молочной железы, который проходит клинические испытания для лечения некоторых других опухолей. Рибоциклиб имеет следующую структуру:

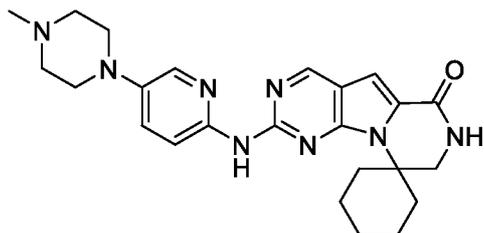


Лероциклиб представляет собой пероральный селективный ингибитор CDK4/6, находящийся в стадии клинической разработки компании G1 Therapeutics для применения в сочетании с другими таргетными препаратами при множественных онкологических показаниях. Лероциклиб в настоящее время оценивается в двух клинических исследованиях фазы 1/2: исследование в комбинации с фулвестрантом (Faslodex®) для пациенток с эстроген-рецептор-положительным, HER2-отрицательным (ER+, HER2-) раком молочной железы (NCT02983071) и исследование в комбинации с осиртинибом (Tagrisso®) при EGFRm немелкоклеточном раке легкого. Лероциклиб имеет следующую структуру:

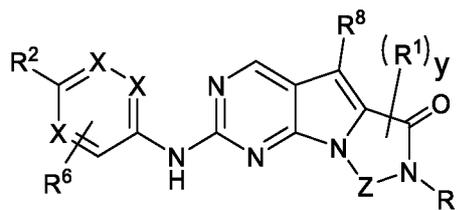
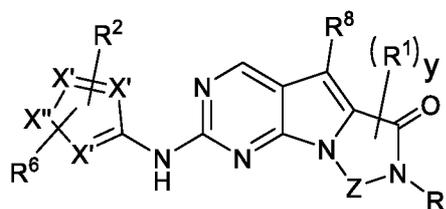
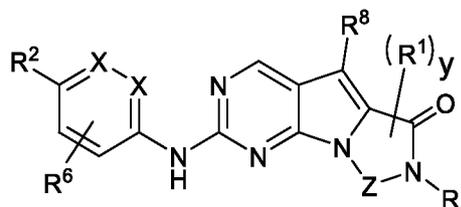


Трилациклиб представляет собой селективный ингибитор CDK4/6, находящийся в клинической разработке компании G1 Therapeutics для применения в качестве первой в своем классе миелоконсервирующей терапии, предназначенной для улучшения результатов лечения пациентов, получающих химиотерапию, за счет сохранения гемопоэтических

стволовых клеток и клеток-предшественников (HSPC) и функции иммунной системы. Трилациклиб представляет собой короткодействующий внутривенный ингибитор CDK4/6, вводимый перед химиотерапией, и в настоящее время проходит оценку в четырех рандомизированных клинических исследованиях фазы 2, в том числе в исследованиях первой линии SCLC в сочетании со схемой химиотерапии этопозидом и карбоплатином (NCT02499770); и в исследовании SCLC первой линии в комбинации с тем же режимом химиотерапии и ингибитором контрольной точки Tecentriq® (атезолизумаб). Трилациклиб имеет следующую структуру:



Другие разнообразные лекарственные средства на основе пиримидина были разработаны для лечения гиперпролиферативных заболеваний. В патентах США №№ 8,822,683; 8,598,197; 8,598,186; 8,691,830; 8,829,102; 8,822,683; 9,102,682; 9,260,442; 9,481,691; 9,499,564; 9,957,276; 10,189,849; 10,189,850 и 10,189,851, поданных Tavares и Strum и переданных компании G1 Therapeutics, описан класс ингибиторов N-(гетероарил)-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-аминциклинзависимых киназ, включая ингибиторы, имеющие следующие формулы (с соответствующими определенными переменными):



В патентах США №№ 9,464,092; 9,487,530; 9,527,857; 10,076,523; 10,085,992 и 10,434,104, которые также переданы компании G1 Therapeutics, описано применение перечисленных выше лекарственных средств на основе пиримидина в лечении рака.

В международной патентной заявке WO 2013/148748 (U.S.S.N. 61/617,657), озаглавленной «Ингибиторы лактамкиназы», в международной патентной заявке WO 2013/163239 (U.S.S.N. 61/638,491), озаглавленной «Синтез лактамов», и в международной патентной заявке WO 2015/061407, поданной Tavares и также переданной компании G1 Therapeutics, описан синтез N-(гетероарил)-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-аминов и их применение в качестве ингибиторов лактамкиназы.

Другие патентные публикации представляют собой следующие работы. В международной патентной заявке WO 2014/144326, поданной Strum и др. и переданной компании G1 Therapeutics, описаны соединения и способы защиты нормальных клеток в течение химиотерапии с применением ингибиторов CDK4/6 на основе пиримидина. В международной патентной заявке WO 2014/144596, поданной Strum и др. и переданной компании G1 Therapeutics, описаны соединения и способы защиты гематопозитических стволовых клеток клеток-предшественников (HSPC) от ионизирующего излучения с применением ингибитором CDK4/6 на основе пиримидина. В международной патентной заявке WO 2014/144847, поданной Strum и др. и переданной компании G1 Therapeutics, описаны HSPC-щадящие методы лечения аномальной клеточной пролиферации с применением ингибиторов CDK4/6 на основе пиримидина. В международной патентной заявке WO 2014/144740, поданной Strum и др. и переданной компании G1 Therapeutics, описаны высокоактивные противоопухолевые и противоопролиферативные ингибиторы CDK4/6 на основе пиримидина. В международной патентной заявке WO 2015/161285, поданной Strum и др. и переданной компании G1 Therapeutics, описаны трициклические ингибиторы CDK на основе пиримидина для применения в химической защите от последствий облучения. В международной патентной заявке WO 2015/161287, поданной Strum и др. и переданной компании G1 Therapeutics, описаны трициклические ингибиторы CDK на основе пиримидина для защиты клеток в течение химиотерапии. В международной патентной заявке WO 2015/161283, поданной Strum и др. и переданной компании G1 Therapeutics, описаны трициклические ингибиторы CDK на основе пиримидина для применения в методах HSPC-щадящего лечения Rb-положительной аномальной клеточной пролиферации. В международной патентной заявке WO 2015/161288, поданной Strum и др. и переданной компании G1 Therapeutics, описаны трициклические ингибиторы CDK на основе пиримидина для применения в качестве противоопухолевых и противоопролиферативных лекарственных средств. В международной патентной заявке WO

2016/040858, поданной Strum и др. и переданной компании G1 Therapeutics, описано комбинированное применение ингибиторов CDK4/6 на основе пиримидина с другими противоопухолевыми лекарственными средствами. В международной патентной заявке WO 2016/040848, поданной Strum и др. и переданной компании G1 Therapeutics, описаны соединения и способы лечения определенных Rb-отрицательных онкологических заболеваний с применением ингибиторов CDK4/6 и ингибиторов топоизомеразы. В международных патентных заявках WO 2018/005860, WO 2018/005533 и WO 2018/005863, поданных Strum и переданных компании G1 Therapeutics, описаны разнообразные ингибиторы CDK. В международной патентной заявке WO 2018/106739, поданной Sorrentino и др. и переданной компании G1 Therapeutics, описано применение ингибиторов CDK4/6 со специфическими режимами дозировки. В международной патентной заявке WO 2018/156812, поданной Strum и др. и переданной компании G1 Therapeutics, описано применение ингибиторов CDK4/6 для лечения рака, опосредованного рецептором эпидермального фактора роста (EGFR). В международной патентной заявке WO 2019/199883, поданной Strum и др. и переданной компании G1 Therapeutics, описаны соединения и способы лечения рака, резистентного к химиотерапии. В международной патентной заявке WO 2019/136451, поданной Beelen и др. и переданной компании G1 Therapeutics, описаны режимы дозировки для введения G1T38. В международной патентной заявке WO 2019/136244, поданной Strum и др. и переданной компании G1 Therapeutics, описаны дополнительные соединения для ингибирования CDK. В международной патентной заявке WO 2019/222521, поданной Strum и переданной компании G1 Therapeutics, описаны дополнительные соединения для ингибирования CDK. В международной патентной заявке WO 2020/041770, поданной Schneider и др. и переданной компании G1 Therapeutics, описаны способы синтеза для получения соединений, ингибирующих CDK. В международной патентной заявке WO 2020/097625, поданной Sorrentino и др. и переданной компании G1 Therapeutics, описано применение ингибиторов CDK4/6 в комбинации с эрибулином. В международной патентной заявке WO 2020/206034, поданной Strum и переданной компании G1 Therapeutics, описаны дополнительные соединения для ингибирования CDK. В международной патентной заявке WO 2020/206035, поданной Jung и др. и переданной компании G1 Therapeutics, описаны дополнительные соединения для ингибирования CDK. В международной патентной заявке WO 2020/257536, поданной Roberts и др. и переданной компании G1 Therapeutics, описан выбор пациентов для улучшения лечения опухолей с применением ингибиторов CDK4/6. В международной патентной заявке WO 2021/072319, поданной Strum и др. и переданной

компании G1 Therapeutics, описано применение ингибиторов CDK4/6 для лечения рака, опосредованного фактором роста фибробластов.

Несмотря на исследования в области соединений, ингибирующих клеточный цикл, для лечения аномальной клеточной пролиферации у пациента, например, человека, учитывая серьезность указанных заболеваний, по-прежнему необходимо нахождение новых соединений, которые могут удовлетворить эту медицинскую потребность.

Таким образом, задача настоящего изобретения заключается в том, чтобы предложить новые соединения, способы, композиции и производственные процессы в целях ингибирования нежелательного клеточного цикла у пациента, например, человека, где соединения могут быть использованы для лечения аномальной клеточной пролиферации. Согласно другому аспекту задача настоящего изобретения заключается в том, чтобы предложить соединения, способы и композиции, которые могут быть использованы для лечения нарушений клеточного цикла в клетках, которые обладают естественным образом или приобретают резистентность к другим терапевтическим средствам.

Сущность настоящего изобретения

Согласно настоящему изобретению предложено терапевтически активное соединение формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX или формулы X, или его фармацевтически приемлемая соль или композиция. Согласно определенным вариантам осуществления активное соединение или его соль, композиция или изотопный аналог используется в эффективном количестве для лечения нарушения состояния здоровья, включающего аномальную клеточную пролиферацию, в том числе опухоли или рака, у нуждающегося в этом пациента, как правило, человека.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединения проявляют активность в отношении разнообразных циклинзависимых киназ, в том числе, например, проявляют предпочтительную активность в отношении CDK2. Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение является селективным для ингибирования CDK2 по сравнению с CDK1, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7 и/или CDK9. На основе этого открытия предложены соединения и способы для лечения пациента, имеющего пролиферативное нарушение, в том числе опухоль или рак, которое включает введение эффективного количества одного соединения или комбинации соединений, которые описаны в настоящем документе или его фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в этом пациенту, необязательно в

фармацевтически приемлемом носителе. Согласно определенным вариантам осуществления в качестве пролиферативного нарушения могут быть выбраны рак, опухоль, новообразование, доброкачественная опухоль, аутоиммунное нарушение, воспалительное нарушение, реакция отторжения «трансплантат против хозяина» и фиброзное нарушение. Согласно типичному варианту осуществления пациент является человеком.

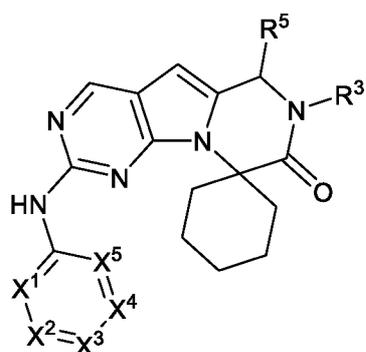
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение имеет высокую пероральную биодоступность, например, пероральную биодоступность, составляющую более чем приблизительно 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 95% F (доля лекарственного средства, которое в неизменном виде поступает в общую систему кровообращения). Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение имеет высокую метаболическую резистентность, например, соединение согласно настоящему изобретению может проявлять резистентность в микросомах человека, составляющую более чем приблизительно 30 минут, 45 минут, 1 час, 1,5 часа или 2 часа.

Согласно настоящему изобретению также предложены предпочтительные способы лечения пациента, имеющего резистентное к селективному ингибитору CDK4/6 пролиферативное нарушение, например, опухоль или рак, которые включают введение эффективного количества соединения формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX или формулы X, или его фармацевтически приемлемой композиции, соли или изотопного аналога. Несмотря на разработку селективных ингибиторов CDK4/6, опухоли, обусловленные MYC, с потерей белка ретинобластомы (Rb) или высоким уровнем экспрессии циклина E, такие как трижды отрицательный рак молочной железы (TNBC) и мелкоклеточный рак легкого (SCLC), трудно поддаются лечению вследствие природного или первичного сопротивления к существующим селективным ингибиторам CDK4/6. Кроме того, определенные онкологические заболевания, хотя и являются Rb-положительными, обладают природной резистентностью к воздействию селективных ингибиторов CDK4/6. Кроме того, определенные онкологические заболевания, которые имеют неповрежденный путь Rb, могут иным образом проявлять природную резистентность к селективному ингибитору CDK4/6 вследствие присутствия других генетических или фенотипических аномалий. Например, согласно оценкам, 40% онкологических заболеваний матки, 20% онкологических заболеваний яичника, 15% онкологических заболеваний мочевого пузыря, 20% онкологических заболеваний предстательной железы и 15% онкологических заболеваний молочной железы могут проявлять природную резистентность к селективному ингибированию CDK4/6 вследствие повышенной регуляции циклина E, несмотря на

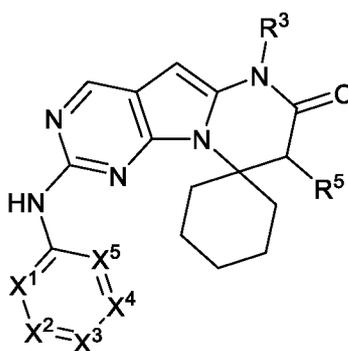
неповрежденный Rb. См., например, статью Knudsen и др., «Необычный случай ингибиторов CDK4/6: механизмы, резистентность и комбинационные стратегии», Trends Cancer., январь 2017 г.; 3(1): 39-55. Кроме того, определенные онкологические заболевания, например, онкологические заболевания молочной железы ER+, способны приобретать резистентность к селективным ингибиторам CDK4/6 в течение курса терапии с применением селективного ингибитора CDK4/6, например, в результате повышенной регуляции циклина E, что допускает прохождение клеточного цикла от фазы G₁ до фазы S посредством CDK2. Согласно определенным вариантам осуществления соединение, описанное в настоящем документе, эффективно ингибирует прохождение клеточного цикла в раковых клетках, которые обладают природной резистентностью или склонностью к приобретению резистентности, или приобретают резистентность к селективным ингибиторам CDK4/6.

Активные соединения, которые описаны в настоящем документе, выступают в качестве ингибиторов циклинзависимой киназы (CDK), например, посредством ингибирования CDK2 и/или CDK4 и/или CDK6, или их комбинации, что обеспечивает ингибирование клеточного цикла в воспроизводящейся клетке. Однако в отличие от селективных ингибиторов CDK4/6, некоторые активные соединения, которые описаны в настоящем документе, способны ингибировать клетки, которые обладают или приобретают резистентность к селективным ингибиторам CDK4/6, вследствие способности активных соединений предпочтительно ингибировать еще одну CDK, например, CDK2, что, таким образом, обеспечивает дополнительный механизм ингибирования клеточного цикла. Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения предложен селективный ингибитор CDK2. Этот признак оказывается особенно полезным в ингибировании прохождения клеточного цикла в случае онкологических заболеваний или других пролиферативных нарушений, которые являются или становятся Rb-отрицательными, что, таким образом, предотвращает регулирование клеточного цикла под действием CDK4/6.

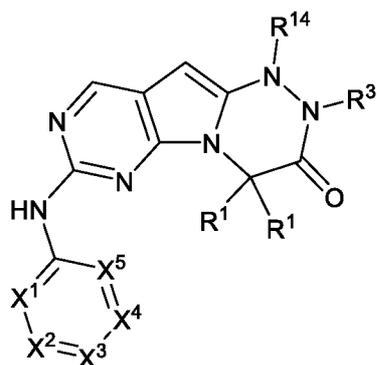
Согласно определенным аспектам настоящего изобретения предложено соединение формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV или формулы V:



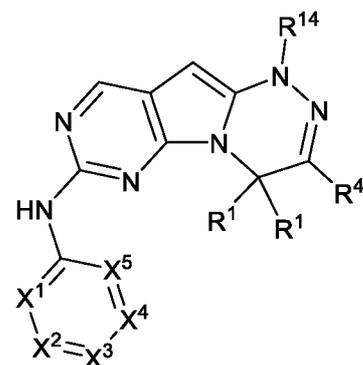
(I)



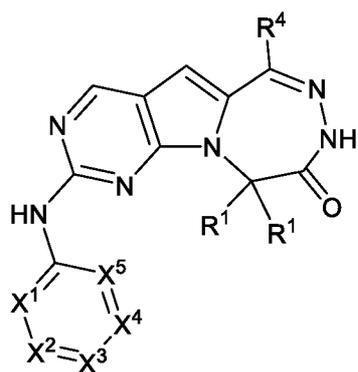
(II)



(III)



(IV)



(V);

или его фармацевтически приемлемая соль, N-оксид, изотопный аналог и/или фармацевтически приемлемая композиция;

причем:

X^1 , X^2 , X^3 , X^4 и X^5 независимо выбраны из N, CH, CR^2 и CR^4 ; причем по меньшей мере один из X^1 , X^2 , X^3 , X^4 и X^5 представляет собой CR^2 ; и при этом не более чем два из X^1 , X^2 , X^3 , X^4 и X^5 выбраны так, что они представляют собой N;

каждый R^1 независимо выбран из группы, которую составляют водород, галоген, -OR¹⁴, NR¹⁴R¹⁵, алкил, арил, циклоалкил, галогеналкил, гетероарил, алкил-гидрокси и гетероцикл, причем два R^1 могут вместе с кольцевым атомом, к которому они присоединены, необязательно составлять 3, 4, 5, 6, 7 или 8-членный циклоалкил или 4, 5, 6, 7 или 8-членный гетероцикл, который содержит 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S; причем циклоалкил или гетероцикл, образованный в результате объединения двух R^1 с атомом, к которому они присоединены, могут быть необязательно замещенными с 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R⁵⁰;

каждый R^2 независимо выбран из группы, которую составляют $-NR^{14}C(O)R^6$, $-NR^{14}S(O)R^6$, $-NR^{14}S(O)_2R^6$, $-NR^{14}C(S)R^6$, $-OC(O)R^6$, $-OS(O)R^6$, $-OS(O)_2R^6$, $-OC(S)R^6$, $-C(O)R^6$; $-C(S)R^6$, $-S(O)R^6$ и $-S(O)_2R^6$;

или каждый R^2 независимо выбран из группы, которую составляют $-NR^{14}C(O)R^6$, $-NR^{14}S(O)R^6$, $-NR^{14}S(O)_2R^6$, $-NR^{14}C(S)R^6$, $-OC(O)R^6$, $-OS(O)R^6$, $-OS(O)_2R^6$, $-OC(S)R^6$, $-C(O)R^6$; $-C(S)R^6$, $-S(O)R^6$, $-S(=NR^{14})_2R^6$, $-S(=NR^{14})(O)R^6$ и $-S(O)_2R^6$;

R^3 выбран из группы, которую составляют водород, $-OR^{14}$, $-NR^{14}R^{15}$, алкил, алкенил, алкинил, $-C(O)R^6$, $-C(O)$ алкил, $-C(S)$ алкил, арил, $-SO_2$ алкил, гетероарил, гетероцикл, алкил-арил и алкил-гетероарил;

каждый R^4 независимо выбран из группы, которую составляют водород, алкил, арил, циклоалкил, галогеналкил, гетероарил, гетероцикл, галоген, циано, $-OR^{14}$, $-NR^{14}R^{15}$, $-NR^{14}C(O)R^6$, $-NR^{14}S(O)R^6$, $-NR^{14}S(O)_2R^6$, $-NR^{14}C(S)R^6$, $-OC(O)R^6$, $-OS(O)R^6$, $-OS(O)_2R^6$, $-OC(S)R^6$, $-C(O)R^6$; $-C(S)R^6$, $-S(O)R^6$ и $-S(O)_2R^6$;

R^5 представляет собой водород, алкил, галогеналкил, галоген, циано, $-OR^{14}$ или $-NR^{14}R^{15}$;

каждый R^6 независимо выбран из группы, которую составляют водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, NR^7R^7 и OR^7 , причем каждый из R^6 , за исключением водорода, NR^7R^7 и OR^7 , необязательно является замещенным с 1, 2, 3 или 4 группами R^8 ;

каждый R^7 независимо выбран из группы, которую составляют водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероцикл, арил, алкил-арил, алкил-гетероарил и гетероарил, причем каждый из R^7 , за исключением водорода, необязательно является замещенным с 1, 2, 3 или 4 группами R^8 ;

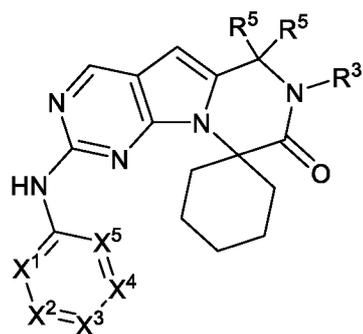
каждый R^8 независимо выбран из группы, которую составляют водород, галоген, галогеналкил, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, $-S(O)_2$ алкил, $NR^{12}R^{13}$, алкил-гетероарил, алкил-арил и OR^{12} ;

каждый R^{12} и R^{13} независимо выбран из группы, которую составляют водород, алкил, алкенил, алкинил, $-C(O)$ алкил, $-C(S)$ алкил, арил, $-SO_2$ алкил, $-S(O)$ алкил, гетероарил, алкил-арил, циклоалкил, гетероцикл и алкил-гетероарил;

каждый R^{14} и R^{15} независимо выбран из группы, которую составляют водород, алкил, алкенил, алкинил, $-C(O)R^6$, $-C(O)$ алкил, $-C(S)$ алкил, арил, $-SO_2$ алкил, гетероарил, гетероцикл, алкил-арил и алкил-гетероарил; и

каждый R^{50} независимо выбран из группы, которую составляют водород, $-NR^{14}R^{15}$, OR^{14} и R^4 .

Согласно альтернативному варианту осуществления соединение формулы I представляет собой:

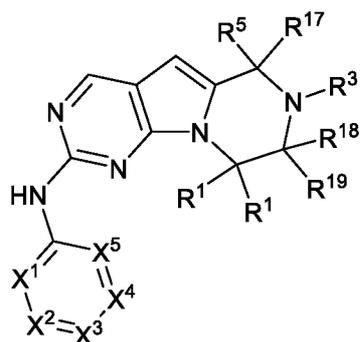


(I);

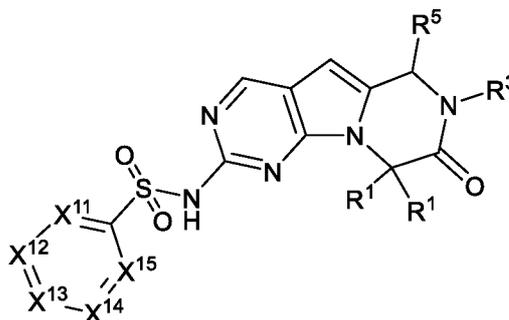
или его фармацевтически приемлемую соль, N-оксид, изотопный аналог и/или фармацевтически приемлемую композицию;

причем каждый R^5 независимо выбран из водорода, алкила, галогеналкила, галогена, циано, $-OR^{14}$ и $-NR^{14}R^{15}$, и при этом все остальные переменные являются такими, как определено в настоящем документе.

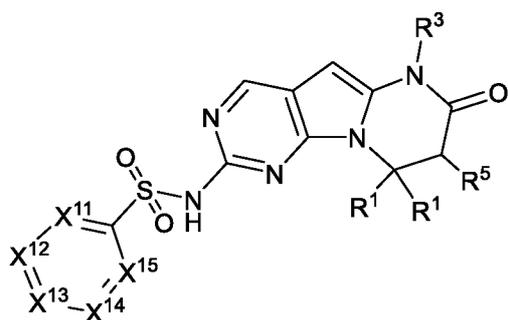
Согласно определенным аспектам настоящего изобретения предложено соединение формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX или формулы X:



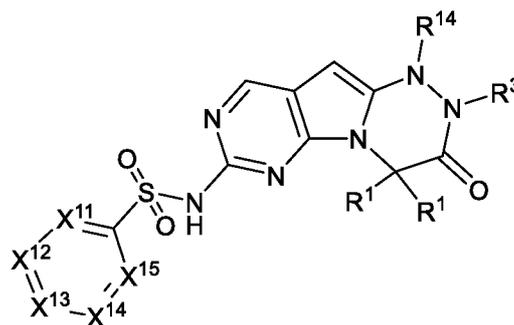
(VI)



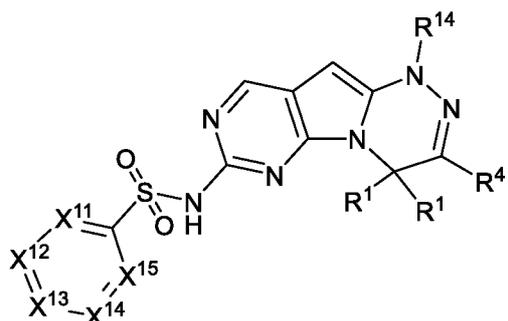
(VII)



(VIII)



(IX)



(X);

или его фармацевтически приемлемая соль, N-оксид, изотопный аналог и/или фармацевтически приемлемая композиция;

причем:

X^{11} , X^{12} , X^{13} , X^{14} и X^{15} независимо выбраны из N, CH и CR^4 , причем не более чем два из X^{11} , X^{12} , X^{13} , X^{14} и X^{15} выбраны так, что они представляют собой N;

R^{17} и R^{18} независимо выбраны из группы, которую составляют водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероцикл, арил, алкил-арил, алкил-гетероарил и гетероарил, причем каждый из них за исключением водорода, необязательно является замещенным с 1, 2, 3 или 4 группами R^8 ; и

R^{19} представляет собой водород, алкил, галогеналкил, галоген, циано, $-OR^{14}$ или $-NR^{14}R^{15}$.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение обеспечивает предпочтительное ингибирование CDK2 или CDK9 по сравнению с ингибированием CDK4 и/или CDK6. Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение является ингибитором CDK с повышенной активностью в отношении CDK2.

Указанные соединения могут находить применение в лечении состояний аномальной клеточной пролиферации у нуждающегося в этом пациента, как правило, человека.

Согласно следующему варианту осуществления предложен способ лечения фиброзного нарушения у пациента, причем способ включает введение эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе.

Согласно следующему варианту осуществления предложен способ лечения ревматоидного артрита или псориаза у пациента, причем способ включает введение эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе.

Согласно следующему варианту осуществления предложен способ лечения аутоиммунного нарушения у пациента, причем способ включает введение эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе.

Согласно определенным вариантам осуществления предложен способ лечения опухоли или рака у пациента, причем способ включает введение эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли,

необязательно в фармацевтически приемлемом носителе. Согласно аспекту данного варианта осуществления рак представляет собой Rb-положительную опухоль или рак. Согласно следующему аспекту данного варианта осуществления рак представляет собой Rb-отрицательную опухоль или рак. Согласно определенным аспектам в качестве рака могут быть выбраны рак молочной железы, рак предстательной железы (в том числе андроген-резистентный рак предстательной железы), рак ободочной кишки (в том числе метастатический рак ободочной кишки, другой рак репродуктивной системы, такой как рак эндометрия, яичника или яичка, мелкоклеточная карцинома легкого, глиобластома и рак головы и/или шеи.

Согласно следующему варианту осуществления предложен способ лечения нарушения аномальной клеточной пролиферации у пациента, такого как человек, включающий введение эффективного количества комбинации одного или нескольких активных соединений, описанных в настоящем документе в комбинации или чередовании с другим активным соединением. Согласно определенным аспектам настоящего изобретения второе соединение представляет собой химиотерапевтическое средство. Согласно следующему аспекту данного варианта осуществления второе активное соединение представляет собой иммуномодулятор, в том числе, но без ограничения, ингибитор контрольных точек, такой как анти-PD1, анти-PD-L1, анти-CTLA, анти-LAG-3, анти-Tim и т. д., антитело, низкомолекулярное вещество, пептид, нуклеотид или другой ингибитор, в том числе, но без ограничения, ипилимумаб (Yervoy), пембролизумаб (Keytruda), ниволумаб (Opdivo), цемиплимаб (Libtayo), атезолизумаб (Tecentriq), авелумаб (Bavencio) и дурвалумаб (Imfinzi).

Согласно следующему варианту осуществления одно из активных соединений, которые описаны в настоящем документе, вводится в эффективном количестве для лечения аномальной ткани женской репродуктивной системы, такой как рак молочной железы, яичника, эндометрия или матки, в комбинации или чередовании с эффективным количеством ингибитора эстрогена в том числе, но без ограничения, SERM (селективный модулятор рецепторов эстрогена), SERD (селективный деструктор рецепторов эстрогена), полный деструктор рецепторов эстрогена или другая форма частичного или полного антагониста эстрогена.

Согласно следующему варианту осуществления одно из активных соединений, которые описаны в настоящем документе, вводится в эффективном количестве для лечения аномальной ткани мужской репродуктивной системы, такой как рак предстательной железы или яичка, в комбинации или чередовании с эффективным количеством ингибитора андрогена (такого как тестостерон) в том числе, но без ограничения, селективный

модулятор рецепторов андрогена, селективный деструктор рецепторов андрогена, полный деструктор рецепторов андрогена или другая форма частичного или полного антагониста андрогена. Согласно определенным вариантам осуществления рак предстательной железы или яичка является андроген-резистентным.

Согласно определенным вариантам осуществления соединения, которые описаны в настоящем документе, ингибируют циклинзависимую киназу («CDK»). Например, соединение, которое описано в настоящем изобретении, обеспечивает зависимое от дозы останавливающее фазу G₁ воздействие на зависимые от репликации CDK здоровые клетки субъекта, например, HSPC или почечные эпителиальные клетки. Способы, которые предложены в настоящем документе, являются достаточными для обеспечения химической защиты для зависимых от репликации CDK здоровых клеток-мишеней в течение воздействия химиотерапевтического средства, например, в течение периода времени, когда повреждающее ДНК химиотерапевтическое средство является способным производить повреждающее ДНК воздействие на зависимые от репликации CDK здоровые клетки субъекта.

Согласно определенным вариантам осуществления введение соединения с применением способа, который описан в настоящем документе, скомбинировано с применением гематопэтического фактора роста, включая, но без ограничения, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), тромбопоэтин, интерлейкин (IL)-12, стальной фактор и эритропоэтин (EPO) или их производные. Согласно определенным вариантам осуществления соединение вводится перед введением гематопэтического фактора роста. Согласно определенным вариантам осуществления время введения гематопэтического фактора роста определяется таким образом, что ослабляется воздействие соединения на HSPC.

Согласно определенным вариантам осуществления соединение, описанное в настоящем документе, вводится в комбинации с ингибитором тирозинкиназы Брутона (BTK). Согласно следующему варианту осуществления соединение, описанное в настоящем документе, вводится в комбинации с ингибитором EGFR.

Согласно настоящему изобретению также предложены предпочтительные способы лечения пациента с применением селективного ингибитора CDK4/6-резистентного рака, которые включают введение эффективного количества соединения формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX или формулы X, или его фармацевтически приемлемой композиции, соли или изотопного аналога. Согласно определенным аспектам настоящего изобретения соединение

находит применение для лечения пациента, имеющего рак с природной резистентностью к селективному ингибированию CDK4/6. Согласно определенным аспектам настоящего изобретения соединение находит применение для лечения пациента, имеющего рак с приобретенной резистентностью к одному или нескольким селективным ингибиторам CDK4/6. Согласно определенным аспектам настоящего изобретения соединение вводится в комбинации с селективным ингибитором CDK4/6 пациенту, имеющего рак, реагирующий на ингибирование CDK4/6, в целях продления срока терапевтической эффективности ингибирования клеточного цикла в случае рака.

Аналогичным образом, онкологические заболевания, первоначально восприимчивые к ингибированию CDK4/6 с применением селективного ингибитора, такие как рак молочной железы ER+, могут приобретать резистентность к селективному ингибированию CDK4/6 посредством повышенной регуляции циклина E, что допускает прохождение от фазы G₁ до фазы S клеточного цикла посредством CDK2. Таким образом, соединение согласно настоящему изобретению может находить применение в эффективном количестве для лечения пациентов, имеющих рак, у которого с течением времени развивается резистентность к селективному ингибитору CDK4/6, в том числе вследствие предварительного воздействия ингибитор CDK 4/6 или посредством естественного прогрессирования опухоли. Соответственно, согласно настоящему изобретению предложены способы введения эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению для лечения пациента, имеющего рак, первоначально отвечающий на селективное ингибирование CDK4/6 или восприимчивый к селективному ингибированию CDK4/6, которое повышает эффективность лечения с применением селективного ингибитора CDK4/6 в отношении рака, восприимчивого к CDK4/6, посредством задержки приобретения резистентности к ингибирующему воздействию селективного ингибитора CDK4/6.

Согласно конкретному аспекту настоящего изобретения предложены способы лечения пациента, имеющего рак с развитой приобретенной резистентностью к селективному ингибитору CDK4/6, посредством введения пациенту эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению. Согласно некоторым вариантам осуществления в качестве селективного ингибитора CDK4/6, к которому развивается резистентность рака, могут быть выбраны палбоциклиб, абемациклиб, лероциклиб, трилациклиб, SH6390 и рибоциклиб.

Согласно определенным аспектам настоящего изобретения предложен способ лечения пациента, имеющего рак, посредством введения терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению в комбинации с селективным

ингибитором CDK 4/6, причем пациент получает лечение с применением селективного ингибитора CDK4/6 впервые. Посредством введения соединения согласно настоящему изобретению в комбинации с селективным ингибитором CDK 4/6 может быть осуществлена задержка начала приобретения резистентности к селективному ингибитору CDK4/6. Согласно некоторым вариантам осуществления в качестве селективного ингибитора CDK4/6, вводимого в комбинации с соединением согласно настоящему изобретению, могут быть выбраны палбоциклиб, абемациклиб, рибоциклиб, трилациклиб, SHR6390 и лероциклиб.

Согласно определенным аспектам настоящего изобретения предложен способ лечения пациента, имеющего рак, причем способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению, и при этом пациент ранее получал селективный ингибитор CDK4/6, и рак приобрел резистентность к селективному ингибитору CDK4/6. Посредством введения соединения согласно настоящему изобретению после развития резистентности к селективному ингибитору CDK 4/6 способы согласно настоящему изобретению допускают продолжение применения ингибирования клеточного цикла для лечения рака. Согласно некоторым вариантам осуществления в качестве селективного ингибитора CDK4/6, к которому у рака развивается резистентность, могут быть выбраны палбоциклиб, абемациклиб, рибоциклиб, трилациклиб, SHR6390 и лероциклиб.

Согласно одному альтернативному аспекту настоящего изобретения предложен способ лечения пациента, имеющего Rb-положительный рак, причем способ включает:

- a) введение пациенту селективного ингибитора CDK4/6;
- b) наблюдение уровня циклина E у пациента, имеющего рак; и
- c) введение пациенту соединения формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX или формулы X после обнаружения повышения содержания циклина E до уровня, который придает резистентность рака к ингибирующему воздействию селективного ингибитора CDK4/6. Согласно некоторым вариантам осуществления в качестве селективного ингибитора CDK4/6 для введения могут быть выбраны палбоциклиб, абемациклиб, рибоциклиб, трилациклиб, SHR6390 и лероциклиб.

Согласно одному альтернативному аспекту настоящего изобретения предложен способ лечения пациента, имеющий рак, причем способ включает:

- a) определение Rb-статуса рака;
- b) если Rb-статус является положительным, введение пациенту селективного ингибитора CDK4/6 в комбинации с соединением формулы I, формулы II, формулы III,

формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX или формулы X;

с) если Rb-статус является отрицательным, введение пациенту соединения формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX или формулы X без селективного ингибитора CDK 4/6.

Согласно некоторым вариантам осуществления в качестве селективного ингибитора CDK4/6, вводимого в комбинации с соединением формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX или формулы X, могут быть выбраны палбоциклиб, абемациклиб, рибоциклиб, трилациклиб, SHR6390 и лероциклиб.

Согласно одному альтернативному аспекту настоящего изобретения предложен способ лечения пациента, имеющего аномальные клеточные пролиферации, такие как рак, причем способ включает:

- a) введение пациенту селективного ингибитора CDK4/6;
- b) наблюдение реакции пациента, имеющего рак, на селективный ингибитор CDK4/6;
- c) введение пациенту соединения формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX или формулы X после обнаружения того, что исчезает реакция пациента, имеющего рак, на селективный ингибитор CDK4/6.

Согласно некоторым вариантам осуществления в качестве ингибитора CDK4/6, вводимого в комбинации с соединением формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX или формулы X, могут быть выбраны палбоциклиб, абемациклиб, рибоциклиб, трилациклиб, SHR6390 и лероциклиб. Согласно некоторым вариантам осуществления отсутствие реакции представляет собой прогрессирующее заболевание.

Согласно следующему альтернативному аспекту настоящего изобретения предложен способ лечения пациента, имеющего аномальную клеточную пролиферацию, например, рак, причем способ включает:

- a) введение пациенту селективного ингибитора CDK4/6;
- b) наблюдение одного или несколько клеточных сигналов, свидетельствующих о развитии резистентности рака к селективному ингибитору CDK4/6;
- c) введение пациенту соединения формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX или формулы X, если один или несколько клеточных сигналов свидетельствуют о развитии резистентности рака

к селективному ингибитору CDK4/6. Согласно некоторым вариантам осуществления в качестве вводимого селективного ингибитора CDK4/6 могут быть выбраны палбоциклиб, абемациклиб, рибоциклиб, трилациклиб, SHR6390 и лероциклиб.

Согласно некоторым вариантам осуществления в качестве одного или нескольких клеточных сигналов, которые свидетельствуют о развитии резистентности рака к селективному ингибитору CDK4/6, могут быть выбраны увеличение экспрессии циклина E, амплификация CCNE1/2, амплификация E2F, амплификация CDK2, амплификация CDK6, амплификация CDK4, амплификация p16, сверхэкспрессия WEE1, сверхэкспрессия DM2, сверхэкспрессия CDK7, потеря FZR1, активация HDAC, активация пути EGFR, активация пути PI3K/AKT/mTOR, потеря экспрессии ER или PR, повышение транскрипционной активности AP-1, эпителиально-мезенхимальный переход, супрессия Smad 3, активация аутофагии, потеря Rb1 и инактивирующие мутации RB1.

Согласно следующему альтернативному аспекту настоящего изобретения предложена фармацевтически приемлемая композиция, содержащая соединение формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX или формулы X и селективный ингибитор CDK4/6, в качестве которого могут быть выбраны, например, но без ограничения, палбоциклиб, абемациклиб, рибоциклиб, трилациклиб, SHR6390 и лероциклиб.

Согласно следующему варианту осуществления предложен способ лечения нарушения, представляющего собой аномальную клеточную пролиферацию, у пациента, такого как человек, причем способ включает введение эффективного количества комбинации соединения формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX или формулы X и селективного ингибитора CDK4/6 в комбинации или чередовании с дополнительным активным соединением. Согласно определенным аспектам настоящего изобретения дополнительное активное соединение представляет собой химиотерапевтическое средство. Согласно следующему аспекту данного варианта осуществления дополнительное активное соединение представляет собой иммуномодулятор, в том числе, но без ограничения, ингибитор контрольных точек, такой как анти-PD1, анти-PD-L1, анти-CTLA, анти-LAG-3, анти-Tim и т. д., антитело, низкомолекулярное вещество, пептид, нуклеотид или другой ингибитор в том числе, но без ограничения, ипилимумаб (Yervoy), пембролизумаб (Keytruda), ниволумаб (Opdivo), цемиплимаб (Libtayo), атезолизумаб (Tecentriq), авелумаб (Bavencio) и дурвалумаб (Imfinzi).

Согласно следующему варианту осуществления настоящего изобретения соединение в комбинации с селективным ингибитором CDK4/6 вводится в эффективном

количестве для лечения аномальной ткани женской репродуктивной системы, такой как рак молочной железы, яичника, эндометрия или матки, в комбинации или чередовании с эффективным количеством ингибитора эстрогена в том числе, но без ограничения, SERM (селективный модулятор рецепторов эстрогена), SERD (селективный деструктор рецепторов эстрогена), полный деструктор рецепторов эстрогена или другая форма частичного или полного антагониста эстрогена.

Согласно следующему варианту осуществления настоящего изобретения соединение в комбинации с селективным ингибитором CDK4/6 вводится в эффективном количестве для лечения аномальной ткани мужской репродуктивной системы, такой как рак предстательной железы или яичка, в комбинации или чередовании с эффективным количеством ингибитора андрогена (такого как тестостерон), в том числе, но без ограничения, селективный модулятор рецепторов андрогена, селективный деструктор рецепторов андрогена, полный деструктор рецепторов андрогена или другая форма частичного или полного антагониста андрогена. Согласно некоторым вариантам осуществления рак предстательной железы или яичка является андроген-резистентным.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения соединение в комбинации с ингибитором CDK4/6 вводится в эффективном количестве в комбинации с ингибитором ВТК. Согласно следующему варианту осуществления настоящего изобретения соединение в комбинации с ингибитором CDK4/6 вводится в эффективном количестве в комбинации с ингибитором EGFR.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение ингибирует CDK2, CDK4, CDK6 и/или CDK9. Согласно определенным вариантам осуществления соединение представляет собой ингибитор CDK2. Согласно определенным вариантам осуществления соединение представляет собой ингибитор CDK4. Согласно определенным вариантам осуществления соединение представляет собой ингибитор CDK6. Согласно определенным вариантам осуществления соединение представляет собой ингибитор CDK9.

Таким образом, настоящее изобретение имеет по меньшей мере следующие признаки:

(a) соединение согласно настоящему изобретению, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль;

(b) соединение согласно настоящему изобретению, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль, которые являются пригодными для применения в эффективном количестве для лечения нарушения, представляющего собой аномальную клеточную пролиферацию, в том числе опухоль или рак;

(с) соединение согласно настоящему изобретению, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль, которые являются пригодными для применения в лечении рака, который является резистентным к лечению с применением соединения, которое является ингибитором CDK4/6, например, к лечению, в котором применяется палбоциклиб, абемациклиб или рибоциклиб;

(d) применение соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для лечения нарушения, представляющего собой аномальную клеточную пролиферацию, такую как опухоль или рак;

(e) применение соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для лечения рака, который является резистентным к лечению с применением соединения, которое является ингибитором CDK4/6, например, к лечению, в котором применяется палбоциклиб, абемациклиб или рибоциклиб;

(f) способ производства лекарственного средства, предназначенного для терапевтического применения в лечении нарушения, представляющего собой аномальную клеточную пролиферацию, в том числе опухоль или рак, причем способ отличается тем, что в производстве используется соединение согласно настоящему изобретению, которое описано в настоящем документе;

(q) фармацевтическая композиция, содержащая эффективное для лечения пациента количество соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли вместе с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем;

(r) соединение согласно настоящему изобретению, которое описано в настоящем документе, в форме смеси энантиомеров или диастереомеров (в зависимости от применения), в том числе в форме рацемата;

(s) соединение согласно настоящему изобретению, которое описано в настоящем документе, в энантиомерически или диастереомерически (в зависимости от применения) обогащенной форме, в том числе в форме выделенного энантиомера или диастереомера (имеющего чистоту, составляющую более чем 85, 90, 95, 97 или 99%);

(t) способ получения терапевтических продуктов, которые содержат эффективное количество соединения согласно настоящему изобретению, как описано в настоящем документе.

(u) твердая дозированная форма соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли в фармацевтически приемлемом носителе для перорального введения;

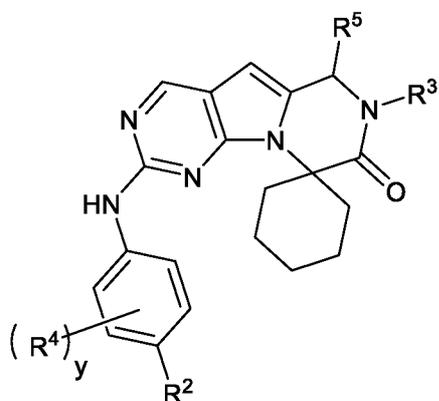
(v) парентеральная дозированная форма соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли в фармацевтически приемлемом носителе для системного введения, в том числе для внутривенного введения; и

(w) способ производства лекарственного средства, предназначенного для противоопухолевой терапии, причем способ отличается тем, что в производстве используется соединение согласно настоящему изобретению, которое описано в настоящем документе.

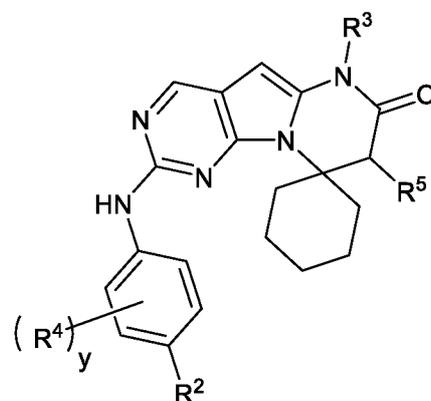
Подробное описание настоящего изобретения

I. Соединения

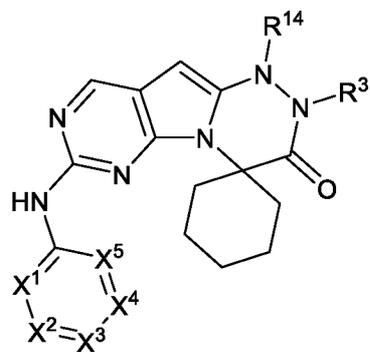
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение представляет собой соединение формулы:



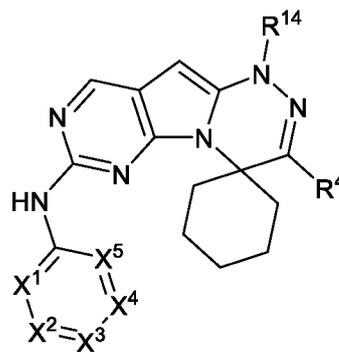
(I-1),



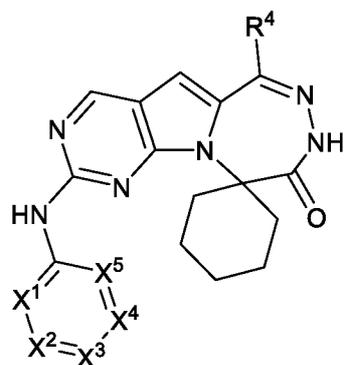
(II-1),



(III-1),



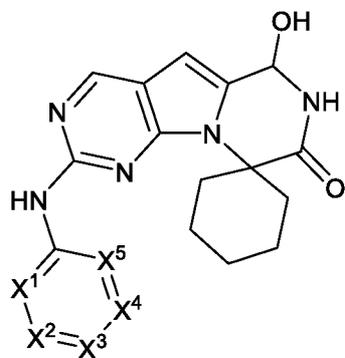
(IV-1) или



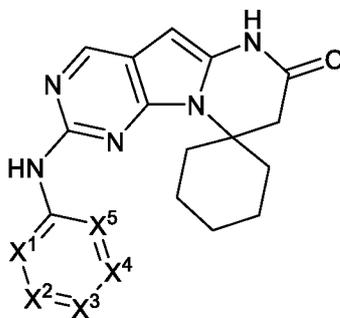
(V-1);

или его фармацевтически приемлемую соль, N-оксид, изотопный аналог и/или фармацевтически приемлемую композицию; причем у составляет 0, 1, 2, 3 или 4 и остальные переменные являются такими, как определено в настоящем документе.

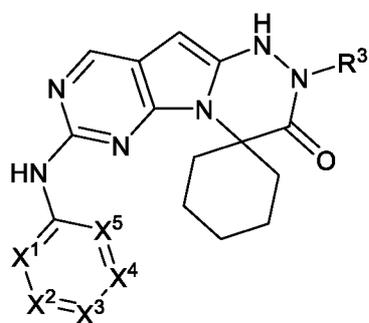
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение представляет собой соединение формулы:



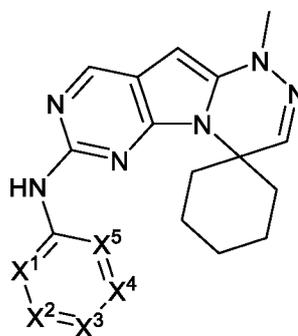
(I-2),



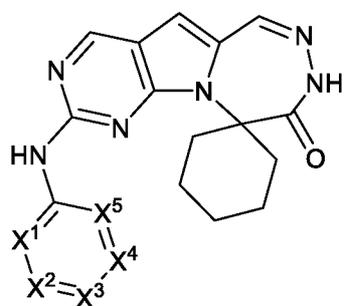
(II-2),



(III-2),



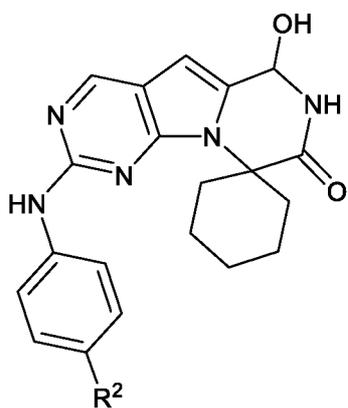
(IV-2) или



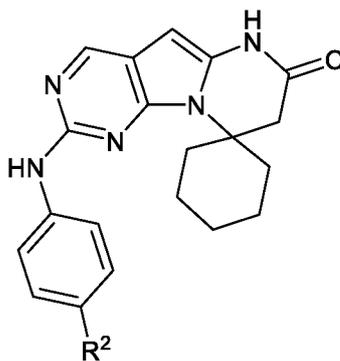
(V-2);

или его фармацевтически приемлемую соль, N-оксид, изотопный аналог и/или фармацевтически приемлемую композицию; причем переменные являются такими, как определено в настоящем документе.

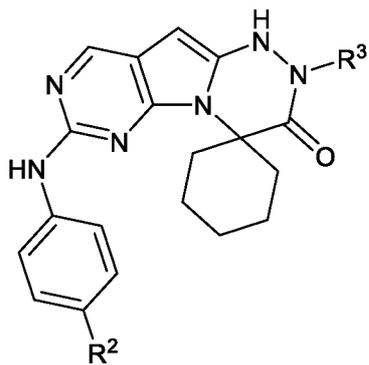
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение представляет собой соединение формулы:



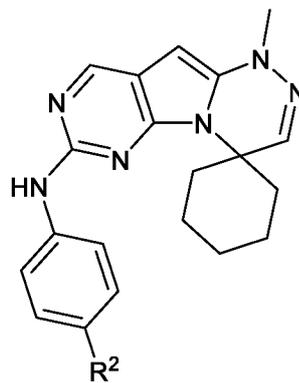
(I-3),



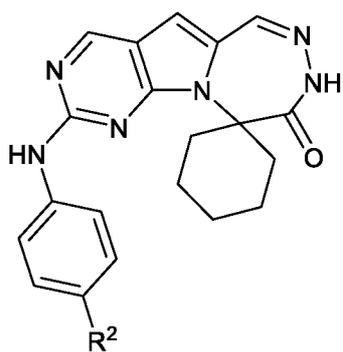
(II-3),



(III-3),



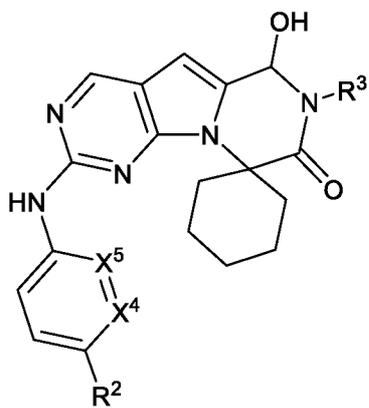
(IV-3) или



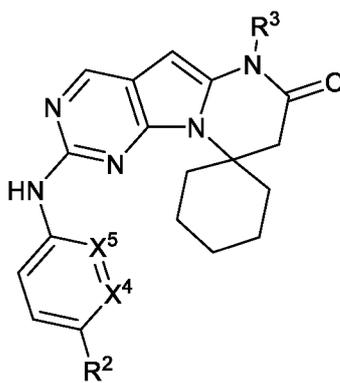
(V-3);

или его фармацевтически приемлемую соль, N-оксид, изотопный аналог и/или фармацевтически приемлемую композицию; причем переменные являются такими, как определено в настоящем документе.

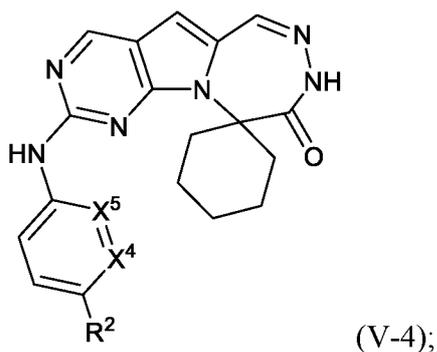
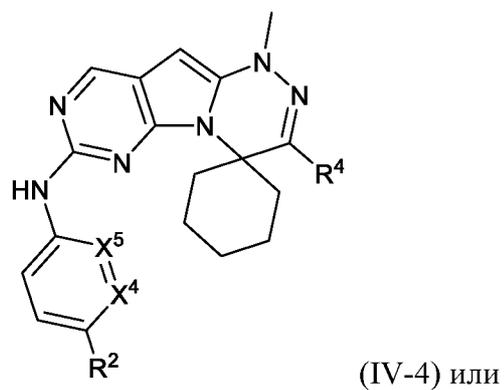
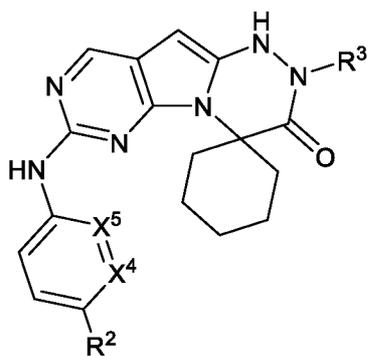
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение представляет собой соединение формулы:



(I-4),

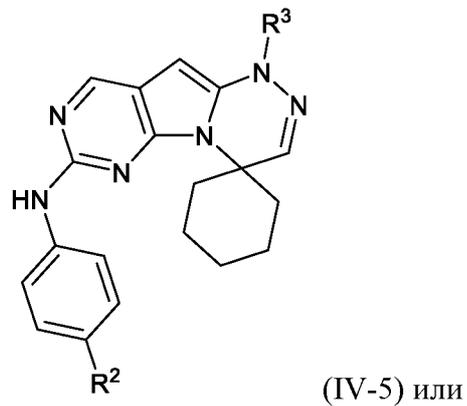
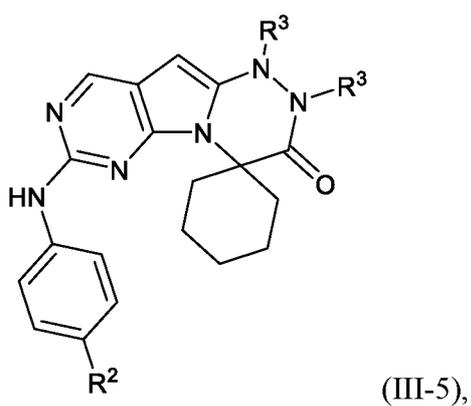
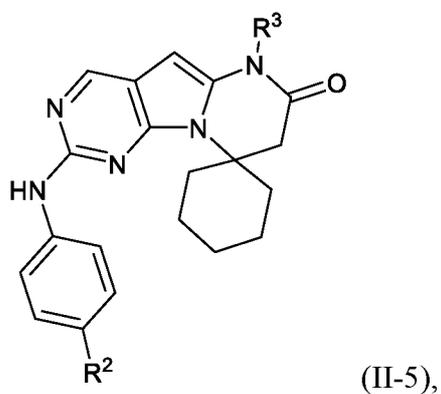
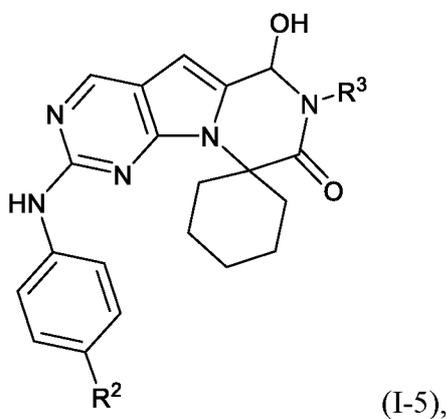


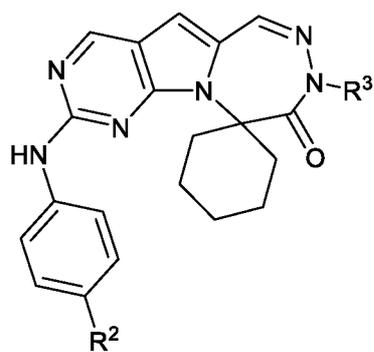
(II-4),



или его фармацевтически приемлемую соль, N-оксид, изотопный аналог и/или фармацевтически приемлемую композицию; причем переменные являются такими, как определено в настоящем документе.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение представляет собой соединение формулы:

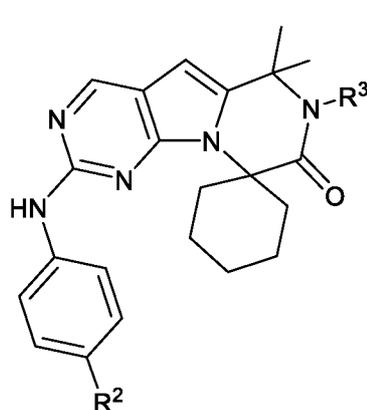
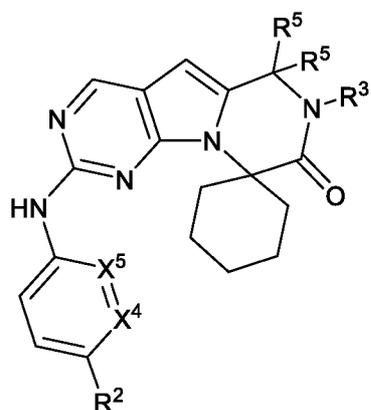
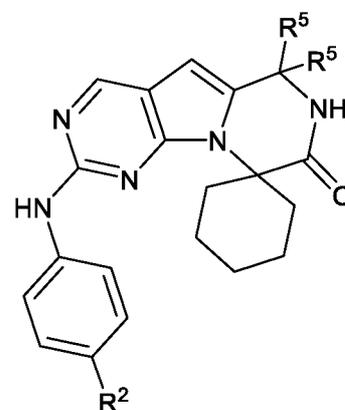
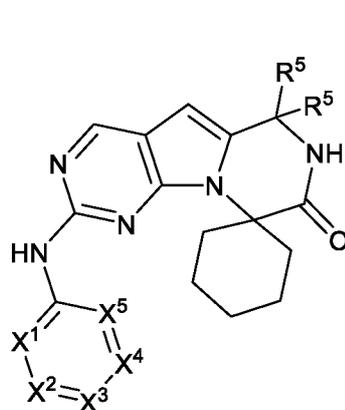
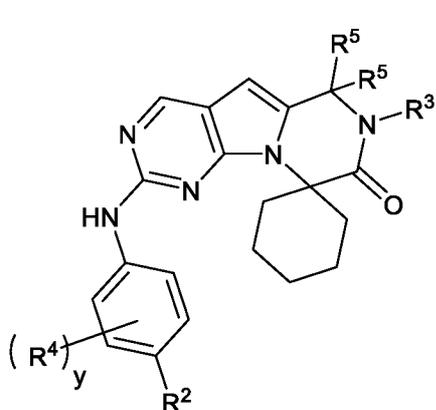




(V-5);

или его фармацевтически приемлемую соль, N-оксид, изотопный аналог и/или фармацевтически приемлемую композицию; причем переменные являются такими, как определено в настоящем документе.

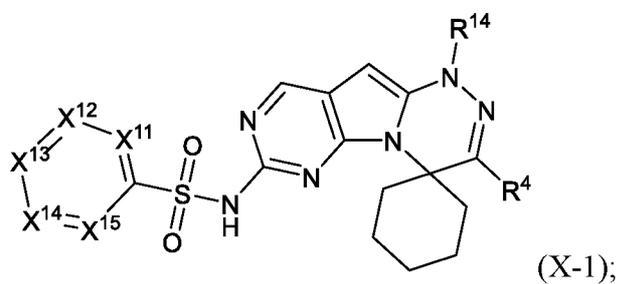
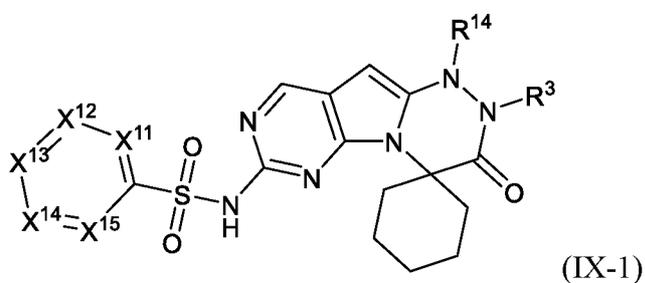
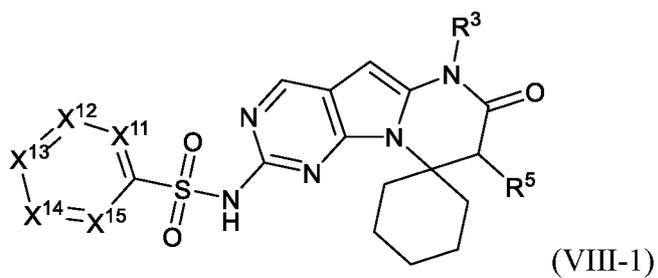
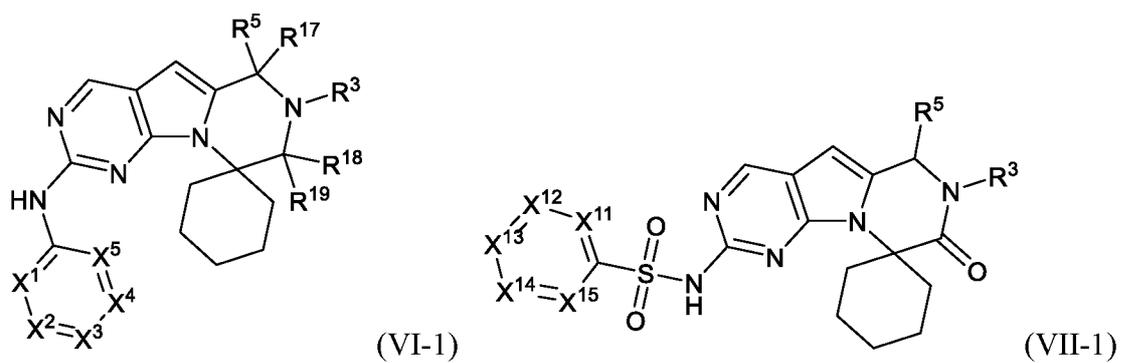
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение представляет собой соединение формулы:



;

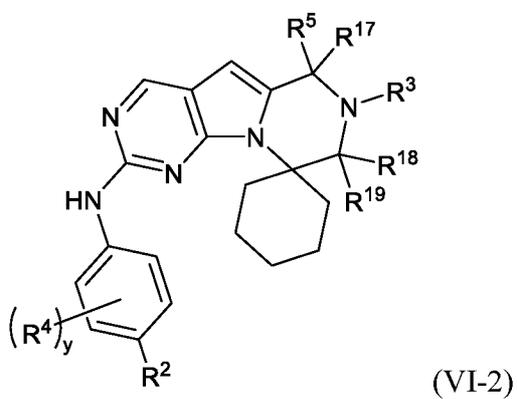
или его фармацевтически приемлемую соль, N-оксид, изотопный аналог и/или фармацевтически приемлемую композицию; причем переменные являются такими, как определено в настоящем документе.

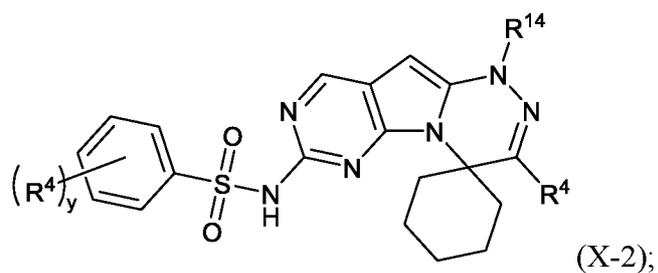
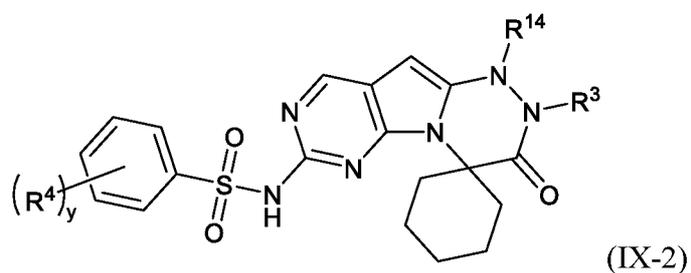
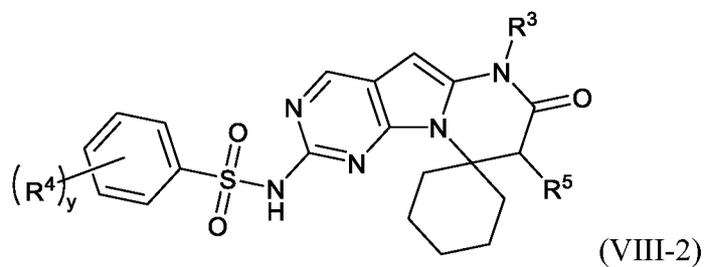
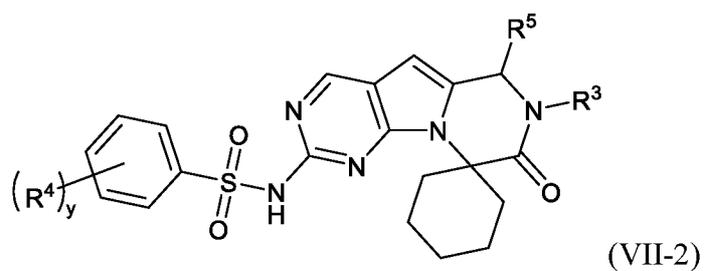
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения в качестве соединения могут быть выбраны:



или их фармацевтически приемлемая соль.

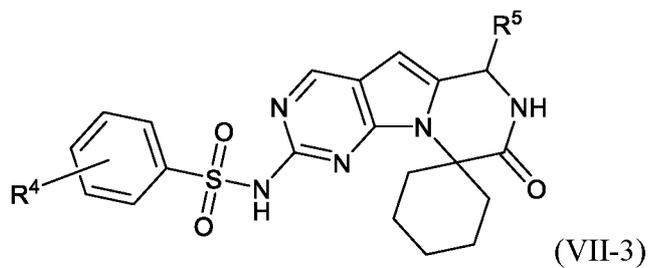
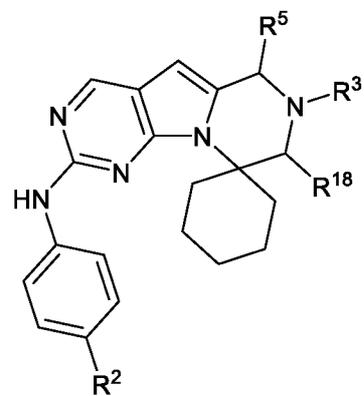
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения в качестве соединения могут быть выбраны:

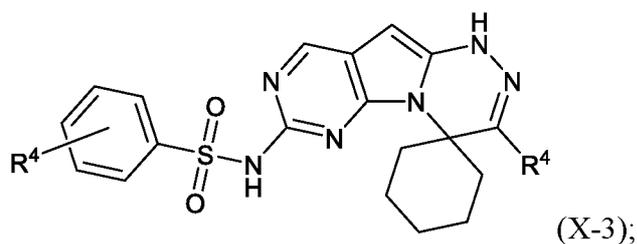
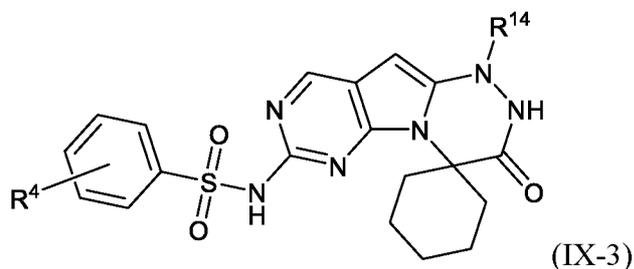
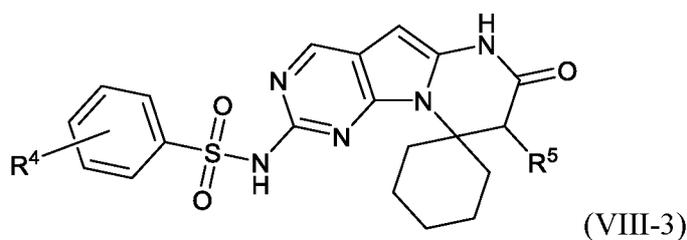




или их фармацевтически приемлемая соль.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения в качестве соединения могут быть выбраны:





или их фармацевтически приемлемая соль.

Варианты осуществления «алкила»

Согласно определенным вариантам осуществления «алкил» представляет собой C₁-C₁₀алкил, C₁-C₉алкил, C₁-C₈алкил, C₁-C₇алкил, C₁-C₆алкил, C₁-C₅алкил, C₁-C₄алкил, C₁-C₃алкил или C₁-C₂алкил.

Согласно определенным вариантам осуществления «алкил» содержит один атом углерода.

Согласно определенным вариантам осуществления «алкил» содержит два атома углерода.

Согласно определенным вариантам осуществления «алкил» содержит три атома углерода.

Согласно определенным вариантам осуществления «алкил» содержит четыре атома углерода.

Согласно определенным вариантам осуществления «алкил» содержит пять атомов углерода.

Согласно определенным вариантам осуществления «алкил» содержит шесть атомов углерода

Неограничительные примеры «алкила» представляют собой: метил, этил, пропил, бутил, пентил и гексил.

Дополнительные неограничительные примеры «алкила» представляют собой: изопропил, изобутил, изопентил и изогексил.

Дополнительные неограничительные примеры «алкила» представляют собой: втор-бутил, втор-пентил и втор-гексил.

Дополнительные неограничительные примеры «алкила» представляют собой: трет-бутил, трет-пентил и трет-гексил.

Дополнительные неограничительные примеры «алкила» представляют собой: неопентил, 3-пентил и активный пентил.

Согласно определенным вариантам осуществления «алкил» представляет собой «замещенный алкил».

Согласно определенным вариантам осуществления «алкенил» представляет собой «замещенный алкенил».

Согласно определенным вариантам осуществления «алкинил» представляет собой «замещенный алкинил».

Варианты осуществления «галогеналкила»

Согласно определенным вариантам осуществления «галогеналкил» представляет собой C₁-C₁₀галогеналкил, C₁-C₉галогеналкил, C₁-C₈галогеналкил, C₁-C₇галогеналкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₅галогеналкил, C₁-C₄галогеналкил, C₁-C₃галогеналкил и C₁-C₂галогеналкил.

Согласно определенным вариантам осуществления «галогеналкил» содержит один атом углерода.

Согласно определенным вариантам осуществления «галогеналкил» содержит один атом углерода и один атом галогена.

Согласно определенным вариантам осуществления «галогеналкил» содержит один атом углерода и два атома галогена.

Согласно определенным вариантам осуществления «галогеналкил» содержит один атом углерода и три атома галогена.

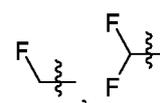
Согласно определенным вариантам осуществления «галогеналкил» содержит два атома углерода.

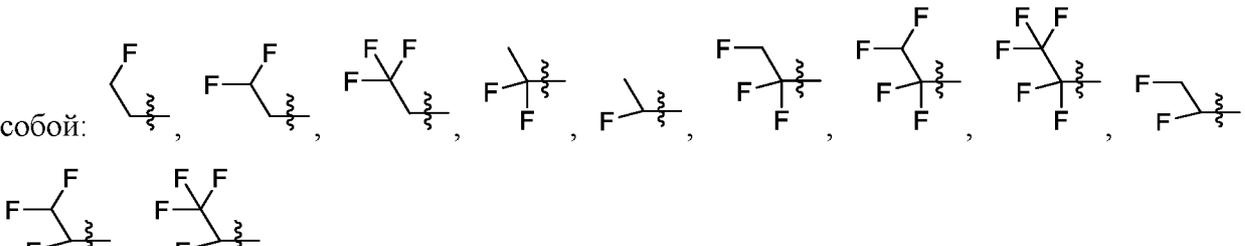
Согласно определенным вариантам осуществления «галогеналкил» содержит три атома углерода.

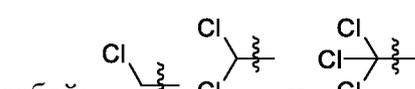
Согласно определенным вариантам осуществления «галогеналкил» содержит четыре атома углерода.

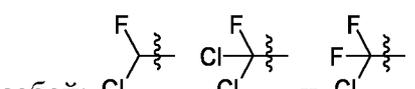
Согласно определенным вариантам осуществления «галогеналкил» содержит пять атомов углерода.

Согласно определенным вариантам осуществления «галогеналкил» содержит шесть атомов углерода.

Неограничительные примеры «галогеналкила» представляют собой:  и .

Дополнительные неограничительные примеры «галогеналкила» представляют собой: .

Дополнительные неограничительные примеры «галогеналкила» представляют собой: .

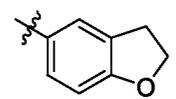
Дополнительные неограничительные примеры «галогеналкила» представляют собой: .

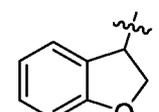
Варианты осуществления «арила»

Согласно определенным вариантам осуществления «арил» представляет собой содержащую 6 атомов углерода ароматическую группу (фенил).

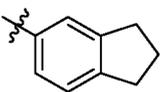
Согласно определенным вариантам осуществления «арил» представляет собой содержащую 10 атомов углерода ароматическую группу (нафтил).

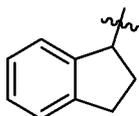
Согласно определенным вариантам осуществления «арил» представляет собой содержащую 6 атомов углерода ароматическую группу, конденсированную с гетероциклом; при этом точка присоединения представляет собой арильное кольцо. Неограничительные примеры «арила» представляют собой индолин, тетрагидрохинолин, тетрагидроизохинолин и дигидробензофуран; и при этом точка присоединения для каждой группы находится на ароматическом кольце.

Например,  представляет собой «арильную» группу.

Однако  представляет собой «гетероциклическую» группу.

Согласно определенным вариантам осуществления «арил» представляет собой содержащую 6 атомов углерода ароматическую группу, конденсированную с циклоалкилом, причем точка присоединения представляет собой арильное кольцо. Неограничительные примеры «арила» представляют собой дигидроинден и тетрагидронафталин, причем точка присоединения для каждой группы находится на ароматическом кольце.

Например,  представляет собой «арильную» группу.

Однако  представляет собой «циклоалкильную» группу.

Согласно определенным вариантам осуществления «арил» представляет собой «замещенный арил».

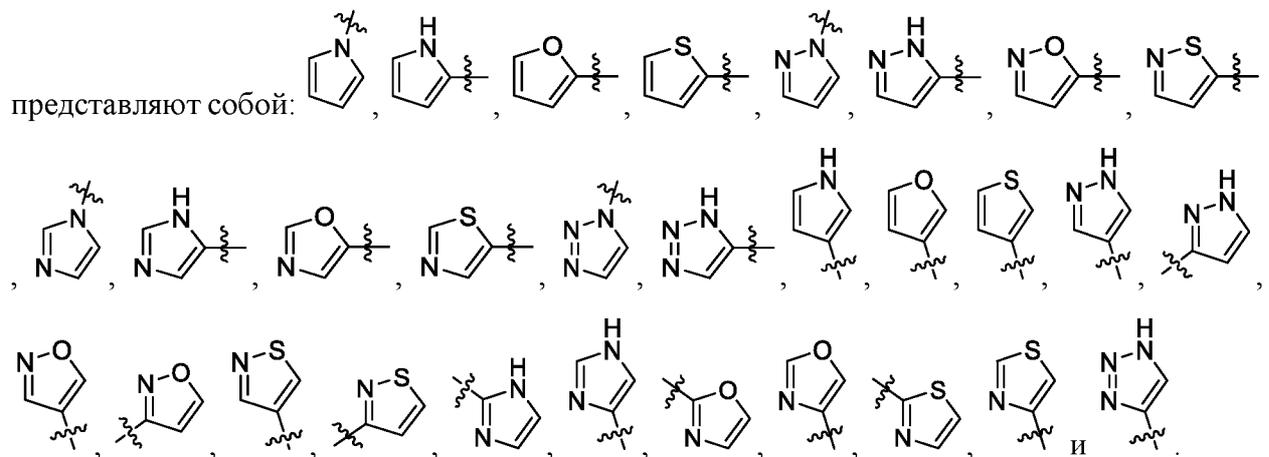
Варианты осуществления «гетероарила»

Согласно определенным вариантам осуществления «гетероарил» представляет собой 5-членную ароматическую группу, содержащую 1, 2, 3 или 4 атома азота.

Согласно определенным вариантам осуществления «гетероарил» представляет собой 5-членную ароматическую группу, содержащую 1, 2, 3 или 4 атома, независимо выбранных из азота и кислорода.

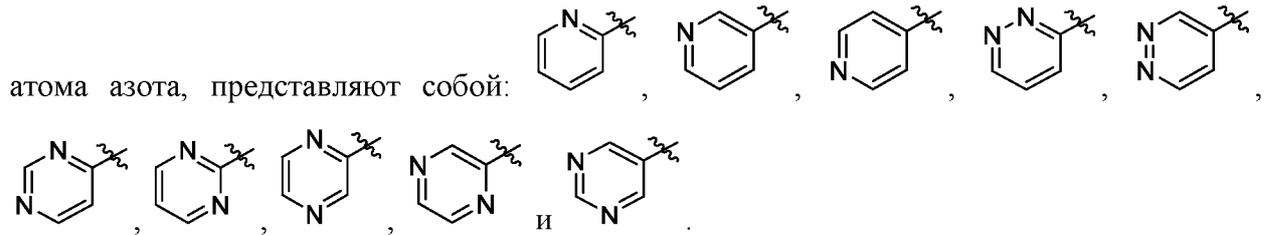
Неограничительные примеры 5-членных «гетероарильных» групп представляют собой пиррол, фуран, тиофен, пиразол, имидазол, триазол, тетразол, изоксазол, оксазол, оксадиазол, оксатриазол, изотиазол, тиазол, тиadiaзол и тиатриазол

Дополнительные неограничительные примеры 5-членных «гетероарильных» групп



Согласно определенным вариантам осуществления «гетероарил» представляет собой 6-членную ароматическую группу, содержащую 1, 2 или 3 атома азота (т. е. пиридилил, пиридазинил, триазилил, пиримидинил и пиазилил).

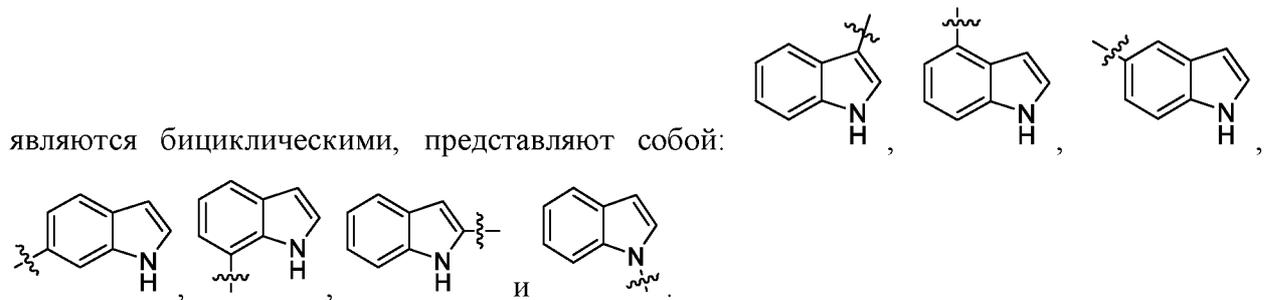
Неограничительные примеры 6-членных «гетероарильных» групп, содержащих 1 или 2



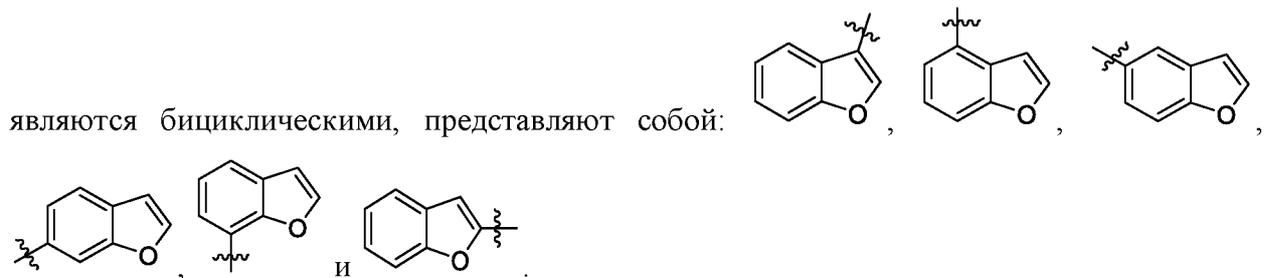
Согласно определенным вариантам осуществления «гетероарил» представляет собой 9-членную бициклическую ароматическую группу, содержащую 1 или 2 атома, выбранных из азота, кислорода и серы.

Неограничительные примеры «гетероарильных» групп, которые являются бициклическими, представляют собой индол, бензофуран, изоиндол, индазол, бензимидазол, азаиндол, азаиндазол, пурин, изобензофуран, бензотиофен, бензоизоксазол, бензоизотиазол, бензооксазол и бензотиазол.

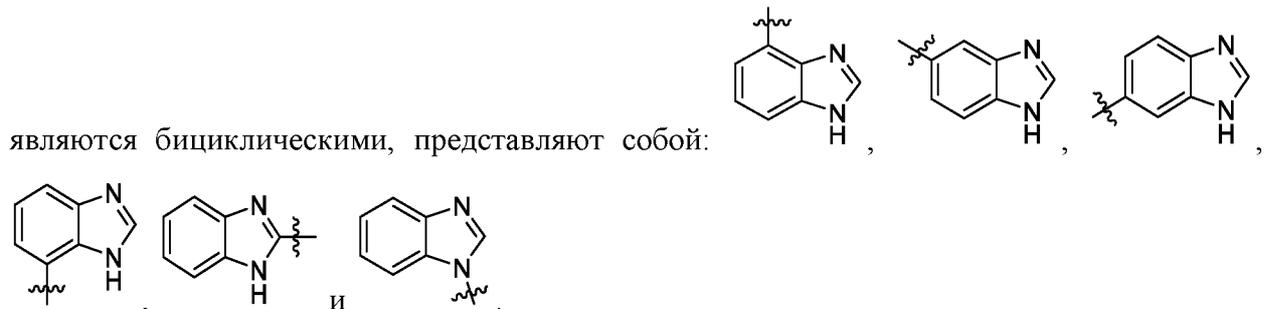
Дополнительные неограничительные примеры «гетероарильных» групп, которые



Дополнительные неограничительные примеры «гетероарильных» групп, которые



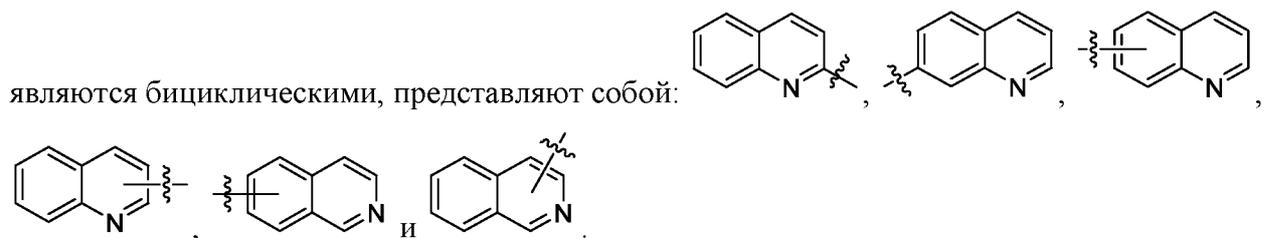
Дополнительные неограничительные примеры «гетероарильных» групп, которые



Согласно определенным вариантам осуществления «гетероарил» представляет собой 10-членную бициклическую ароматическую группу, содержащую 1 или 2 атома, выбранных из азота, кислорода и серы.

Неограничительные примеры «гетероарильных» групп, которые являются бициклическими, представляет собой хинолин, изохинолин, хиноксалин, фталазин, хиназолин, циннолин и нафтиридин.

Дополнительные неограничительные примеры «гетероарильных» групп, которые



Согласно определенным вариантам осуществления «гетероарил» представляет собой «замещенный гетероарил».

Варианты осуществления «циклоалкила»

Согласно определенным вариантам осуществления «циклоалкил» представляет собой C₃-C₈циклоалкил, C₃-C₇циклоалкил, C₃-C₆циклоалкил, C₃-C₅циклоалкил, C₃-C₄циклоалкил, C₄-C₈циклоалкил, C₅-C₈циклоалкил или C₆-C₈циклоалкил.

Согласно определенным вариантам осуществления «циклоалкил» содержит три атома углерода.

Согласно определенным вариантам осуществления «циклоалкил» содержит четыре атома углерода.

Согласно определенным вариантам осуществления «циклоалкил» содержит пять атомов углерода.

Согласно определенным вариантам осуществления «циклоалкил» содержит шесть атомов углерода.

Согласно определенным вариантам осуществления «циклоалкил» содержит семь атомов углерода.

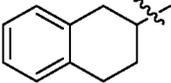
Согласно определенным вариантам осуществления «циклоалкил» содержит восемь атомов углерода.

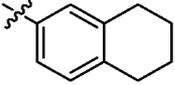
Согласно определенным вариантам осуществления «циклоалкил» содержит девять атомов углерода.

Согласно определенным вариантам осуществления «циклоалкил» содержит десять атомов углерода.

Неограничительные примеры «циклоалкила» представляют собой: циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклононил и циклодецил.

Дополнительные неограничительные примеры «циклоалкила» представляют собой дигидроинден и тетрагидронафталин, причем точка присоединения для каждой группы находится на циклоалкильном кольце.

Например,  представляет собой «циклоалкильную» группу.

Однако  представляет собой «арильную» группу.

Согласно определенным вариантам осуществления «циклоалкил» представляет собой «замещенный циклоалкил».

Варианты осуществления «гетероцикла»

Согласно определенным вариантам осуществления «гетероцикл» означает циклическое кольцо, содержащее один атом азота и 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода.

Согласно определенным вариантам осуществления «гетероцикл» означает циклическое кольцо, содержащее один атом азота, один атом кислорода и 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода.

Согласно определенным вариантам осуществления «гетероцикл» означает циклическое кольцо, содержащее два атома азота и 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода.

Согласно определенным вариантам осуществления «гетероцикл» означает циклическое кольцо, содержащее один атом кислорода и 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода.

Согласно определенным вариантам осуществления «гетероцикл» означает циклическое кольцо, содержащее один атом серы и 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода.

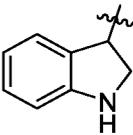
Неограничительные примеры «гетероцикла» представляют собой азиридин, оксиран, тиран, азетидин, 1,3-диазетидин, оксетан и тиетан.

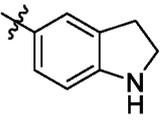
Дополнительные неограничительные примеры «гетероцикла» представляют собой пирролидин, 3-пирролин, 2-пирролин, пиразолидин и имидазолидин.

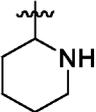
Дополнительные неограничительные примеры «гетероцикла» представляют собой тетрагидрофуран, 1,3-диоксолан, тетрагидротиофен, 1,2-оксатиолан и 1,3-оксатиолан.

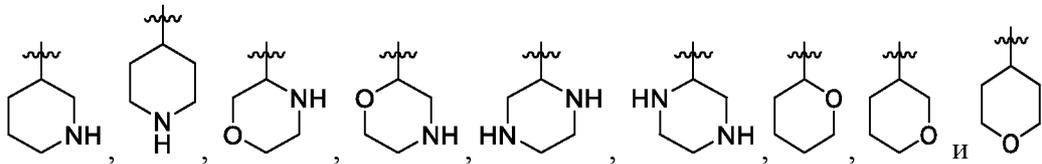
Дополнительные неограничительные примеры «гетероцикла» представляют собой пиперидин, пиперазин, тетрагидропиран, 1,4-диоксан, тиан, 1,3-дитиан, 1,4-дитиан, морфолин и тиоморфолин.

Дополнительные неограничительные примеры «гетероцикла» представляют собой индолин, тетрагидрохинолин, тетрагидроизохинолин и дигидробензофуран, причем точка присоединения для каждой группы находится на гетероциклическом кольце.

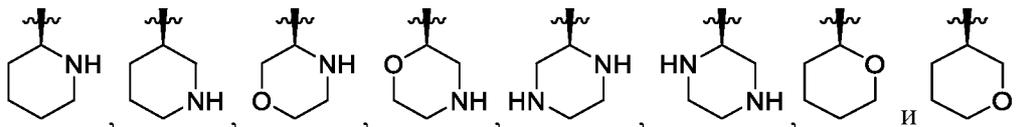
Например,  представляет собой «гетероциклическую» группу.

Однако  представляет собой «арильную» группу.

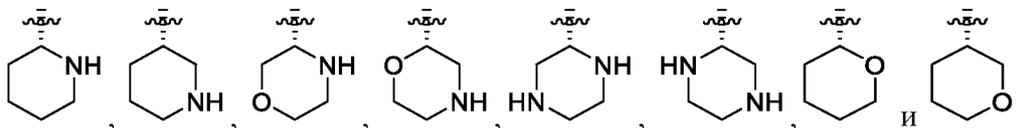
Неограничительные примеры «гетероцикла» также представляют собой: ,

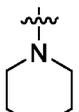


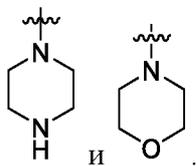
Дополнительные неограничительные примеры «гетероцикла» представляют собой:



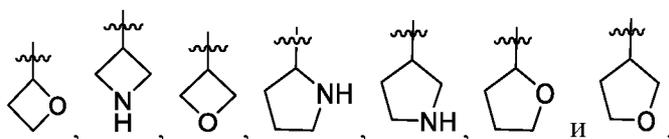
Дополнительные неограничительные примеры «гетероцикла» представляют собой:



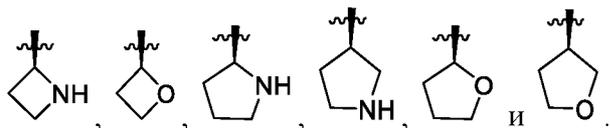
Неограничительные примеры «гетероцикла» также представляют собой: ,



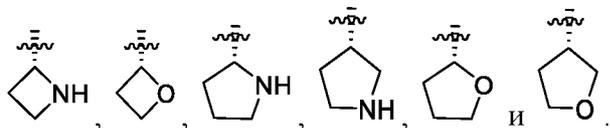
Неограничительные примеры «гетероцикла» также представляют собой: ,



Дополнительные неограничительные примеры «гетероцикла» представляют собой:



Дополнительные неограничительные примеры «гетероцикла» представляют собой:

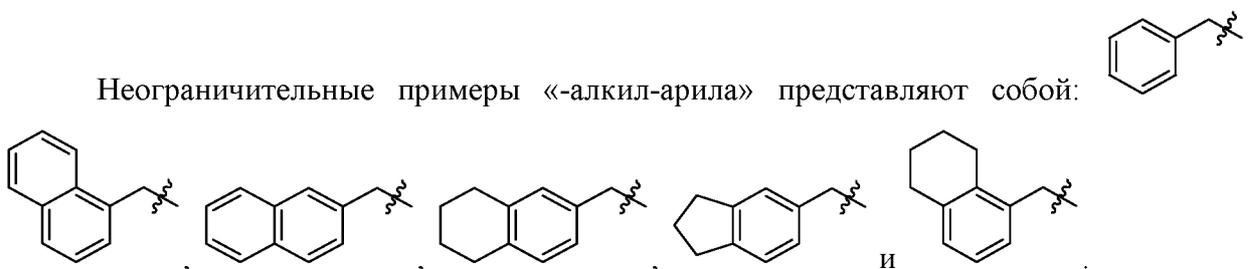


Согласно определенным вариантам осуществления «гетероцикл» представляет собой «замещенный гетероцикл».

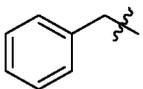
Варианты осуществления «-алкил-арила»

Согласно определенным вариантам осуществления «-алкил-арил» представляет собой содержащую 1 атом углерода алкильную группу, замещенную с арильной группой.

Неограничительные примеры «-алкил-арила» представляют собой:

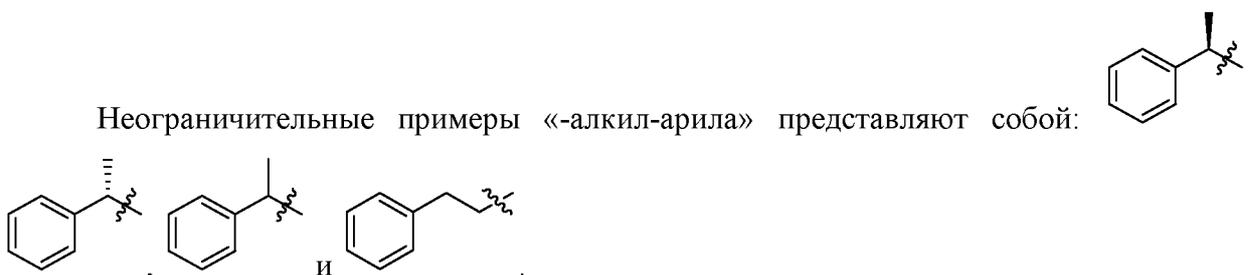


Согласно определенным вариантам осуществления «-алкил-арил» представляет собой



Согласно определенным вариантам осуществления «-алкил-арил» представляет собой содержащая 2 атома углерода алкильная группа, замещенная с арильной группой.

Неограничительные примеры «-алкил-арила» представляют собой:



Согласно определенным вариантам осуществления «алкил-арил» представляет собой содержащая 3 атома углерода алкильная группа, замещенная с арильной группой.

Необязательные заместители

Согласно определенным вариантам осуществления группа, описанная в настоящем документе, которая может быть замещенной с 1 или 2 заместителями, является замещенной с одним заместителем.

Согласно определенным вариантам осуществления группа, описанная в настоящем документе, которая может быть замещенной с 1 или 2 заместителями, является замещенным с двумя заместителями.

Согласно определенным вариантам осуществления группа, описанная в настоящем документе, которая может быть замещенной с 1, 2, 3 или 4 заместителями, является замещенным с одним заместителями.

Согласно определенным вариантам осуществления группа, описанная в настоящем документе, которая может быть замещенной с 1, 2, 3 или 4 заместителями, является замещенным с двумя заместителями.

Согласно определенным вариантам осуществления группа, описанная в настоящем документе, которая может быть замещенной с 1, 2, 3 или 4 заместителями, является замещенным с тремя заместителями.

Согласно определенным вариантам осуществления группа, описанная в настоящем документе, которая может быть замещенной с 1, 2, 3 или 4 заместителями, является замещенным с четырьмя заместителями.

Варианты осуществления R¹

Согласно определенным вариантам осуществления один R¹ представляет собой H, и другой R¹ представляет собой арил.

Согласно определенным вариантам осуществления один R¹ представляет собой H, и другой R¹ представляет собой фенил.

Согласно определенным вариантам осуществления один R¹ представляет собой H, и другой R¹ представляет собой алкил.

Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере один R¹ представляет собой гидроксил.

Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере один R¹ представляет собой галоген.

Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере один R¹ представляет собой галогеналкил.

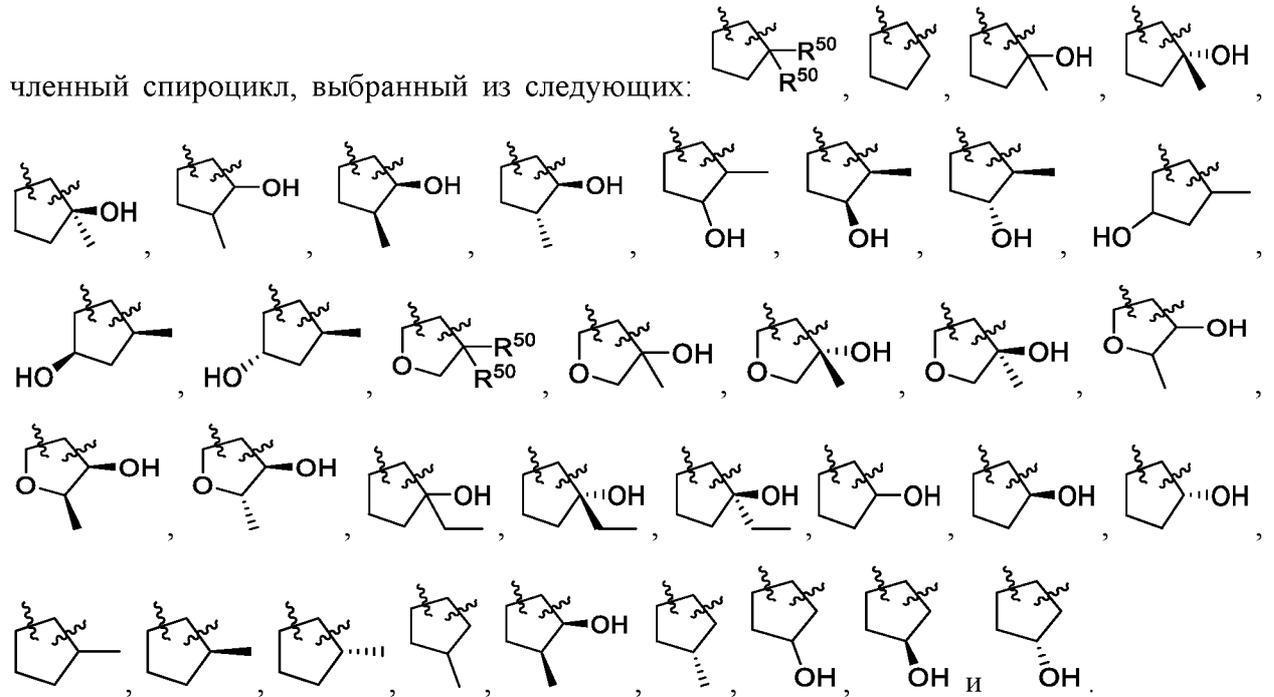
Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере один R¹ представляет собой фтор.

Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере, два R¹ представляют собой фтор.

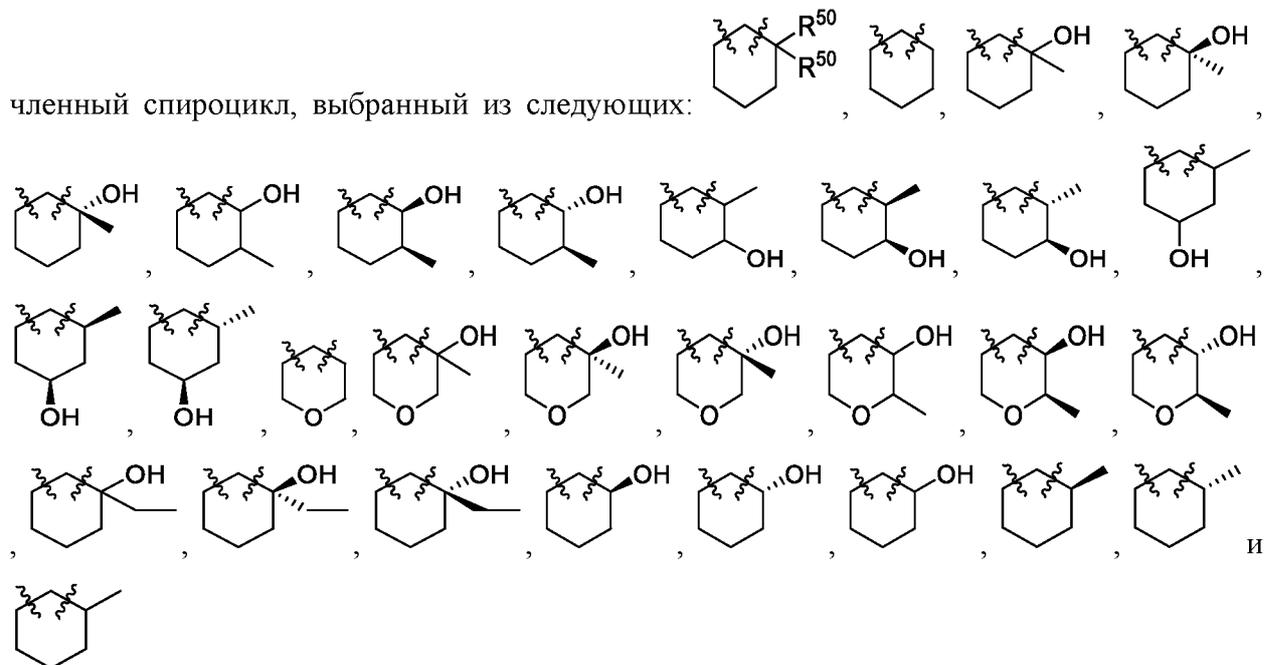
Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере, два R¹ представляют собой алкил.

Согласно определенным вариантам осуществления гетероцикл является замещенным с OR^{14} . Согласно определенным вариантам осуществления гетероцикл является замещенным с OH . Согласно определенным вариантам осуществления гетероцикл является замещенным с алкилом. Согласно определенным вариантам осуществления гетероцикл является замещенным с CH_3 .

Согласно определенным вариантам осуществления два R^1 совместно образуют 5-



Согласно определенным вариантам осуществления два R^1 совместно образуют 6-



Согласно определенным вариантам осуществления один R^1 представляет собой водород.

Согласно определенным вариантам осуществления один R^1 представляет собой алкил.

Согласно определенным вариантам осуществления один R^1 представляет собой - $NR^{12}R^{13}$.

Согласно определенным вариантам осуществления один R^1 представляет собой циклоалкил.

Согласно определенным вариантам осуществления один R^1 представляет собой гетероцикл.

Согласно определенным вариантам осуществления один R^1 представляет собой арил.

Согласно определенным вариантам осуществления один R^1 представляет собой гетероарил.

Согласно определенным вариантам осуществления R^1 независимо представляет собой водород, галоген, $-OR^{14}$ или $NR^{14}R^{15}$, причем R^{14} независимо выбран из водорода, алкила, $-C(O)R^6$ и $-C(O)$ алкила; и при этом R^{15} независимо выбран из водорода и алкила.

Согласно определенным вариантам осуществления R^1 представляет собой $-OR^{14}$, причем R^{14} независимо выбран из водорода, алкила и $-C(O)R^6$; причем R^6 независимо выбран из водорода и алкила.

Согласно определенным вариантам осуществления R^1 представляет собой $NR^{14}R^{15}$; причем R^{14} независимо выбран из водорода, алкила, $-C(O)R^6$ и $-C(O)$ алкила; и при этом R^{15} независимо выбраны из водорода и алкила.

Согласно определенным вариантам осуществления два R^1 вместе с кольцевым атомом, к которому они присоединены, составляют 3, 4, 5, 6, 7 или 8-членный циклоалкил или 4, 5, 6, 7 или 8-членный гетероцикл, который содержит 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S.

Согласно определенным вариантам осуществления два R^1 вместе с кольцевым атомом, к которому они присоединены, составляют 3, 4, 5, 6, 7 или 8-членный циклоалкил или 4, 5, 6, 7 или 8-членный гетероцикл, который содержит 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S; и при этом циклоалкил или гетероцикл, образованный в результате объединения двух R^1 с атомом, к которому они присоединены, могут быть необязательно замещенными с 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{50} .

Варианты осуществления R^2

Согласно определенным вариантам осуществления R^2 представляет собой - $NR^{14}C(O)R^6$, $-NR^{14}S(O)R^6$, $-NR^{14}S(O)_2R^6$, $-NR^{14}C(S)R^6$, $-OC(O)R^6$, $-OS(O)R^6$, $-OS(O)_2R^6$, $-OC(S)R^6$, $-C(O)R^6$, $-C(S)R^6$, $-S(O)R^6$ или $-S(O)_2R^6$.

Согласно определенным вариантам осуществления R^2 представляет собой $-C(O)R^6$, $-C(S)R^6$, $-S(O)R^6$ или $-S(O)_2R^6$.

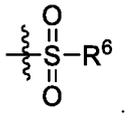
Согласно определенным вариантам осуществления R^2 представляет собой $-C(O)R^6$.

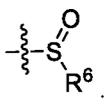
Согласно определенным вариантам осуществления R^2 представляет собой $-C(O)NH_2$.

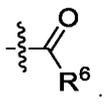
Согласно определенным вариантам осуществления R^2 представляет собой $-C(O)CH_3$.

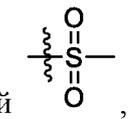
Согласно определенным вариантам осуществления R^2 представляет собой $-S(O)_2R^6$.

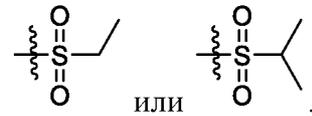
Согласно определенным вариантам осуществления R^2 представляет собой $-S(O)_2NH_2$.

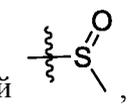
Согласно определенным вариантам осуществления R^2 представляет собой .

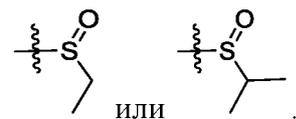
Согласно определенным вариантам осуществления R^2 представляет собой .

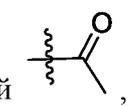
Согласно определенным вариантам осуществления R^2 представляет собой .

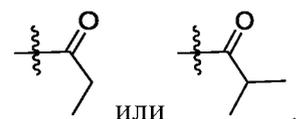
Согласно определенным вариантам осуществления R^2 представляет собой .

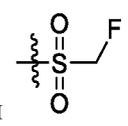


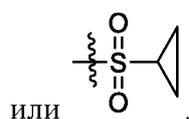
Согласно определенным вариантам осуществления R^2 представляет собой .



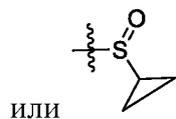
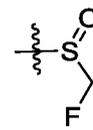
Согласно определенным вариантам осуществления R^2 представляет собой .



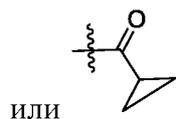
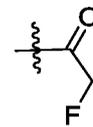
Согласно определенным вариантам осуществления R^2 представляет собой .



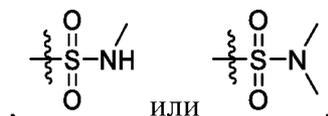
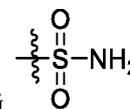
Согласно определенным вариантам осуществления R^2 представляет собой



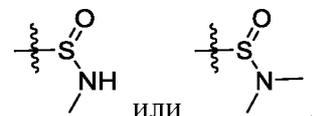
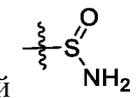
Согласно определенным вариантам осуществления R^2 представляет собой



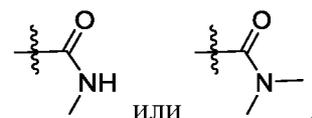
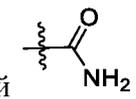
Согласно определенным вариантам осуществления R^2 представляет собой



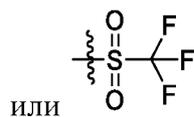
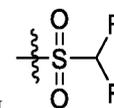
Согласно определенным вариантам осуществления R^2 представляет собой



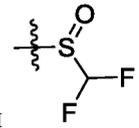
Согласно определенным вариантам осуществления R^2 представляет собой



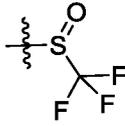
Согласно определенным вариантам осуществления R^2 представляет собой



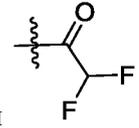
Согласно определенным вариантам осуществления R^2 представляет собой



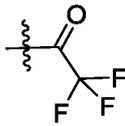
или



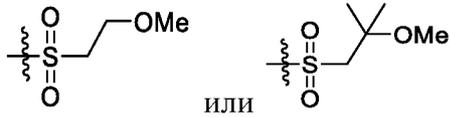
Согласно определенным вариантам осуществления R^2 представляет собой



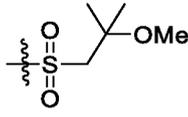
или



Согласно определенным вариантам осуществления R^2 представляет собой



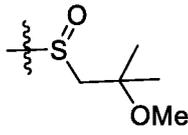
или



Согласно определенным вариантам осуществления R^2 представляет собой



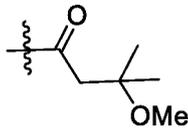
или



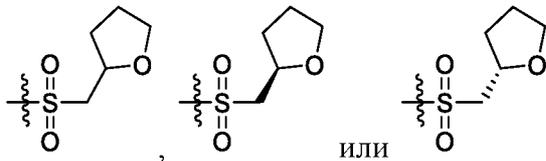
Согласно определенным вариантам осуществления R^2 представляет собой



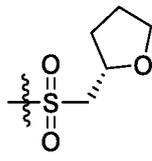
или



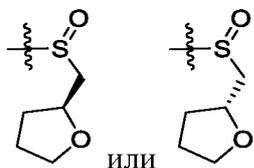
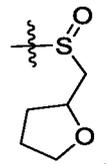
Согласно определенным вариантам осуществления R^2 представляет собой



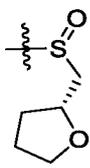
или



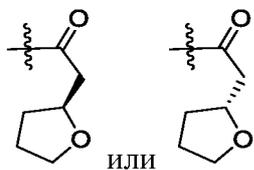
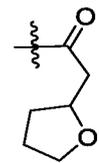
Согласно определенным вариантам осуществления R^2 представляет собой



или



Согласно определенным вариантам осуществления R^2 представляет собой



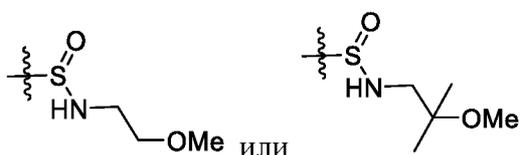
или

Согласно определенным вариантам осуществления R^2 представляет собой



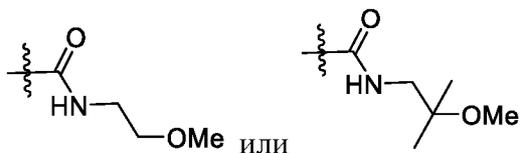
или

Согласно определенным вариантам осуществления R^2 представляет собой



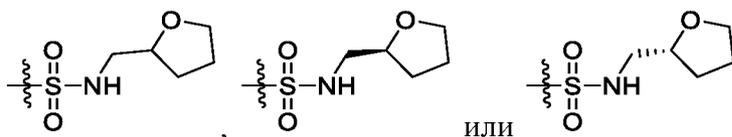
или

Согласно определенным вариантам осуществления R^2 представляет собой



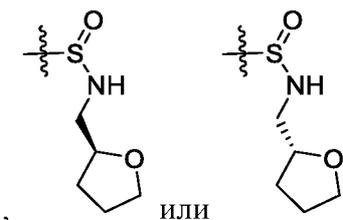
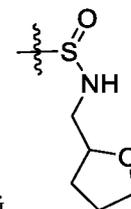
или

Согласно определенным вариантам осуществления R^2 представляет собой

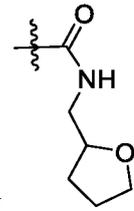


или

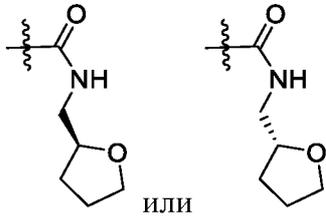
Согласно определенным вариантам осуществления R^2 представляет собой



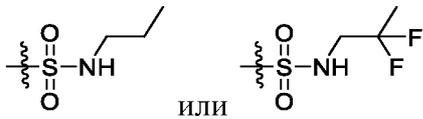
или



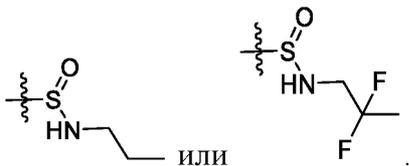
Согласно определенным вариантам осуществления R^2 представляет собой



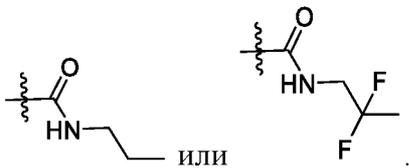
Согласно определенным вариантам осуществления R^2 представляет собой



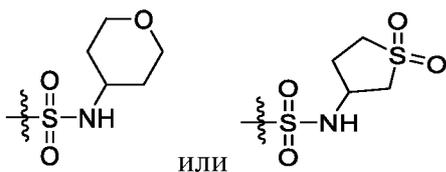
Согласно определенным вариантам осуществления R^2 представляет собой



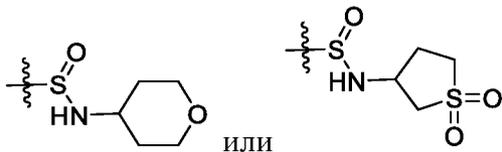
Согласно определенным вариантам осуществления R^2 представляет собой



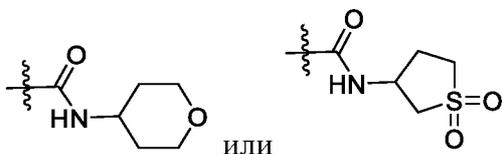
Согласно определенным вариантам осуществления R^2 представляет собой



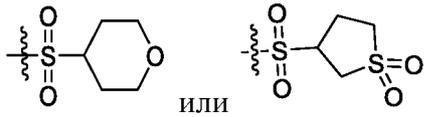
Согласно определенным вариантам осуществления R^2 представляет собой



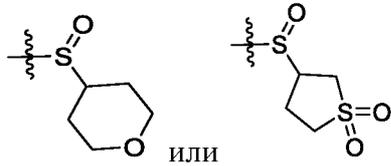
Согласно определенным вариантам осуществления R^2 представляет собой



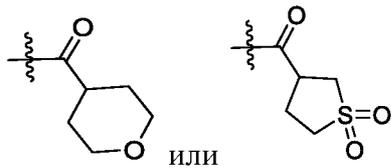
Согласно определенным вариантам осуществления R^2 представляет собой



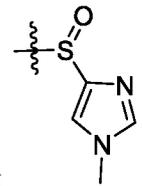
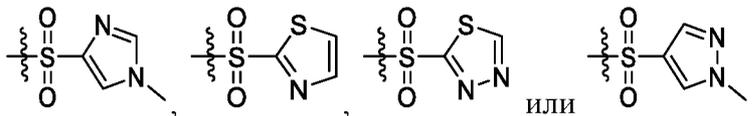
Согласно определенным вариантам осуществления R^2 представляет собой



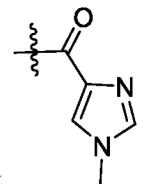
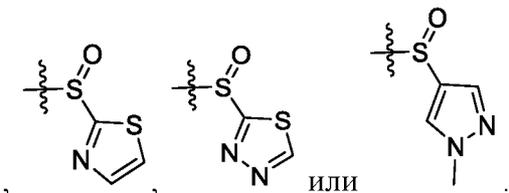
Согласно определенным вариантам осуществления R^2 представляет собой



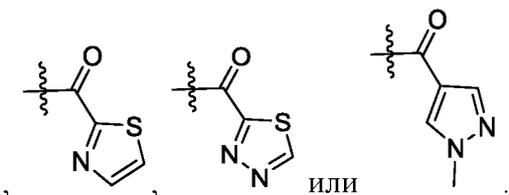
Согласно определенным вариантам осуществления R^2 представляет собой



Согласно определенным вариантам осуществления R^2 представляет собой



Согласно определенным вариантам осуществления R^2 представляет собой



Варианты осуществления R^3

Согласно определенным вариантам осуществления R^3 представляет собой водород.

Согласно определенным вариантам осуществления R^3 представляет собой алкил.

Согласно определенным вариантам осуществления R^5 представляет собой галогеналкил.

Согласно определенным вариантам осуществления R^5 представляет собой галоген.

Согласно определенным вариантам осуществления R^5 представляет собой циано.

Согласно определенным вариантам осуществления R^5 представляет собой $-OR^{14}$.

Согласно определенным вариантам осуществления R^5 представляет собой $-NR^{14}R^{15}$.

Варианты осуществления R^6

Согласно определенным вариантам осуществления R^6 представляет собой водород.

Согласно определенным вариантам осуществления R^6 представляет собой алкил.

Согласно определенным вариантам осуществления R^6 представляет собой алкенил или алкинил.

Согласно определенным вариантам осуществления R^6 представляет собой циклоалкил, необязательно замещенный с 1, 2, 3 или 4 группами R^8 .

Согласно определенным вариантам осуществления R^6 представляет собой циклоалкил.

Согласно определенным вариантам осуществления R^6 представляет собой гетероцикл необязательно замещенный с 1, 2, 3 или 4 группами R^8 .

Согласно определенным вариантам осуществления R^6 представляет собой гетероцикл.

Согласно определенным вариантам осуществления R^6 представляет собой арил, необязательно замещенный с 1, 2, 3 или 4 группами R^8 .

Согласно определенным вариантам осуществления R^6 представляет собой арил.

Согласно определенным вариантам осуществления R^6 представляет собой гетероарил, необязательно замещенный с 1, 2, 3 или 4 группами R^8 .

Согласно определенным вариантам осуществления R^6 представляет собой NR^7R^7 .

Согласно определенным вариантам осуществления R^6 представляет собой NH_2 .

Согласно определенным вариантам осуществления R^6 представляет собой OH .

Согласно определенным вариантам осуществления R^6 представляет собой OCH_3 .

Варианты осуществления R^7

Согласно определенным вариантам осуществления каждый R^7 независимо выбран из водорода и алкила.

Согласно определенным вариантам осуществления R^7 представляет собой водород.

Согласно определенным вариантам осуществления R^7 представляет собой алкил.

Согласно определенным вариантам осуществления R^7 представляет собой алкенил или алкинил.

Согласно определенным вариантам осуществления R^7 представляет собой циклоалкил, необязательно замещенный с 1, 2, 3 или 4 группами R^8 .

Согласно определенным вариантам осуществления R^7 представляет собой циклоалкил.

Согласно определенным вариантам осуществления R^7 представляет собой гетероцикл необязательно замещенный с 1, 2, 3 или 4 группами R^8 .

Согласно определенным вариантам осуществления R^7 представляет собой гетероцикл.

Согласно определенным вариантам осуществления R^7 представляет собой арил, необязательно замещенный с 1, 2, 3 или 4 группами R^8 .

Согласно определенным вариантам осуществления R^7 представляет собой арил.

Согласно определенным вариантам осуществления R^7 представляет собой гетероарил, необязательно замещенный с 1, 2, 3 или 4 группами R^8 .

Варианты осуществления R^8

Согласно определенным вариантам осуществления каждый R^8 независимо выбран из галогена, галогеналкила, алкила, $NR^{12}R^{13}$ и OR^{12} .

Согласно определенным вариантам осуществления каждый R^8 представляет собой галоген.

Согласно определенным вариантам осуществления каждый R^8 представляет собой галогеналкил.

Согласно определенным вариантам осуществления каждый R^8 представляет собой алкил.

Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере один R^8 представляет собой галоген.

Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере один R^8 представляет собой галогеналкил.

Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере один R^8 представляет собой алкил.

Согласно определенным вариантам осуществления каждый R^8 представляет собой циклоалкил.

Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере один R^8 представляет собой гетероцикл.

Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере один R^8 представляет собой арил.

Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере один R^8 представляет собой гетероарил.

Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере один R^8 представляет собой $-S(O)_2$ алкил.

Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере один R^8 представляет собой $NR^{12}R^{13}$.

Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере один R^8 представляет собой алкил-гетероарил.

Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере один R^8 представляет собой алкил-арил.

Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере один R^8 представляет собой OR^{12} .

Согласно определенным вариантам осуществления каждый R^8 независимо выбран из следующих: водород, галоген, галогеналкил, алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, $-S(O)_2$ алкил, $NR^{12}R^{13}$, алкил-гетероарил, алкил-арил и OR^{12} .

Согласно определенным вариантам осуществления каждый R^8 независимо выбран из водорода, алкила, $NR^{12}R^{13}$, алкил-гетероарила, алкил-арила и OR^{12} .

Варианты осуществления R^{12} и R^{13}

Согласно определенным вариантам осуществления каждый R^{12} и R^{13} независимо выбраны из водорода и алкила.

Согласно определенным вариантам осуществления оба R^{12} и R^{13} представляют собой водород.

Согласно определенным вариантам осуществления оба R^{12} и R^{13} представляют собой алкил.

Согласно определенным вариантам осуществления один из R^{12} и R^{13} представляет собой водород.

Согласно определенным вариантам осуществления один из R^{12} и R^{13} представляет собой алкил.

Согласно определенным вариантам осуществления один из R^{12} и R^{13} представляет собой $-C(O)$ алкил.

Согласно определенным вариантам осуществления один из R^{12} и R^{13} представляет собой $-C(S)$ алкил.

Согласно определенным вариантам осуществления один из R^{12} и R^{13} представляет собой арил.

Согласно определенным вариантам осуществления один из R^{12} и R^{13} представляет собой $-SO_2$ алкил.

Согласно определенным вариантам осуществления один из R^{12} и R^{13} представляет собой $-S(O)$ алкил.

Согласно определенным вариантам осуществления один из R^{12} и R^{13} представляет собой гетероарил.

Согласно определенным вариантам осуществления один из R^{12} и R^{13} представляет собой алкил-арил.

Согласно определенным вариантам осуществления один из R^{12} и R^{13} представляет собой циклоалкил.

Согласно определенным вариантам осуществления один из R^{12} и R^{13} представляет собой гетероцикл.

Согласно определенным вариантам осуществления один из R^{12} и R^{13} представляет собой алкил-гетероарил.

Варианты осуществления R^{14} и R^{15}

Согласно определенным вариантам осуществления каждый R^{14} и R^{15} независимо выбраны из водорода и алкила.

Согласно определенным вариантам осуществления оба R^{14} и R^{15} представляют собой водород.

Согласно определенным вариантам осуществления оба R^{14} и R^{15} представляют собой алкил.

Согласно определенным вариантам осуществления один из R^{14} и R^{15} представляет собой водород.

Согласно определенным вариантам осуществления один из R^{14} и R^{15} представляет собой алкил.

Согласно определенным вариантам осуществления один из R^{14} и R^{15} представляет собой $-C(O)$ алкил.

Согласно определенным вариантам осуществления один из R^{14} и R^{15} представляет собой $-C(S)$ алкил.

Согласно определенным вариантам осуществления один из R^{14} и R^{15} представляет собой арил.

Согласно определенным вариантам осуществления один из R^{14} и R^{15} представляет собой $-SO_2$ алкил.

Согласно определенным вариантам осуществления один из R^{14} и R^{15} представляет собой $-S(O)$ алкил.

Согласно определенным вариантам осуществления один из R^{14} и R^{15} представляет собой гетероарил.

Согласно определенным вариантам осуществления один из R^{14} и R^{15} представляет собой алкил-арил.

Согласно определенным вариантам осуществления один из R^{14} и R^{15} представляет собой циклоалкил.

Согласно определенным вариантам осуществления один из R^{14} и R^{15} представляет собой гетероцикл.

Согласно определенным вариантам осуществления один из R^{14} и R^{15} представляет собой алкил-гетероарил.

Варианты осуществления R^{17} и R^{18}

Согласно определенным вариантам осуществления каждый R^{17} независимо выбран из водорода и алкила.

Согласно определенным вариантам осуществления R^{17} представляет собой водород.

Согласно определенным вариантам осуществления R^{17} представляет собой алкил.

Согласно определенным вариантам осуществления R^{17} представляет собой алкенил или алкинил.

Согласно определенным вариантам осуществления R^{17} представляет собой циклоалкил, необязательно замещенный с 1, 2, 3 или 4 группами R^8 .

Согласно определенным вариантам осуществления R^{17} представляет собой циклоалкил.

Согласно определенным вариантам осуществления R^{17} представляет собой гетероцикл необязательно замещенный с 1, 2, 3 или 4 группами R^8 .

Согласно определенным вариантам осуществления R^{17} представляет собой гетероцикл.

Согласно определенным вариантам осуществления R^{17} представляет собой арил, необязательно замещенный с 1, 2, 3 или 4 группами R^8 .

Согласно определенным вариантам осуществления R^{17} представляет собой арил.

Согласно определенным вариантам осуществления R^{17} представляет собой гетероарил, необязательно замещенный с 1, 2, 3 или 4 группами R^8 .

Согласно определенным вариантам осуществления каждый R^{18} независимо выбран из водорода и алкила.

Согласно определенным вариантам осуществления R^{18} представляет собой водород.

Согласно определенным вариантам осуществления R^{18} представляет собой алкил.

Согласно определенным вариантам осуществления R^{18} представляет собой алкенил или алкинил.

Согласно определенным вариантам осуществления R^{18} представляет собой циклоалкил, необязательно замещенный с 1, 2, 3 или 4 группами R^8 .

Согласно определенным вариантам осуществления R^{18} представляет собой циклоалкил.

Согласно определенным вариантам осуществления R^{18} представляет собой гетероцикл необязательно замещенный с 1, 2, 3 или 4 группами R^8 .

Согласно определенным вариантам осуществления R^{18} представляет собой гетероцикл.

Согласно определенным вариантам осуществления R^{18} представляет собой арил, необязательно замещенный с 1, 2, 3 или 4 группами R^8 .

Согласно определенным вариантам осуществления R^{18} представляет собой арил.

Согласно определенным вариантам осуществления R^{18} представляет собой гетероарил, необязательно замещенный с 1, 2, 3 или 4 группами R^8 .

Варианты осуществления R^{19}

Согласно определенным вариантам осуществления R^{19} представляет собой водород.

Согласно определенным вариантам осуществления R^{19} представляет собой алкил.

Согласно определенным вариантам осуществления R^{19} представляет собой галогеналкил.

Согласно определенным вариантам осуществления R^{19} представляет собой галоген.

Согласно определенным вариантам осуществления R^{19} представляет собой циано.

Согласно определенным вариантам осуществления R^{19} представляет собой $-OR^{14}$.

Согласно определенным вариантам осуществления R^{19} представляет собой $-NR^{14}R^{15}$.

Варианты осуществления R^{50}

Согласно определенным вариантам осуществления каждый R^{50} независимо выбран из amino, $-NHR^{14}$, $-NR^{14}R^{15}$, гидроксила OR^{14} и R^4 .

Согласно определенным вариантам осуществления присутствует единственная группа R^{50} , которая представляет собой $-NR^{14}R^{15}$.

Согласно определенным вариантам осуществления присутствует единственная группа R^{50} , которая представляет собой OR^{14} .

Согласно определенным вариантам осуществления присутствует единственная группа R^{50} , которая представляет собой R^4 .

Варианты осуществления X^1 , X^2 , X^3 , X^4 и X^5

Согласно определенным вариантам осуществления каждый из X^1 , X^2 , X^3 , X^4 и X^5 независимо представляет собой СН.

Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере один из X^1 , X^2 , X^3 , X^4 и X^5 представляет собой N.

Согласно определенным вариантам осуществления два из X^1 , X^2 , X^3 , X^4 и X^5 представляют собой N.

Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере один из X^1 , X^2 , X^3 , X^4 и X^5 представляет собой CR^4 ; причем R^4 независимо представляет собой водород, алкил, арил, циклоалкил, галогеналкил, гетероарил, гетероцикл, галоген, циано, $-OR^{14}$, $-NR^{14}R^{15}$, $-NR^{14}C(O)R^6$, $-NR^{14}S(O)R^6$, $-NR^{14}S(O)_2R^6$, $-NR^{14}C(S)R^6$, $-OC(O)R^6$, $-OS(O)R^6$, $-OS(O)_2R^6$, $-OC(S)R^6$, $-C(O)R^6$; $-C(S)R^6$, $-S(O)R^6$ или $-S(O)_2R^6$.

Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере один из X^1 , X^2 , X^3 , X^4 и X^5 представляет собой CR^4 ; причем R^4 представляет собой OR^{14} , $-NR^{14}R^{15}$, $-NR^{14}C(O)R^6$, $-NR^{14}S(O)R^6$, $-NR^{14}S(O)_2R^6$, $S(O)R^6$ или $-S(O)_2R^6$.

Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере один из X^1 , X^2 , X^3 , X^4 и X^5 представляет собой CR^4 ; причем R^4 представляет собой OR^{14} , $-NR^{14}R^{15}$, $-NR^{14}S(O)_2R^6$, $S(O)R^6$ или $-S(O)_2R^6$.

Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере один из X^1 , X^2 , X^3 , X^4 и X^5 представляет собой CR^4 ; причем R^4 представляет собой водород, галогеналкил или галоген.

Варианты осуществления X^{11} , X^{12} , X^{13} , X^{14} и X^{15}

Согласно определенным вариантам осуществления каждый из X^{11} , X^{12} , X^{13} , X^{14} и X^{15} независимо представляет собой СН.

Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере один из X^{11} , X^{12} , X^{13} , X^{14} и X^{15} представляет собой N.

Согласно определенным вариантам осуществления два из X^{11} , X^{12} , X^{13} , X^{14} и X^{15} представляют собой N.

Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере один из X^{11} , X^{12} , X^{13} , X^{14} и X^{15} представляет собой CR^4 ; причем R^4 независимо представляет собой водород, алкил, арил, циклоалкил, галогеналкил, гетероарил, гетероцикл, галоген, циано, $-OR^{14}$, $-NR^{14}R^{15}$, $-NR^{14}C(O)R^6$, $-NR^{14}S(O)R^6$, $-NR^{14}S(O)_2R^6$, $-NR^{14}C(S)R^6$, $-OC(O)R^6$, $-OS(O)R^6$, $-OS(O)_2R^6$, $-OC(S)R^6$, $-C(O)R^6$; $-C(S)R^6$, $-S(O)R^6$ или $-S(O)_2R^6$.

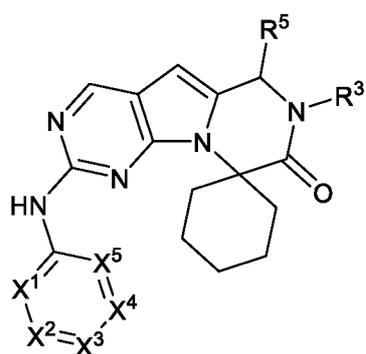
Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере один из X^{11} , X^{12} , X^{13} , X^{14} и X^{15} представляет собой CR^4 ; причем R^4 представляет собой $-OR^{14}$, $-NR^{14}R^{15}$, $-NR^{14}C(O)R^6$, $-NR^{14}S(O)R^6$, $-NR^{14}S(O)_2R^6$, $-S(O)R^6$ или $-S(O)_2R^6$.

Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере один из X^{11} , X^{12} , X^{13} , X^{14} и X^{15} представляет собой CR^4 ; причем R^4 представляет собой $-OR^{14}$, $-NR^{14}R^{15}$, $-NR^{14}S(O)_2R^6$, $-S(O)R^6$ или $-S(O)_2R^6$.

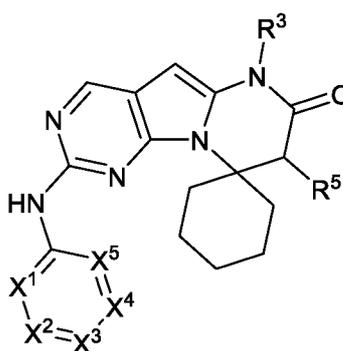
Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере один из X^{11} , X^{12} , X^{13} , X^{14} и X^{15} представляет собой CR^4 ; причем R^4 представляет собой водород, галогеналкил или галоген.

Дополнительные варианты осуществления

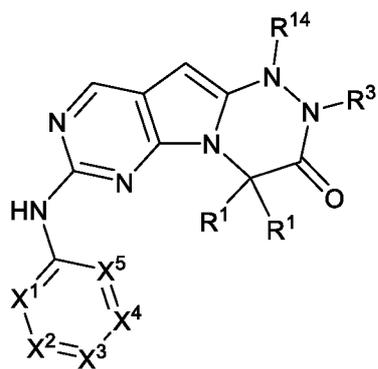
1. Согласно определенным вариантам осуществления предложено соединение формулы:



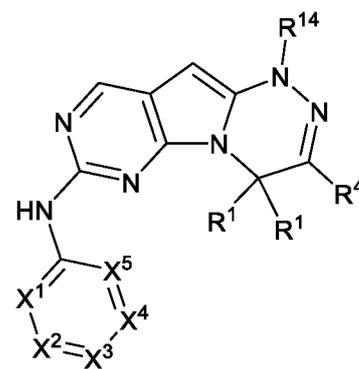
(I),



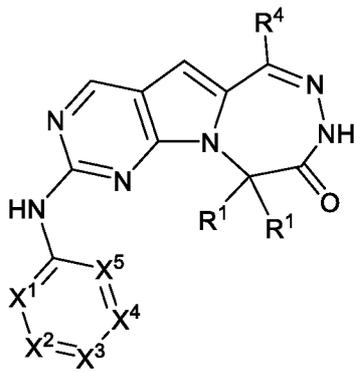
(II),



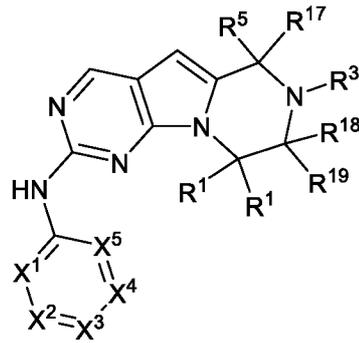
(III),



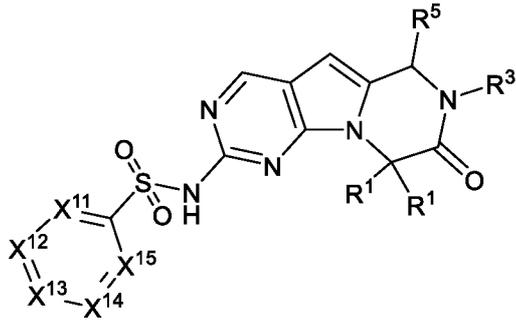
(IV),



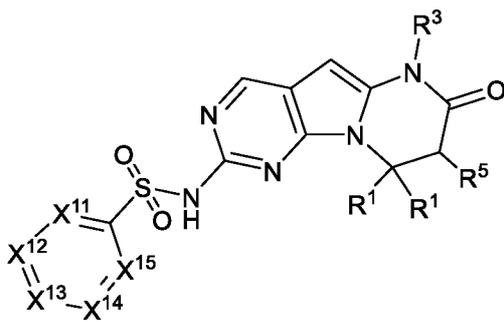
(V)



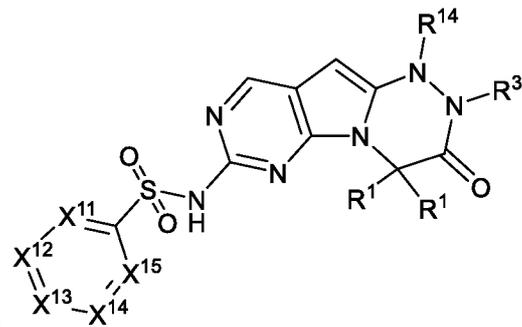
(VI)



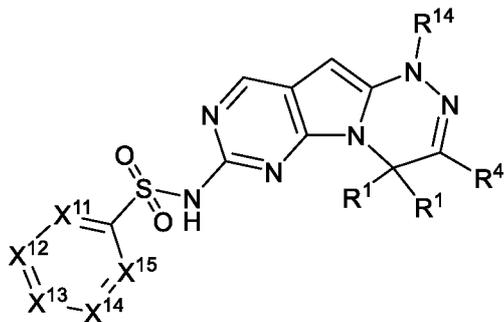
(VII)



(VIII)



(IX)



(X);

или его фармацевтически приемлемая соль, N-оксид, изотопный аналог и/или фармацевтически приемлемая композиция;

причем:

X^1 , X^2 , X^3 , X^4 и X^5 независимо выбраны из N, CH, CR^2 и CR^4 ; причем по меньшей мере один из X^1 , X^2 , X^3 , X^4 и X^5 представляет собой CR^2 ; и при этом не более чем два из X^1 , X^2 , X^3 , X^4 и X^5 выбраны так, что они представляют собой N;

X^{11} , X^{12} , X^{13} , X^{14} и X^{15} независимо выбраны из N, CH, CR^2 и CR^4 ; причем не более чем два из X^{11} , X^{12} , X^{13} , X^{14} и X^{15} выбраны так, что они представляют собой N;

каждый R^1 независимо выбран из группы, которую составляют водород, галоген, $-OR^{14}$, $NR^{14}R^{15}$, алкил, арил, циклоалкил, галогеналкил, гетероарил, алкил-гидроксил и гетероцикл, причем два R^1 могут вместе с кольцевым атомом, к которому они присоединены, необязательно составлять 3, 4, 5, 6, 7 или 8-членный циклоалкил или 4, 5, 6, 7 или 8-членный гетероцикл, который содержит 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S; причем циклоалкил или гетероцикл, образованный в результате объединения двух R^1 с атомом, к которому они присоединены, могут быть необязательно замещенными с 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{50} ;

каждый R^2 независимо выбран из группы, которую составляют $-NR^{14}C(O)R^6$, $-NR^{14}S(O)R^6$, $-NR^{14}S(O)_2R^6$, $-NR^{14}C(S)R^6$, $-OC(O)R^6$, $-OS(O)R^6$, $-OS(O)_2R^6$, $-OC(S)R^6$, $-C(O)R^6$, $-C(S)R^6$, $-S(O)R^6$, $-S(=NR^{14})_2R^6$, $-S(=NR^{14})(O)R^6$ и $-S(O)_2R^6$;

R^3 выбран из группы, которую составляют водород, $-OR^{14}$, $-NR^{14}R^{15}$, алкил, алкенил, алкинил, $-C(O)R^6$, $-C(O)$ алкил, $-C(S)$ алкил, арил, $-SO_2$ алкил, гетероарил, гетероцикл, алкил-арил и алкил-гетероарил;

каждый R^4 независимо выбран из группы, которую составляют водород, алкил, арил, циклоалкил, галогеналкил, гетероарил, гетероцикл, галоген, циано, $-OR^{14}$, $-NR^{14}R^{15}$, $-NR^{14}C(O)R^6$, $-NR^{14}S(O)R^6$, $-NR^{14}S(O)_2R^6$, $-NR^{14}C(S)R^6$, $-OC(O)R^6$, $-OS(O)R^6$, $-OS(O)_2R^6$, $-OC(S)R^6$, $-C(O)R^6$, $-C(S)R^6$, $-S(O)R^6$ и $-S(O)_2R^6$;

R^5 представляет собой водород, алкил, галогеналкил, галоген, циано, $-OR^{14}$ или $NR^{14}R^{15}$;

каждый R^6 независимо выбран из группы, которую составляют водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, NR^7R^7 и OR^7 , причем каждый из R^6 , за исключением водорода, NR^7R^7 и OR^7 , необязательно является замещенным с 1, 2, 3 или 4 группами R^8 ;

каждый R^7 независимо выбран из группы, которую составляют водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероцикл, арил, алкил-арил, алкил-гетероарил и гетероарил, причем каждый из R^7 , за исключением водорода, необязательно является замещенным с 1, 2, 3 или 4 группами R^8 ;

каждый R^8 независимо выбран из группы, которую составляют водород, галоген, галогеналкил, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, $-S(O)_2$ алкил, $NR^{12}R^{13}$, алкил-гетероарил, алкил-арил и OR^{12} ;

каждый R^{12} и R^{13} независимо выбраны из группы, которую составляют водород, алкил, алкенил, алкинил, $-C(O)$ алкил, $-C(S)$ алкил, арил, $-SO_2$ алкил, $-S(O)$ алкил, гетероарил, алкил-арил, циклоалкил, гетероцикл и алкил-гетероарил;

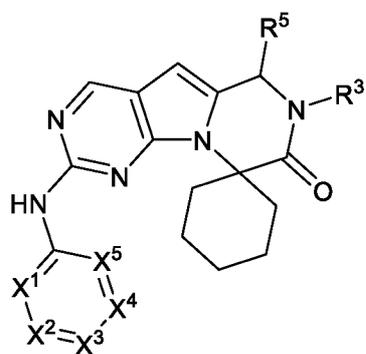
каждый R^{14} и R^{15} независимо выбраны из группы, которую составляют водород, алкил, алкенил, алкинил, $-C(O)R^6$, $-C(O)$ алкил, $-C(S)$ алкил, арил, $-SO_2$ алкил, гетероарил, гетероцикл, -алкил-арил и -алкил-гетероарил;

R^{17} и R^{18} независимо выбраны из группы, которую составляют водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероцикл, арил, алкил-арил, алкил-гетероарил и гетероарил, причем каждый из них за исключением водорода, необязательно является замещенным с 1, 2, 3 или 4 группами R^8 ; и

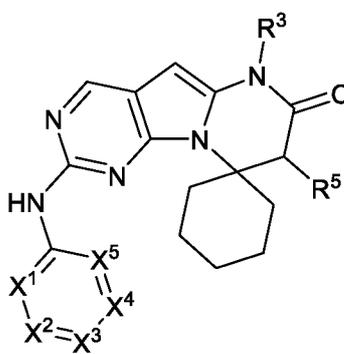
R^{19} представляет собой водород, алкил, галогеналкил, галоген, циано, $-OR^{14}$ или $-NR^{14}R^{15}$; и

каждый R^{50} независимо выбран из группы, которую составляют водород, $-NR^{14}R^{15}$, OR^{14} и R^4 .

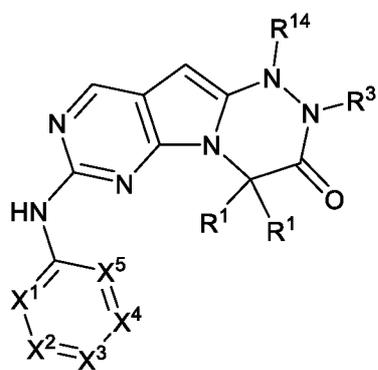
2. Согласно определенным вариантам осуществления предложено соединение формулы:



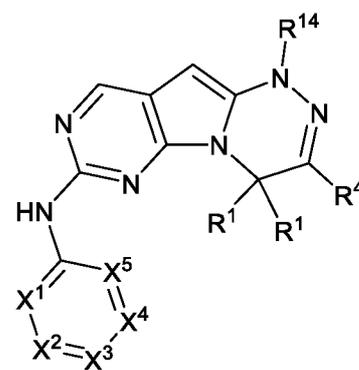
(I),



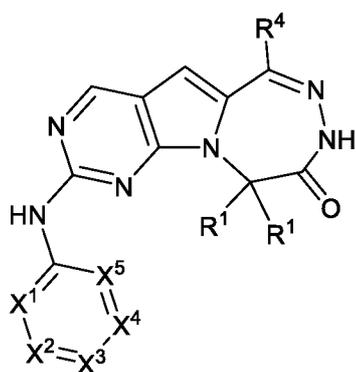
(II),



(III),



(IV) или

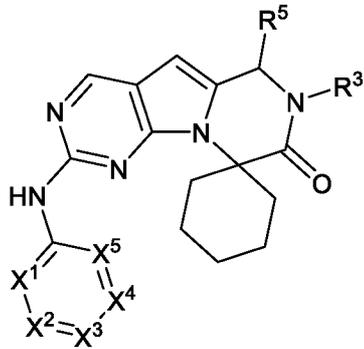


(V);

или его фармацевтически приемлемая соль, N-оксид, изотопный аналог и/или фармацевтически приемлемая композиция;

причем каждый R^2 независимо выбран из группы, которую составляют $-NR^{14}C(O)R^6$, $-NR^{14}S(O)R^6$, $-NR^{14}S(O)_2R^6$, $-NR^{14}C(S)R^6$, $-OC(O)R^6$, $-OS(O)R^6$, $-OS(O)_2R^6$, $-OC(S)R^6$, $-C(O)R^6$; $-C(S)R^6$, $-S(O)R^6$ и $-S(O)_2R^6$.

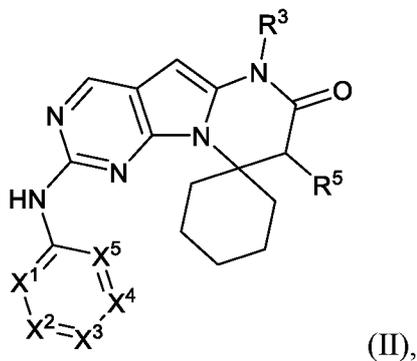
3. Соединение согласно варианту осуществления 1 формулы:



или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение согласно варианту осуществления 1, в котором R^5 представляет собой гидроксил.

5. Соединение согласно варианту осуществления 1 формулы:



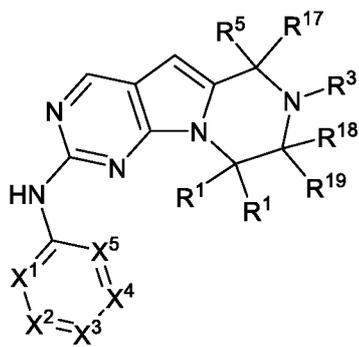
или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение согласно варианту осуществления 1, в котором один R^1 представляет собой водород.

7. Соединение согласно варианту осуществления 1, в котором оба R^1 представляют собой водород.

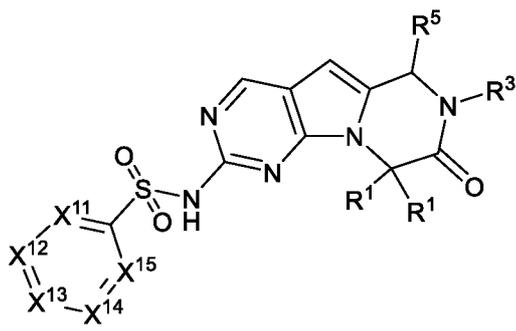
8. Соединение согласно варианту осуществления 1, в котором ни один R^1 не является водородом.

9. Соединение согласно варианту осуществления 1 формулы:



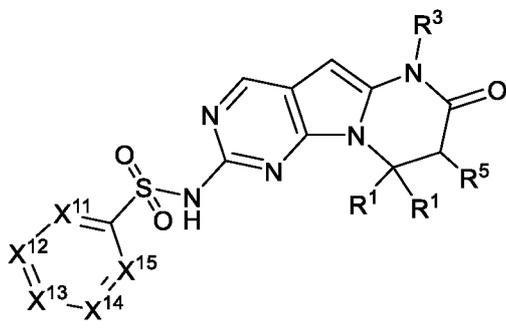
или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Соединение согласно варианту осуществления 1 формулы:



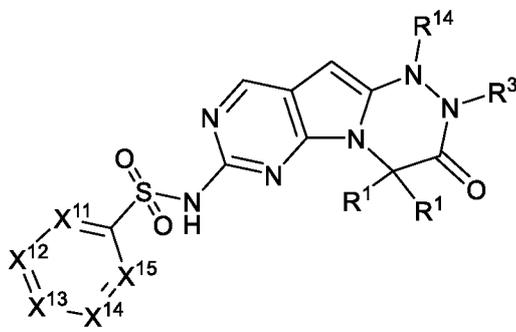
или его фармацевтически приемлемая соль.

11. Соединение согласно варианту осуществления 1 формулы:



или его фармацевтически приемлемая соль.

12. Соединение согласно варианту осуществления 1 формулы:



или его фармацевтически приемлемая соль.

13. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 10-12, в котором X¹¹ представляет собой СН.

14. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 10-12, в котором X^{11} представляет собой N.

15. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 10-12, в котором X^{11} представляет собой CR^4 .

16. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 10-15, в котором X^{12} представляет собой СН.

17. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 10-15, в котором X^{12} представляет собой N.

18. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 10-15, в котором X^{12} представляет собой CR^4 .

19. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 10-18, в котором X^{13} представляет собой СН.

20. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 10-18, в котором X^{13} представляет собой N.

21. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 10-18, в котором X^{13} представляет собой CR^4 .

22. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 10-21, в котором X^{14} представляет собой СН.

23. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 10-21, в котором X^{14} представляет собой N.

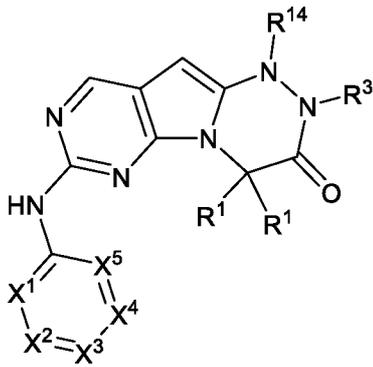
24. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 10-21, в котором X^{14} представляет собой CR^4 .

25. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 10-24, в котором X^{15} представляет собой СН.

26. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 10-24, в котором X^{15} представляет собой N.

27. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 10-24, в котором X^{15} представляет собой CR^4 .

28. Соединение согласно варианту осуществления 1 формулы:



(III),

или его фармацевтически приемлемая соль.

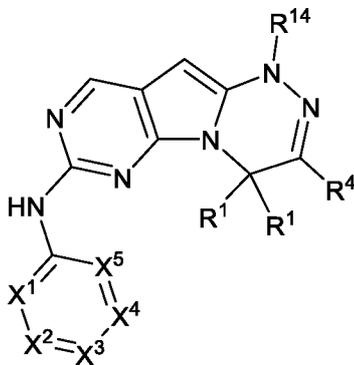
29. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-28, в котором R^3 представляет собой водород.

30. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-28, в котором R^3 представляет собой алкил.

31. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-28, в котором R^3 представляет собой $-NR^{14}R^{15}$.

32. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-28, в котором R^3 представляет собой $-NH_2$.

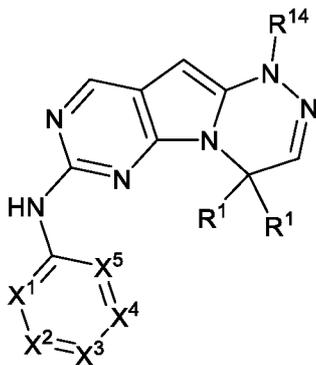
33. Соединение согласно варианту осуществления 1 формулы:



(IV),

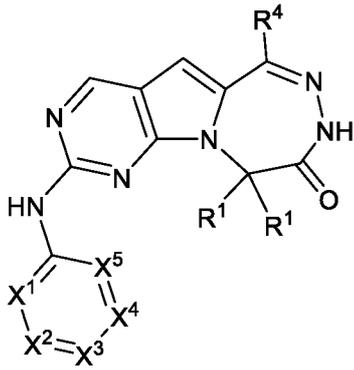
или его фармацевтически приемлемая соль.

34. Соединение согласно варианту осуществления 1 формулы:



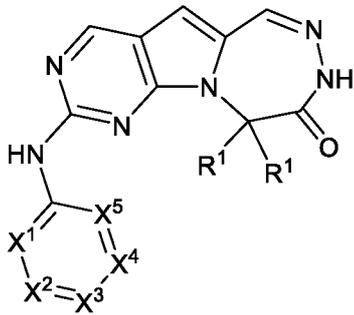
или его фармацевтически приемлемая соль.

35. Соединение согласно варианту осуществления 1 формулы:



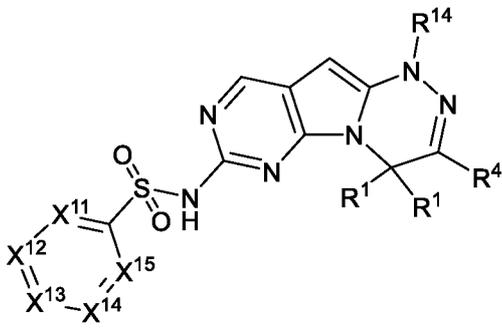
или его фармацевтически приемлемая соль.

36. Соединение согласно варианту осуществления 1 формулы:



или его фармацевтически приемлемая соль.

37. Соединение согласно варианту осуществления 1 формулы:



или его фармацевтически приемлемая соль.

38. Соединение согласно варианту осуществления 1 или согласно любому из вариантов осуществления 33-37, в котором два R^1 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-8-членный цикл.

39. Соединение согласно варианту осуществления 1 или согласно любому из вариантов осуществления 33-37, в котором два R^1 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 6-членный карбоцикл.

40. Соединение согласно варианту осуществления 1 или согласно любому из вариантов осуществления 33-37, в котором один R^1 представляет собой галоген.

41. Соединение согласно варианту осуществления 1 или согласно любому из вариантов осуществления 33-37, в котором один R^1 представляет собой галогеналкил.

42. Соединение согласно варианту осуществления 1 или согласно любому из вариантов осуществления 33-37, в котором один R^1 представляет собой гидроксил.

43. Соединение согласно варианту осуществления 1 или согласно любому из вариантов осуществления 33-37, в котором R^1 выбран из алкила, арила, циклоалкила и галогеналкила.

44. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-43, в котором R^2 представляет собой $-C(O)R^6$, $-C(S)R^6$, $-S(O)R^6$ или $-S(O)_2R^6$.

45. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-43, в котором R^2 представляет собой $-C(O)R^6$.

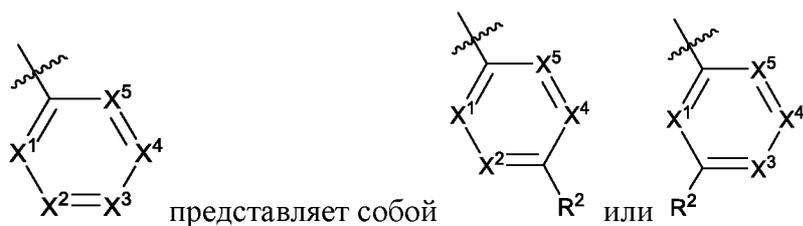
46. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-43, в котором R^2 представляет собой $-S(O)_2R^6$.

47. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-46, в котором каждый R^6 независимо выбран из водорода, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, гетероцикла, арила и гетероарила.

48. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-46, в котором каждый R^6 независимо выбран из NR^7R^7 и OR^7 .

49. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-43, в котором R^2 представляет собой $-S(O)_2NH_2$.

50. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-49, в котором



51. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-50, в котором X^1 представляет собой CH .

52. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-50, в котором X^1 представляет собой N .

53. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-50, в котором X^1 представляет собой CR^2 .

54. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-50, в котором X^1 представляет собой CR^4 .

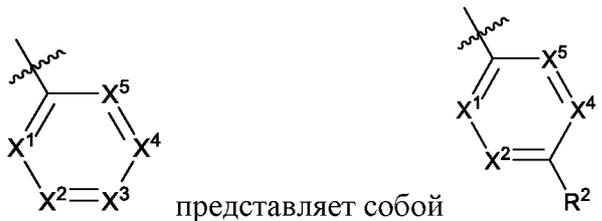
55. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-54, в котором X^2 представляет собой CH .

56. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-54, в котором X^2 представляет собой N.

57. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-54, в котором X^2 представляет собой CR^2 .

58. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-54, в котором X^2 представляет собой CR^4 .

59. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-58, в котором



60. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-58, в котором X^3 представляет собой CH.

61. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-58, в котором X^3 представляет собой N.

62. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-58, в котором X^3 представляет собой CR^2 .

63. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-58, в котором X^3 представляет собой CR^4 .

64. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 60-63, в котором



65. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-64, в котором X^4 представляет собой CH.

66. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-64, в котором X^4 представляет собой N.

67. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-64, в котором X^4 представляет собой CR^2 .

68. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-64, в котором X^4 представляет собой CR^4 .

69. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-68, в котором X^5 представляет собой CH.

70. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-68, в котором X^5 представляет собой N.

71. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-68, в котором X^5 представляет собой CR^2 .

72. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-68, в котором X^5 представляет собой CR^4 .

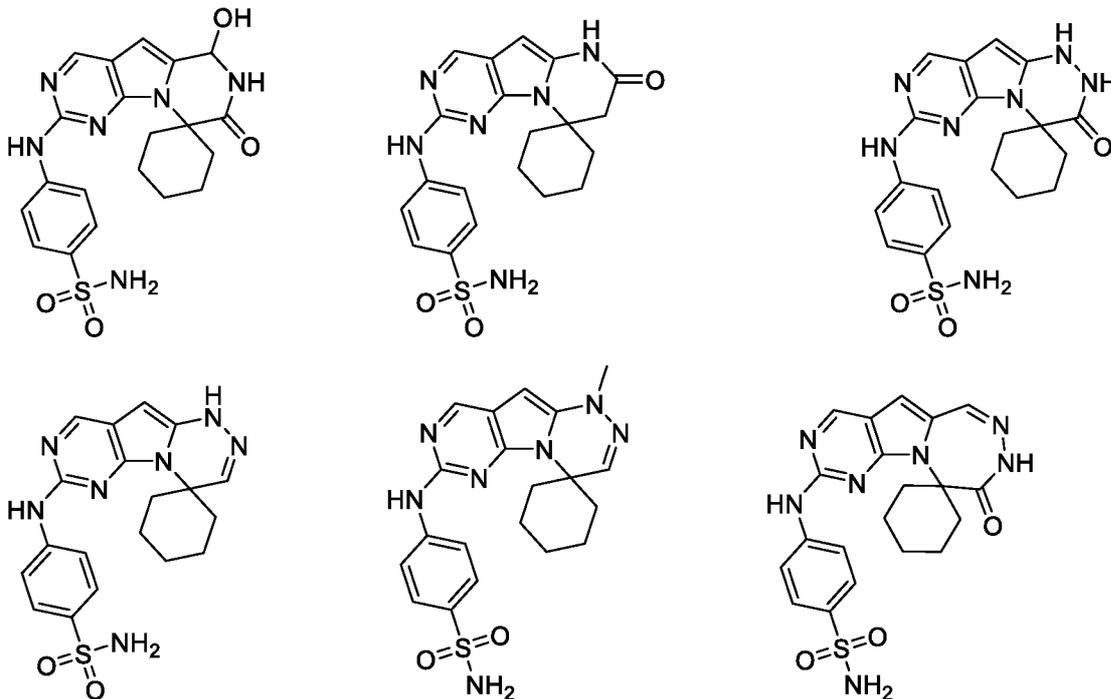
73. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-72, в котором по меньшей мере один R^4 представляет собой OR^{14} .

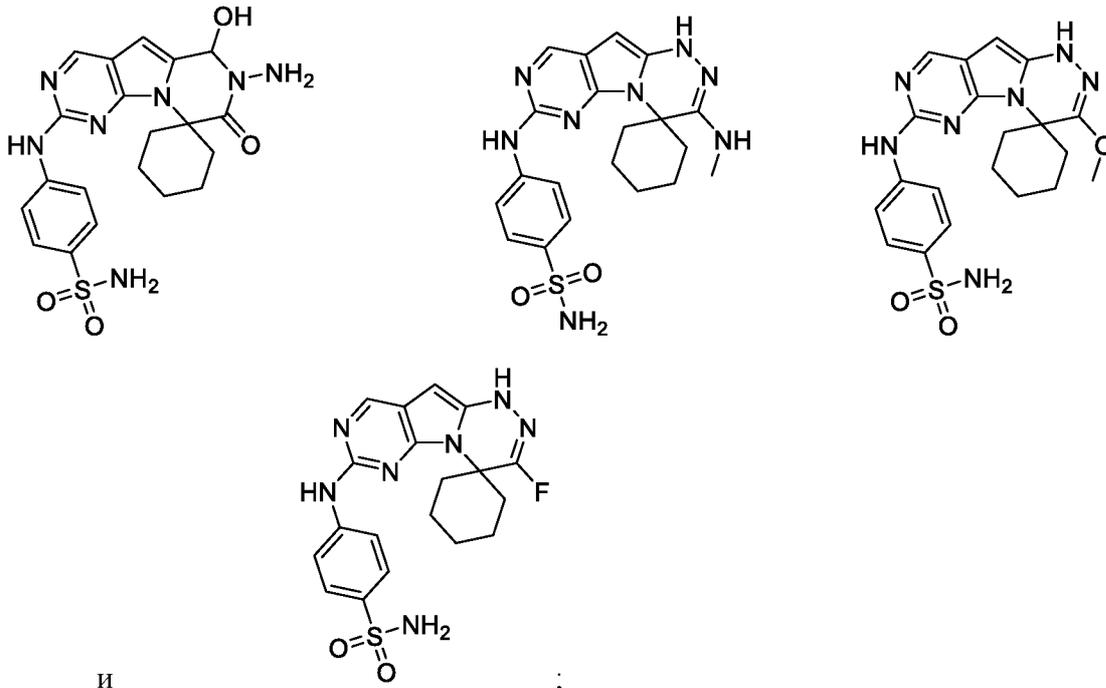
74. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-72, в котором по меньшей мере один R^4 представляет собой галоген.

75. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-72, в котором по меньшей мере один R^4 представляет собой алкил.

76. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-72, в котором по меньшей мере один R^3 представляет собой алкил.

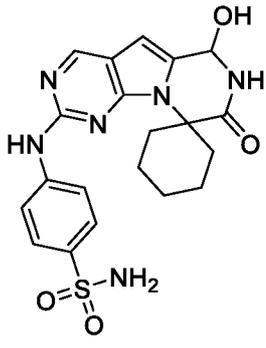
77. Соединение согласно определенным вариантам осуществления, в качестве которого могут быть выбраны:





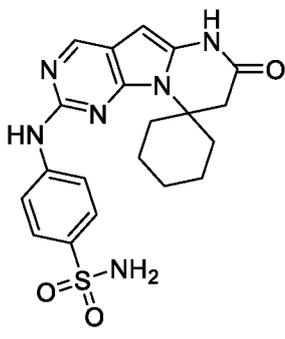
или его фармацевтически приемлемая соль.

78. Соединение согласно варианту осуществления 77, имеющее структуру:



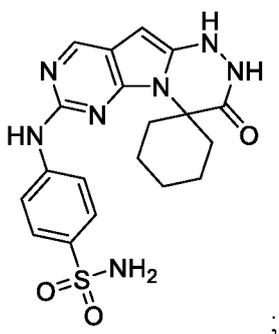
или его фармацевтически приемлемая соль.

79. Соединение согласно варианту осуществления 77, имеющее структуру:



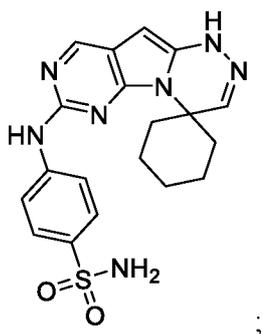
или его фармацевтически приемлемая соль.

80. Соединение согласно варианту осуществления 77, имеющее структуру:



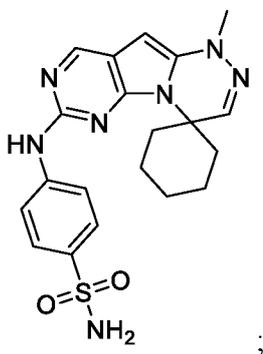
или его фармацевтически приемлемая соль.

81. Соединение согласно варианту осуществления 77, имеющее структуру:



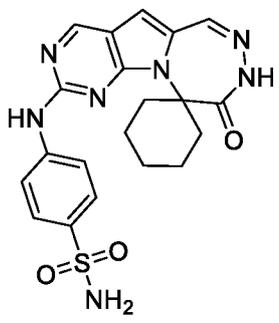
или его фармацевтически приемлемая соль.

82. Соединение согласно варианту осуществления 77, имеющее структуру:



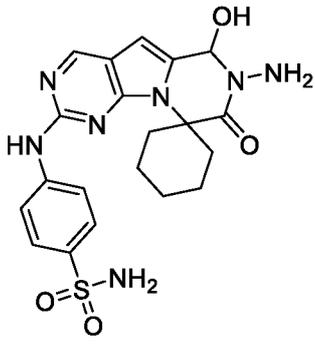
или его фармацевтически приемлемая соль.

83. Соединение согласно варианту осуществления 77, имеющее структуру:



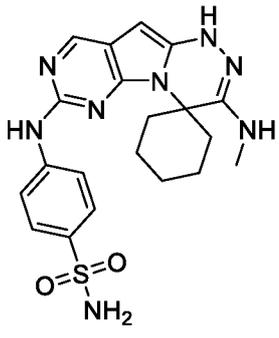
или его фармацевтически приемлемая соль.

84. Соединение согласно варианту осуществления 77, имеющее структуру:



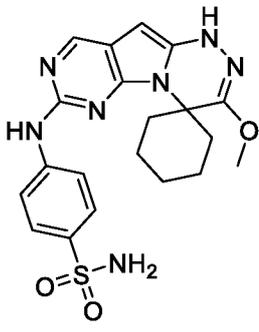
или его фармацевтически приемлемая соль.

85. Соединение согласно варианту осуществления 77, имеющее структуру:



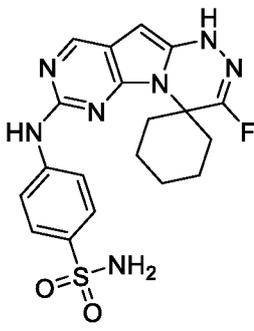
или его фармацевтически приемлемая соль.

86. Соединение согласно варианту осуществления 77, имеющее структуру:



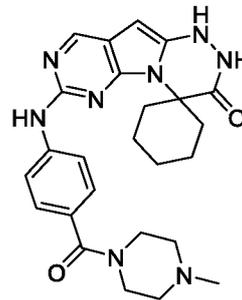
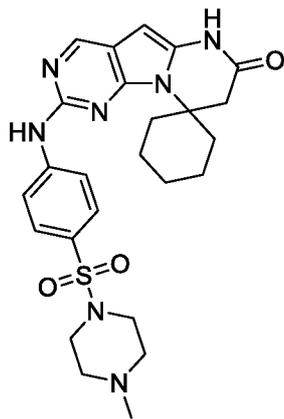
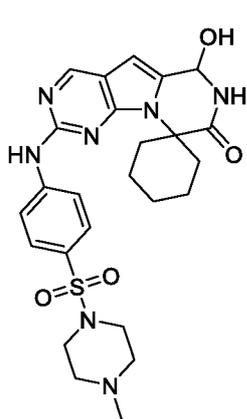
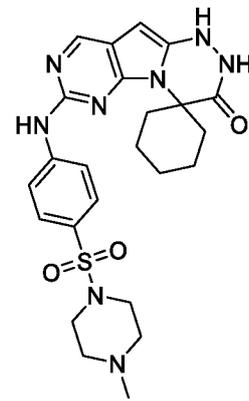
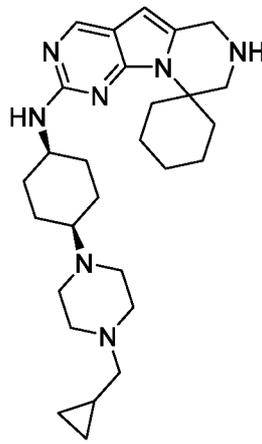
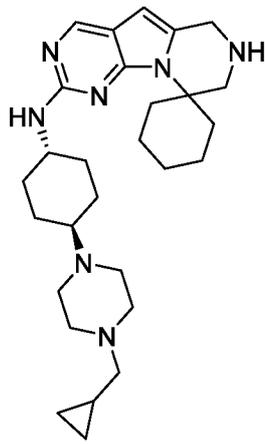
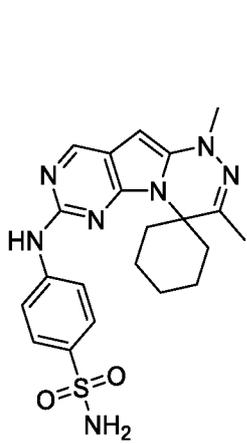
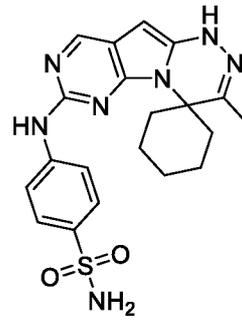
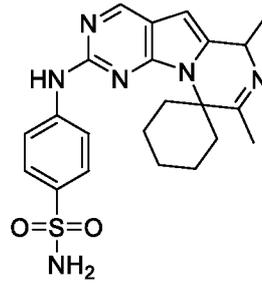
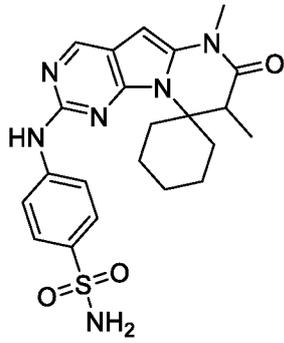
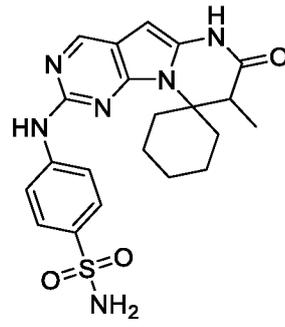
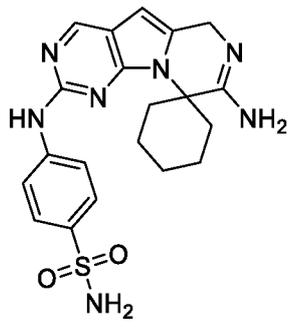
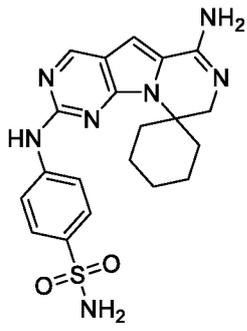
или его фармацевтически приемлемая соль.

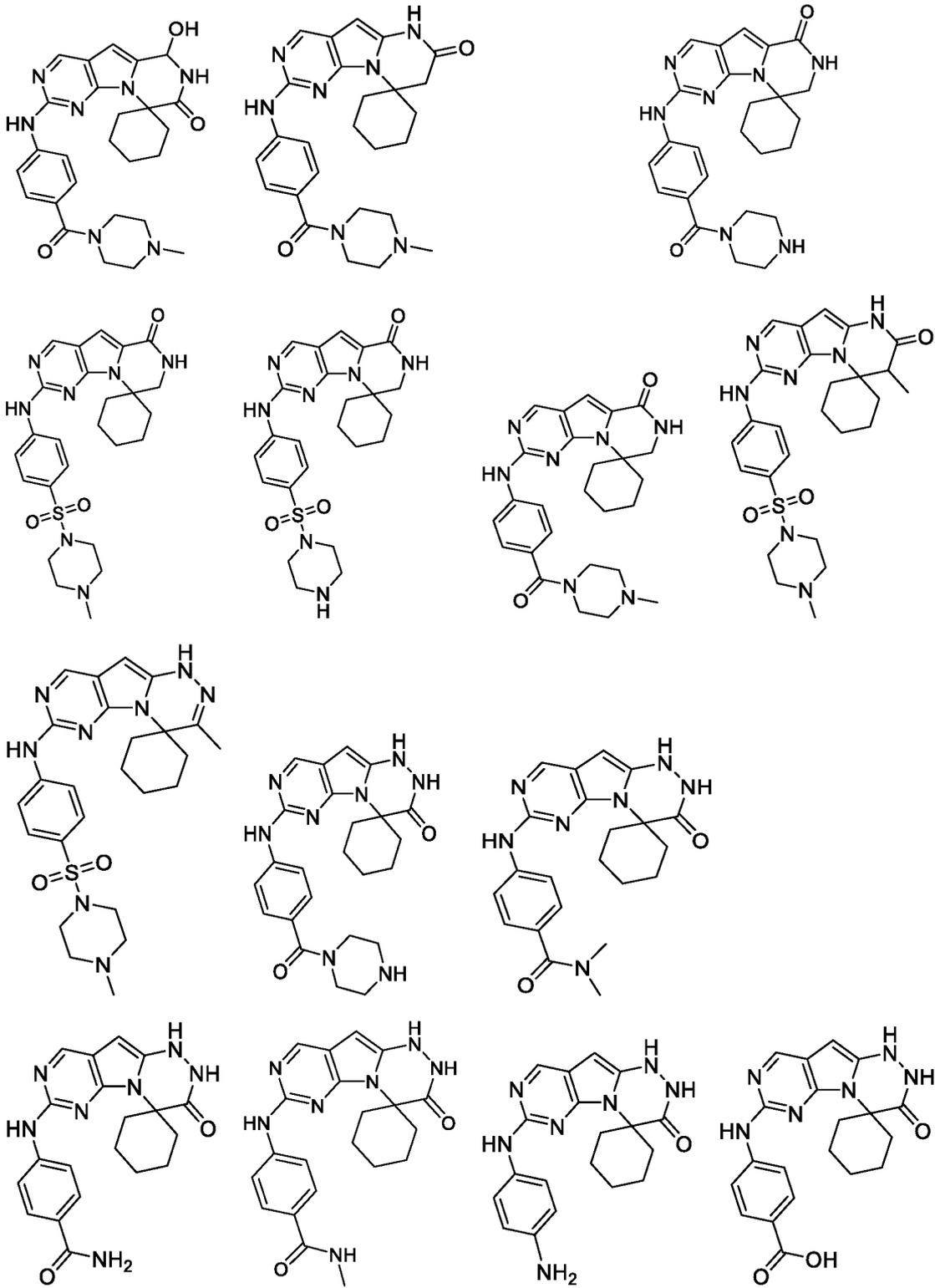
87. Соединение согласно варианту осуществления 77, имеющее структуру:

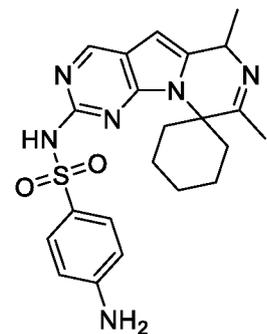
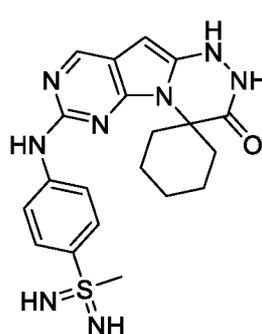
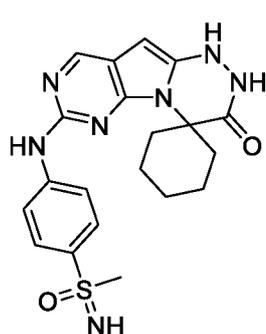
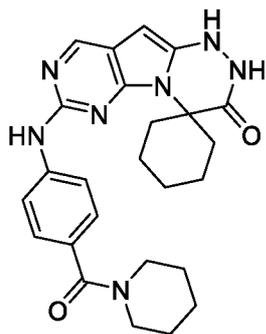
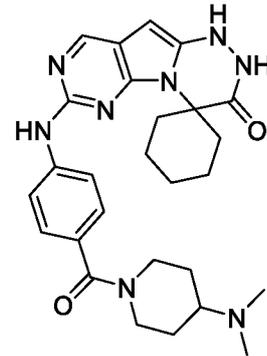
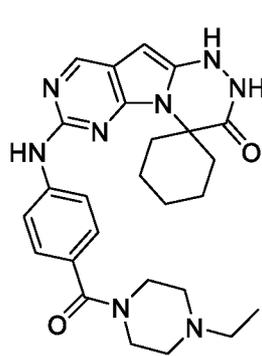
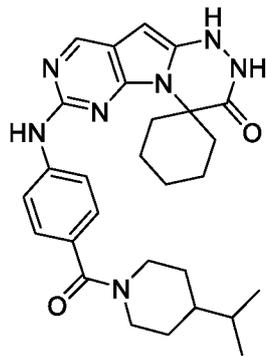
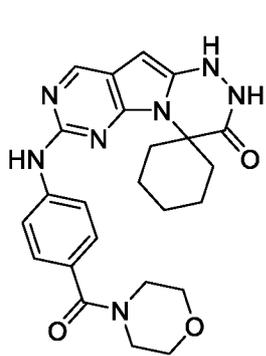
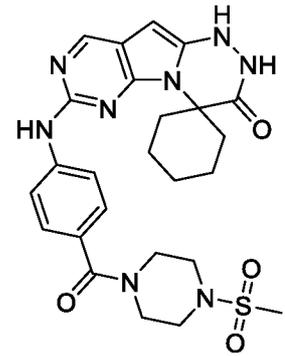
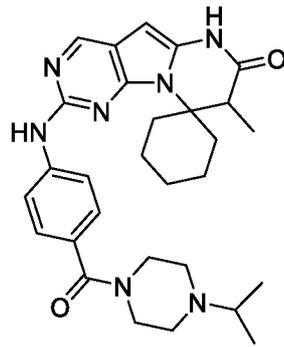
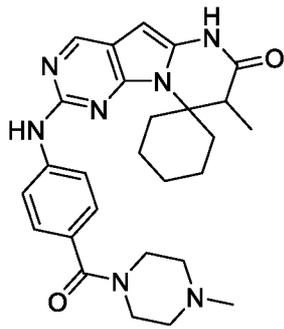
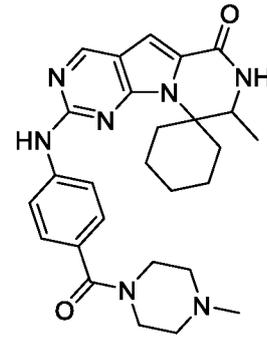
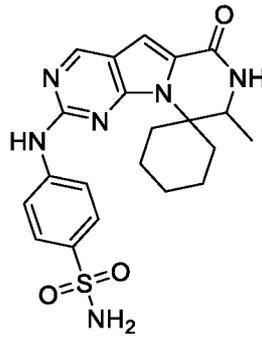
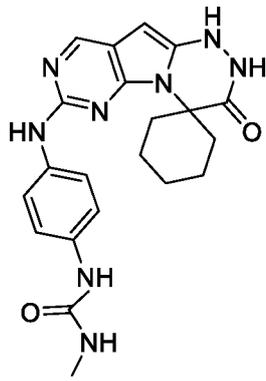
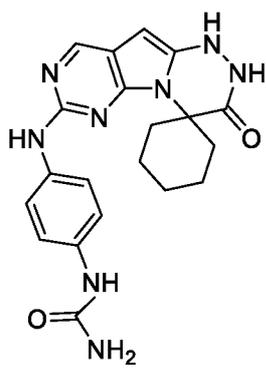


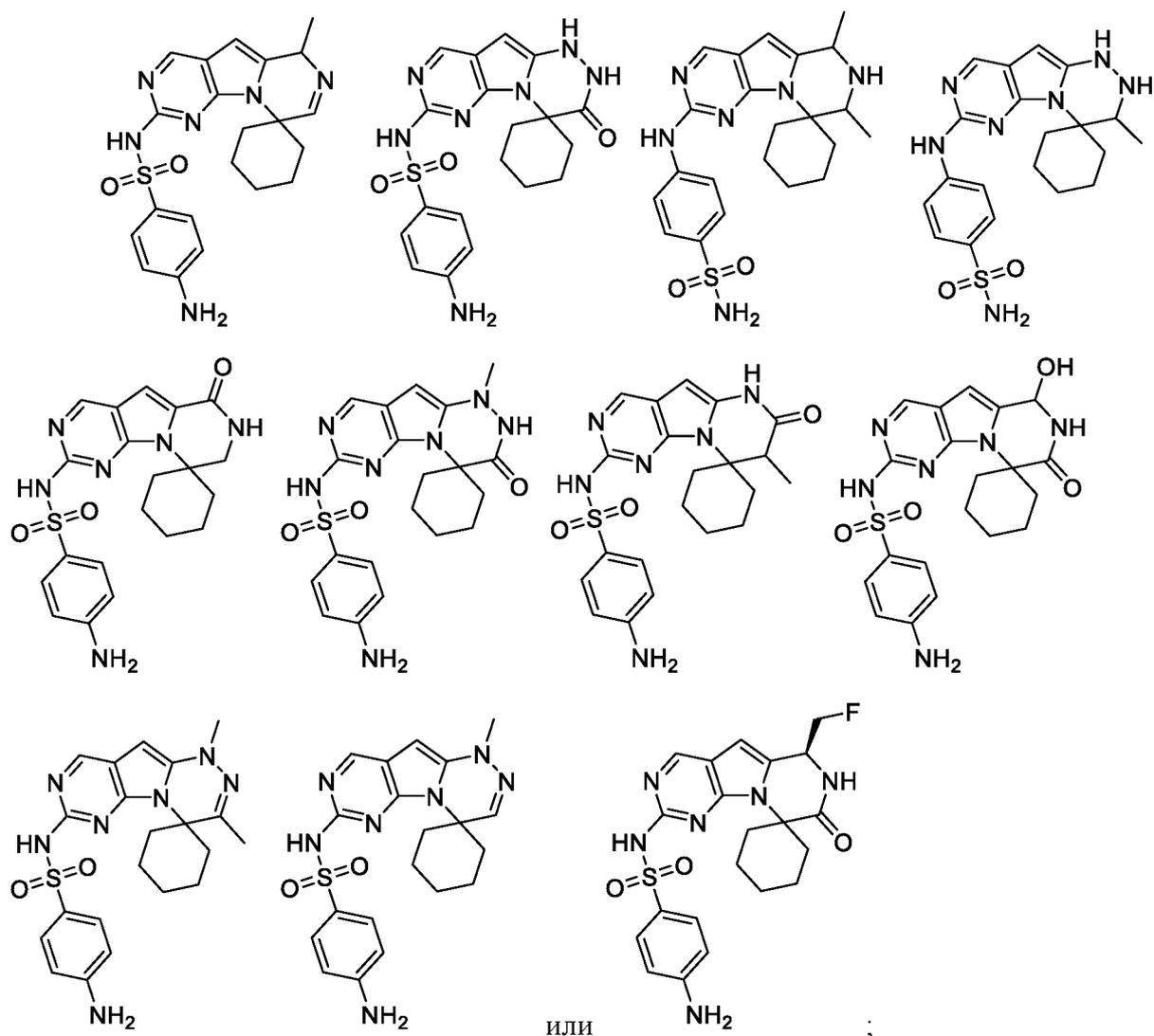
или его фармацевтически приемлемая соль.

88. Соединение согласно варианту осуществления 1, имеющее структуру:









или его фармацевтически приемлемая соль.

89. Предложен способ лечения нарушения, связанного с аномальной клеточной пролиферацией, включающий введение эффективного количества нуждающемуся в этом пациенту соединения согласно любому из вариантов осуществления 1-88, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе.

90. Способ согласно варианту осуществления 89, в котором пациент является человеком.

91. Способ согласно варианту осуществления 89 или 90, в котором нарушение представляет собой воспалительное нарушение.

92. Способ согласно варианту осуществления 89 или 90, в котором нарушение представляет собой фиброзное нарушение.

93. Способ согласно варианту осуществления 89 или 90, в котором нарушение представляет собой аутоиммунное нарушение.

94. Способ согласно варианту осуществления 89 или 90, в котором нарушение представляет собой опухоль.

95. Способ согласно варианту осуществления 89 или 90, в котором нарушение представляет собой рак.

96. Способ согласно варианту осуществления 89 или 90, в котором нарушение представляет собой ревматоидный артрит.

97. Согласно определенным вариантам осуществления предложен способ уменьшения воздействия химиотерапии на здоровые клетки человека, подвергающегося лечению рака или аномальной клеточной пролиферации, причем вышеупомянутые здоровые клетки представляют собой гематопозитические стволовые клетки или гематопозитические клетки-предшественники, при этом способ включает введение человеку эффективного количества соединения согласно любому из вариантов осуществления 1-88, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе.

98. Предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-88 или его фармацевтически приемлемую соль в фармацевтически приемлемом носителе.

99. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 98 для лечения нарушения, связанного с аномальной клеточной пролиферацией.

100. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 99, причем нарушение представляет собой воспалительное нарушение.

101. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 99, причем нарушение представляет собой фиброзное нарушение.

102. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 99, причем нарушение представляет собой аутоиммунное нарушение.

103. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 99, причем нарушение представляет собой опухоль.

104. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 99, причем нарушение представляет собой рак.

105. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 99, причем нарушение представляет собой ревматоидный артрит.

106. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 98 для уменьшения воздействия химиотерапии на здоровые клетки человека, подвергающегося лечению рака или аномальной клеточной пролиферации, причем вышеупомянутые здоровые клетки представляют собой гематопозитические стволовые клетки или гематопозитические клетки-предшественники.

107. Согласно определенным вариантам осуществления предложено соединение для применения в производстве лекарственного средства для лечения нарушения, связанного с

аномальной клеточной пролиферацией, причем соединение выбрано из соединений согласно любому из вариантов осуществления 1-88, или его фармацевтически приемлемая соль.

108. Соединение согласно варианту осуществления 107, причем нарушение представляет собой воспалительное нарушение.

109. Соединение согласно варианту осуществления 107, причем нарушение представляет собой фиброзное нарушение.

110. Соединение согласно варианту осуществления 107, причем нарушение представляет собой аутоиммунное нарушение.

111. Соединение согласно варианту осуществления 107, причем нарушение представляет собой опухоль.

112. Соединение согласно варианту осуществления 107, причем нарушение представляет собой рак.

113. Соединение согласно варианту осуществления 107, причем нарушение представляет собой ревматоидный артрит.

114. Согласно определенным вариантам осуществления предложено соединение для применения в производстве лекарственного средства для уменьшения воздействия химиотерапии на здоровые клетки человека, подвергающегося лечению рака или аномальной клеточной пролиферации, причем вышеупомянутые здоровые клетки представляют собой гематопозитические стволовые клетки или гематопозитические клетки-предшественники, при этом соединение выбрано из соединений согласно любому из вариантов осуществления 1-88, или его фармацевтически приемлемая соль.

115. Согласно определенным вариантам осуществления предложено применение соединения в лечении нарушения, связанного с аномальной клеточной пролиферацией, причем соединение выбрано из соединений согласно любому из вариантов осуществления 1-88 или его фармацевтически приемлемой соли.

116. Применение согласно варианту осуществления 115, в котором нарушение представляет собой воспалительное нарушение.

117. Применение согласно варианту осуществления 115, в котором нарушение представляет собой фиброзное нарушение.

118. Применение согласно варианту осуществления 115, в котором нарушение представляет собой аутоиммунное нарушение.

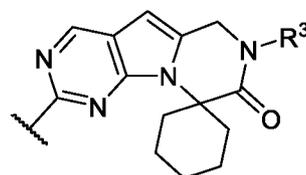
119. Применение согласно варианту осуществления 115, в котором нарушение представляет собой опухоль.

120. Применение согласно варианту осуществления 115, в котором нарушение представляет собой рак.

121. Применение согласно варианту осуществления 115, в котором нарушение представляет собой ревматоидный артрит.

122. Применение соединения согласно определенным вариантам осуществления для уменьшения воздействия химиотерапии на здоровые клетки человека, подвергающегося лечению рака или аномальной клеточной пролиферации, причем вышеупомянутые здоровые клетки представляют собой гематопозитические стволовые клетки или гематопозитические клетки-предшественники, при этом соединение выбрано из соединений согласно любому из вариантов осуществления 1-88, или его фармацевтически приемлемой соли.

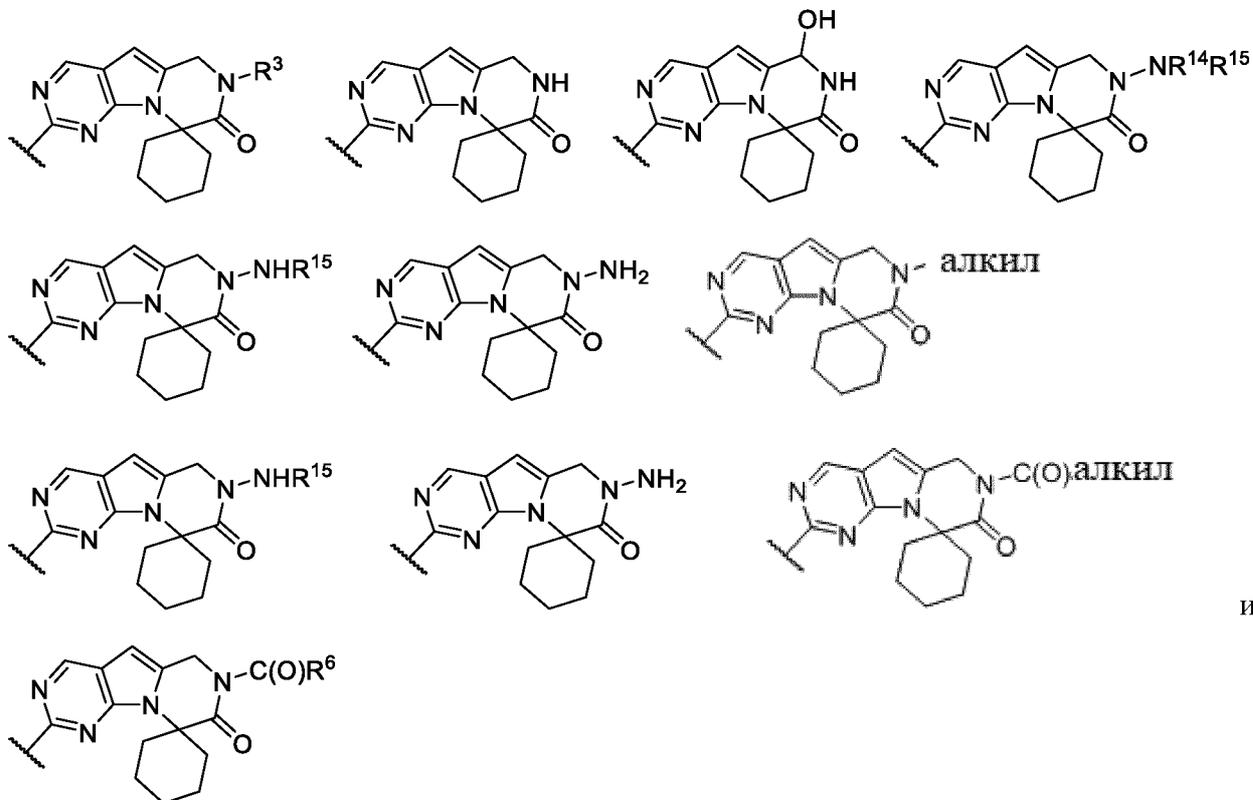
Варианты осуществления сердцевины



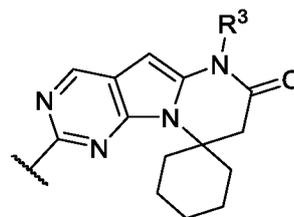
Согласно определенным вариантам осуществления

выбрано

из следующих:

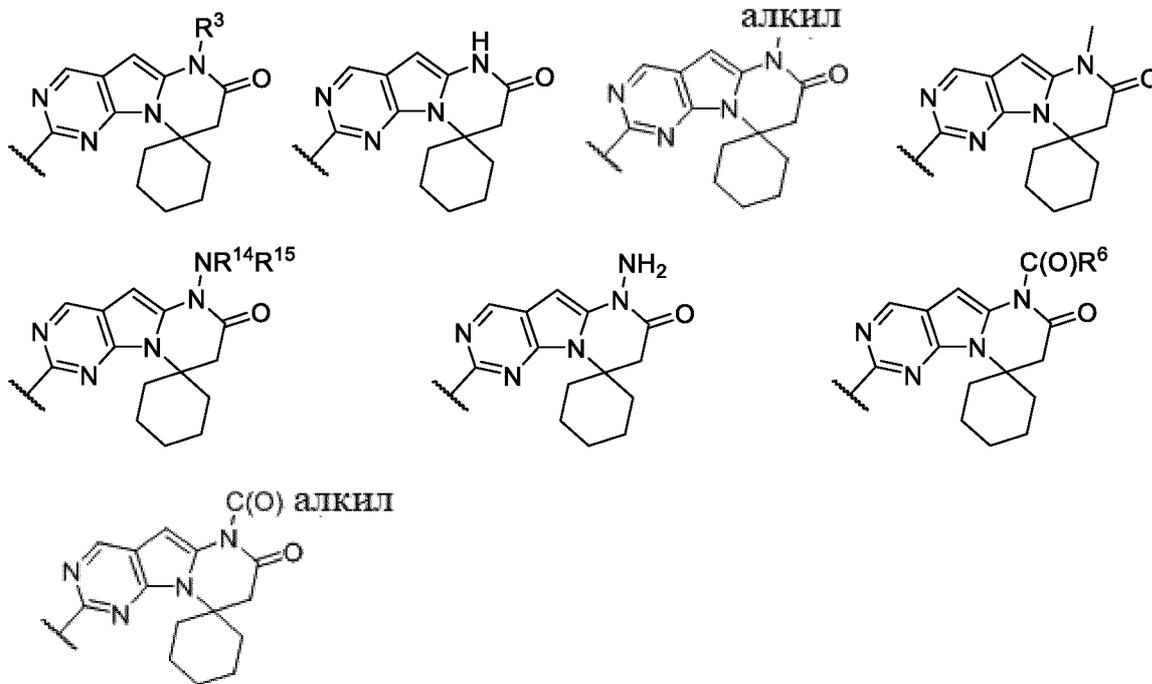


и

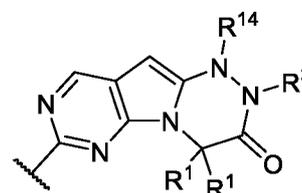


Согласно определенным вариантам осуществления
из следующих:

выбрано

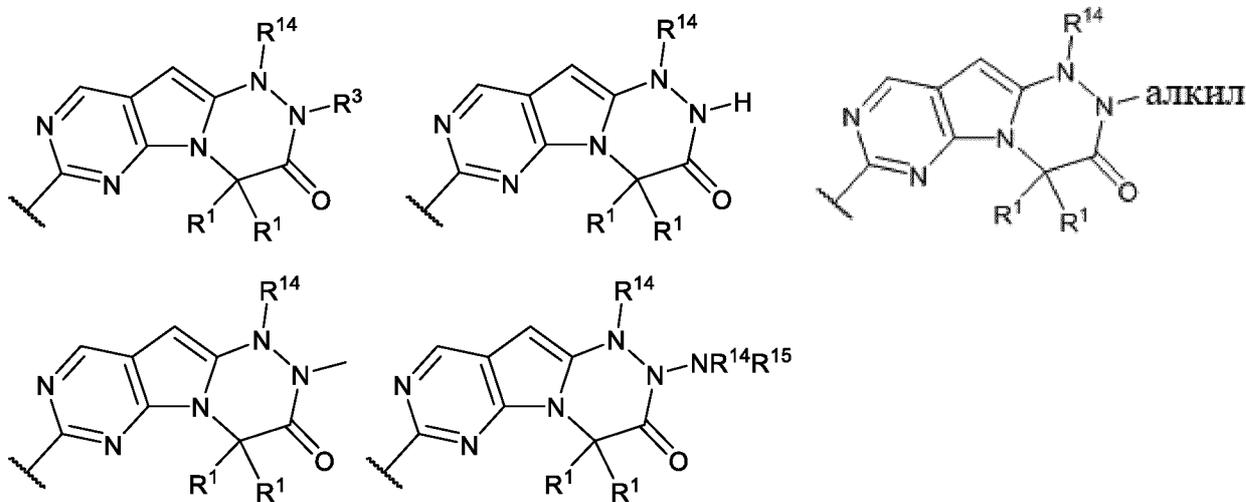


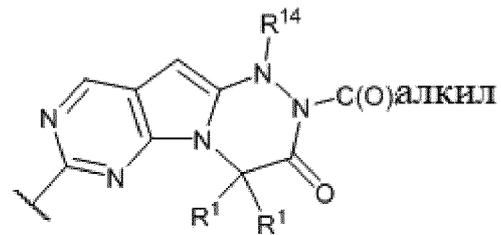
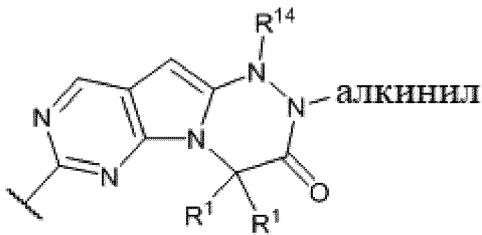
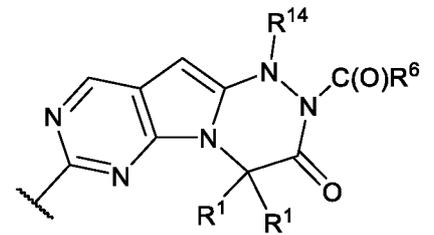
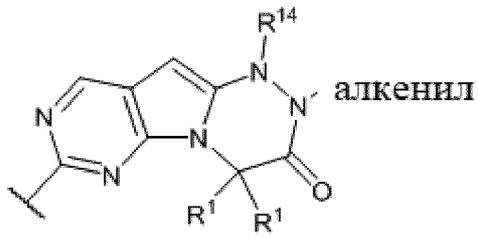
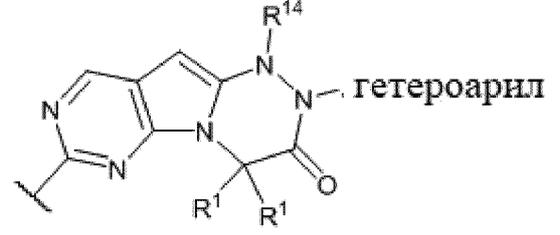
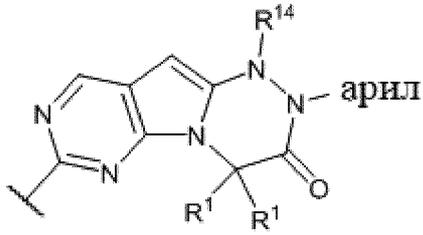
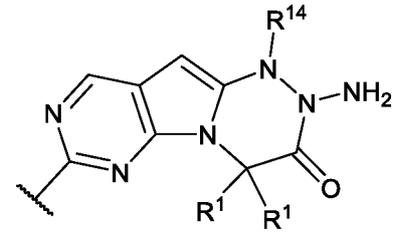
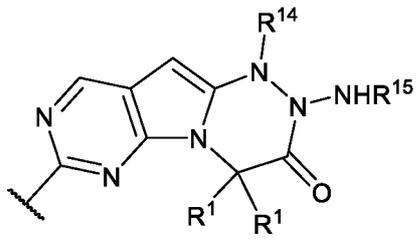
и



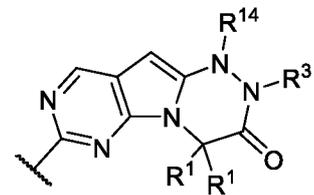
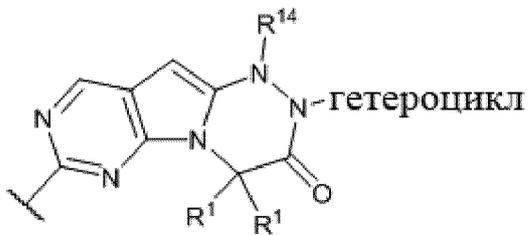
Согласно определенным вариантам осуществления
из следующих:

выбрано



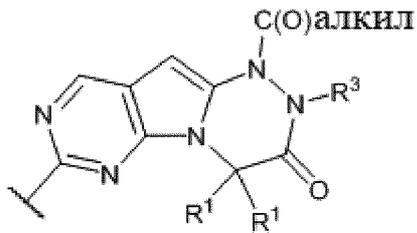
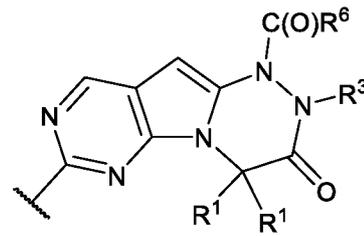
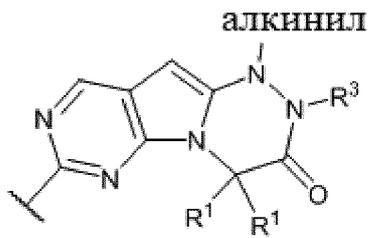
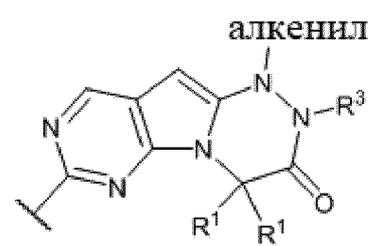
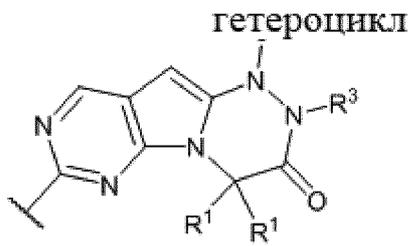
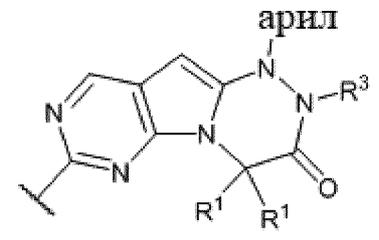
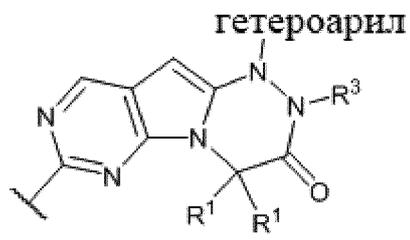
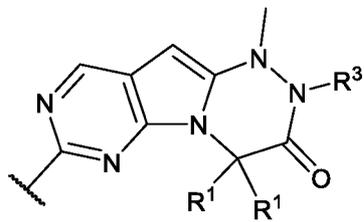
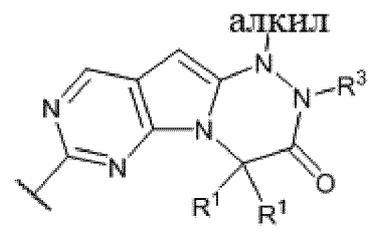
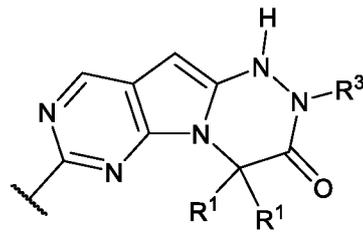
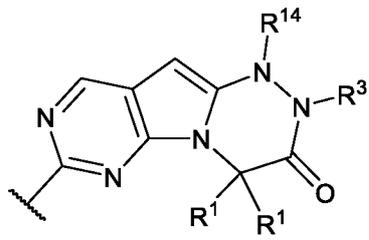


и

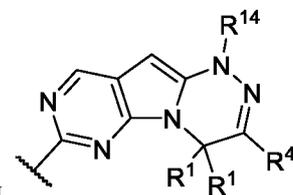


Согласно определенным вариантам осуществления
из следующих:

выбрано

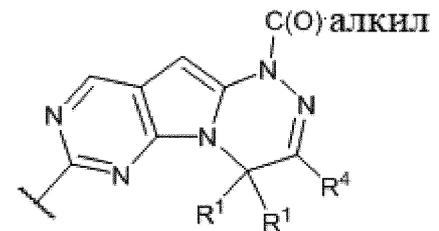
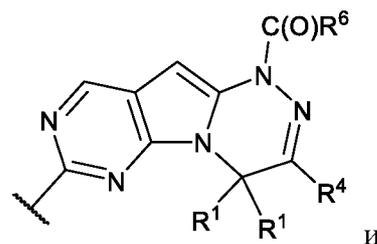
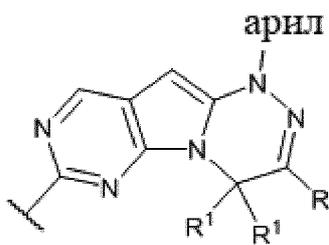
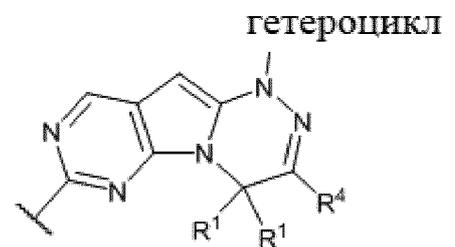
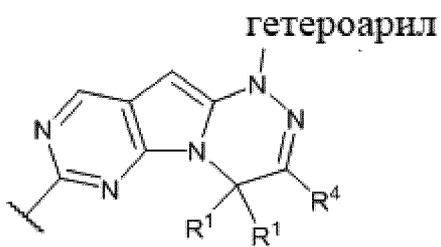
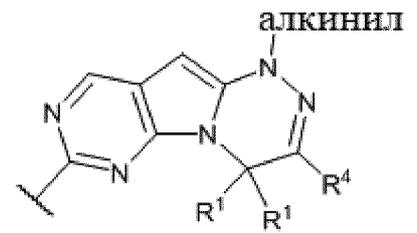
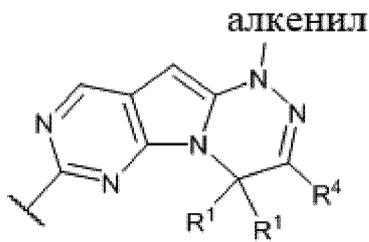
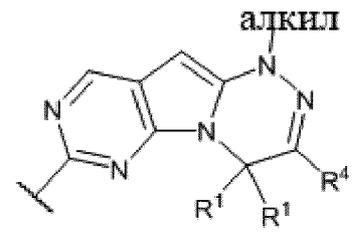
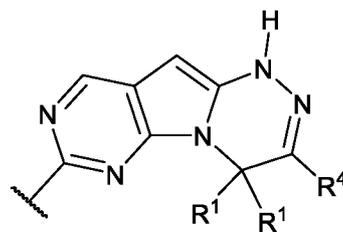
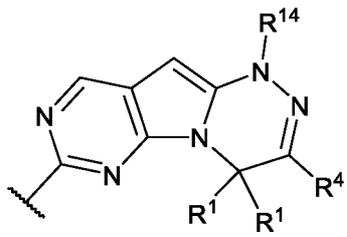


и

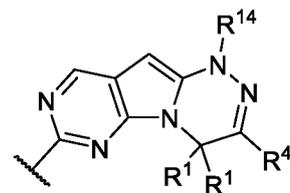


Согласно определенным вариантам осуществления
следующих:

выбрано из

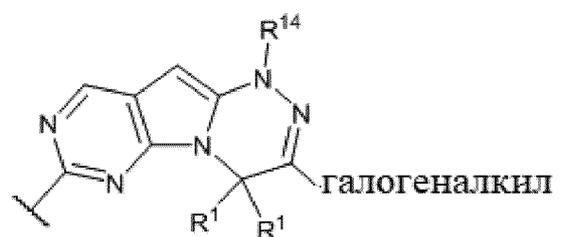
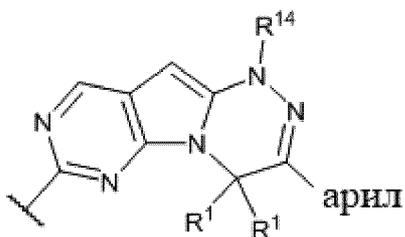
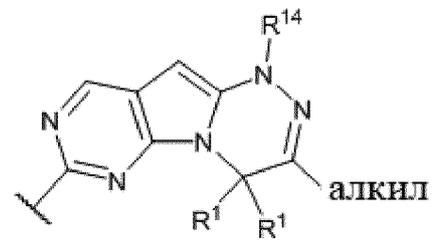
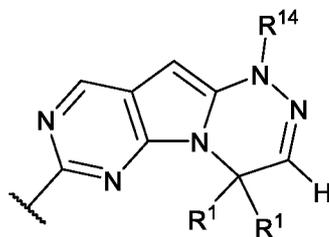
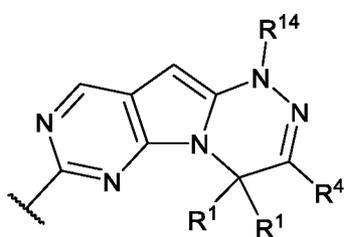


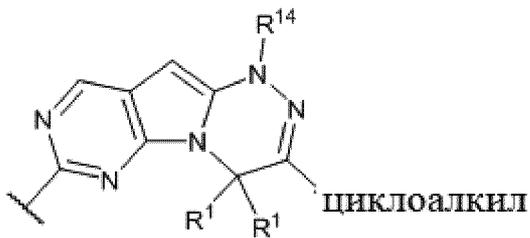
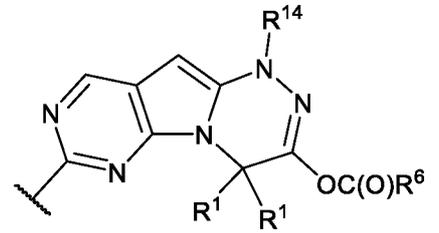
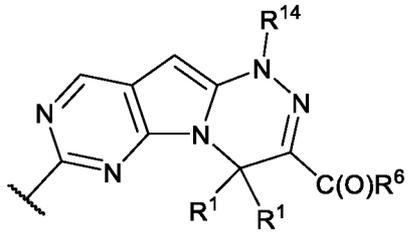
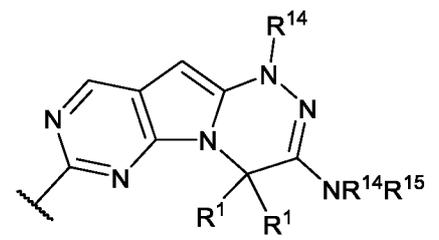
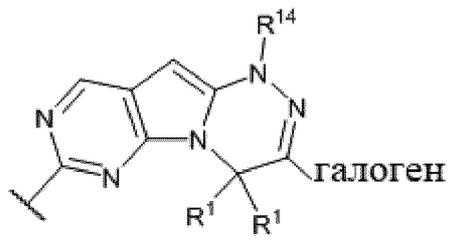
и



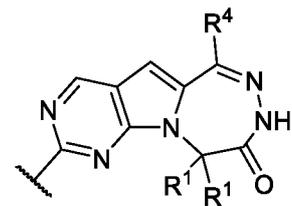
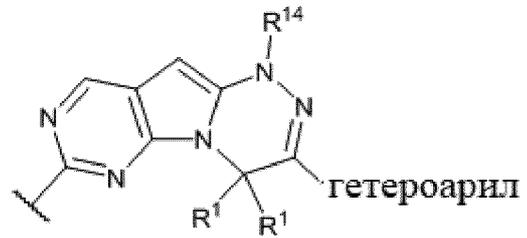
Согласно определенным вариантам осуществления
следующих:

выбрано из



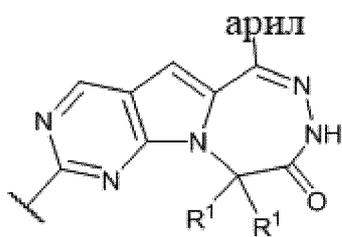
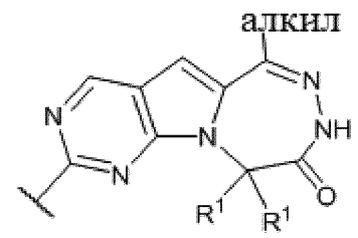
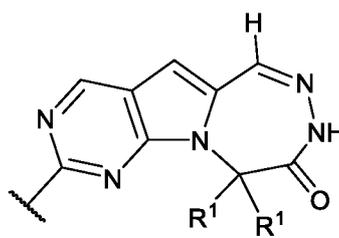
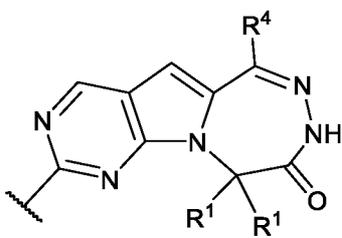


и



Согласно определенным вариантам осуществления
следующих:

выбрано из



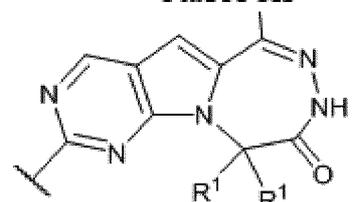
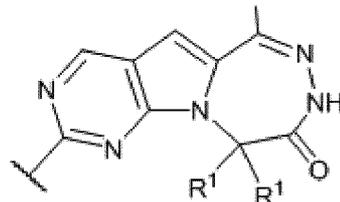
галогеналкил

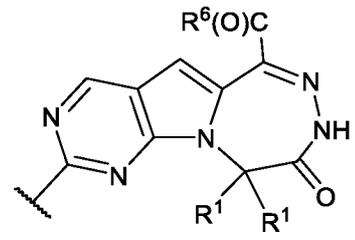
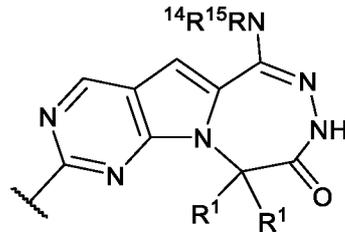
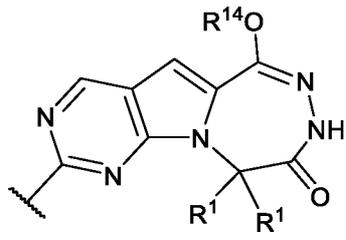
гетероарил



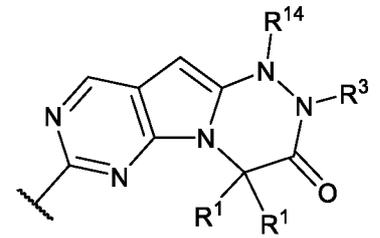
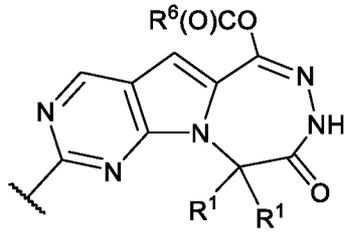
гетероцикл

галоген

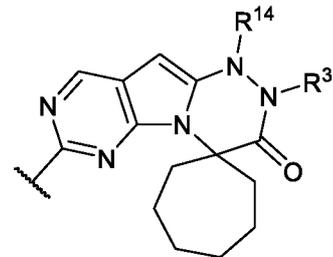
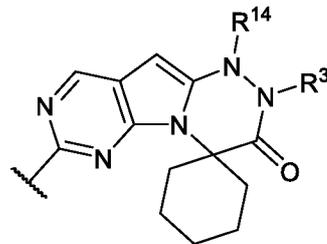
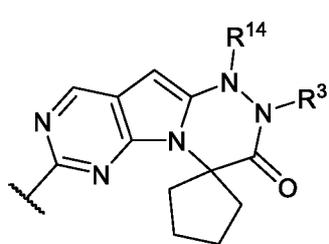
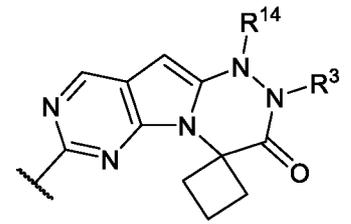
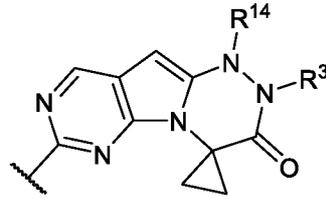
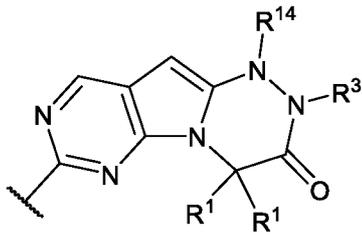




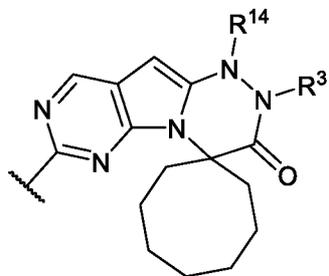
И

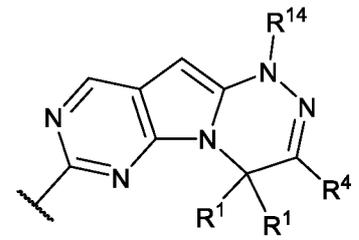


Согласно определенным вариантам осуществления
выбрано из следующих:

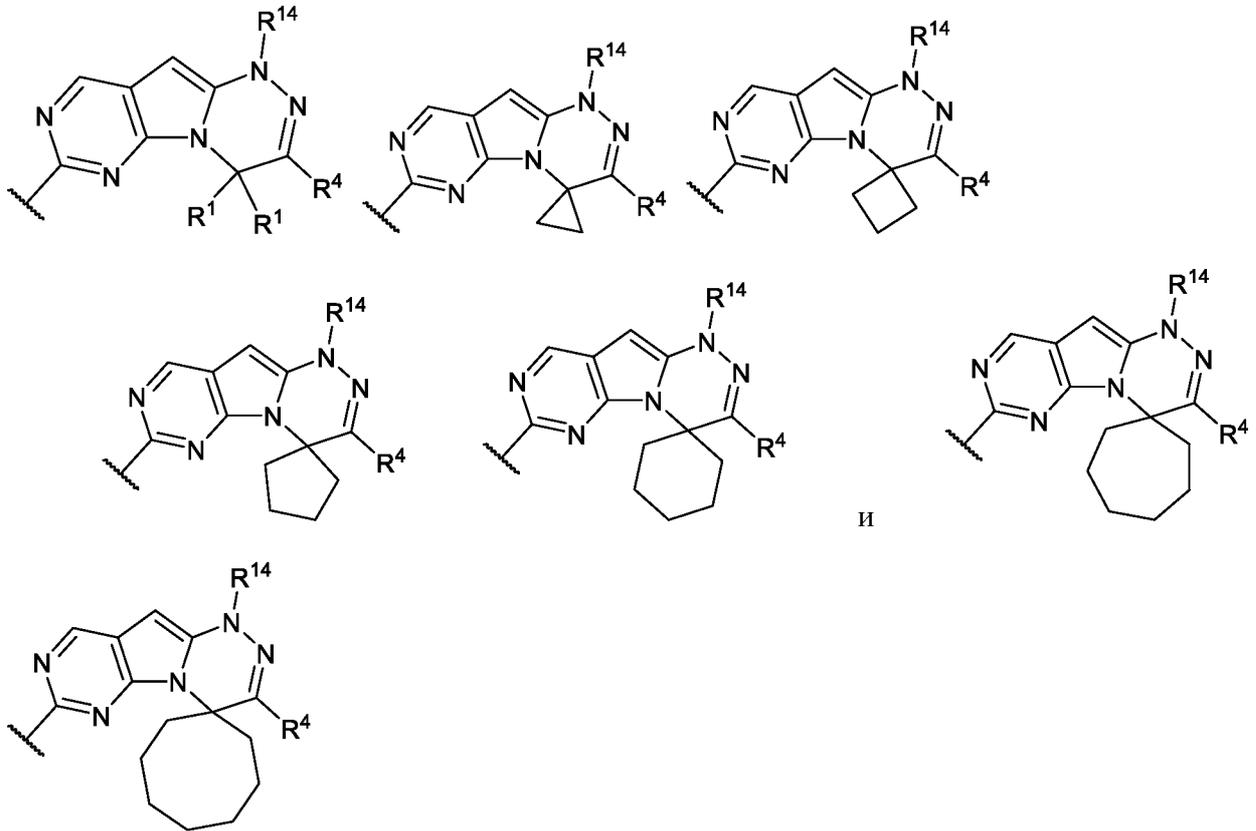


И

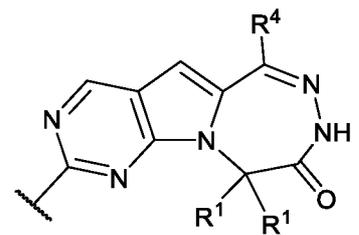




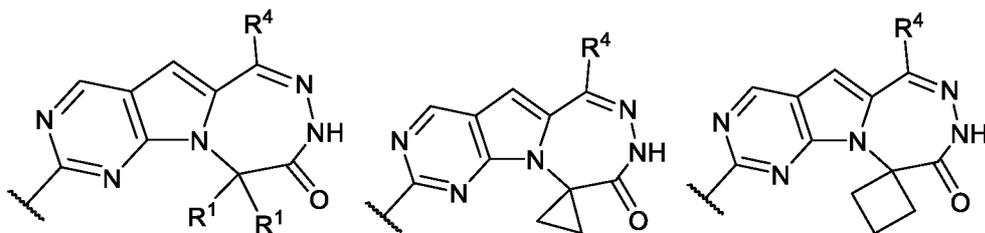
Согласно определенным вариантам осуществления
выбрано из следующих:

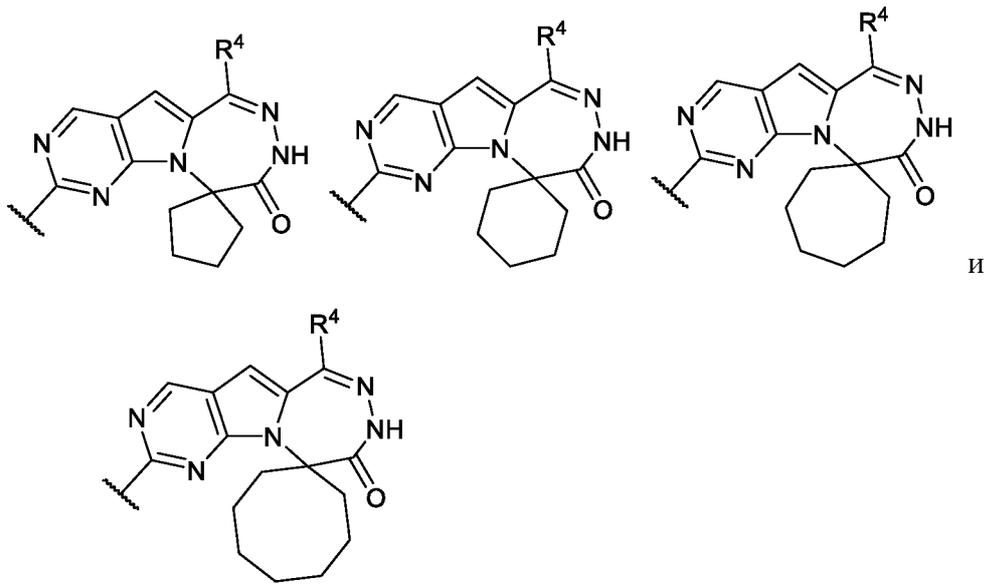


И



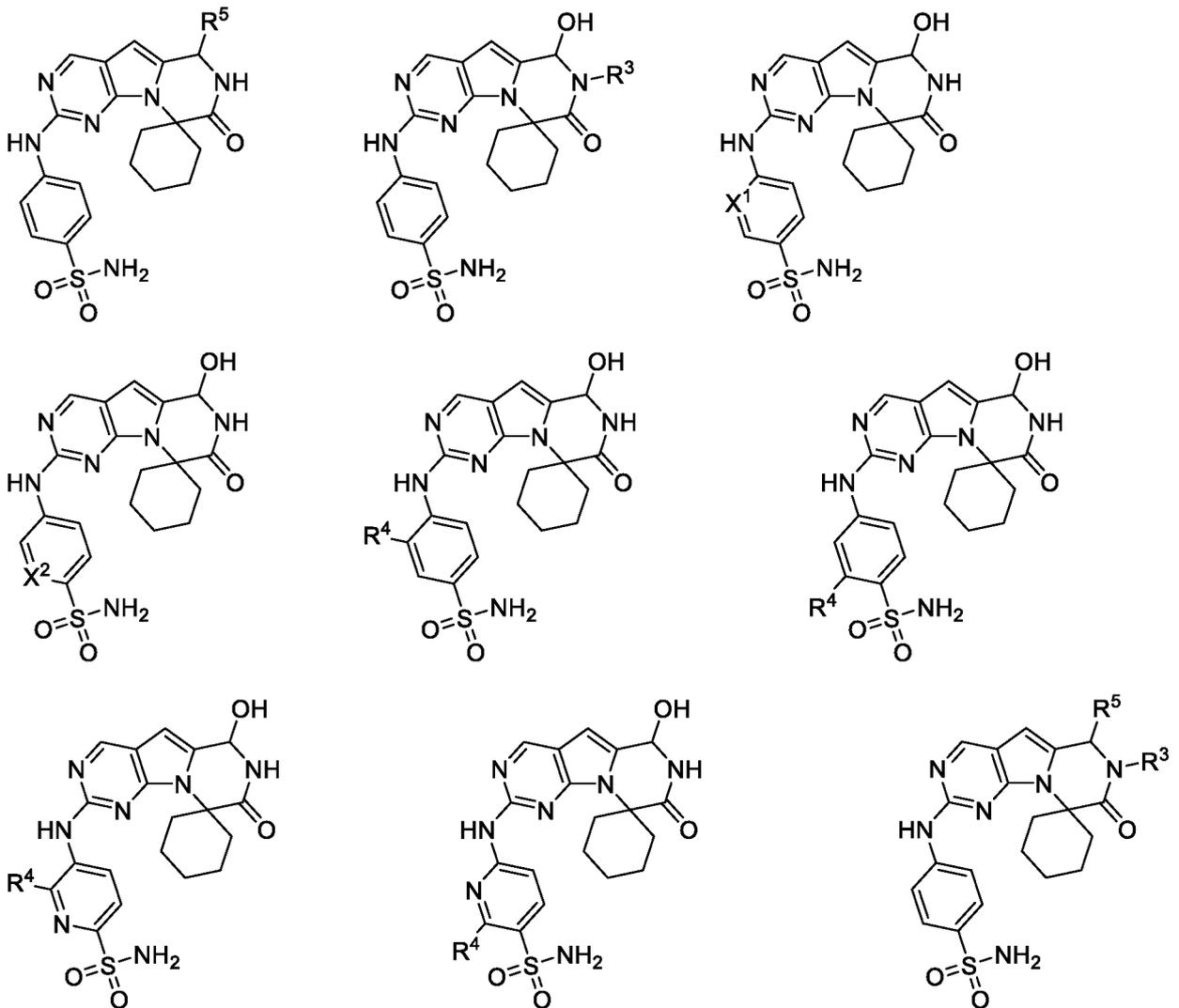
Согласно определенным вариантам осуществления
выбрано из следующих:

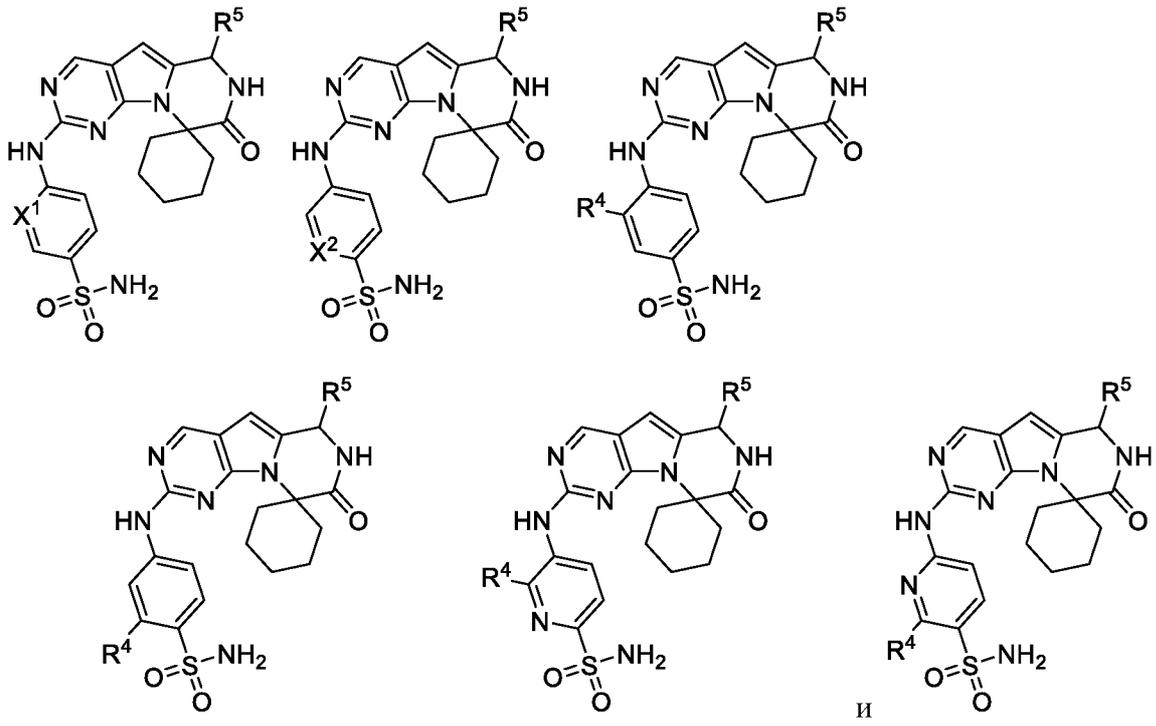




Дополнительные варианты осуществления

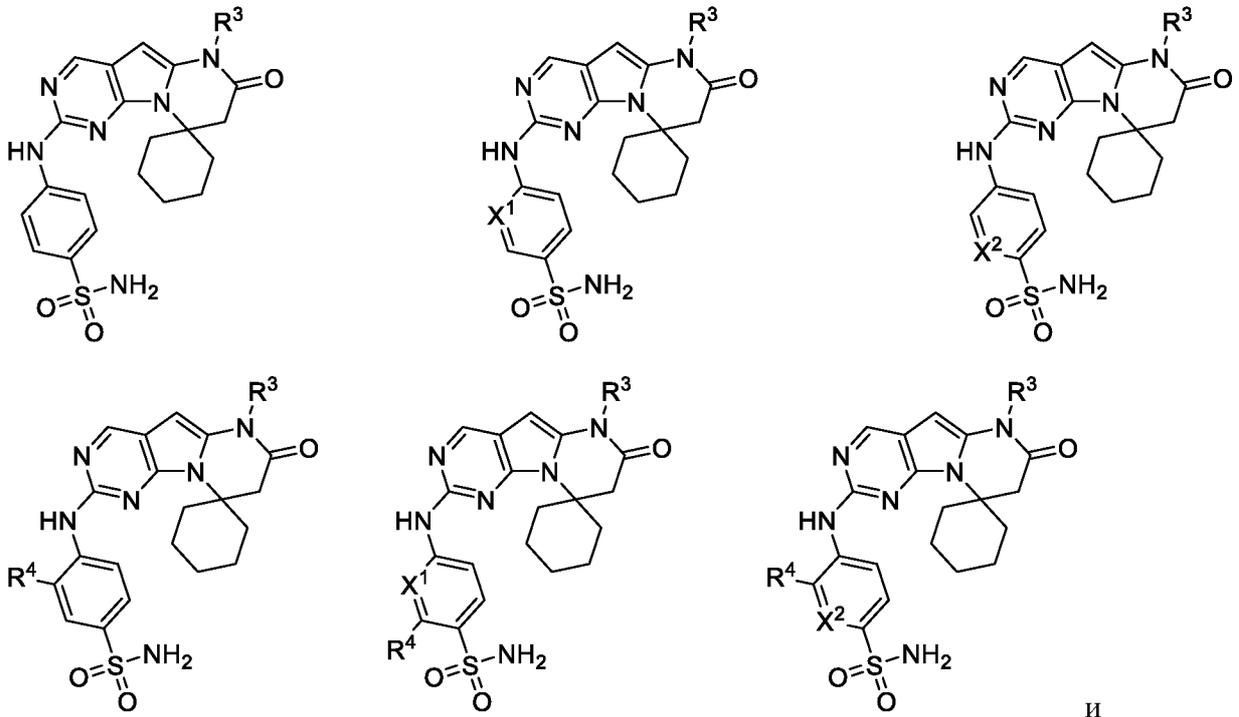
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения в качестве соединения могут быть выбраны:

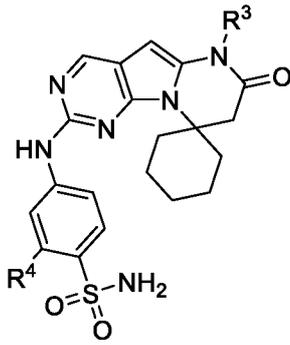




или его фармацевтически приемлемая соль.

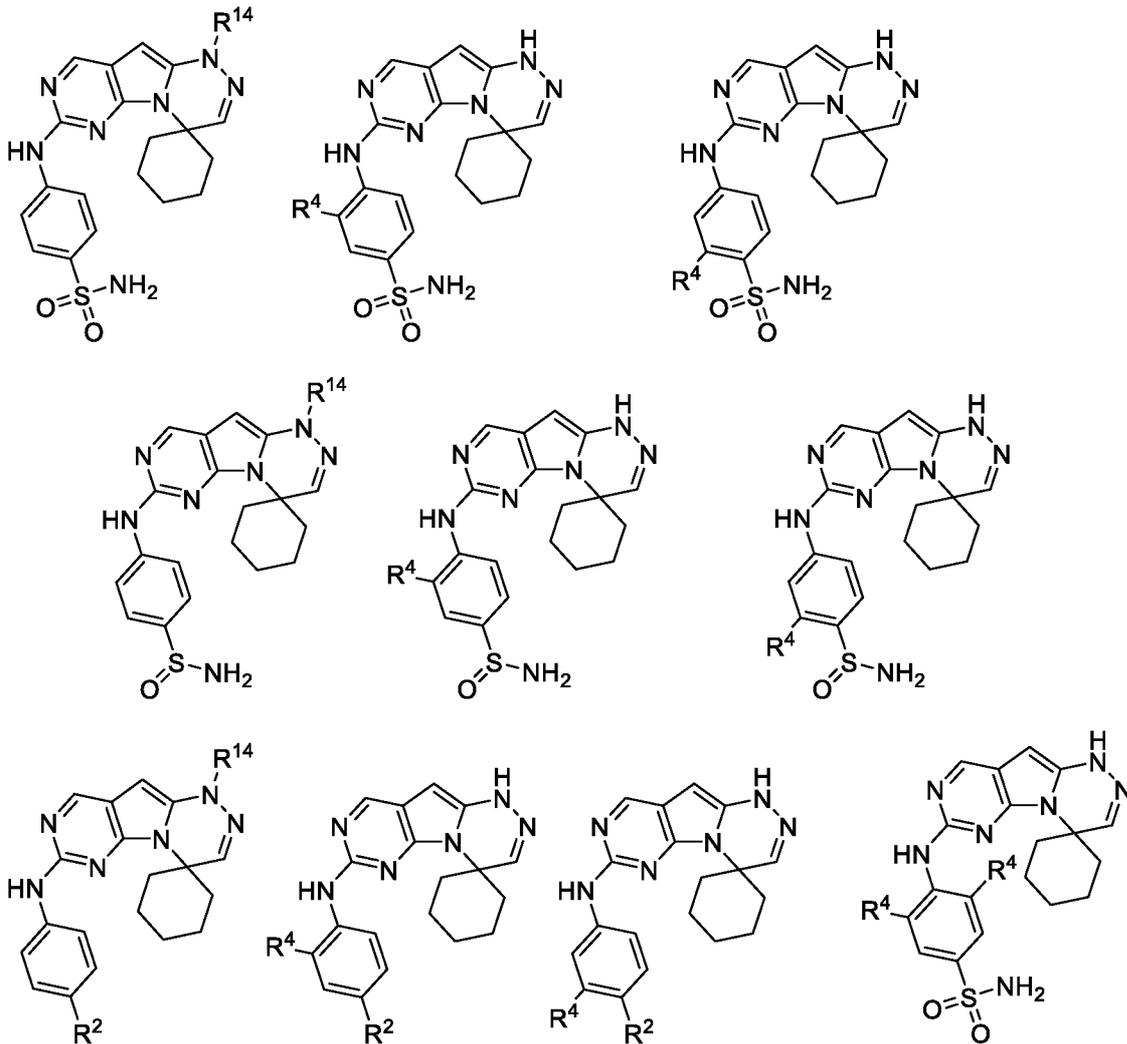
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения в качестве соединения могут быть выбраны:

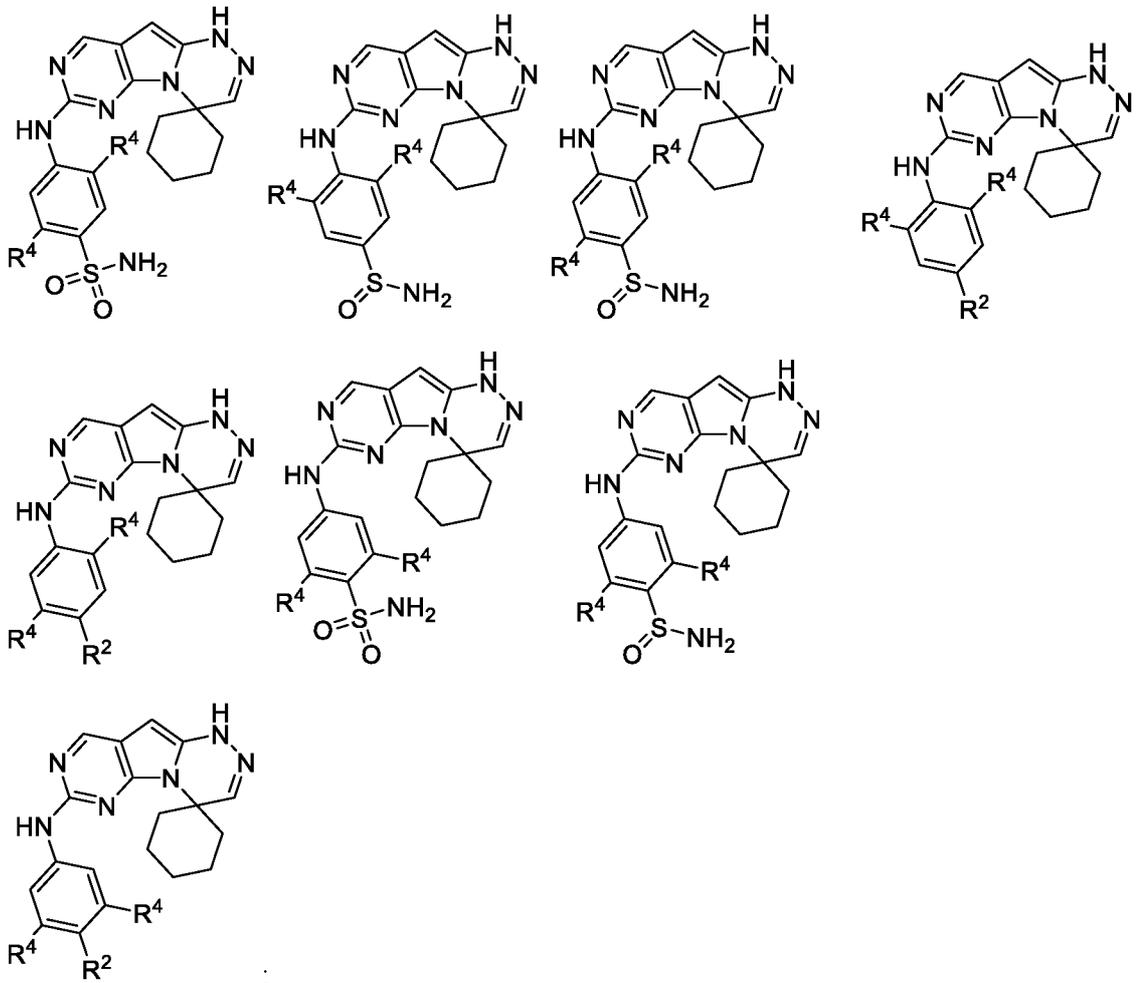




или его фармацевтически приемлемая соль.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения в качестве соединения могут быть выбраны:

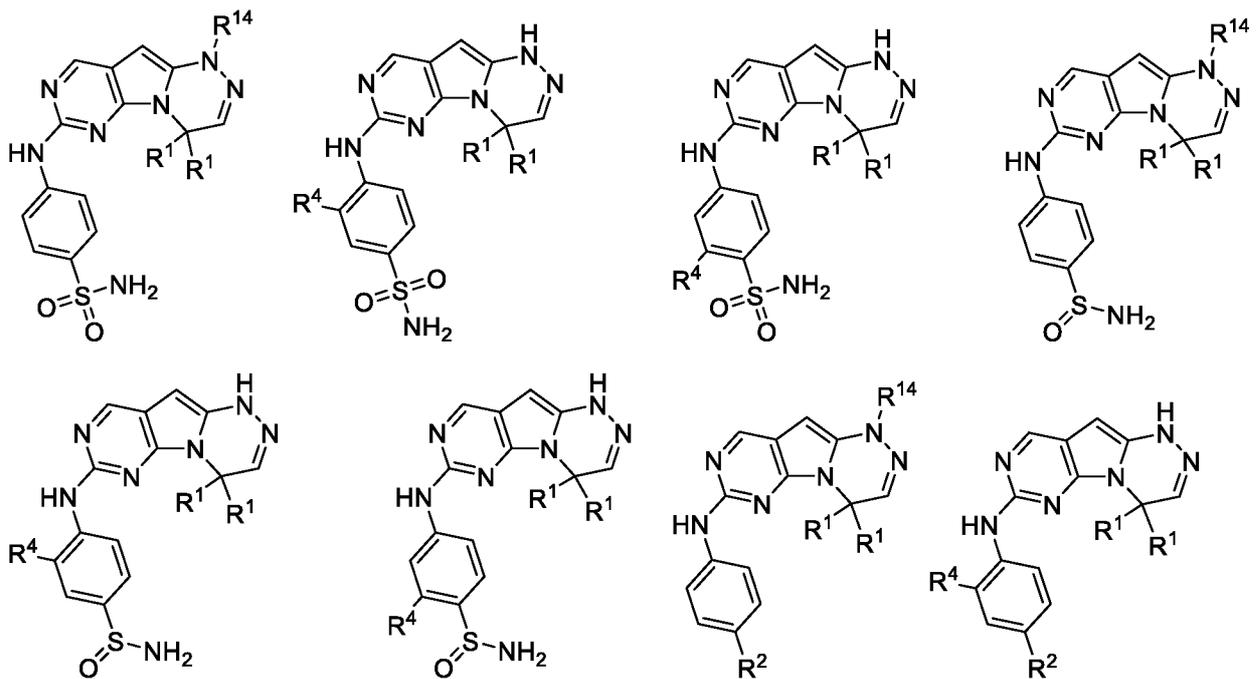


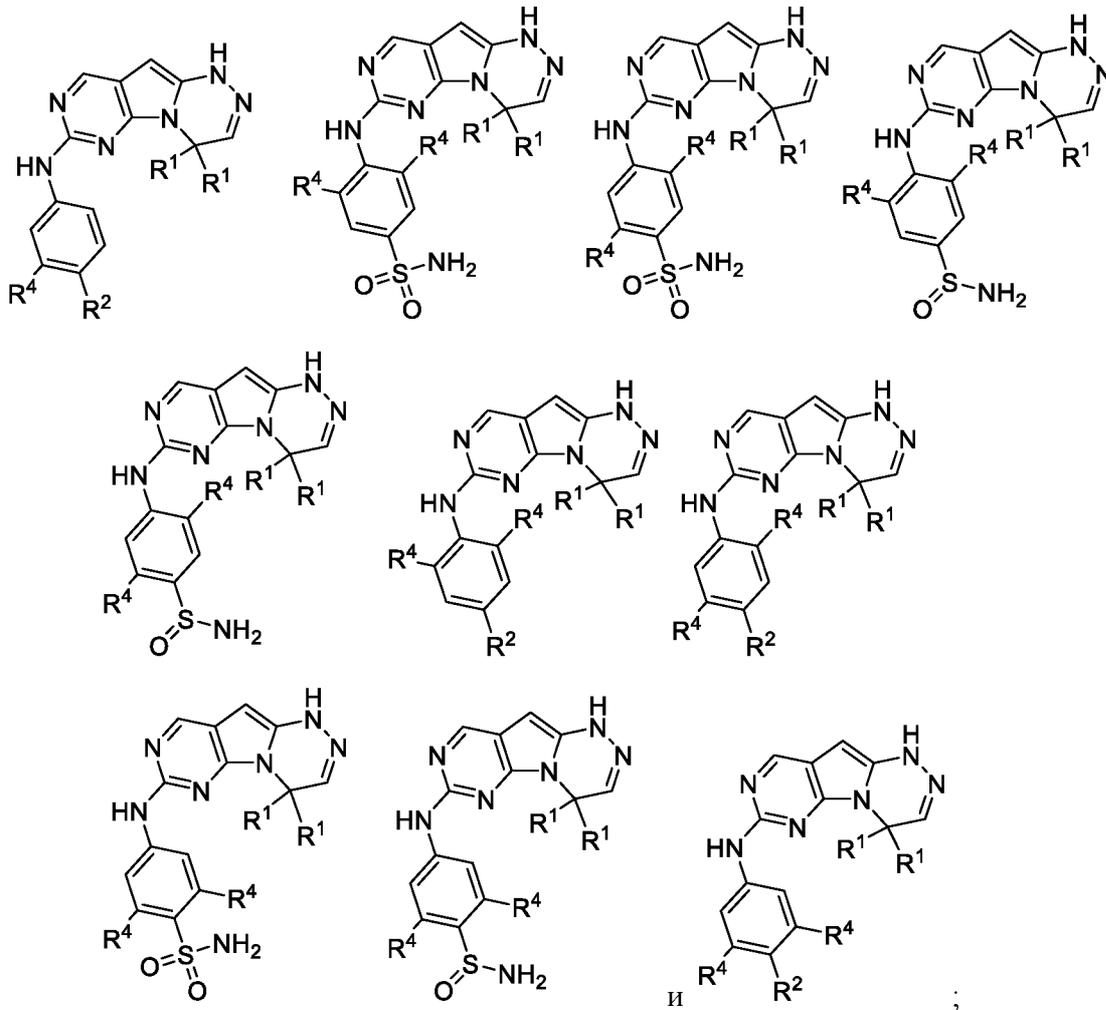


И

или его фармацевтически приемлемая соль.

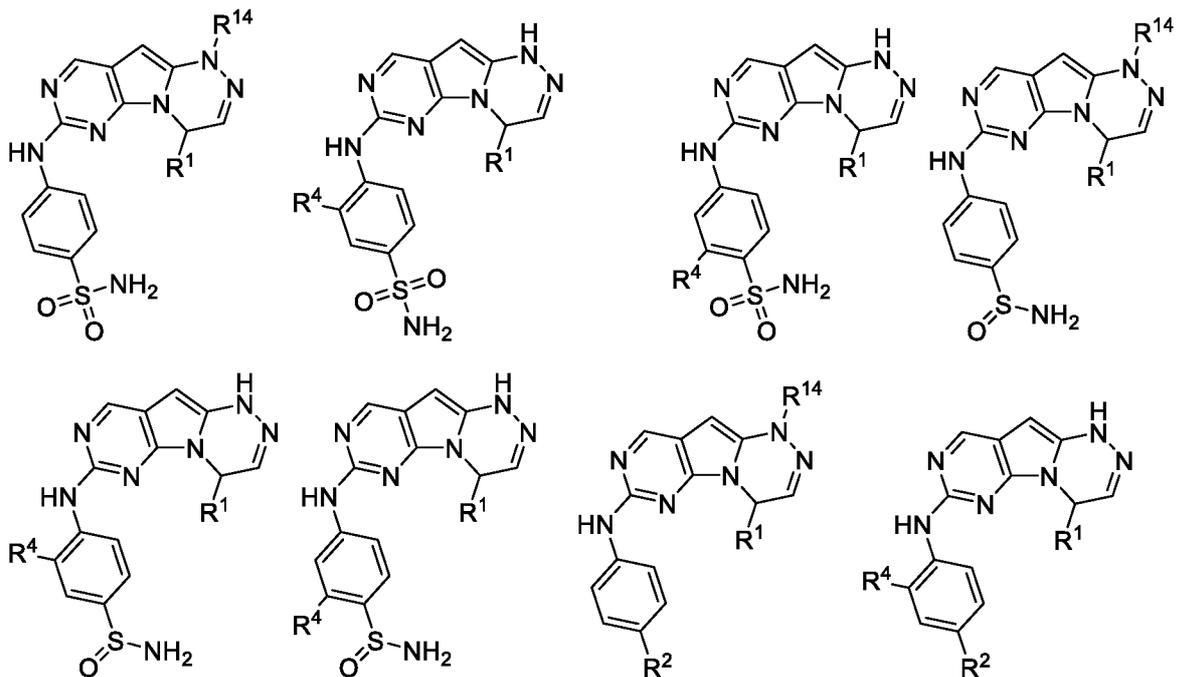
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения в качестве соединения могут быть выбраны:

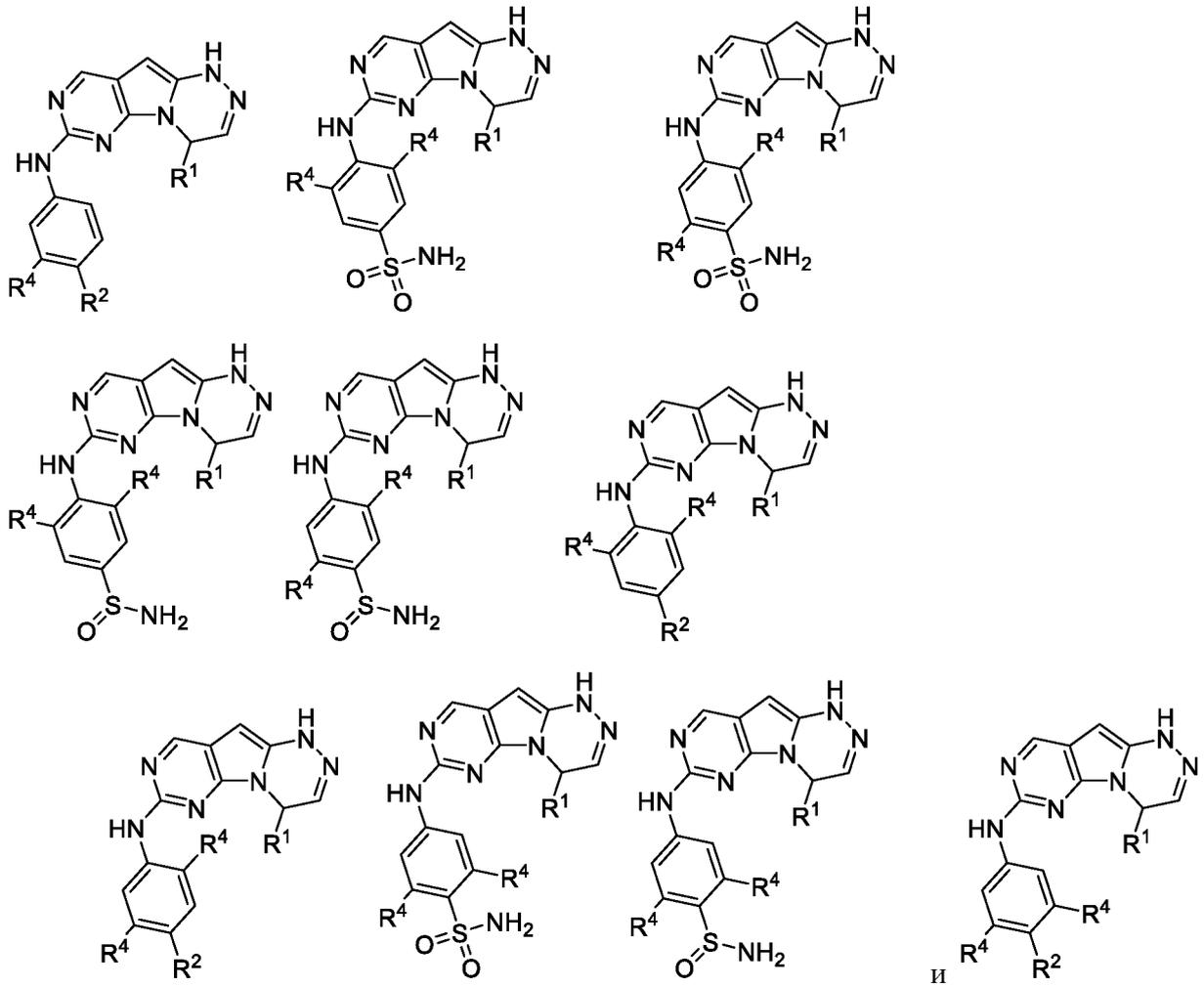




или его фармацевтически приемлемая соль.

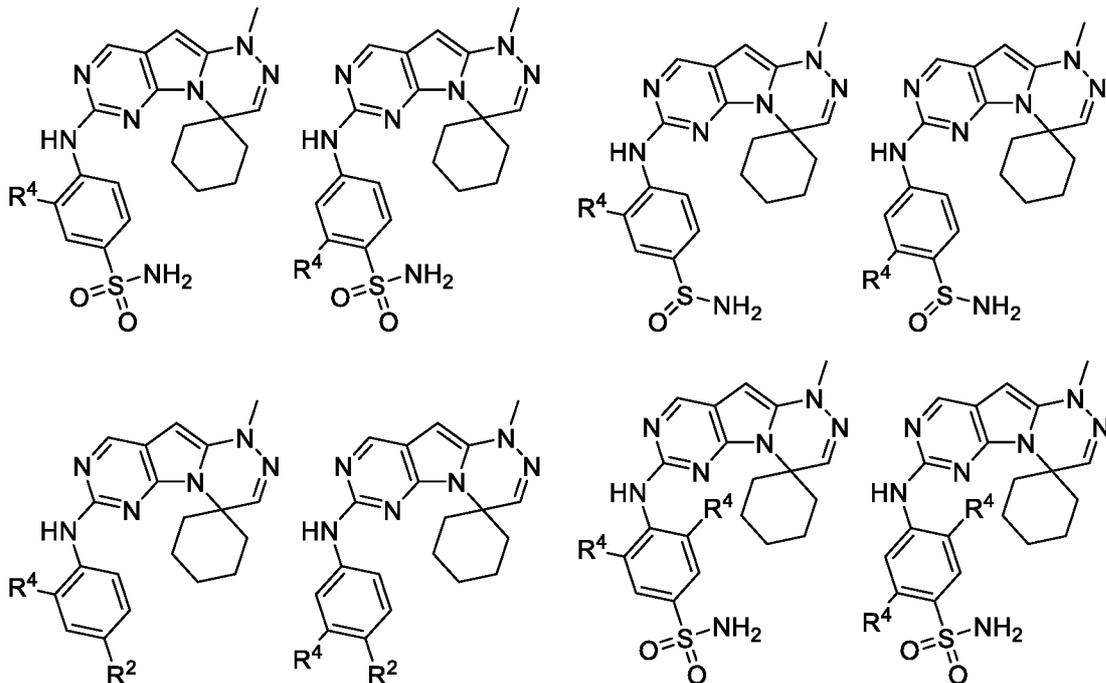
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения в качестве соединения могут быть выбраны:

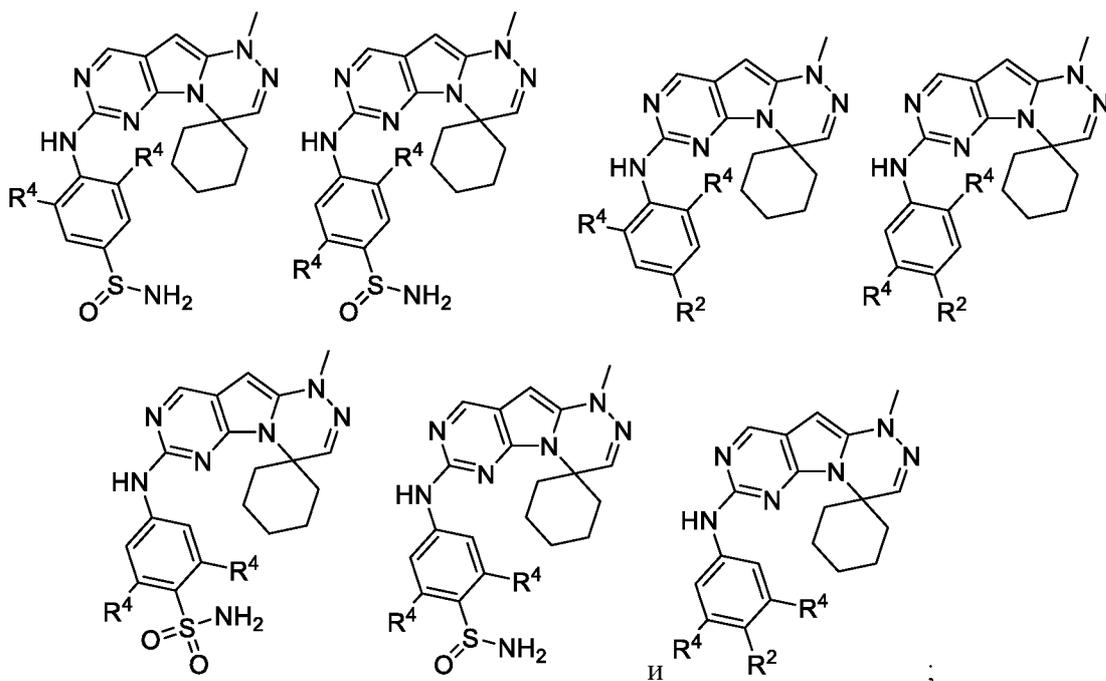




или его фармацевтически приемлемая соль.

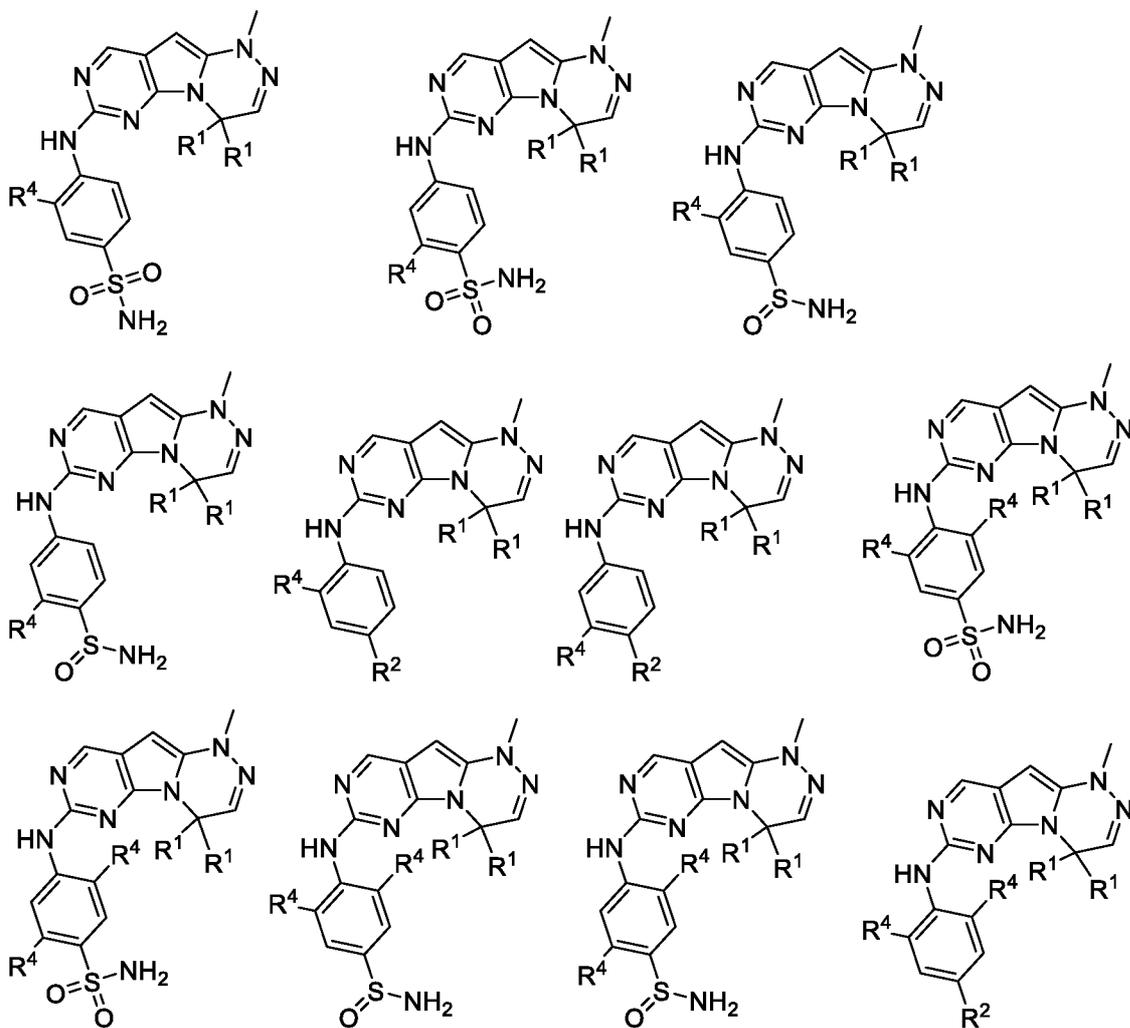
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения в качестве соединения могут быть выбраны:

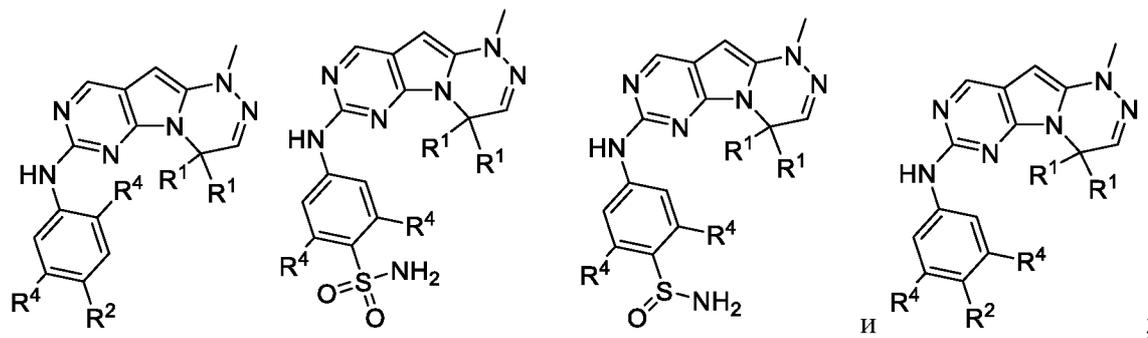




или его фармацевтически приемлемая соль.

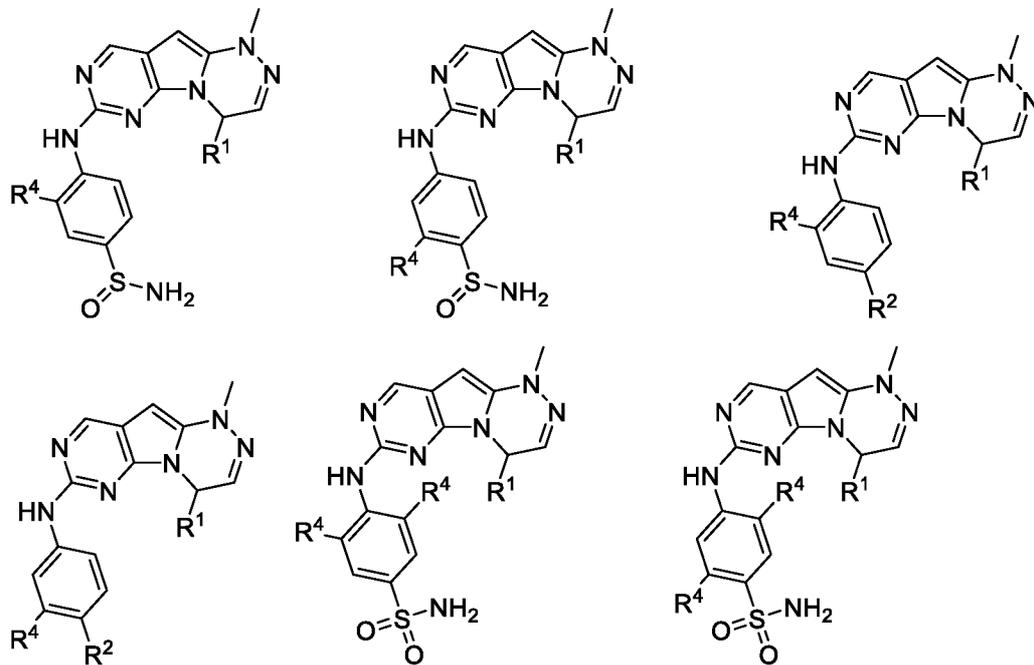
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения в качестве соединения могут быть выбраны:

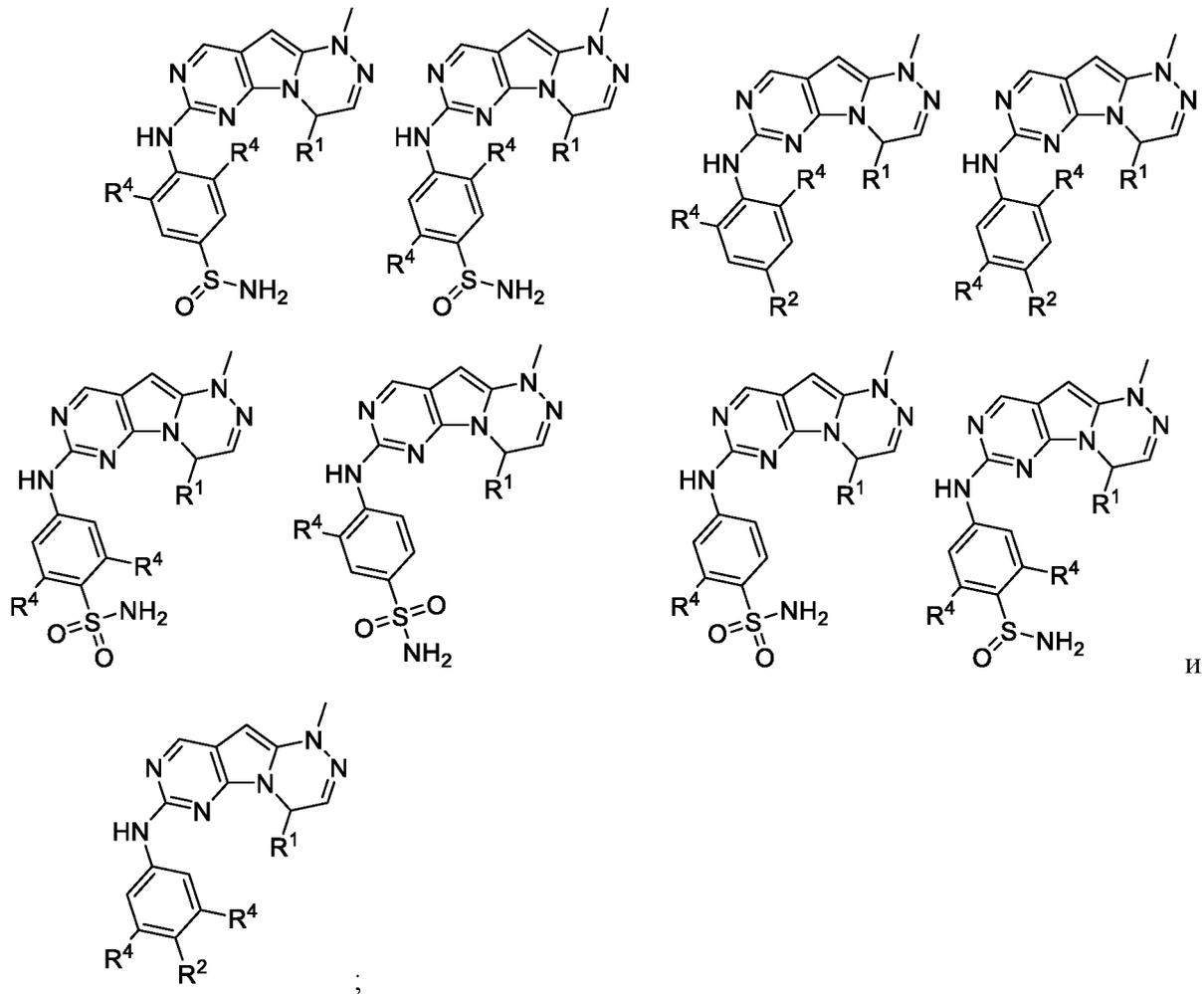




или его фармацевтически приемлемая соль.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения в качестве соединения могут быть выбраны:



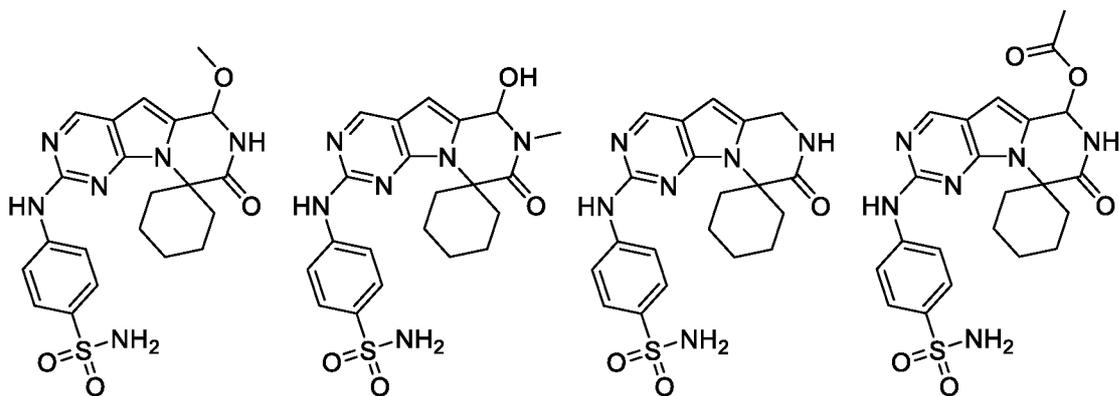


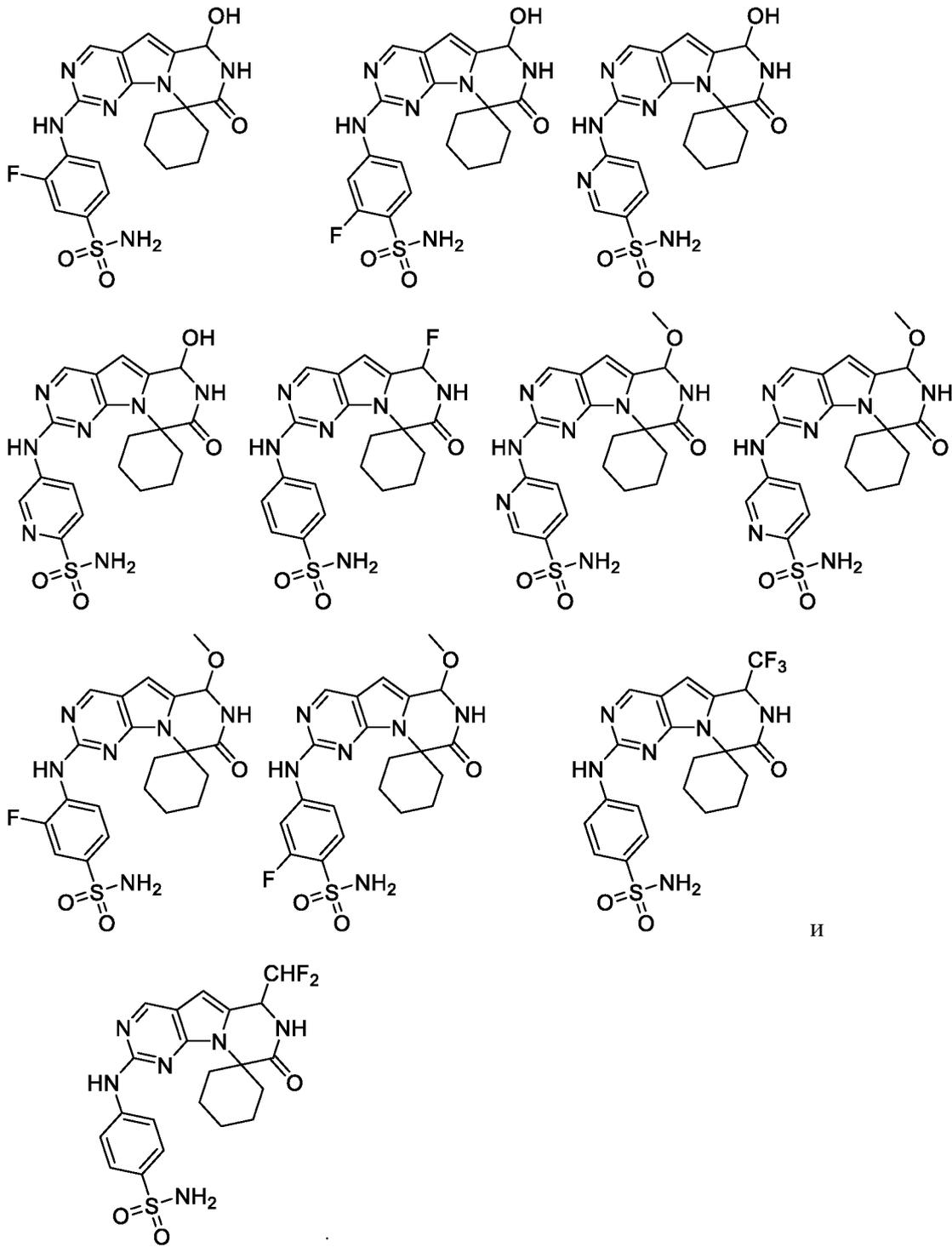
И

или его фармацевтически приемлемая соль.

Неограничительные примеры соединений согласно настоящему изобретению

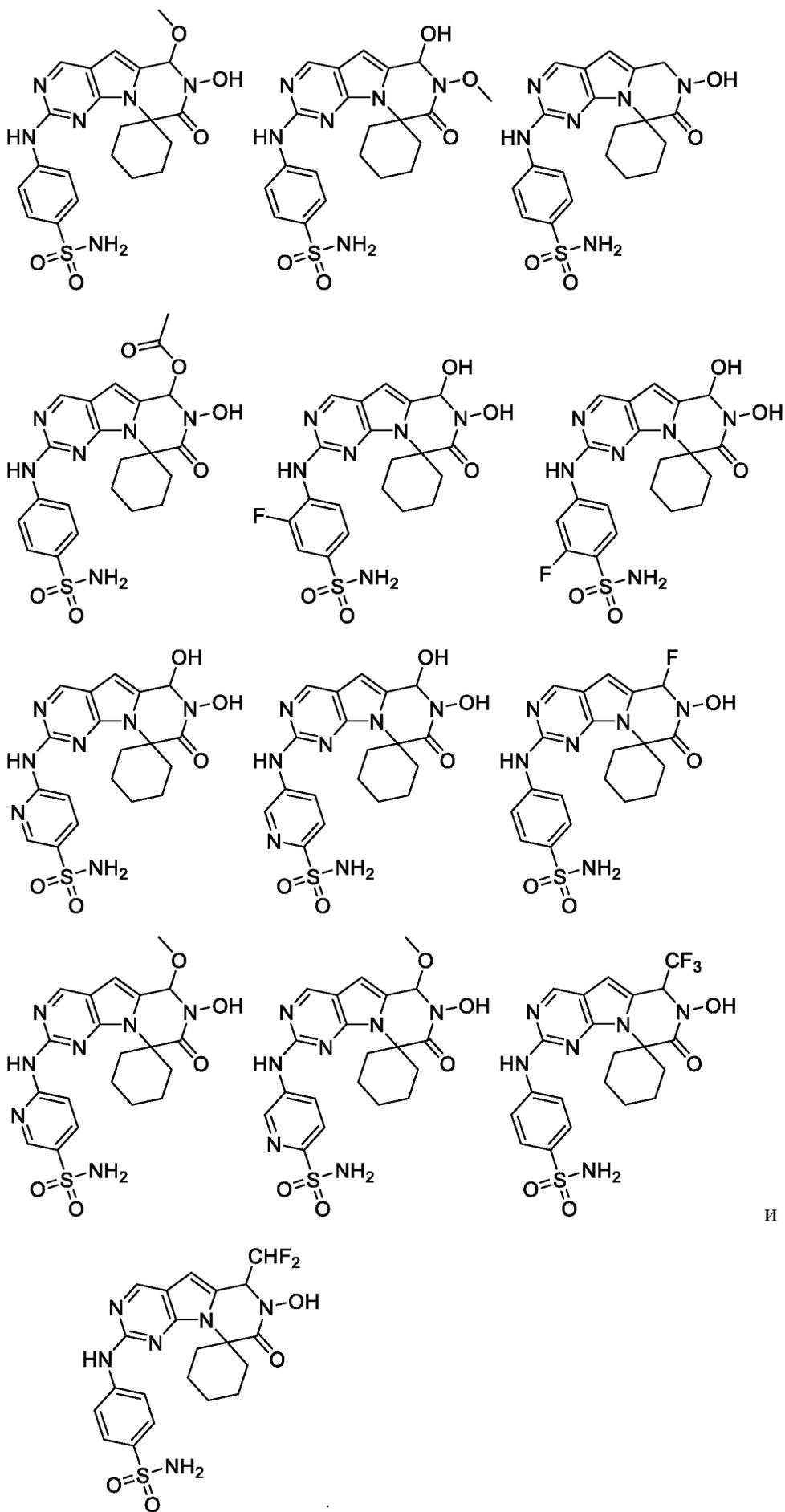
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения в качестве соединения могут быть выбраны:





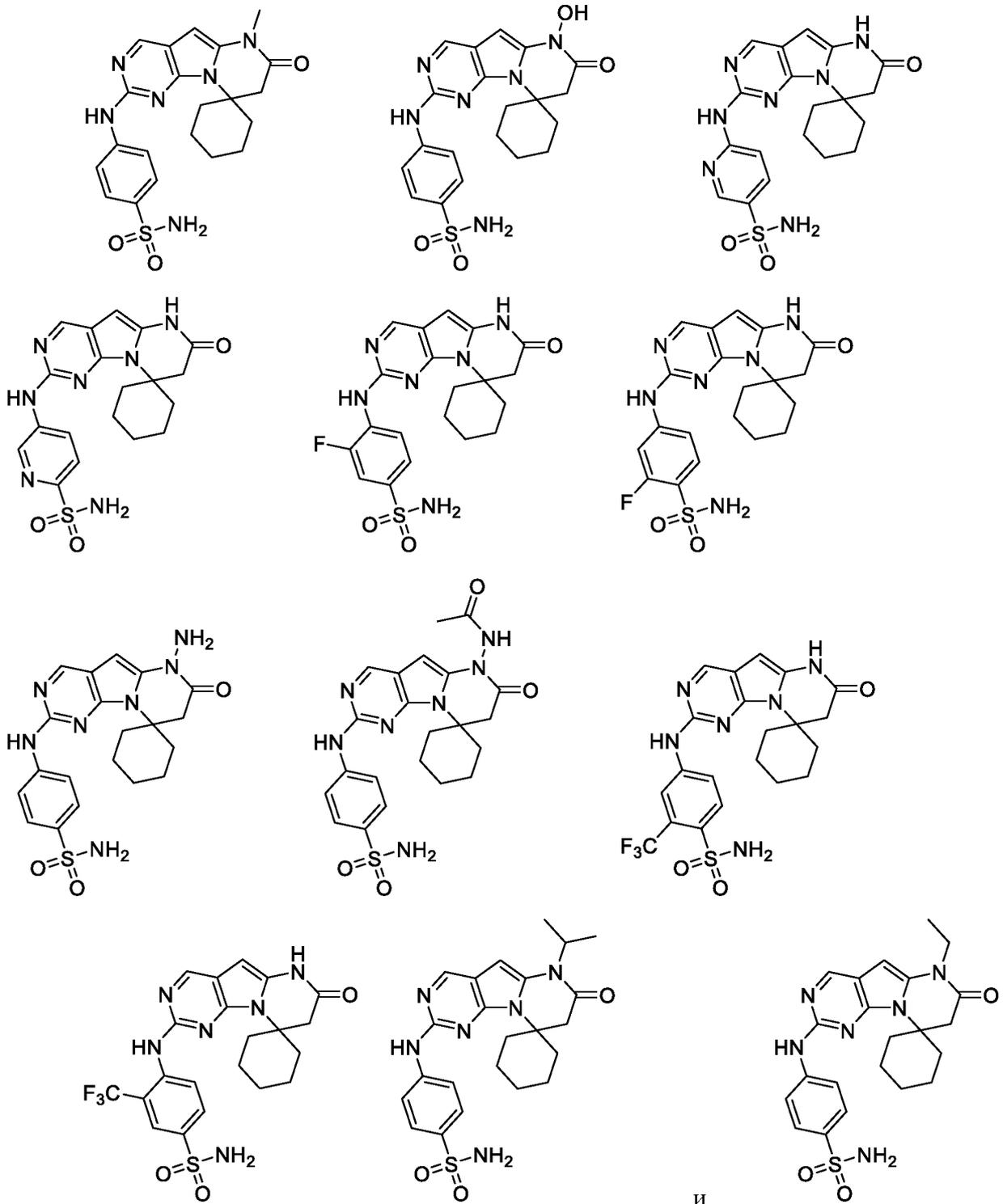
или его фармацевтически приемлемая соль.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения в качестве соединения могут быть выбраны:



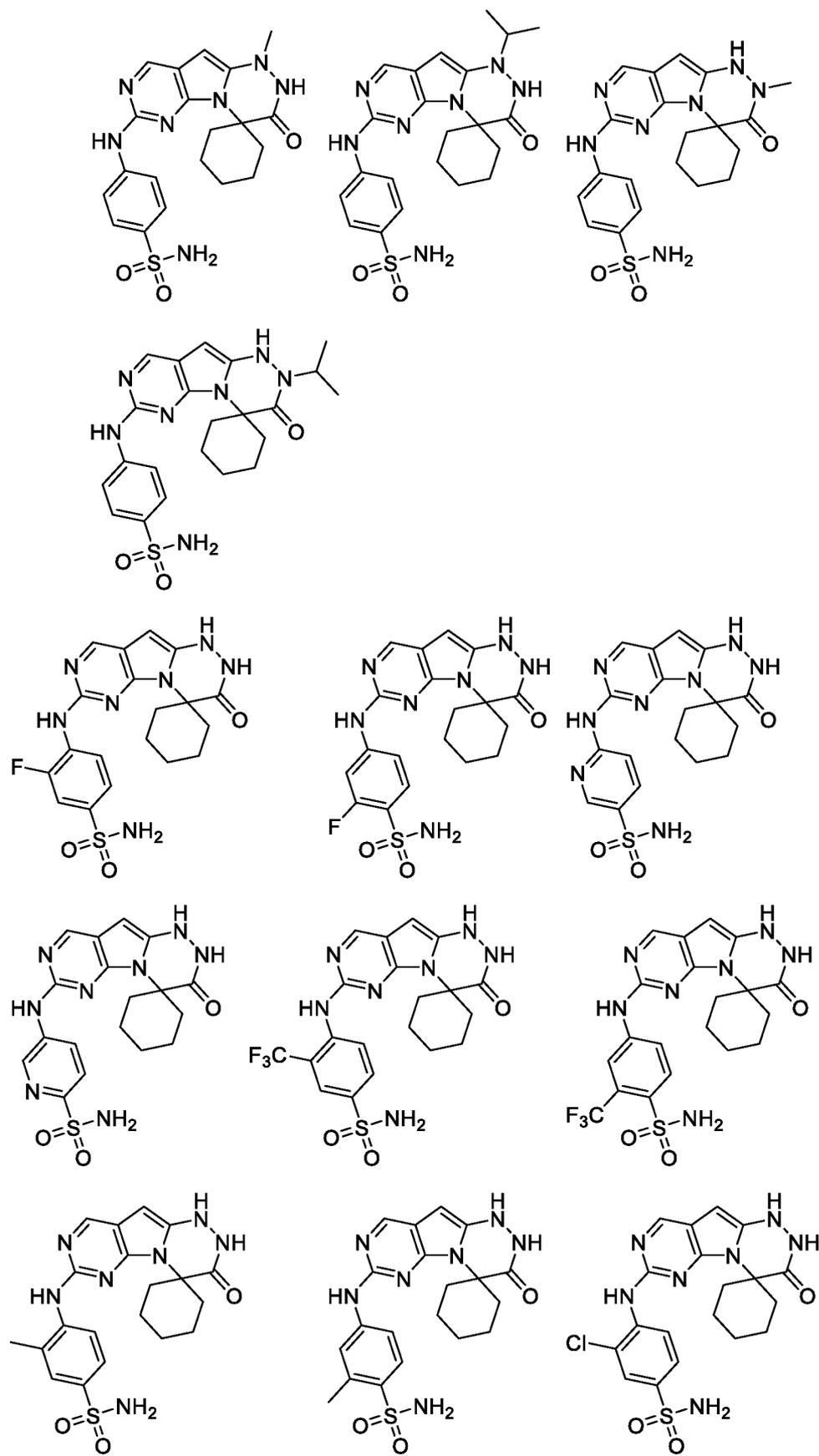
или его фармацевтически приемлемая соль.

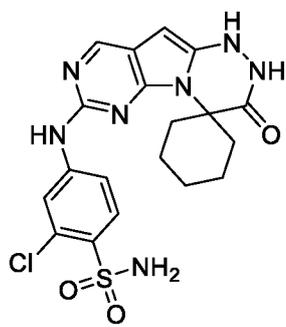
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения в качестве соединения могут быть выбраны:



или его фармацевтически приемлемая соль.

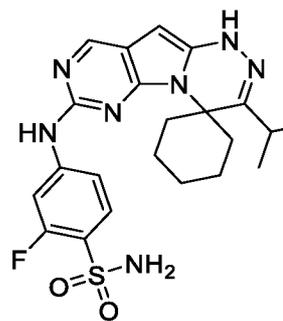
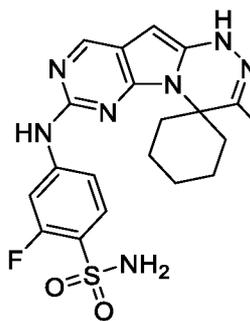
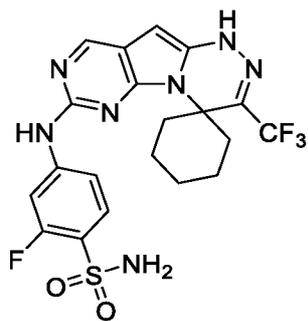
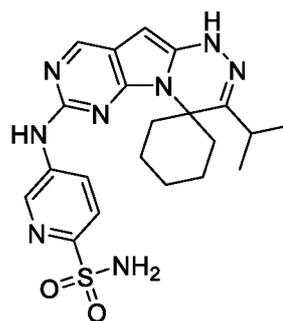
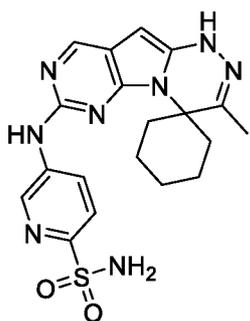
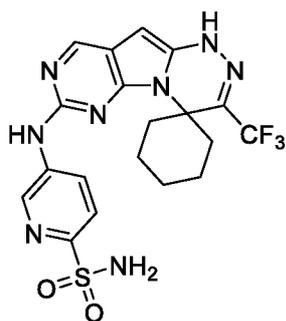
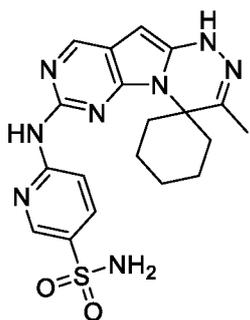
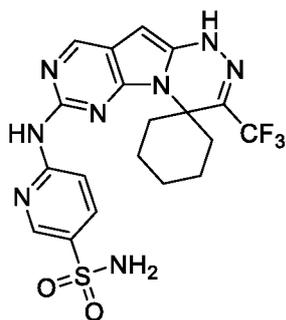
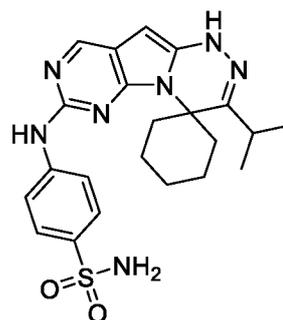
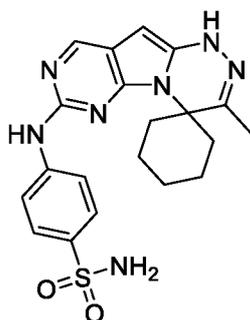
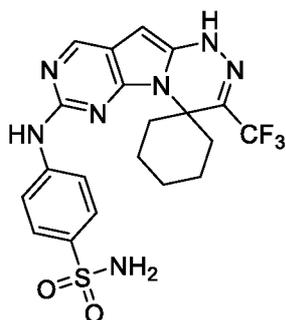
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения в качестве соединения могут быть выбраны:

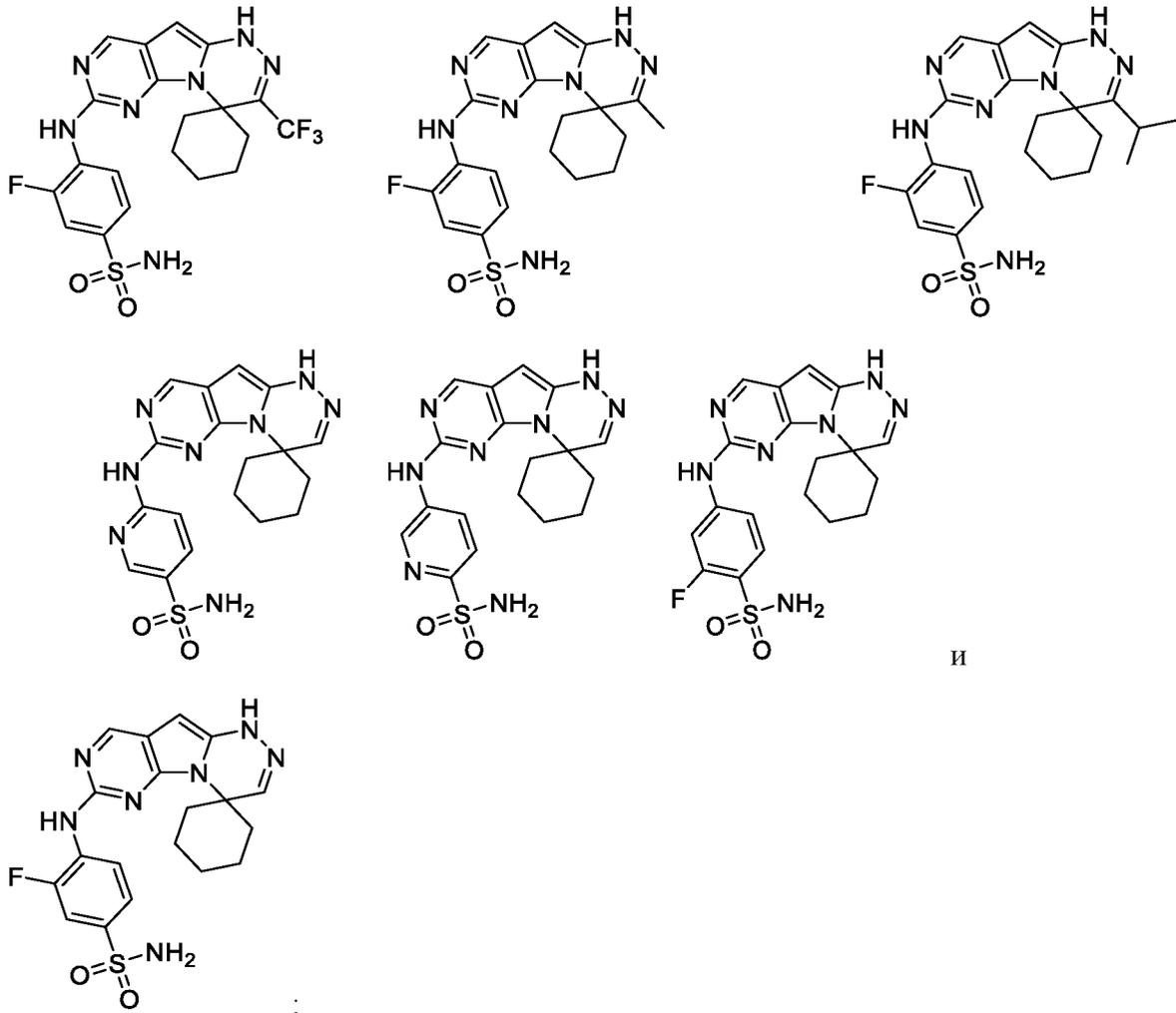




или его фармацевтически приемлемая соль.

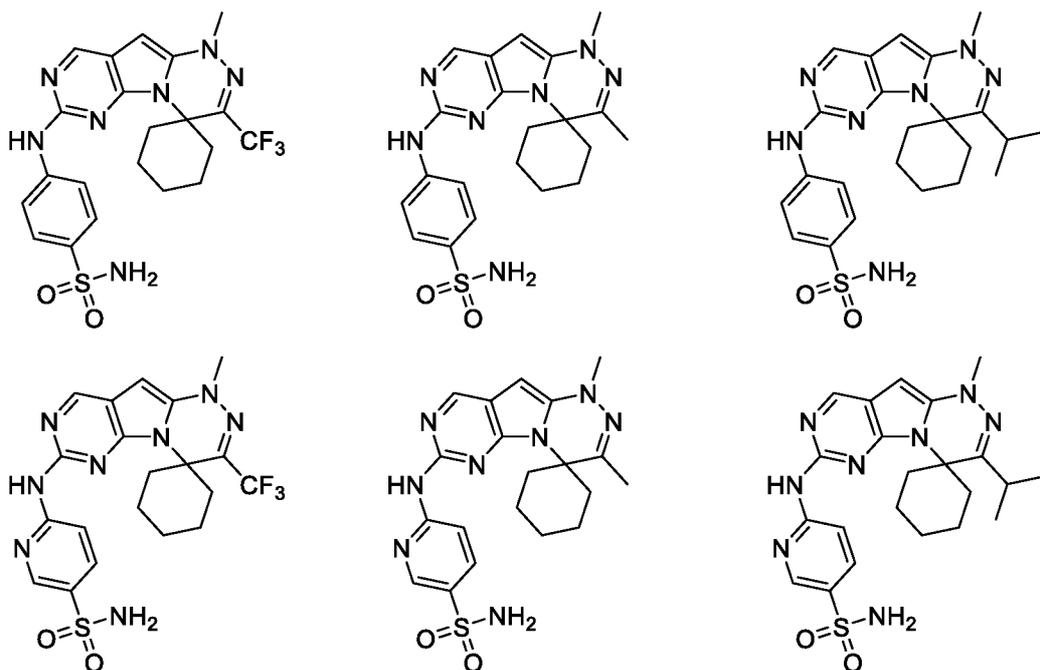
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения в качестве соединения могут быть выбраны:

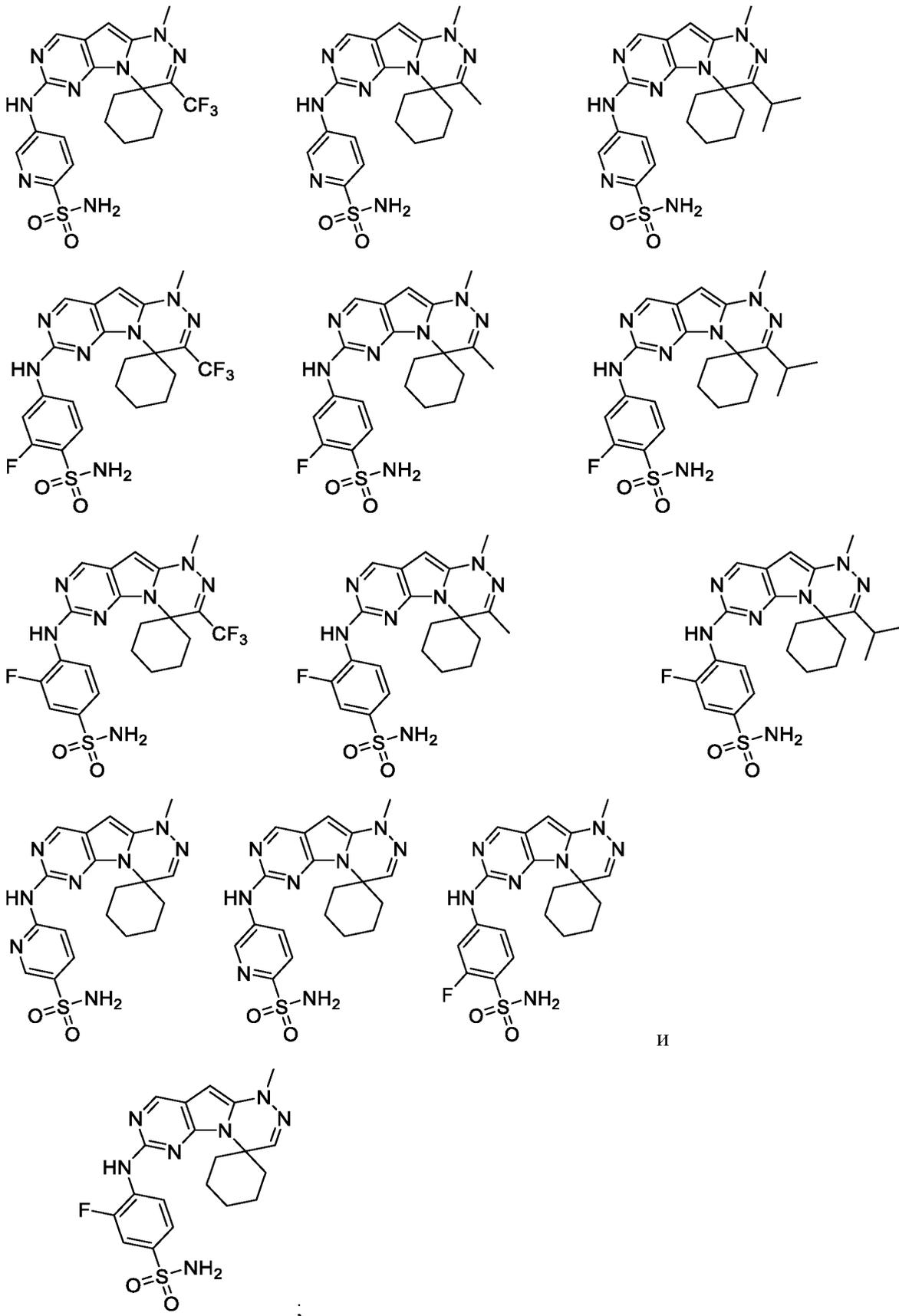




или его фармацевтически приемлемая соль.

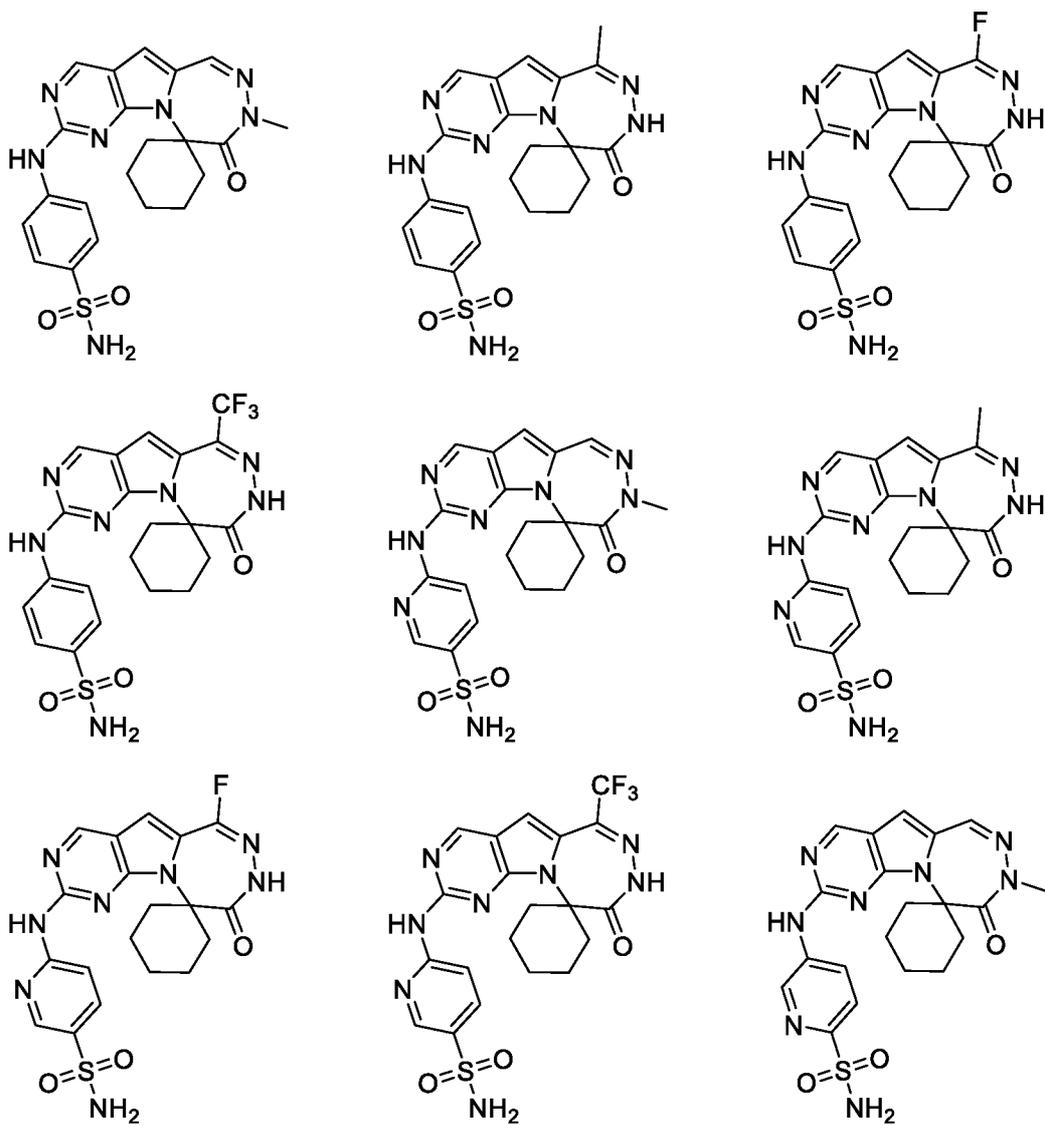
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения в качестве соединения могут быть выбраны:

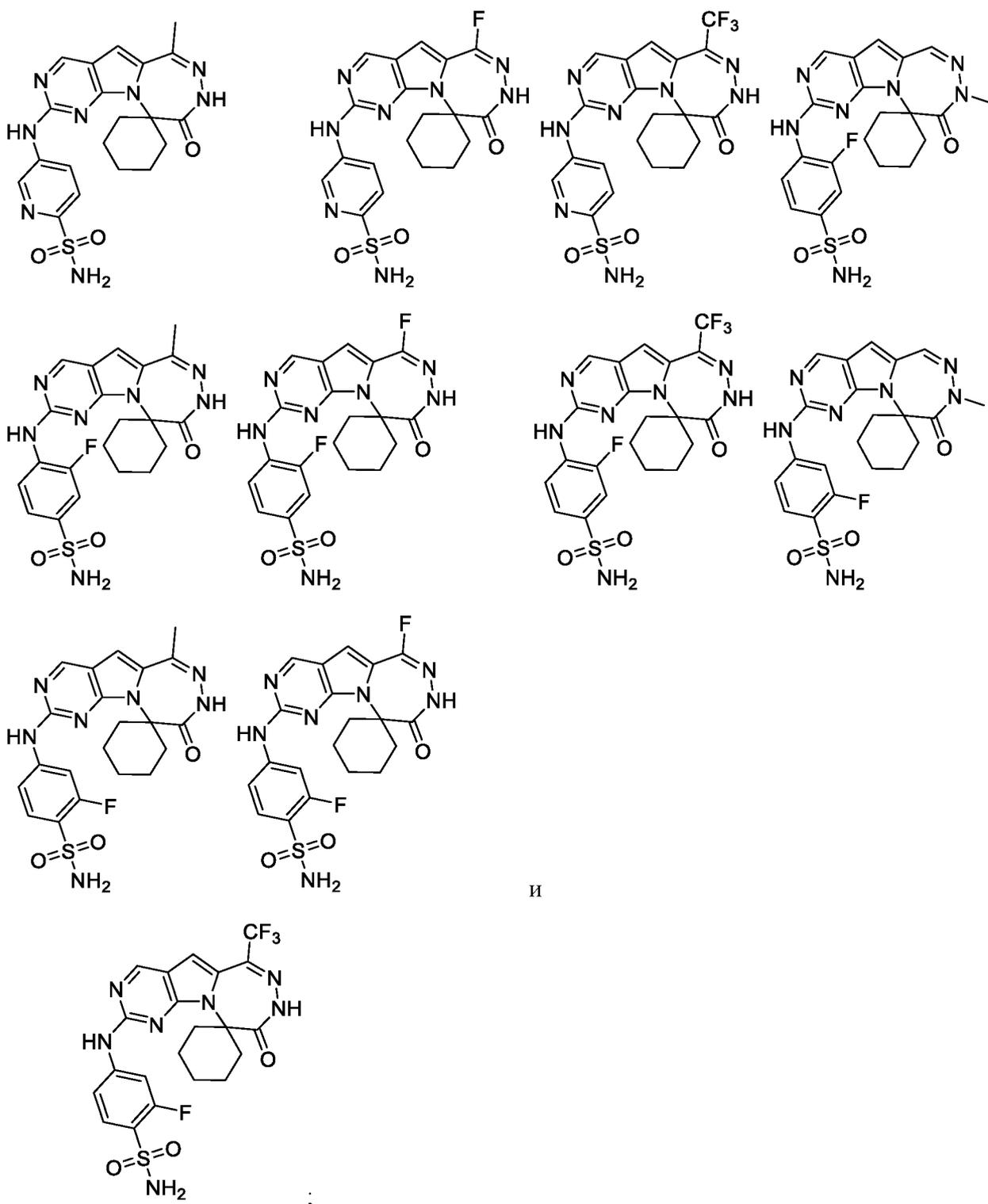




или его фармацевтически приемлемая соль.

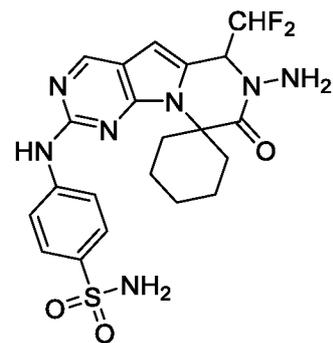
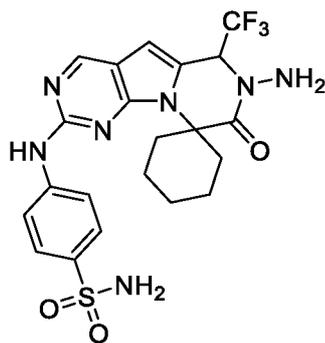
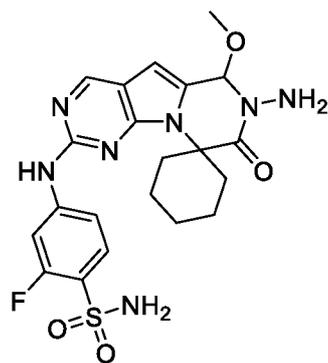
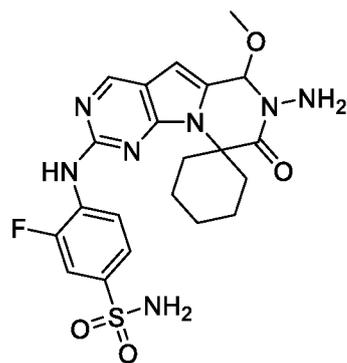
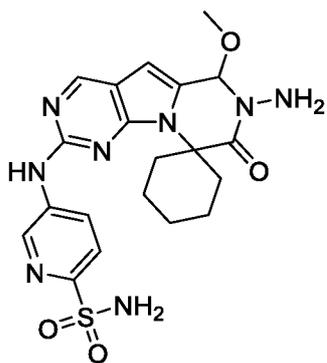
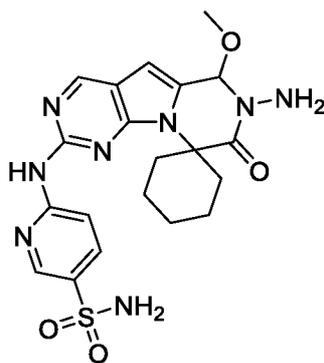
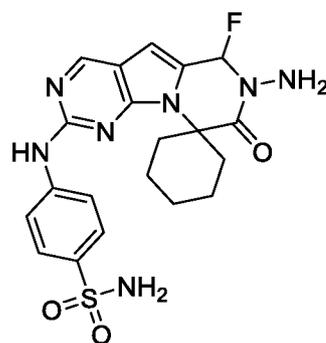
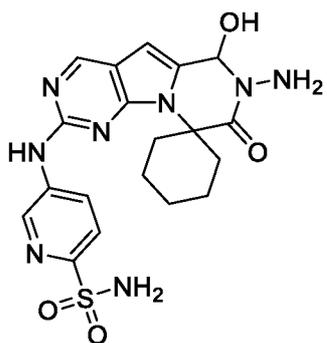
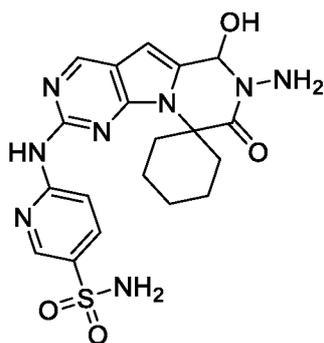
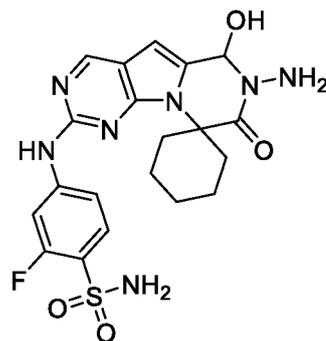
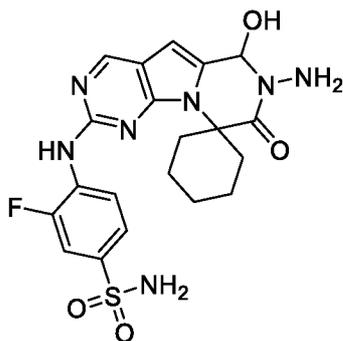
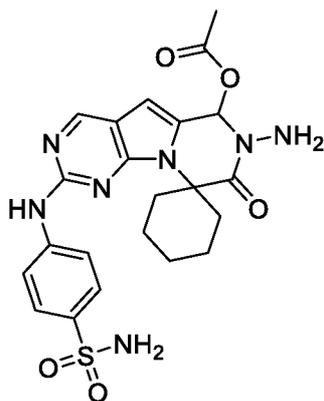
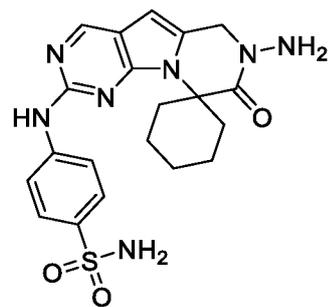
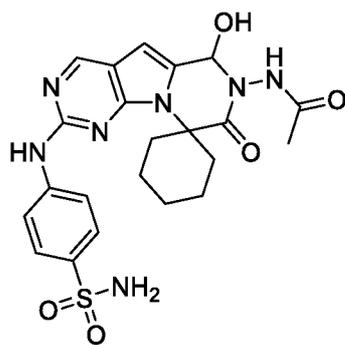
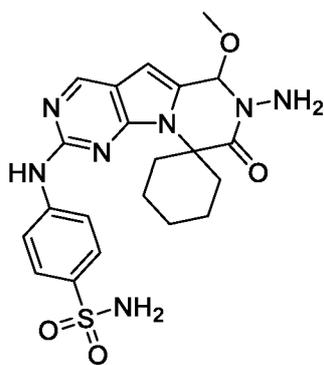
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения в качестве соединения могут быть выбраны:





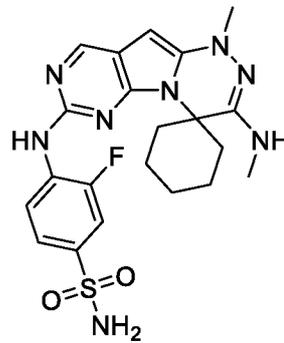
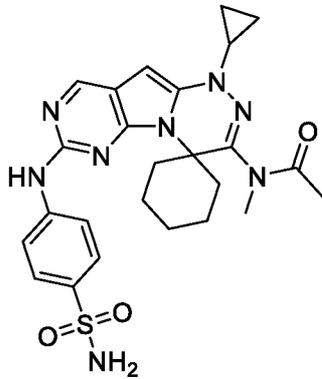
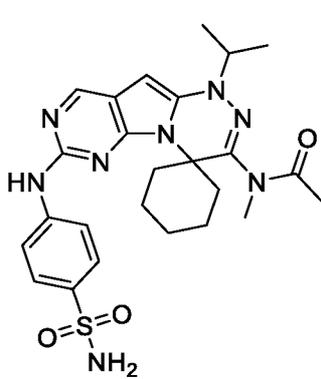
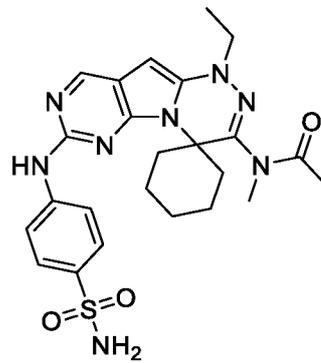
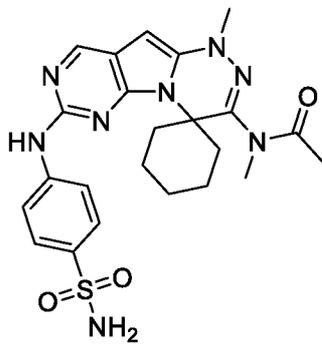
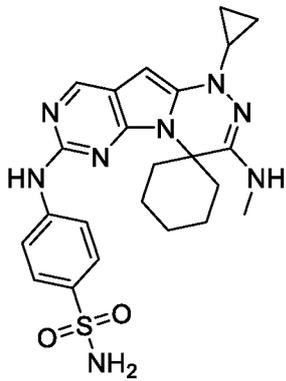
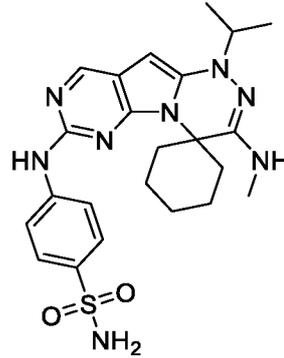
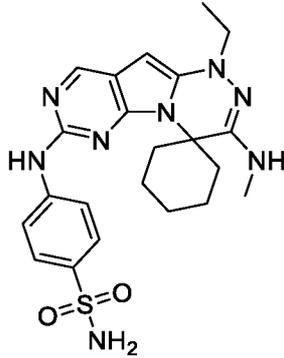
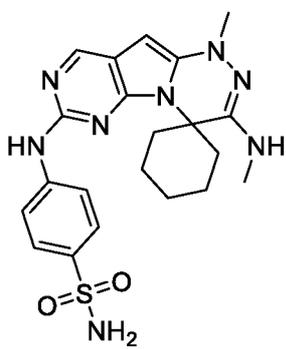
или его фармацевтически приемлемая соль.

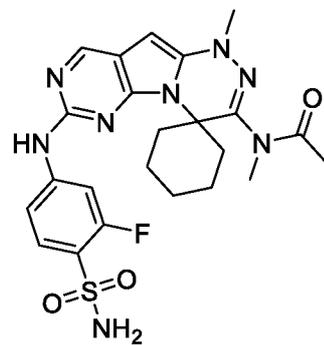
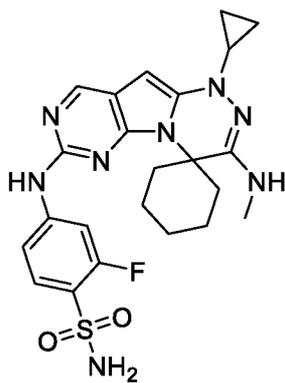
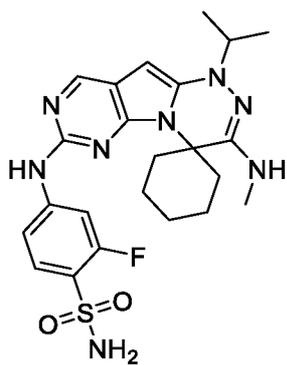
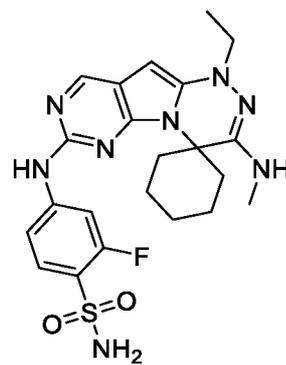
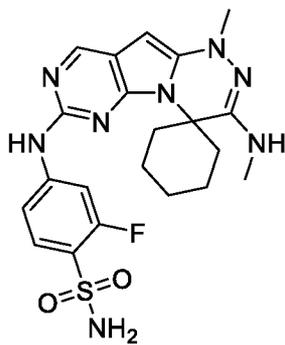
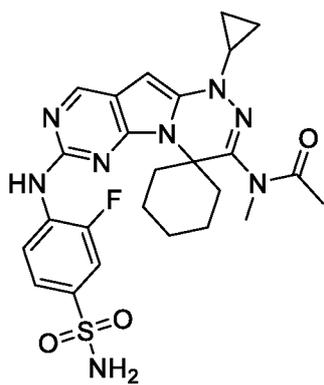
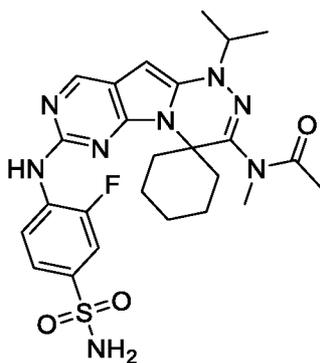
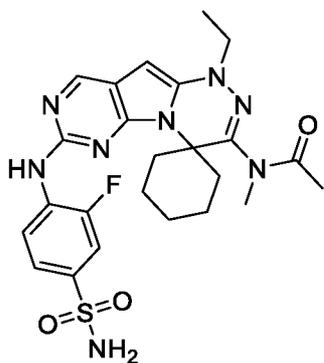
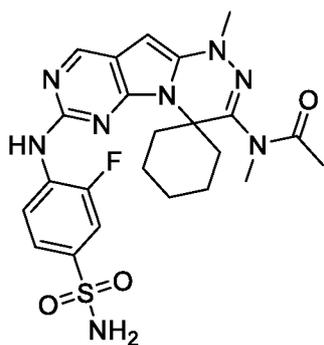
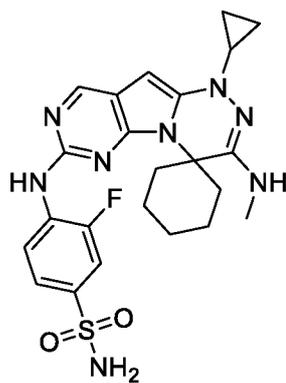
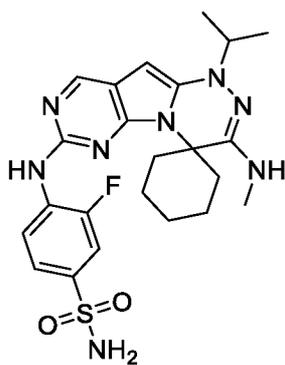
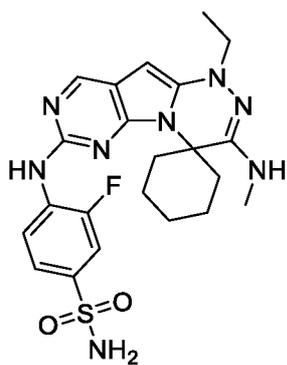
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения в качестве соединения могут быть выбраны:

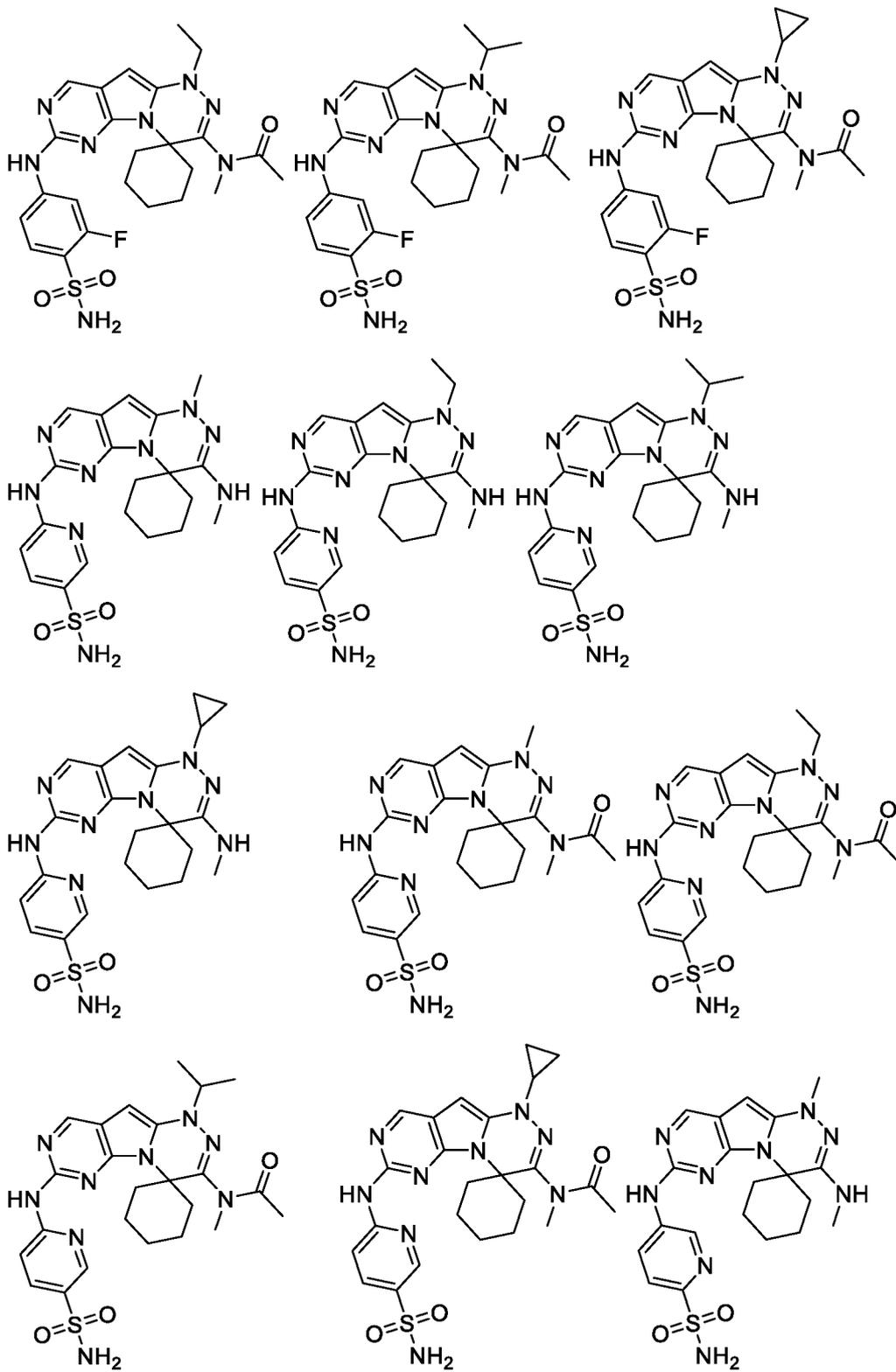


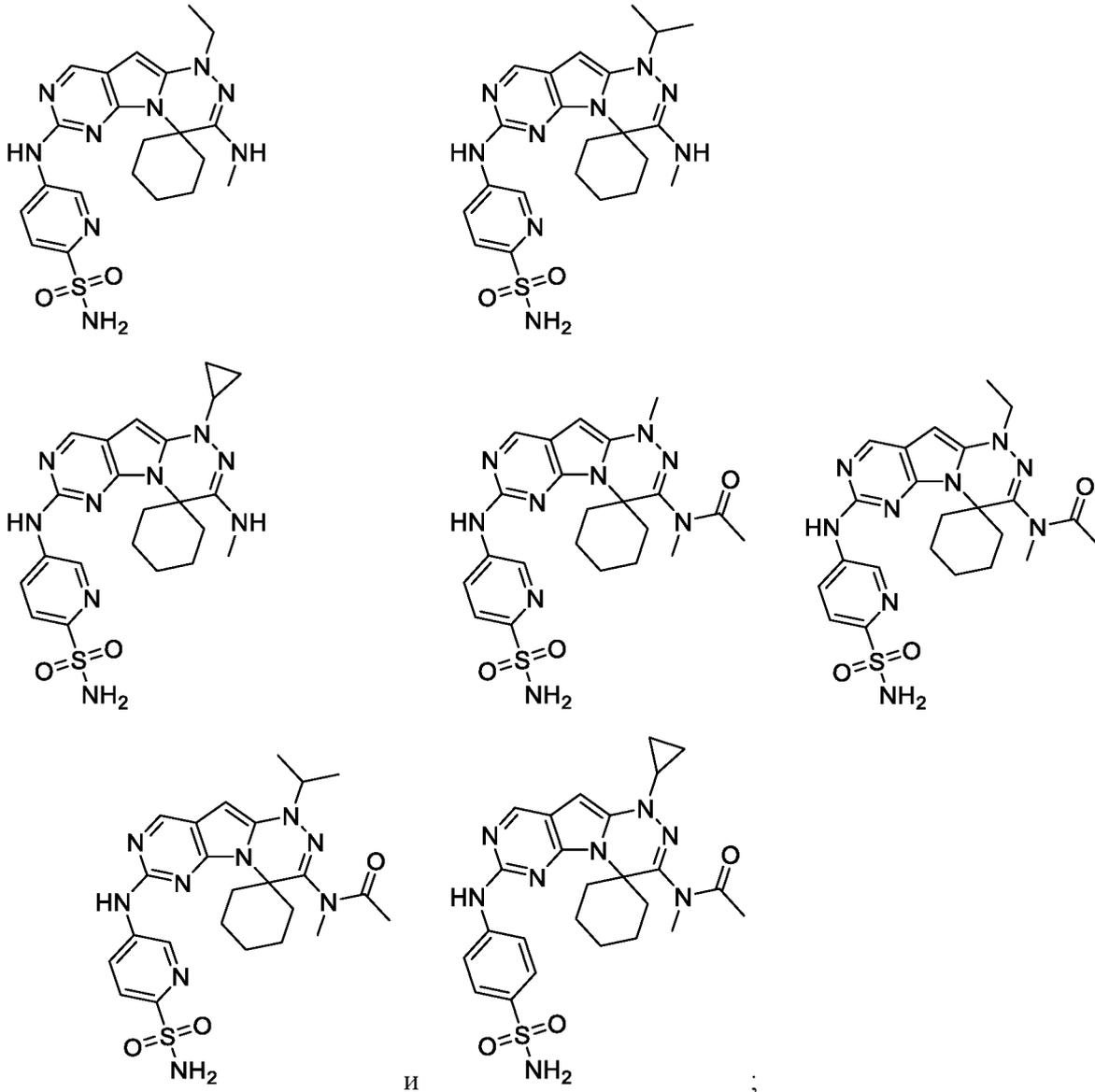
или его фармацевтически приемлемая соль.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения в качестве соединения могут быть выбраны:



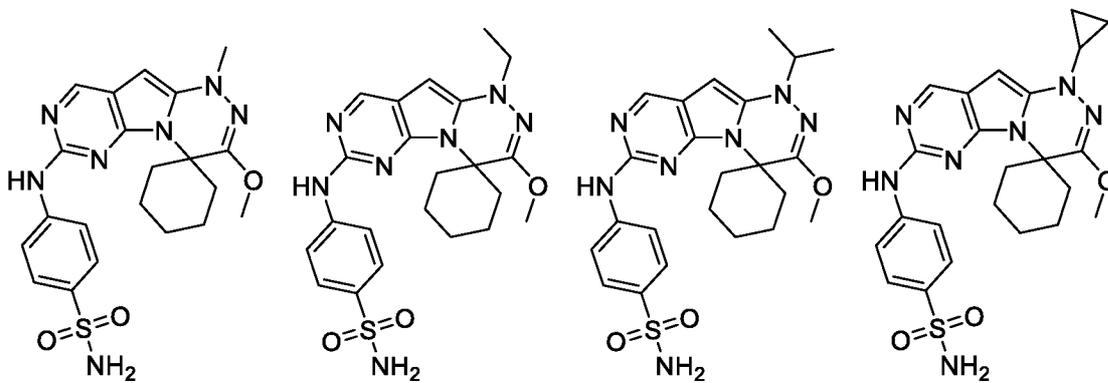


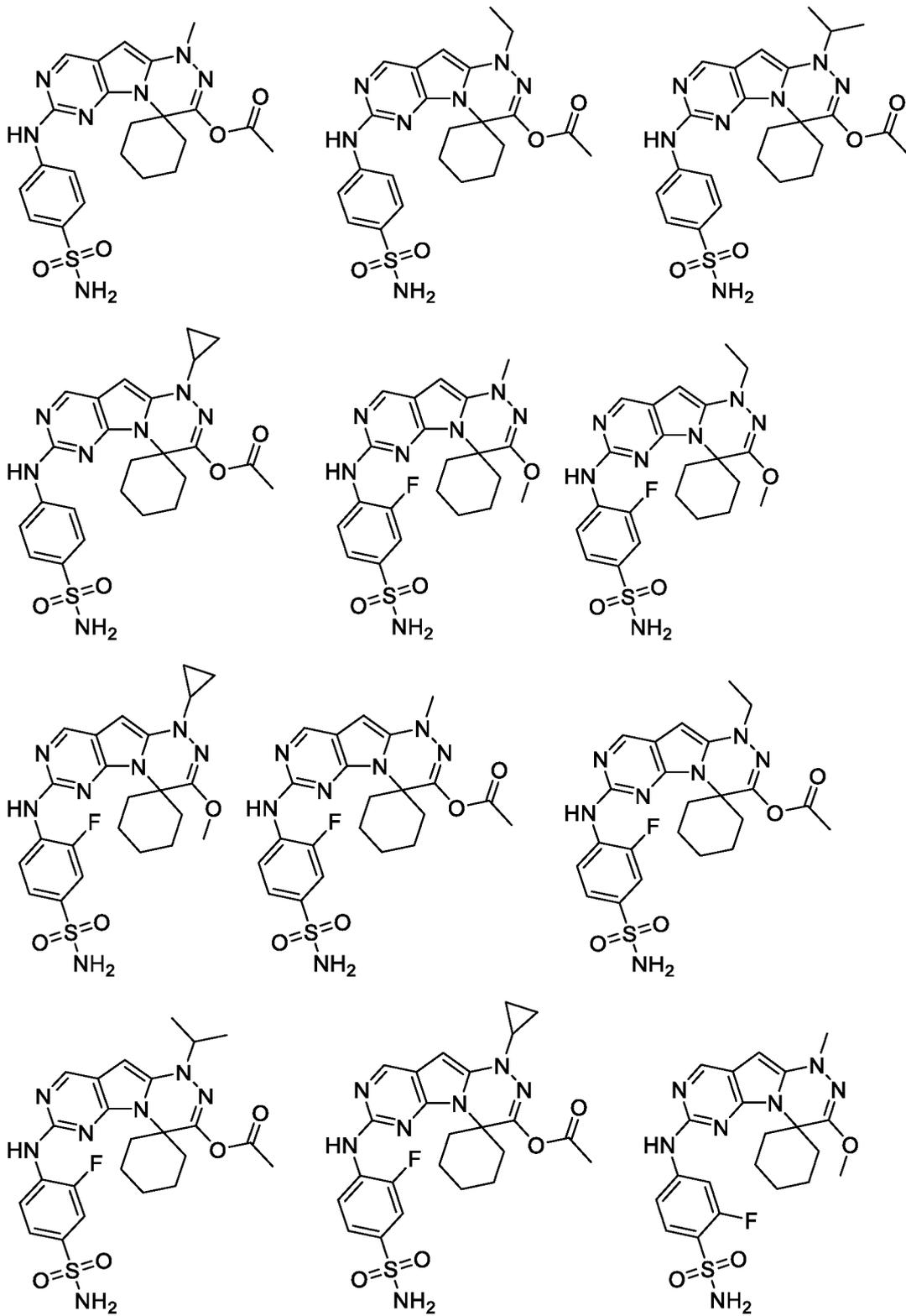


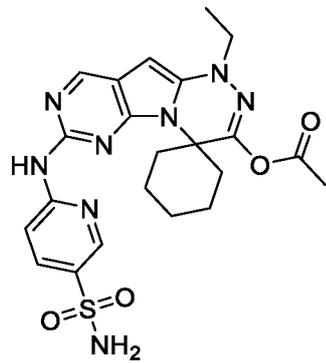
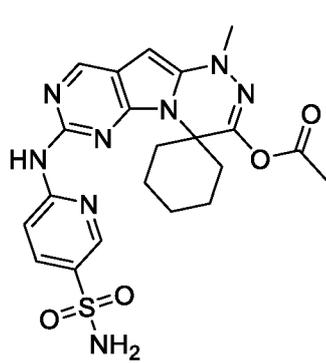
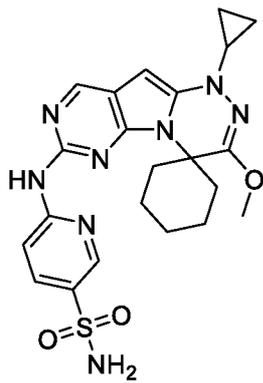
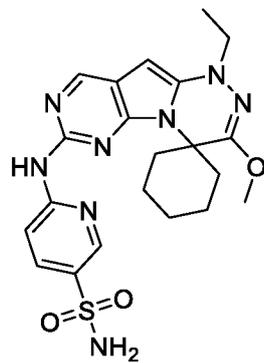
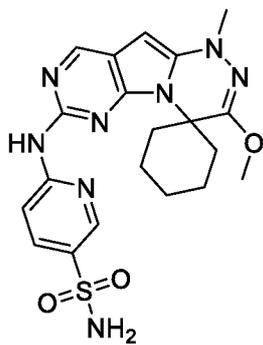
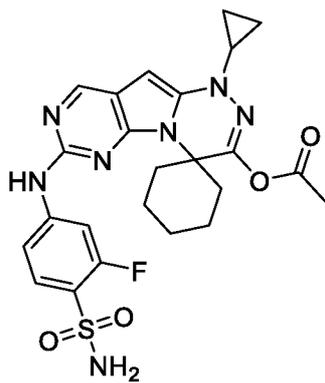
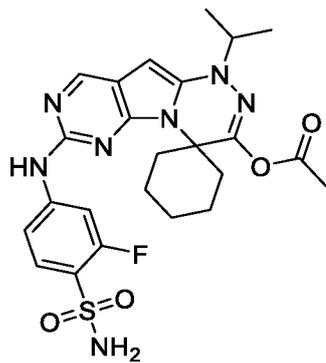
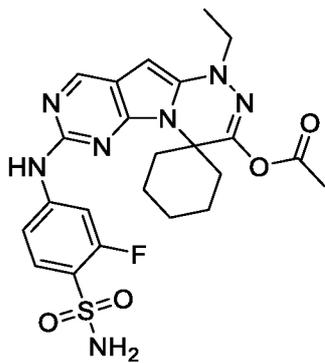
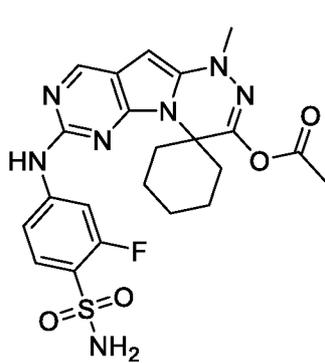
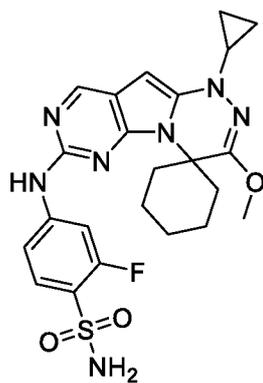
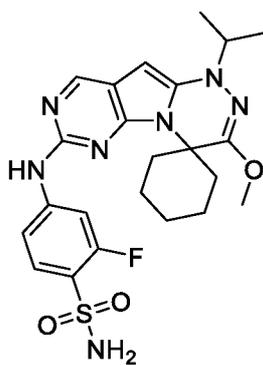
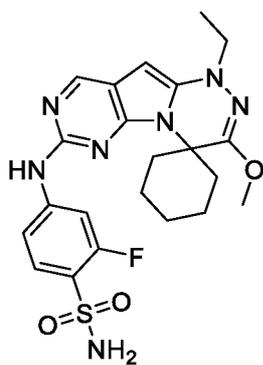


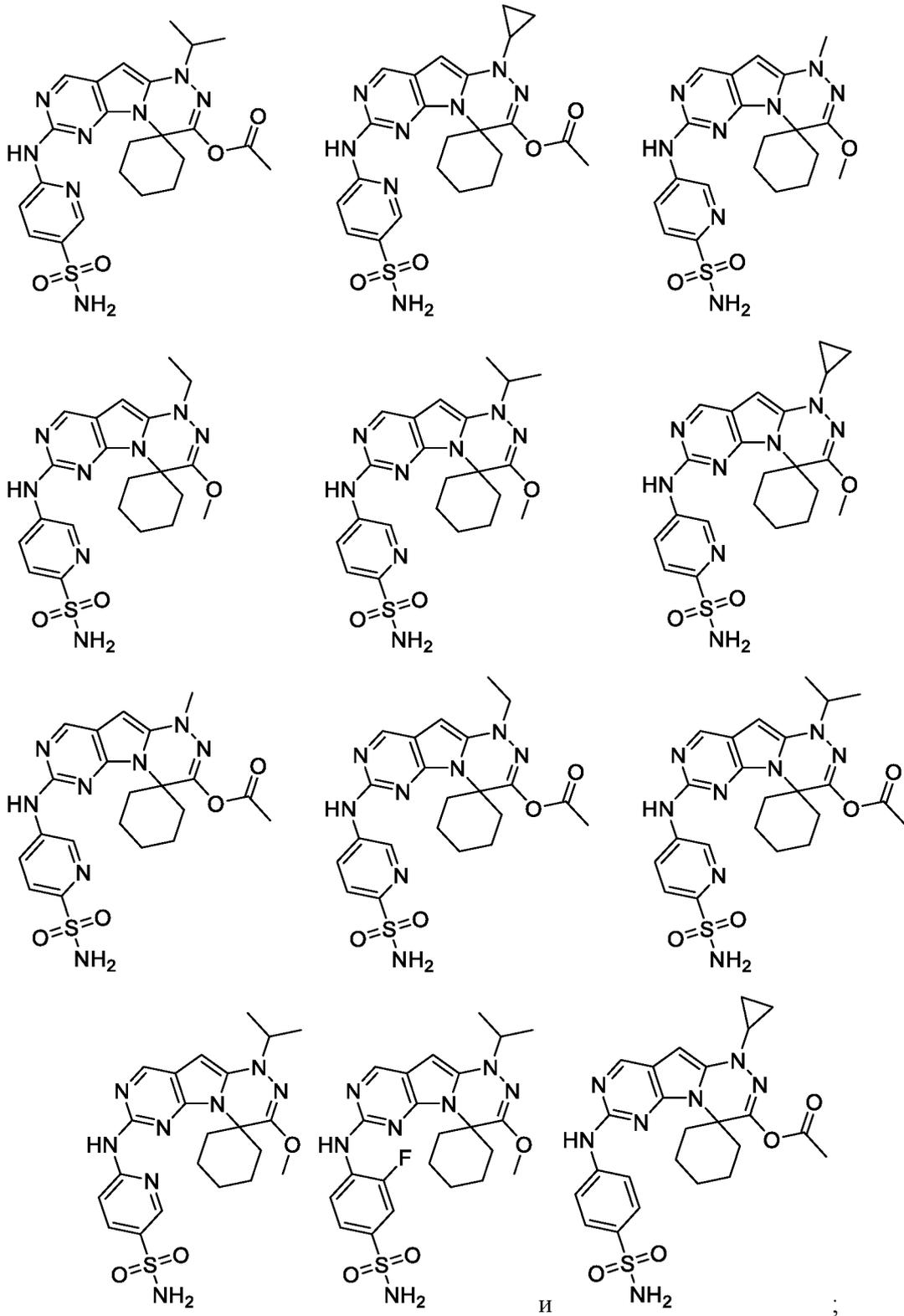
или его фармацевтически приемлемая соль.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения в качестве соединения могут быть выбраны:



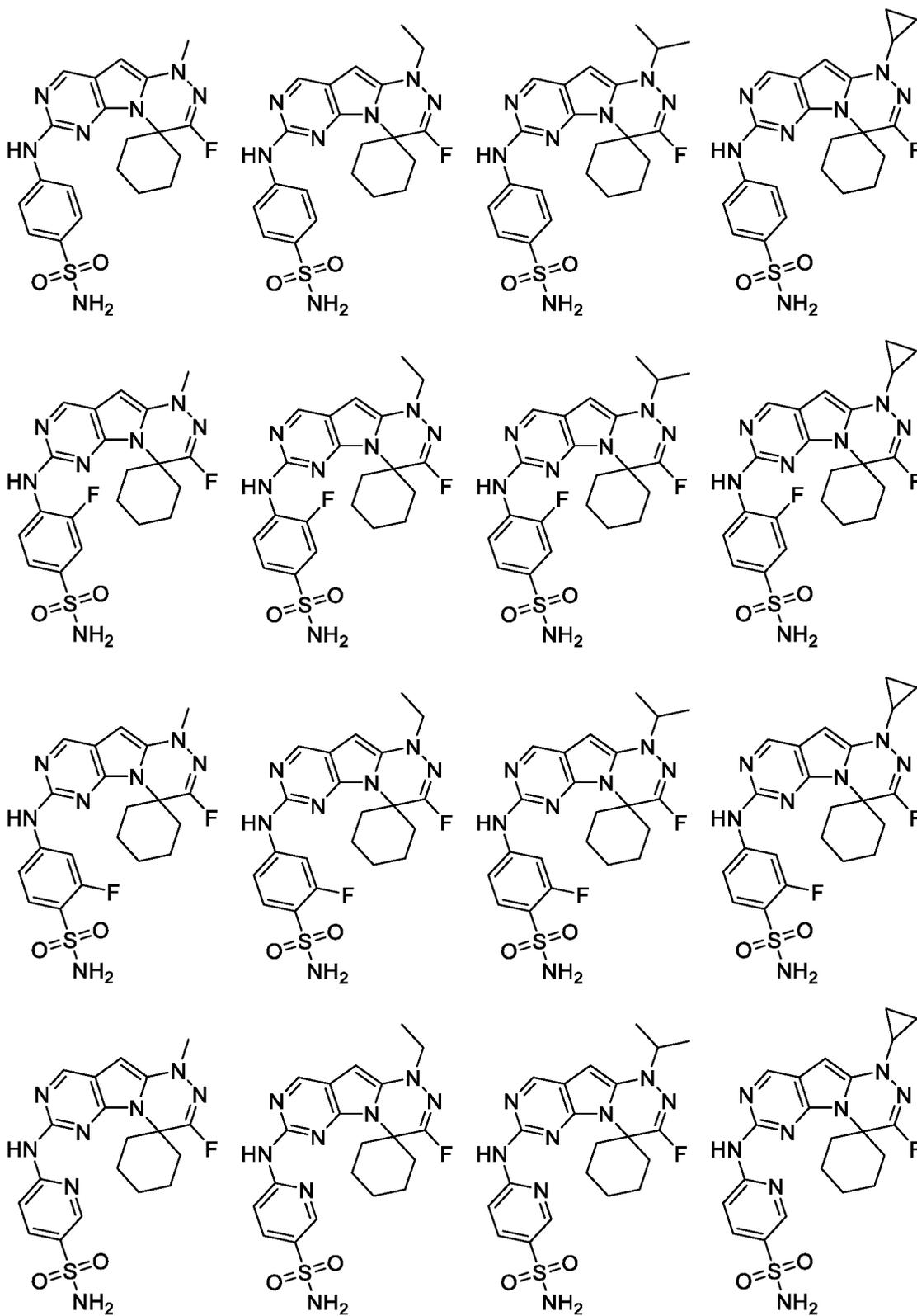


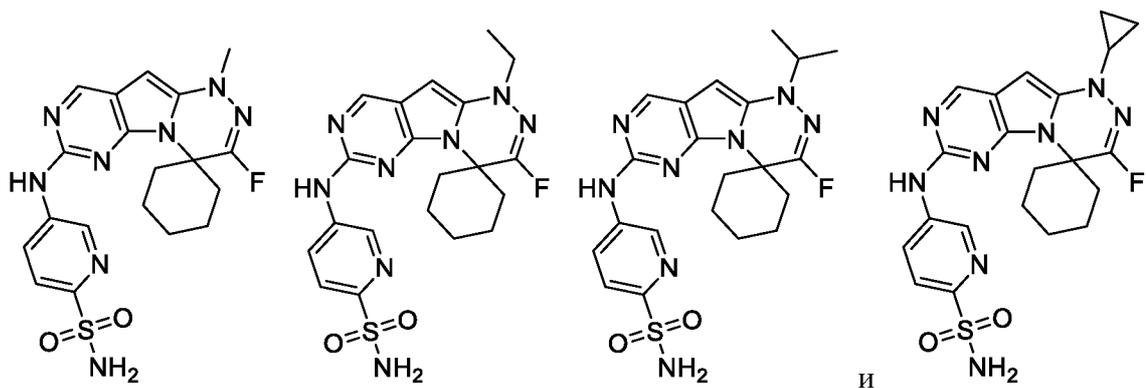




или его фармацевтически приемлемая соль.

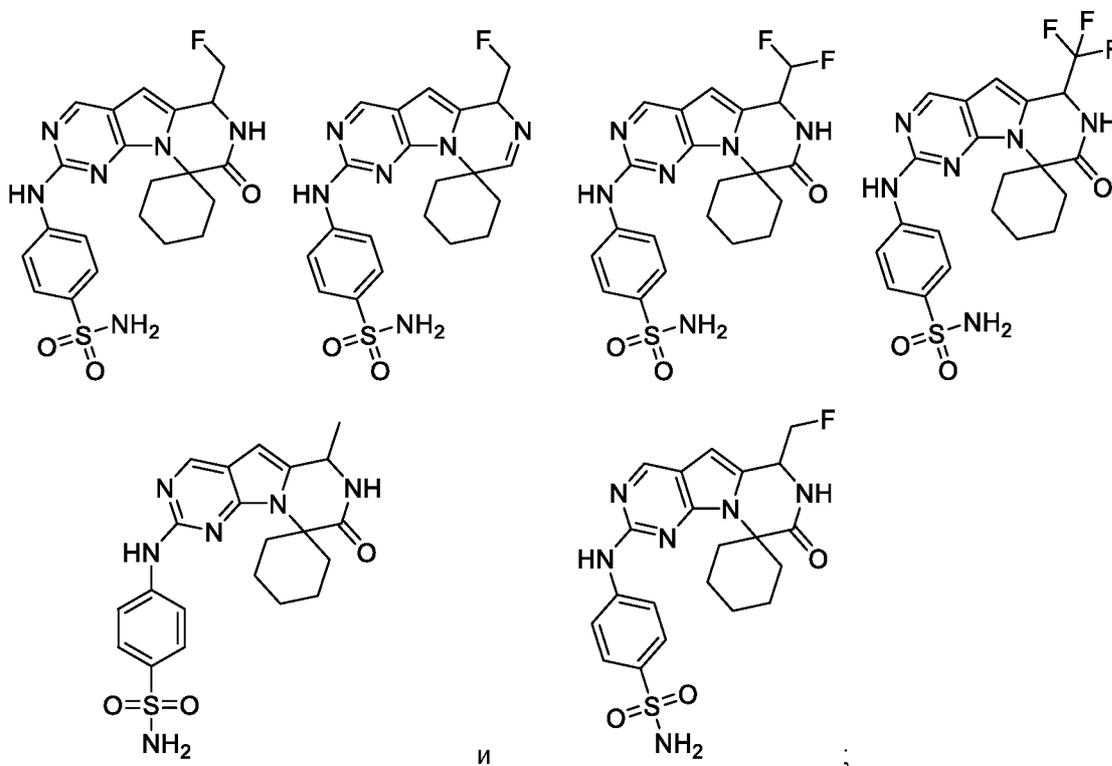
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения в качестве соединения могут быть выбраны:





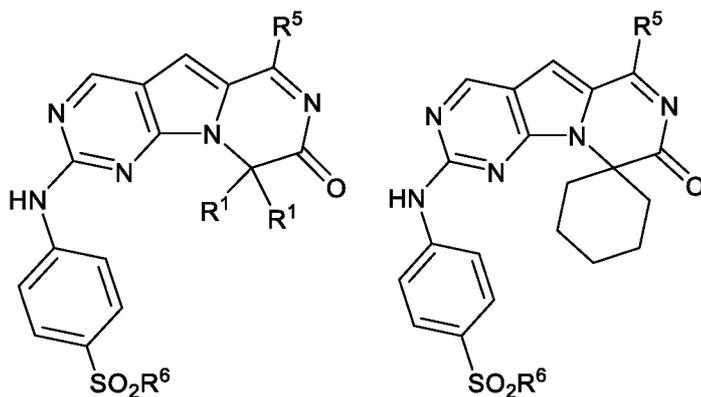
или его фармацевтически приемлемая соль.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения в качестве соединения могут быть выбраны:



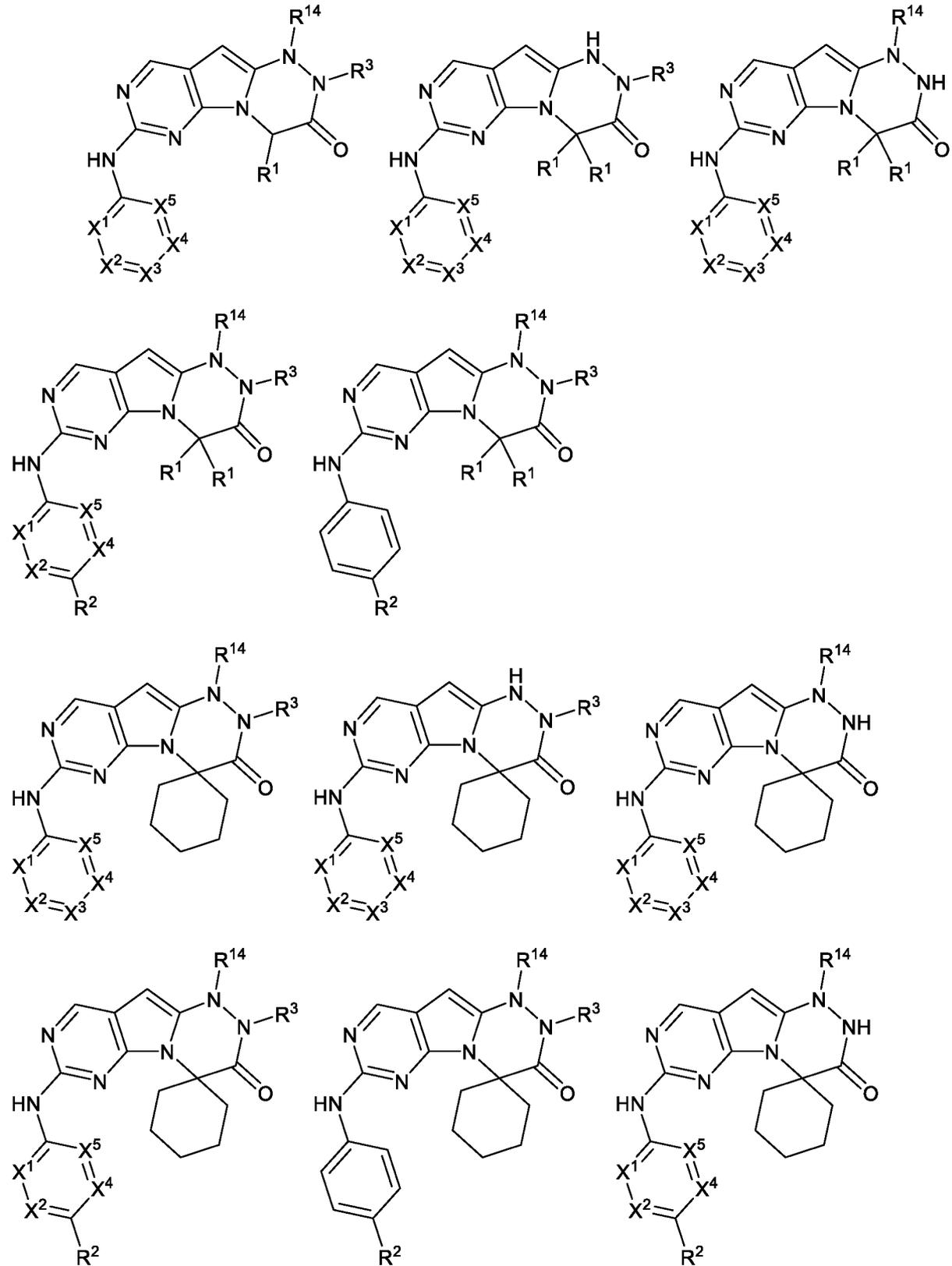
или его фармацевтически приемлемая соль.

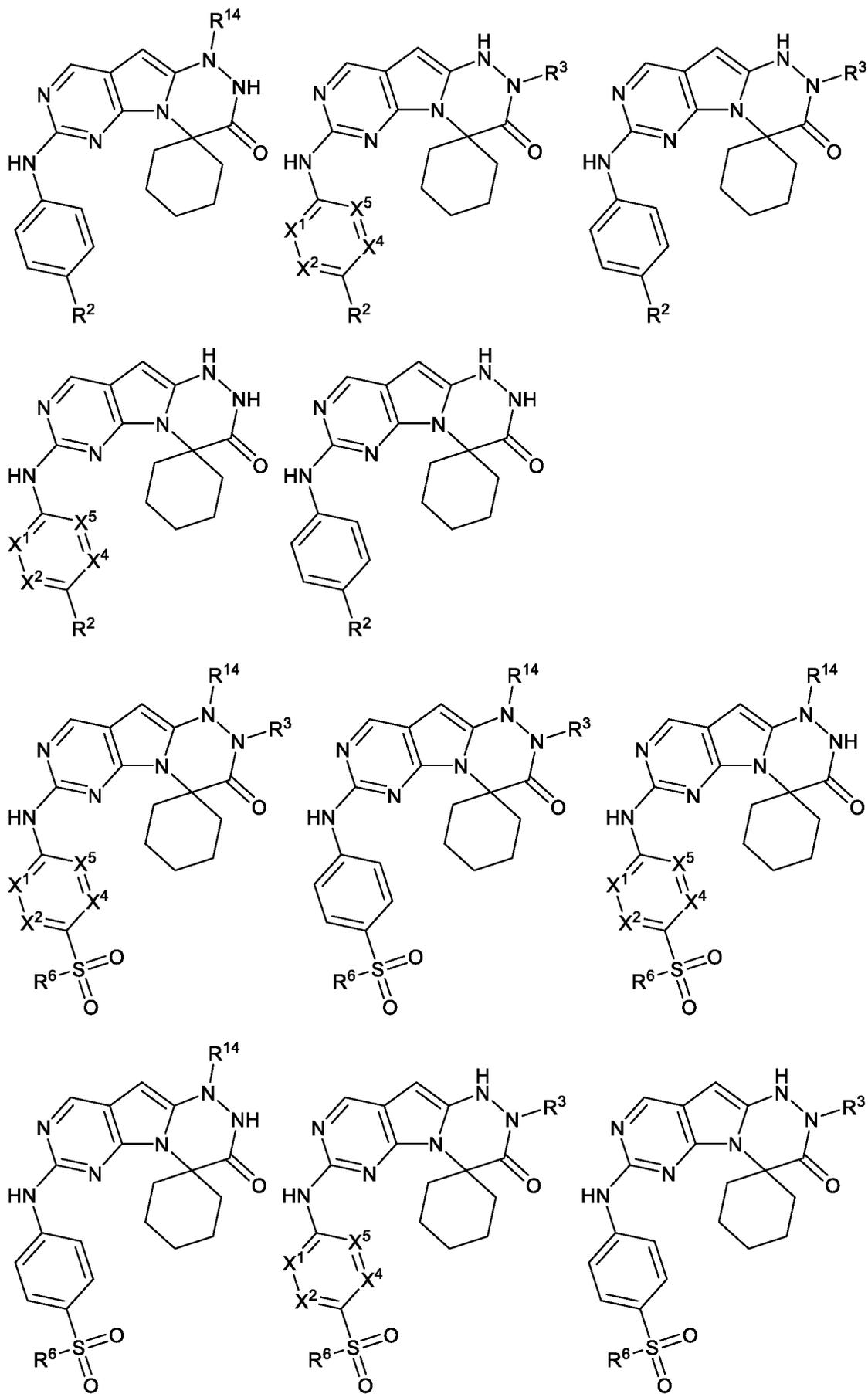
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения в качестве соединения могут быть выбраны:

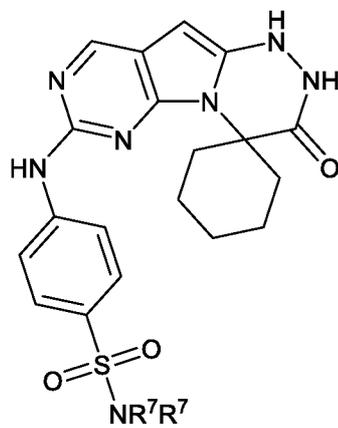
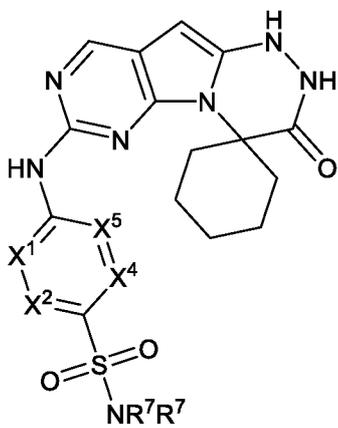
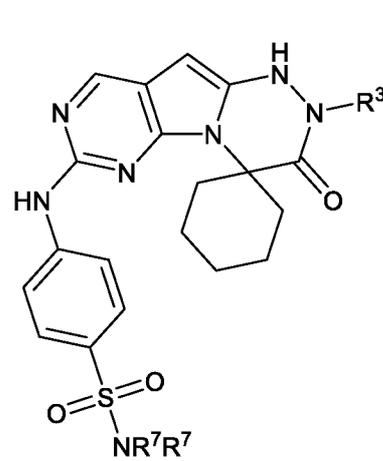
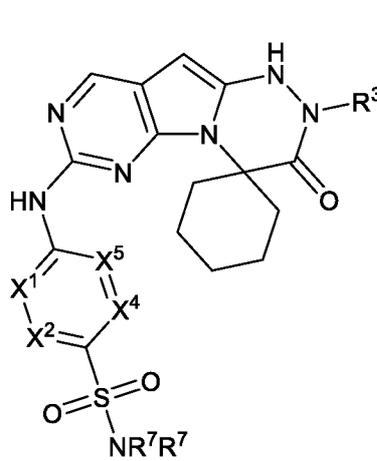
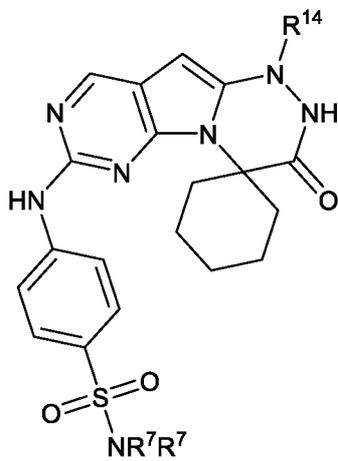
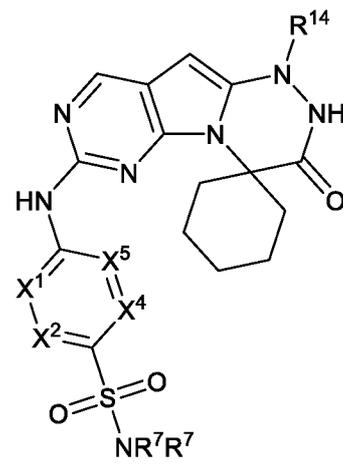
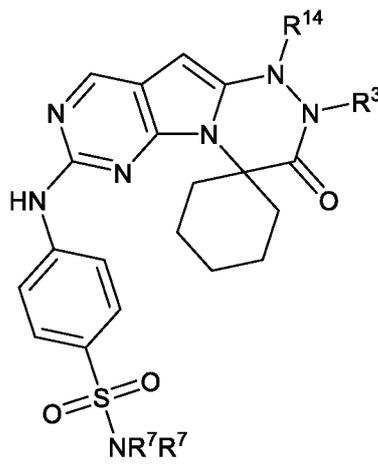
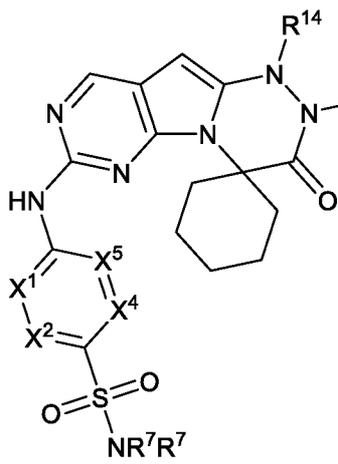
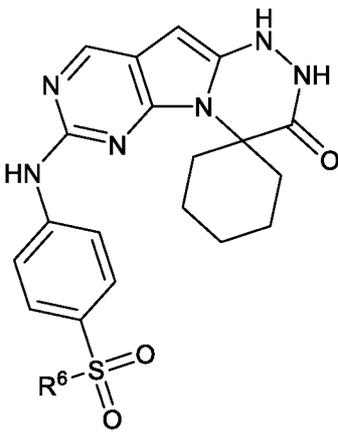
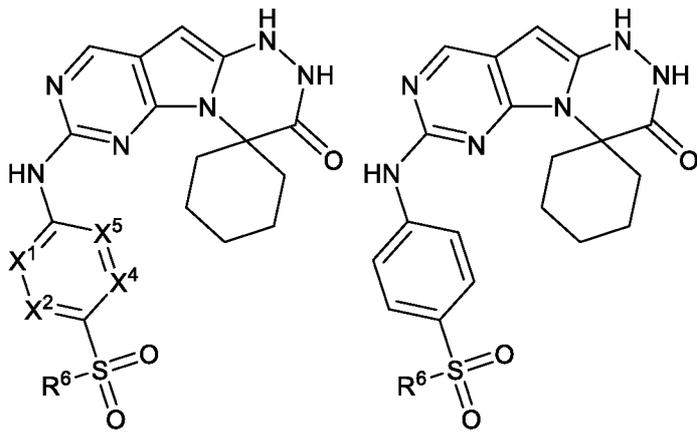


или его фармацевтически приемлемая соль.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения в качестве соединения могут быть выбраны:





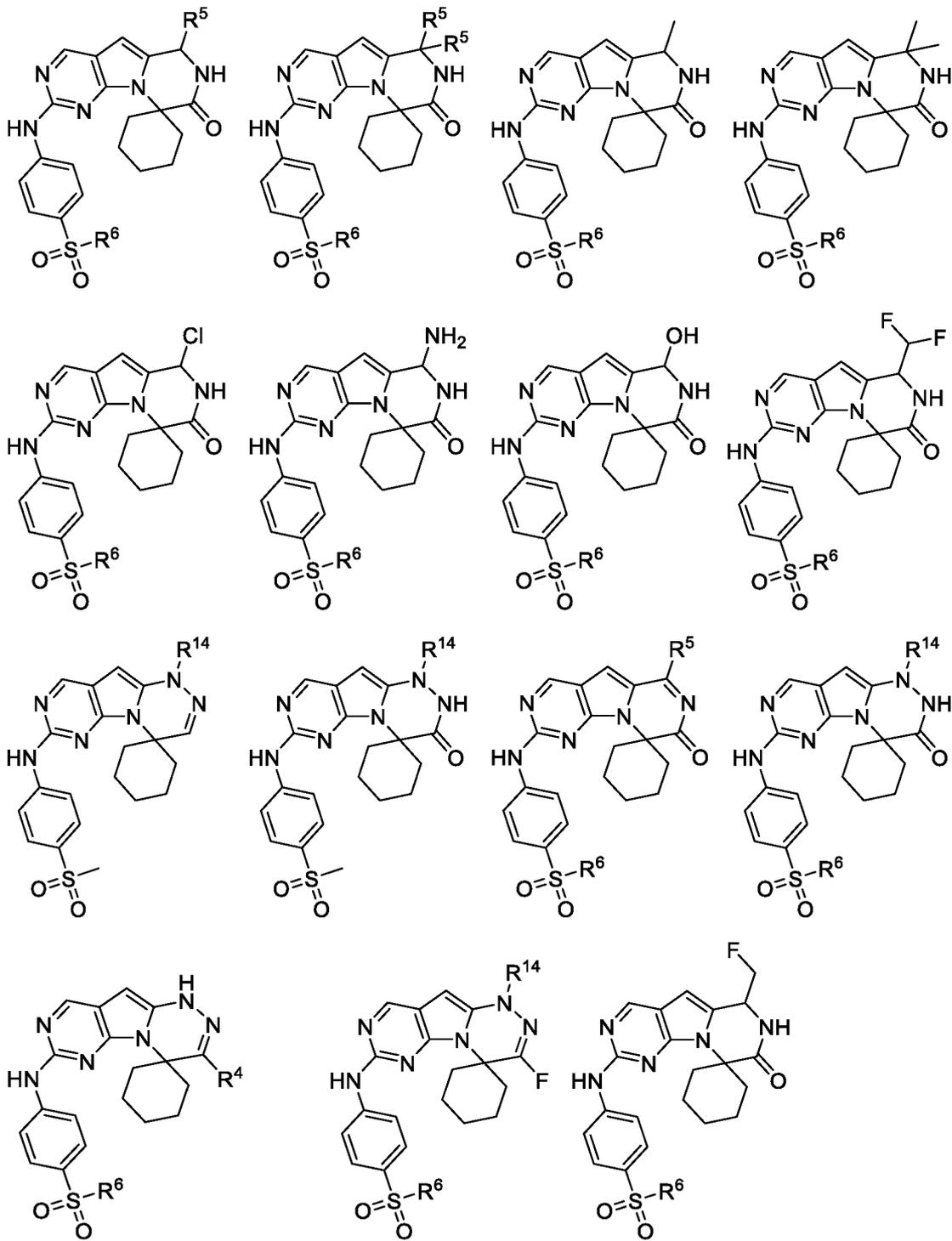


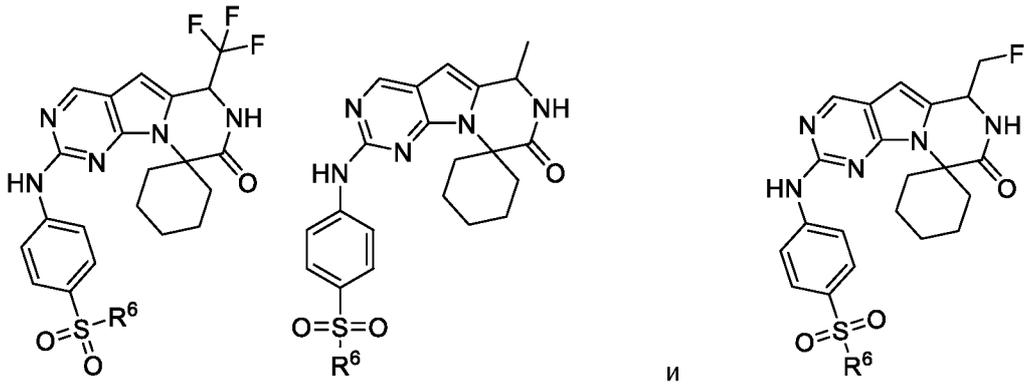
и

;

или его фармацевтически приемлемая соль.

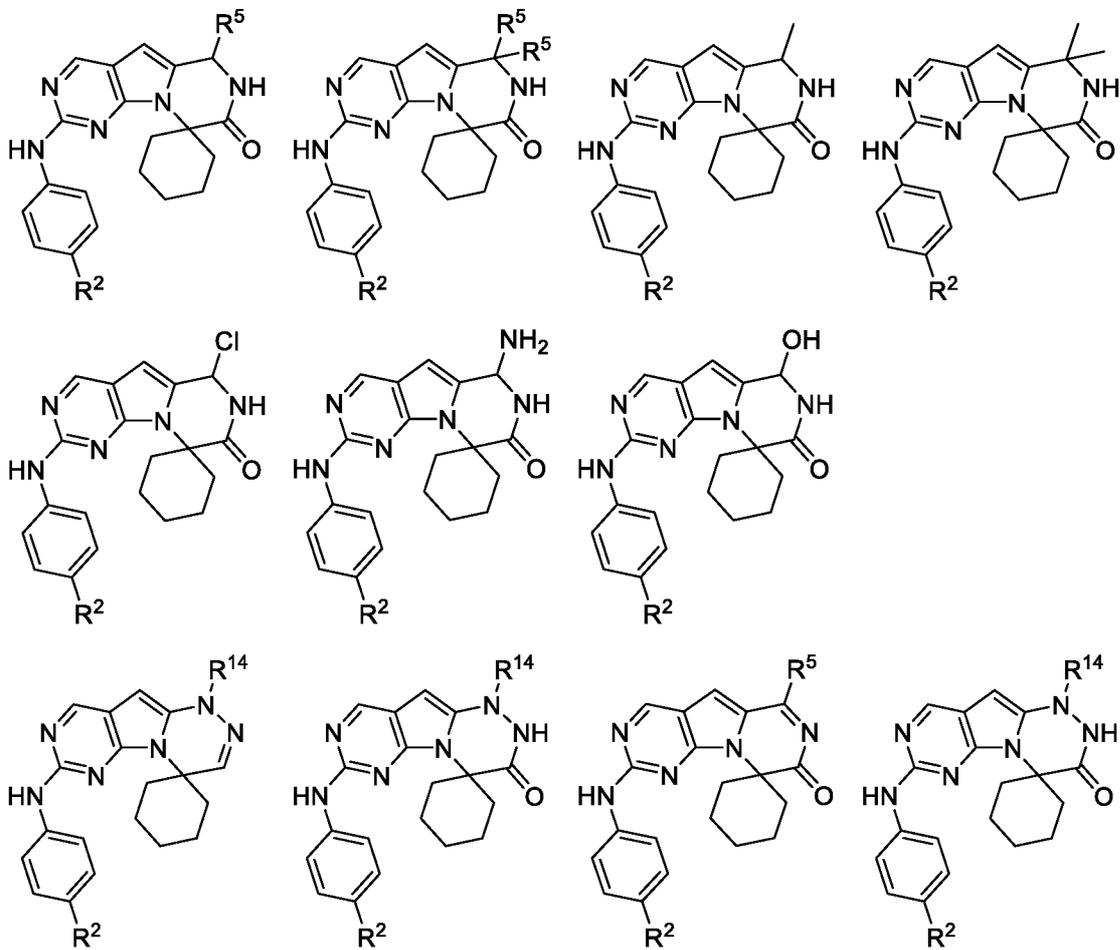
Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения в качестве соединения могут быть выбраны:

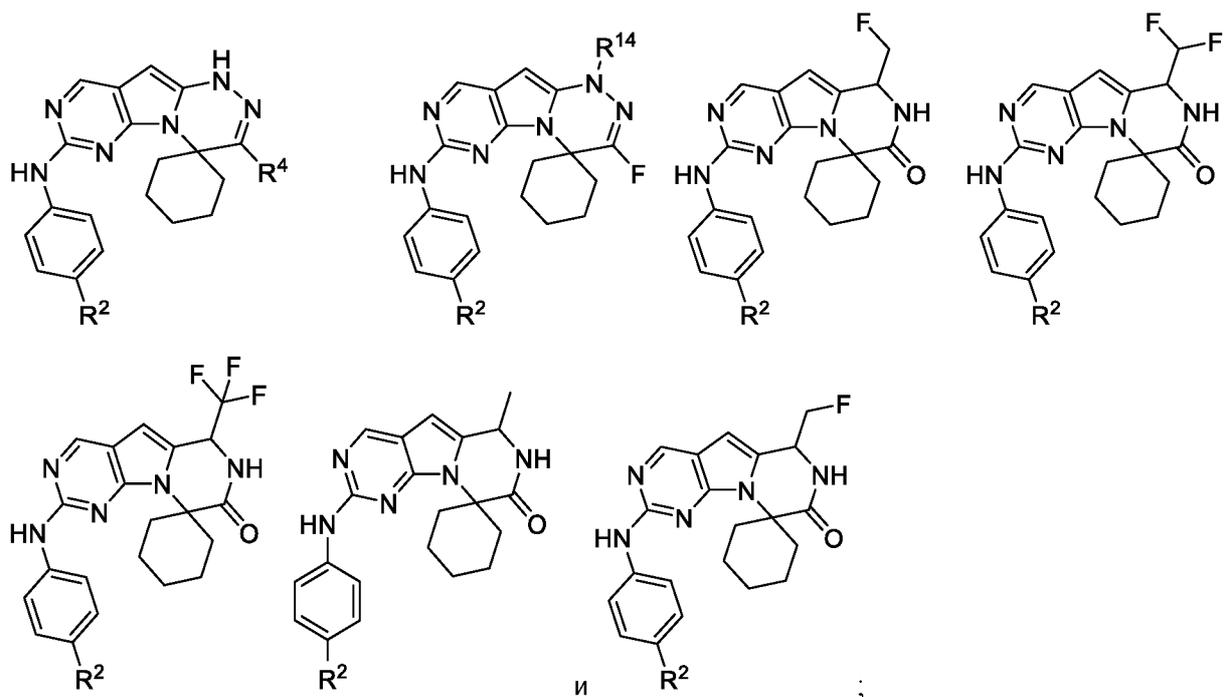




или его фармацевтически приемлемая соль.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения в качестве соединения могут быть выбраны:





или его фармацевтически приемлемая соль.

II. Терминология

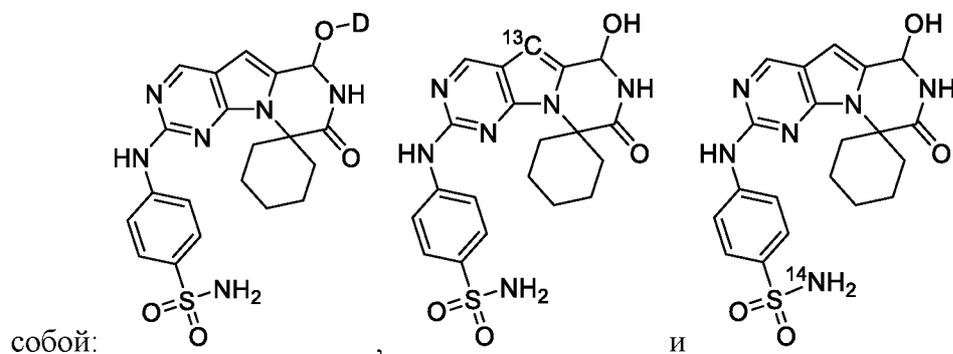
Соединения описаны с применением стандартной номенклатуры. Если не определено иное условие, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют такие значения, которые обычно понимает специалист в области техники, к которой принадлежит настоящее изобретение.

Соединения, имеющие любые формулы, которые описаны в настоящем документе, могут представлять собой рацематы, энантимеры, смеси энантимеров, диастереомеры, смеси диастереомеров, таутомеры, N-оксиды, изомеры, такие как ротамеры, как если бы каждое соединение было конкретно описано.

Термины, означающие грамматические формы единственного числа, не предусматривают ограничение количества, но означают присутствие по меньшей мере одного из определяемых объектов. Термин «или» означает «и/или». Представление диапазонов значений предназначено просто для того, чтобы служить в качестве способа краткого представления каждого отдельного значения, которое находится в пределах диапазона, если иное условие не указано в настоящем документе, и каждое отдельное значение включено в описание изобретения, как если бы оно было индивидуально представлено в настоящем документе. Конечные точки всех диапазонов включены в соответствующие диапазоны и могут быть скомбинированы независимым образом. Все способы, которые описаны в настоящем документе, могут быть осуществлены в подходящей последовательности, если иное условие не указано в настоящем документе, и

отсутствует четкое противоречие контексту. Использование примеров или означающих примеры выражений (например, «такой как») предназначается исключительно для того, чтобы лучше проиллюстрировать настоящее изобретение, и не устанавливает ограничения в отношении объема настоящего изобретения, если не заявлено иное условие. Если не определено иное условие, технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют такие значения, которые обычно понимает специалист в области техники, к которой принадлежит настоящее изобретение.

Термин «изотопный аналог» означает соединение, имеющее по меньшей мере одно изотопное замещение атома в количестве, превышающем природное содержание данного изотопа. Изотопы представляют собой атомы, имеющие одинаковый атомный номер, но различные массовые числа, т. е. одинаковое число протонов, но различные числа нейтронов. Неограничительные примеры изотопных аналогов соединения 1 представляют



Настоящее изобретение распространяется на соединения формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX или формулы X, которые имеют по меньшей мере одно желательное изотопное замещение атома в количестве, превышающем природное содержание изотопа, т. е. являются обогащенными. Согласно некоторым вариантам осуществления атом замещен соответствующим изотопом на уровне или в области метаболизма в условиях организма для создания альфа-, бета- или гамма-эффекта.

Примеры изотопов, которые могут быть введены в соединения согласно настоящему изобретению, представляют собой изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора, хлора и йода, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl и ^{125}I , соответственно. Согласно одному неограничительному варианту осуществления меченные изотопами соединения могут находить применение в исследованиях метаболизма (с применением ^{14}C), исследованиях кинетики реакций (с применением, например, ^2H или ^3H), технологиях обнаружения или визуализации, таких как позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) в исследованиях распределения лекарственного средства или носителя в тканях или в

лечении пациентов с применением радиоактивных изотопов. В частности, меченные изотопом ^{18}F соединения могут оказываться особенно желательными для исследования методами PET или SPECT. Меченные изотопами соединения согласно настоящему изобретению, как правило, могут быть получены в результате осуществления процедур, которые представлены на схемах или в примерах, а также в препаративных описаниях, которые приведены ниже, посредством замещения легкодоступным меченым изотопами реагентом не содержащего изотопные метки реагента.

В качестве общего примера и без ограничения, изотопы водорода, например, дейтерий (^2H) и тритий (^3H) могут находить применение в описанных структурах в любых положениях, которые обеспечивают достижение желательного результата. В качестве альтернативы или в качестве дополнения, могут находить применение изотопы углерода, например, ^{13}C и ^{14}C .

Изотопные замещения, например, замещения дейтерием, могут быть частичными или полными. Частичное замещение дейтерием означает, что по меньшей мере один атом водорода является замещенным атомом дейтерия. Согласно определенным вариантам осуществления изотоп представляет собой изотоп, обогащенный на 90, 95 или 99% или более в любом положении, представляющем интерес. Согласно одному неограничительному варианту осуществления обогащение дейтерием в желательном положении составляет 90, 95 или 99%.

Согласно одному неограничительному варианту осуществления замещение одного или нескольких атомов водорода атомами дейтерия может быть осуществлено для любого соединения формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX или формулы X. Согласно одному неограничительному варианту осуществления замещение атома водорода атомом дейтерия происходит в составе любой группы, выбранной из R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{17} , R^{18} и R^{19} . Например, когда какие-либо из групп представляют собой или содержат, например, в результате замещения, метил, этил или метокси, то алкильный остаток может быть дейтерированным (согласно неограничительным вариантам осуществления CDH_2 , CD_2H , CD_3 , CH_2CD_3 , CD_2CD_3 , CHDC_2H_2 , CH_2CD_3 , CHDC_2H_2 , OCDH_2 , OCD_2H или OCD_3 и т. д.). Согласно другим определенным вариантам осуществления, когда два заместителя объединяются с образованием цикла, при этом незамещенные атомы углерода могут быть дейтерированными.

Соединение согласно настоящему изобретению может образовывать сольват с растворителями (в том числе с водой). Таким образом, согласно одному неограничительному варианту осуществления настоящего изобретения предложена

сольватированная форма соединения. Термин «сольват» означает молекулярный комплекс соединения согласно настоящему изобретению (в том числе его соль), содержащий одну или несколько молекул растворителя. Неограничительные примеры растворителей представляют собой вода, этанол, диметилсульфоксид, ацетон и другие распространенные органические растворители. Термин «гидрат» означает молекулярный комплекс, содержащий соединение согласно настоящему изобретению и воду. Фармацевтически приемлемые сольваты в соответствии с настоящим изобретением представляют собой такие сольваты, в которых растворитель может содержать изотопное замещение, представляя собой, например, D₂O, d₆-ацетон, d₆-DMSO. Сольват может присутствовать в жидкой или твердой форме.

Черта («-»), которая присутствует не между двумя буквами или символами, используется для обозначения точки присоединения для заместителя. Например, - (C=O)NH₂ представляет собой присоединенную через атом углерода кетонную группу (C=O).

Термином «алкил» обозначена имеющая разветвленную или неразветвленную цепь насыщенная алифатический углеводородная группа. Согласно одному неограничительному варианту осуществления алкильная группа содержит от 1 до приблизительно 12 атомов углерода, более конкретно от 1 до приблизительно 6 атомов углерода или от 1 до приблизительно 4 атомов углерода. Согласно одному неограничительному варианту осуществления алкил содержит от 1 до приблизительно 8 атомов углерода. Согласно определенным вариантам осуществления алкил представляет собой C₁-C₂, C₁-C₃, C₁-C₄, C₁-C₅ или C₁-C₆. Указанными диапазонами при использовании в настоящем документе обозначены алкильные группы, причем каждая группа в диапазоне описана как независимая группа. Например, термином «C₁-C₆ алкил» при использовании в настоящем документе обозначена неразветвленная или разветвленная алкильная группа, содержащая от 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, и предусмотрено обозначение того, что каждая из указанных групп описана как независимая группа. Например, термином «C₁-C₄ алкил» при использовании в настоящем документе обозначена неразветвленная или разветвленная алкильная группа, содержащая от 1, 2, 3 или 4 атомов углерода и предусмотрено обозначение того, что каждая из указанных групп описана как независимая группа. Примерные алкилы представляют собой, но без ограничения, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, трет-пентил, неопентил, н-гексил, 2-метилпентан, 3-метилпентан, 2,2-диметилбутан и 2,3-диметилбутан. Согласно альтернативному варианту осуществления, алкильная группа необязательно является замещенным. Термин «алкил» также распространяется на циклоалкильные или

карбоциклические группы. Например, когда используется термин, который содержит фрагмент «алк», то «циклоалкил» или «карбоциклический» может рассматриваться в качестве части определения, если это не исключено однозначно контекстом. Например, и без ограничения, все термины «алкил», «-О-алкил», «галогеналкил» и т. д. могут рассматриваться как распространяющиеся на алкилы в циклических формах, если это не исключено однозначно контекстом.

При использовании в настоящем документе термином «замещенный алкил» обозначена алкильная группа, которая является замещенным с описанными заместителями. Если никакие заместители не описаны определенным образом, термином «замещенный алкил» обозначена алкильная группа, которая является замещенным с 1, 2, 3 или 4 заместителями, в качестве которых могут быть независимо выбраны F, Cl, Br, I, циано, гидроксид, -О-алкил, -SH, -Салкил, -COOH, -COOалкил, -COалкил, -COH, -CONH₂, -CONалкил, -CON(алкил)₂, -OC(O)алкил, -NHC(O)алкил, -НалкилC(O)алкил, нитро, амина, -Налкил, N(алкил)₂, циано, галогеналкил, арил, гетероарил, алкенил, алкинил, галогеналкил, циклоалкил, алкил-арил, алкил-гетероарил, алкил-циклоалкил, алкил-гетероцикл, гетероцикл, -COOарил, -COарил, -CONарил, -CON(алкил)(арил), -OC(O)арил, -NHC(O)арил, -НалкилC(O)арил, -COOгетероарил, -COгетероарил, -CONHгетероарил, -CON(алкил)(гетероарил), -OC(O)гетероарил, -NHC(O)гетероарил, -НалкилC(O)гетероарил, -COOгетероцикл, -COгетероцикл, -CONHгетероцикл, -CON(алкил)(гетероцикл), -OC(O)гетероцикл, -NHC(O)гетероцикл и -НалкилC(O)гетероцикл.

Термином «алкенил» обозначены линейные или разветвленные алифатические углеводородные группы, содержащие одну или несколько двойных связей между атомами углерода, которые могут занимать устойчивое положение вдоль цепи. Указанными диапазонами при использовании в настоящем документе обозначены алкенильные группы, все из которых в диапазоне представлены как независимые группы, как описано выше для алкильного фрагмента. Примерные алкенильные радикалы представляют собой, но без ограничения, этенил, пропенил, аллил, бутенил и 4-метилбутенил. Термин «алкенил» также охватывает алкенилы, имеющие геометрию «цис» и «транс» или, в качестве альтернативы, алкенилы, имеющие геометрию «Е» и «Z». Согласно альтернативному варианту осуществления алкенильная группа необязательно является замещенной. Термин «алкенил» также распространяется на циклоалкильные или карбоциклические группы, содержащие по меньшей мере ненасыщенный фрагмент. При использовании в настоящем документе термин «замещенный алкенил» распространяется на замещение с группами, как описано выше для алкила.

Термином «алкинил» обозначены линейные или разветвленные алифатические углеводородные группы, содержащие одну или несколько тройных связей между атомами углерода, которые могут занимать устойчивое положение вдоль цепи. Указанными диапазонами при использовании в настоящем документе обозначены алкинильные группы, все из которых в диапазоне представлены как независимые группы, как описано выше для алкильного фрагмента. Примерные алкинильные радикалы представляют собой, но без ограничения, этинил, пропирил, 1-бутирил, 2-бутирил, 3-бутирил, 1-пентирил, 2-пентирил, 3-пентирил, 4-пентирил, 1-гексил, 2-гексил, 3-гексил, 4-гексил и 5-гексил. Согласно альтернативному варианту осуществления алкинильная группа необязательно является замещенной. Термин «алкинил» также распространяется на циклоалкильные или карбоциклические группы, содержащие по меньшей мере ненасыщенный фрагмент. При использовании в настоящем документе термин «замещенный алкинил» распространяется на замещение с группами, как описано выше для алкила.

Терминами «галоген» и «галоген» обозначены фтор, хлор, бром и йод.

Термином «галогеналкил» обозначены имеющие разветвленную или неразветвленную цепь алкильные группы, замещенные с одним или несколькими атомами галогенов, которые описаны выше, вплоть до максимального допустимого числа атомов галогенов. Примерные галогеналкильные группы представляют собой, но без ограничения, фторметил, дифторметил, трифторметил, хлорметил, дихлорметил, трихлорметил, пentaфторэтил, гептафторпропил, дифторхлорметил, дихлорфторметил, дифторэтил, дифторпропил, дихлорэтил и дихлорпропил. Термином «пергалогеналкил» обозначены алкильные группы, в которых все атомы водорода замещены атомами галогенов. Примеры представляют собой, но без ограничения, трифторметил и пentaфторэтил.

При использовании в настоящем документе термином «арил» обозначен радикал, который образует моноциклическая или полициклическая (например, бициклическая или трициклическая) $4n+2$ ароматическая кольцевая система (например, содержащая 6, 10 или 14 π -электронов, обобществленных в циклической конфигурации), содержащая 6-14 кольцевых атомов углерода при отсутствии гетероатомов, находящихся в ароматической кольцевой системе («C₆₋₁₄ арил»). Согласно некоторым вариантам осуществления арильная группа содержит 6 кольцевых атомов углерода («C₆ арил»; например, фенил). Согласно некоторым вариантам осуществления арильная группа содержит 10 кольцевых атомов углерода («C₁₀ арил»; например, нафтил, такой как 1-нафтил и 2-нафтил). Согласно некоторым вариантам осуществления арильная группа содержит 14 кольцевых атомов углерода («C₁₄ арил»; например, антрацил). Термин «арил» также распространяется на кольцевые системы, в которых арильное кольцо, которое определено выше, является

конденсированным с одной или несколькими циклоалкильными или гетероциклическими группами, причем радикал или точка присоединения находится на арильном кольце, и в таких случаях число атомов углерода по-прежнему означает число атомов углерода в арильной кольцевой системе. Одна или несколько конденсированных циклоалкильных или гетероциклических групп могут представлять собой 4-7-членные насыщенные или частично ненасыщенные циклоалкильные или гетероциклические группы. При использовании в настоящем документе термином «замещенный арил» обозначена арильная группа, которая является замещенной с описанными заместителями. Если никакие конкретные заместители не описаны, термином «замещенный арил» обозначена арильная группа, которая является замещенной с 1, 2, 3 или 4 заместителями, в качестве которых могут быть независимо выбраны F, Cl, Br, I, циано, гидроксильная, -O-алкил, -SH, -Sалкил, -COOH, -COOалкил, -COалкил, -CONH₂, -CONалкил, -CON(алкил)₂, -OC(O)алкил, -NHC(O)алкил, -NалкилC(O)алкил, нитро, амина, -Nалкил, N(алкил)₂, циано, галогеналкил, арил, гетероарил, алкил, алкенил, алкинил, галогеналкил, циклоалкил, алкиларил, алкил-гетероарил, алкил-циклоалкил, алкил-гетероцикл, гетероцикл, -COOарил, -COарил, -CONарил, -CON(алкил)(арил), -OC(O)арил, -NHC(O)арил, -NалкилC(O)арил, -COOгетероарил, -COгетероарил, -CONHгетероарил, -CON(алкил)(гетероарил), -OC(O)гетероарил, -NHC(O)гетероарил, -NалкилC(O)гетероарил, -COOгетероцикл, -COгетероцикл, -CONHгетероцикл, -CON(алкил)(гетероцикл), -OC(O)гетероцикл, -NHC(O)гетероцикл и -NалкилC(O)гетероцикл.

Терминами «гетероциклил» и «гетероцикл» обозначены насыщенные и частично насыщенные содержащие гетероатомы кольцевые радикалы, где в качестве гетероатомов могут быть выбраны азот, сера, бор, кремний и кислород. Гетероциклические кольца могут представлять собой моноциклические 3-10-членные кольца, а также 5-16-членные бициклические кольцевые системы (которые могут представлять собой мостиковые конденсированные и спироконденсированные бициклические кольцевые системы). Этот термин не распространяется на кольца, содержащие фрагменты -O-O-, -O-S- или -S-S-. Примерные насыщенные гетероциклические группы представляют собой насыщенные 3-6-членные гетеромоноциклические группы, содержащие от 1 до 4 атомов азота [например, пирролидинил, имидазолидинил, пиперидинил, пирролинил, пиперазинил]; насыщенные 3-6-членные гетеромоноциклические группы, содержащие 1 или 2 атома кислорода и от 1 до 3 атомов азота [например, морфолинил]; насыщенные 3-6-членные гетеромоноциклические группы, содержащие 1 или 2 атома серы и от 1 до 3 атомов азота [например, тиазолидинил]. Примерные частично насыщенные гетероциклические радикалы представляют собой, но без ограничения, дигидротиенил, дигидропиранил, дигидрофурил и дигидротиазолил.

Примерные частично насыщенные и насыщенные гетероциклические группы представляют собой, но без ограничения, пирролидинил, имидазолидинил, пиперидинил, пирролинил, пиразолидинил, пиперазинил, морфолинил, тетрагидропиранил, тиазолидинил, дигидроотиенил, 2,3-дигидробензо[1,4]диоксанил, индолинил, изоиндолинил, дигидробензотиенил, дигидробензофурил, изохроманил, хроманил, 1,2-дигидрохинолил, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолил, 2,3,4,4а,9,9а-гексагидро-1Н-3-аза-флуоренил, 5,6,7-тригидро-1,2,4-триазоло[3,4-а]изохинолил, 3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазинил, бензо[1,4]диоксанил, 2,3-дигидро-1Н-1λ'-бензо[*d*]изотиазол-6-ил, дигидропиранил, дигидрофурил и дигидротиазолил. При использовании в настоящем документе термином «замещенный гетероцикл» обозначена гетероциклическая группа, которая является замещенной с описанными заместителями. Если никакие конкретные заместители не описаны, то термином «замещенный гетероцикл» обозначена гетероциклическая группа, которая является замещенной с 1, 2, 3 или 4 заместителями, в качестве которых могут быть независимо выбраны оксо, F, Cl, Br, I, циано, гидроксильная, -О-алкил, -SH, -Салкил, -COOH, -COOалкил, -COалкил, -CONH₂, -CONалкил, -CON(алкил)₂, -OC(O)алкил, -NHC(O)алкил, -НалкилC(O)алкил, нитро, амино, -Nалкил, N(алкил)₂, циано, галогеналкил, арил, гетероарил, алкил, алкенил, алкинил, галогеналкил, циклоалкил, алкил-арил, алкил-гетероарил, алкил-циклоалкил, алкил-гетероцикл, гетероцикл, -COOарил, -COарил, -CONарил, -CON(алкил)(арил), -OC(O)арил, -NHC(O)арил, -НалкилC(O)арил, -COOгетероарил, -COгетероарил, -CONHгетероарил, -CON(алкил)(гетероарил), -OC(O)гетероарил, -NHC(O)гетероарил, -НалкилC(O)гетероарил, -COOгетероцикл, -COгетероцикл, -CONHгетероцикл, -CON(алкил)(гетероцикл), -OC(O)гетероцикл, -NHC(O)гетероцикл и -НалкилC(O)гетероцикл.

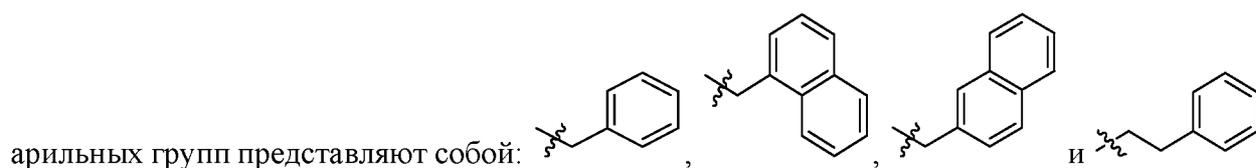
Термин «гетероцикл» также распространяется на группы, в которых гетероциклический радикал является конденсированным/слитым с арильным или карбоциклическим радикалом, в котором точка присоединения находится на гетероциклическом кольце. Например, частично ненасыщенная конденсированная гетероциклическая группа, содержащий 1 до 5 атомов азота, например, индолин, изоиндолин, частично ненасыщенная конденсированная гетероциклический группа, содержащая 1 или 2 атома кислорода и от 1 до 3 атомов азота, частично ненасыщенная конденсированная гетероциклический группа, содержащая 1 или 2 атома серы и 1 до 3 атомов азота, и насыщенная конденсированная гетероциклическая группа, содержащая 1 или 2 атома кислорода или серы.

Термином «гетероарил» обозначены устойчивые ароматические кольцевые системы, которые содержат один или несколько гетероатомов, выбранных из O, N и S, причем один или несколько кольцевых атомов азота и серы необязательно являются окисленными, и один или несколько атомов азота необязательно являются кватернизованными. Примеры представляют собой, но без ограничения, ненасыщенные 5- или 6-членные гетеромоноциклические группы, содержащие от 1 до 4 атомов азота, такие как пирролил, имидазолил, пиразолил, 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, пиримидил, пиразинил, пиридазинил, триазолил [например, 4Н-1,2,4-триазолил, 1Н-1,2,3-триазолил, 2Н-1,2,3-триазолил]; ненасыщенные 5- или 6-членные гетеромоноциклические группы, содержащие атом кислорода, например, пиранил, 2-фурил, 3-фурил и т. д.; ненасыщенные 5- или 6-членные гетеромоноциклические группы, содержащие атом серы, например, 2-тиенил, 3-тиенил и т. д.; ненасыщенные 5- или 6-членные гетеромоноциклические группы, содержащие 1 или 2 атома кислорода и от 1 до 3 атомов азота, например, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил [например, 1,2,4-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил]; ненасыщенные 5- или 6-членные гетеромоноциклические группы, содержащие 1 или 2 атома серы и от 1 до 3 атомов азота, например, тиазолил, тиадиазолил [например, 1,2,4-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил]. Согласно определенным вариантам осуществления «гетероарильная» группа представляет собой 8-, 9- или 10-членную бициклическую кольцевую систему. Примерные 8-, 9- или 10-членные бициклические гетероарильные группы представляют собой бензофуразанил, бензотиофенил, бензотиазолил, бензоксазолил, хиназолинил, хиноксалинил, нафтиридилил, хинолинил, изохинолинил, бензофуранил, индолил, индазолил и бензотриазолил. При использовании в настоящем документе термином «замещенный гетероарил» обозначена гетероарильная группа, которая является замещенной с описанными заместителями. Если никакие конкретные заместители не описаны, термином «замещенный гетероарил» обозначена гетероарильная группа, которая является замещенной с 1, 2, 3 или 4 заместителями, в качестве которых могут быть независимо выбраны F, Cl, Br, I, циано, гидроксильный, -О-алкил, -SH, -Sалкил, -COOH, -COOалкил, -COалкил, -CONH, -CONH₂, -CONHалкил, -CON(алкил)₂, -OC(O)алкил, -NHC(O)алкил, -NалкилC(O)алкил, нитро, амина, -Nалкил, N(алкил)₂, циано, галогеналкил, арил, гетероарил, алкил, алкенил, алкинил, галогеналкил, циклоалкил, алкил-арил, алкил-гетероарил, алкил-циклоалкил, алкил-гетероцикл, гетероцикл, -COOарил, -COарил, -CONарил, -CON(алкил)(арил), -OC(O)арил, -NHC(O)арил, -NалкилC(O)арил, -COOгетероарил, -COгетероарил, -CONHгетероарил, -CON(алкил)(гетероарил), -OC(O)гетероарил, -NHC(O)гетероарил, -NалкилC(O)гетероарил, -COOгетероцикл, -

СОгетероцикл, -CONHгетероцикл, -CON(алкил)(гетероцикл), -OC(O)гетероцикл, -NHC(O)гетероцикл и -NалкилC(O)гетероцикл. Термин «сульфонил» при использовании индивидуально или в связи с другими терминами, такими как алкилсульфонил, означает, соответственно, двухвалентные радикалы -SO₂-.

«Алкил-гетероцикл» представляет собой алкильную группу, которая определена в настоящем документе, с гетероциклическим заместителем. Примеры представляют собой, но без ограничения, пиперидилметил и морфолинилэтил.

«Алкил-арил» представляет собой алкильную группу, которая определена в настоящем документе, с арильным заместителем. Неограничительные примеры алкил-



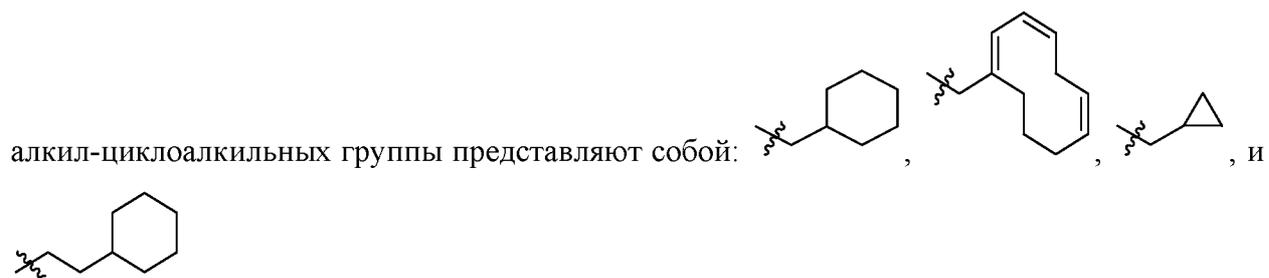
«Алкил-гетероарил» представляет собой алкильную группу, которая определена в настоящем документе, с гетероарильным заместителем. Неограничительные примеры



При использовании в настоящем документе терминами «карбоцикл», «карбоциклический», «карбоцикл» или «циклоалкил» обозначены насыщенные или частично ненасыщенные (т. е. неароматические группы, содержащие все кольцевые атомы углерода и от 3 до 14 кольцевых атомов углерода («C₃₋₁₄ циклоалкил») и при отсутствии гетероатомов в неароматической кольцевой системе. Согласно некоторым вариантам осуществления циклоалкильная группа содержит от 3 до 10 кольцевых атомов углерода («C₃₋₁₀ циклоалкил»). Согласно некоторым вариантам осуществления циклоалкильная группа содержит от 3 до 9 кольцевых атомов углерода («C₃₋₉ циклоалкил»). Согласно некоторым вариантам осуществления циклоалкильная группа содержит от 3 до 8 кольцевых атомов углерода («C₃₋₈ циклоалкил»). Согласно некоторым вариантам осуществления циклоалкильная группа содержит от 3 до 7 кольцевых атомов углерода («C₃₋₇ циклоалкил»). Согласно некоторым вариантам осуществления циклоалкильная группа содержит от 3 до 6 кольцевых атомов углерода («C₃₋₆ циклоалкил»). Согласно некоторым вариантам

осуществления циклоалкильная группа содержит от 4 до 6 кольцевых атомов углерода («C₄₋₆ циклоалкил»). Согласно некоторым вариантам осуществления циклоалкильная группа содержит 5 или 6 кольцевых атомов углерода («C₅₋₆ циклоалкил»). Согласно некоторым вариантам осуществления циклоалкильная группа содержит от 5 до 10 кольцевых атомов углерода («C₅₋₁₀ циклоалкил»). Примерные C₃₋₆ циклоалкильные группы представляют собой, без ограничения, циклопропил (C₃), циклопропенил (C₃), циклобутил (C₄), циклобутенил (C₄), циклопентил (C₅), циклопентенил (C₅), циклогексил (C₆), циклогексенил (C₆), циклогексадиенил (C₆) и аналогичные группы. Примерные C₃₋₈ циклоалкильные группы представляют собой, без ограничения, вышеупомянутые C₃₋₆ циклоалкильные группы, а также циклогептил (C₇), циклогептенил (C₇), циклогептадиенил (C₇), циклогептатриенил (C₇), циклооктил (C₈), циклооктенил (C₈) и аналогичные группы. Примерные C₃₋₁₀ циклоалкильные группы представляют собой, без ограничения, вышеупомянутые C₃₋₈ циклоалкильные группы, а также циклононил (C₉), циклононенил (C₉), циклодецил (C₁₀), циклодеценил (C₁₀) и аналогичные группы. Как проиллюстрировано приведенными выше примерами, согласно определенным вариантам осуществления циклоалкильная группа может быть насыщенной или может содержать один или несколько двойных или тройных связей между атомами углерода. Согласно альтернативному варианту осуществления термин «циклоалкил» также распространяется на кольцевые системы, в которых циклоалкильное кольцо, которое определено выше, является конденсированным с одним гетероциклическим, арильным или гетероарильным кольцом, причем точка присоединения находится на циклоалкильном кольце, и в таких случаях, число атомов углерода по-прежнему означает число атомов углерода в карбоциклической кольцевой системе. Согласно альтернативному варианту осуществления, в каждом случае циклоалкил необязательно является замещенным с одним или несколькими заместителями. Согласно определенным вариантам осуществления циклоалкильная группа представляет собой незамещенный C₃₋₁₄ циклоалкил.

«Алкил-циклоалкил» представляет собой алкильную группу, которая определена в настоящем документе, с циклоалкильным заместителем. Неограничительные примеры



Термин «оксо» при использовании в настоящем документе означает атом кислорода, присоединенный посредством двойной связи.

«Природная резистентность», также известная как первичная резистентность, при упоминании в настоящем документе означает состояние, в котором рак не реагирует на ингибирующее воздействие первоначального лечения с применением ингибитора CDK4/6. Мутации и состояния, с которыми связана природная резистентность по отношению к ингибиторам CDK4/6, представляют собой, но без ограничения: повышенная активность циклинзависимой киназы 1 (CDK1); повышенная активность циклинзависимой киназы 2 (CDK2); потеря, недостаточность или отсутствие белка-супрессора опухоли ретинобластомы (Rb) (Rb-нуль); высокие уровни экспрессии p16Ink4a; высокие уровни экспрессии MYC; повышенная экспрессия циклина E1, циклина E2 и циклина A; а также их комбинации. Рак может характеризовать уменьшение экспрессии белка-супрессора опухоли ретинобластомы или одного или нескольких белков-представителей семейства ретинобластомы (таких как, но без ограничения, p107 и p130). Согласно определенным вариантам осуществления опухоль или рак, которые обладают природной резистентностью по отношению к ингибированию с применением селективных ингибиторов CDK4/6, представляют собой опухоль или рак, для которых клеточная популяция в целом не испытывает в существенной степени прерывания фазы G₁ клеточного цикла при воздействии селективного ингибитора CDK4/6. Согласно определенным вариантам осуществления опухоль или рак, которые обладают природной резистентностью по отношению к ингибированию с применением селективных ингибиторов CDK4/6, представляют собой опухоль или рак, для которых клеточная популяция содержит менее чем 25%, 20%, 15%, 10% или 5% клеток, которые испытывают прерывание фазы G₁ клеточного цикла при воздействии селективного ингибитора CDK4/6.

«Приобретенная резистентность» при упоминании в настоящем документе, означает состояние, в котором рак, который являлся или первоначально является чувствительным к ингибирующему воздействию по меньшей мере одного селективного ингибитора CDK4/6, с течением времени становится нечувствительным или менее чувствительным к воздействию указанного селективного ингибитора CDK4/6. Без намерения следовать какой-либо теории считается, что приобретенная резистентность по отношению к ингибиторам CDK4/6 возникает вследствие одной или нескольких дополнительных мутаций или генетических изменений в передаче обходных сигналов, которые развиваются после введения режима лечения с применением ингибиторов CDK4/6. Например, неограничительные примерные случаи приобретенной резистентности по отношению к ингибиторам CDK4/6 могут возникать в результате развития одного или нескольких генетических нарушений, с которыми связана «природная резистентность». Кроме того, другие неограничительные примерные случаи приобретенной резистентности по

отношению к ингибиторам CDK4/6 могут представлять собой увеличение экспрессии циклина E; амплификация CCNE1/2; амплификация E2F; амплификация CDK2; амплификация CDK6; амплификация CDK4; амплификация p16; сверхэкспрессия WEE1; сверхэкспрессия MDM2; сверхэкспрессия CDK7; потеря FZR1; активация HDAC; активация пути FGFR; активация пути PI3K/АКТ/mTOR; потеря экспрессии ER или PR; повышенная транскрипционная активность AP-1; эпителиально-мезенхимальный переход; супрессия Smad 3; активация аутофагии; потеря Rb1 или инактивирующие мутации RB1; или их комбинация. Общий обзор механизмов CDK4/6-резистентности можно найти, например, в работе Pandey и др., «Молекулярные механизмы резистентности по отношению к ингибиторам CDK4/6 при раке молочной железы: обзор», *Int. J. Cancer*: 00,1-10 (2019), которая включена в настоящий документ посредством ссылки. Согласно определенным вариантам осуществления опухоль или рак, которые обладают приобретенной резистентностью по отношению к ингибированию CDK4/6 с применением селективных ингибиторов, представляют собой опухоль или рак, для которых клеточная популяция в целом перестает испытывать в существенной степени прерывание фазы G₁ клеточного цикла при воздействии селективного ингибитора CDK4/6, в результате чего происходит прогрессирование заболевания. Согласно определенным вариантам осуществления опухоль или рак, которые обладают приобретенной резистентностью по отношению к ингибированию CDK4/6 с применением селективных ингибиторов, представляют собой опухоль или рак, для которых в клеточной популяции менее чем 50%, 40%, 30%, 20%, 15%, 10% или 5% клеток испытывают прерывание фазы G₁ клеточного цикла при воздействии селективного ингибитора CDK4/6, в результате чего происходит прогрессирование заболевания.

Определение природной резистентности по отношению к селективным ингибиторам CDK4/6, например, посредством определения потери или отсутствия белка-супрессора опухоли ретинобластомы (Rb) (Rb-нуль) может быть осуществлено с применением любых стандартных исследований, которые известны обычному специалисту в данной области техники. Например, Rb-статус в случае рака может быть определен, например, но без ограничения, с применением вестерн-блоттинга, ELISA (твердофазный иммуноферментный анализ), ИНС (иммуногистохимическое исследование) и FACS (сортировка флуоресцентно-активированных клеток). Выбор метода исследования будет зависеть от используемого образца ткани, клеточной линии или суррогатной ткани, например, например, вестерн-блоттинг и ELISA могут находить применение для любых или всех типов тканей, клеточных линий или суррогатных тканей, в то время как метод ИНС оказался более подходящим в тех случаях, когда ткань, используемая в способах,

описанных в настоящем документе, была получена посредством биопсии опухоли. Анализ методом FACS оказался наиболее применимым для образцов, которые представляли собой индивидуальные клеточные суспензии, содержащие, например, клеточные линии и выделенные моноклеарные клетки периферической крови. См., например, публикацию US 20070212736 «Функциональный иммуногистохимический анализ клеточного цикла как прогностический индикатор рака».

В качестве альтернативы, молекулярное генетическое исследование может находить применение для определения генного статуса ретинобластомы. Молекулярное генетическое исследование для ретинобластомы представляет собой исследование, которое описано в работах Lohmann и Gallie «Ретинобластома. Генетические обзоры» (2010), или Parsam и др., «Всесторонний, точный и экономический подход к обнаружению мутаций гена RB1 при ретинобластоме», *Journal of Genetics*, 88(4), 517-527 (2009).

Повышенная активность CDK1 или CDK2, высокие уровни экспрессии MYC, повышенные уровни циклина E и циклина A могут быть определены с применением любых стандартных исследований, которые известны обычному специалисту в данной области техники, в том числе, но без ограничения, вестерн-блоттинг, ELISA (твердофазный иммуноферментный анализ), ИНС (иммуногистохимическое исследование), и FACS (сортировка флуоресцентно-активированных клеток). Выбор метода исследования будет зависеть от используемого образца ткани, клеточной линии или суррогатной ткани, например, например, вестерн-блоттинг и ELISA могут находить применение для любых или всех типов тканей, клеточных линий или суррогатных тканей, в то время как метод ИНС оказался более подходящим в тех случаях, когда ткань, используемая в способах, описанных в настоящем документе, была получена посредством биопсии опухоли. Анализ методом FACS оказался наиболее применимым для образцов, которые представляли собой индивидуальные клеточные суспензии, содержащие, например, клеточные линии и выделенные моноклеарные клетки периферической крови.

Многочисленные способы могут находить применение для измерения маркеров, которые считаются вносящими вклад в приобретенную резистентность по отношению к ингибитору CDK4/6. Современные способы представляют собой иммуногистохимическое исследование (ИНС), иммуноцитохимическое исследование и масс-спектрометрическое исследование. Альтернативный способ предусматривает применение флуоресцентного иммунологического анализа (IF) и анализа изображений для определения относительного содержания представляющего интерес белка в фиксированных формалином и погруженных в парафин (FFPE) образцов тканей. Наиболее часто используемый способ определения уровней экспрессия генов представляет собой иммуногистохимическое исследование

(ИНС), хотя вестерн-блоттинг обеспечивает оценку полной, а также изоформно-специфической экспрессии. Кроме того, мРНК из представляющего интерес гена можно измерять с применением полимеразной цепной реакции с обратной транскриптазой (RT-PCR).

Иммуногистохимическое исследование (ИНС) и иммуноцитохимическое исследование (ИСС) представляют собой технологии, которые находят применение для локализации экспрессии и являются зависимыми от специфических взаимодействий эпитопа и антитела. В методе ИНС предусмотрено применение тканевых срезов, в то время как в методе ИСС предусмотрено применение культивированных клеток или клеточных суспензий. В обоих способах позитивное окрашивание визуализируется с применением молекулярной метки, которая может быть флуоресцентной или хромогенной. Вкратце, образцы фиксируют для защиты клеточной целостности, а затем подвергают инкубации с применением блокирующих реагентов для предотвращения неспецифического связывания антител. После этого образцы инкубируют с первичными и вторичными антителами, и сигнал визуализируют для микроскопического анализа.

В технологии вестерн-блоттинга находят применение три элемента для идентификации конкретных белков из сложной белковой смеси, экстрагируемой из клеток: разделение по размеру, перенос на твердый носитель и маркировка целевого белка с применением соответствующего первичного и вторичного антитела для визуализации. Наиболее распространенный вариант этого способа представляет собой иммуноблоттинг. Эта технология находит применение для обнаружения конкретных белков в данном образце тканевого гомогената или экстракта. Белковый образец сначала подвергают электрофорезу, используя электрофорез в полиакриламидном геле в присутствии додецилсульфата натрия (SDS-PAGE) для разделения белков на основании молекулярной массы. Белки затем переносят на мембрану, где их подвергают исследованию с применением специфических антител для целевого белка.

Геномные изменения и экспрессия мРНК могут быть определены с применением локальной гибридизации флуоресценции (FISH), целевого секвенирования и микроматричного анализа. Как правило, могут быть идентифицированы мутантные гены, а также дифференциально экспрессируемые и коэкспрессируемые гены.

Локальная гибридизация флуоресценции (FISH) представляет собой цитогенетическую технологию, которая используется для обнаружения и локализации последовательностей РНК в составе тканей или клеток. Это имеет особое значение для определения пространственно-временных профилей экспрессии генов. Основу метода FISH составляют флуоресцентные зонды, которые связываются с комплементарными

последовательностями представляющей интерес РНК. Ряд стадий гибридизации выполняют для достижения усиления сигнала представляющей интерес мишени. Затем это усиление наблюдают с помощью флуоресцентного микроскопа. Этот метод можно использовать на фиксированных формалином и погруженных в парафин тканях (FFPE), замороженных тканях, свежих тканях, клетках и циркулирующих опухолевых клетках.

Целевое секвенирование РНК (RNA-Seq) представляет собой высокоточный метод отбора и секвенирования конкретных представляющих интерес транскриптов. Этот метод предоставляет как количественную, так и качественную информацию. Целевое секвенирование РНК может быть достигнуто с применением подходов на основе обогащения или ампликонов, оба из которых позволяют анализировать экспрессию генов в сфокусированном наборе представляющих интерес генов. Исследования обогащения также обеспечивают возможность обнаружения как известных, так и новых партнеров по слиянию генов во многих типах образцов, включая ткани, фиксированные формалином и погруженные в парафин (FFPE). Обогащение РНК обеспечивает количественную информацию об экспрессии, а также обнаружение небольших вариантов и слияний генов.

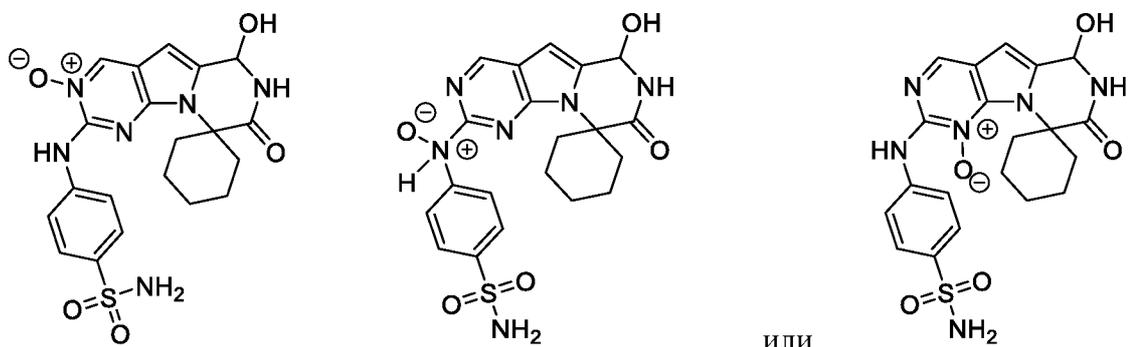
В микроматричном анализе молекулы мРНК обычно собирают как из экспериментального образца, так и из эталонного образца. Например, эталонный образец может быть взят у здорового человека, а экспериментальный образец может быть взят у человека с таким заболеванием, как рак. Затем два образца мРНК превращают в комплементарную ДНК (кДНК), и каждый образец метят флуоресцентным зондом разного цвета. Экспериментальный образец кДНК может быть помечен красным флуоресцентным красителем, тогда как эталонная кДНК может быть помечена зеленым флуоресцентным красителем. Затем два образца смешивают вместе и дают возможность гибридизоваться на предметном стекле микроматрицы. После гибридизации микроматрицу сканируют для измерения экспрессии каждого гена, напечатанного на предметном стекле. Если экспрессия определенного гена выше в экспериментальном образце, чем в эталонном образце, то соответствующее пятно на микроматрице окрашивается в красный цвет. Напротив, если экспрессия в экспериментальном образце ниже, чем в эталонном образце, то пятно выглядит зеленым. Наконец, если в двух образцах экспрессия одинакова, то пятно становится желтым. Данные, собранные с помощью микроматриц, можно использовать для создания профилей экспрессии генов, которые показывают одновременные изменения экспрессии многих генов в ответ на определенное состояние или лечение.

Термин «селективный ингибитор CDK4/6», используемый в контексте соединений, которые описаны в настоящем документе, распространяется на соединения, которые ингибируют активность CDK4, активность CDK6 или суммарную активность CDK4 и

CDK6 при молярной концентрации IC50, составляющей по меньшей мере приблизительно в 300, или в 400, или в 500, или в 1000, или в 1500, или в 1800, или в 2000, или в 5000, или в 10000 раз менее чем молярная концентрация IC50, необходимая для ингибирования в такой же степени активности CDK2 в стандартном исследовании фосфорилирования.

Термин «N-оксид», используемый в контексте соединений, которые описаны в настоящем документе, означает окисленную форму молекулы, в которой происходит окисление атома азота. Может быть окисленным любой атом азот в составе любой из молекул, которые описаны в настоящем документе.

Согласно неограничительным вариантам осуществления, N-оксид соединения 1 может представлять собой:



Согласно определенным вариантам осуществления любое из активных соединений в форме N-оксида может быть предоставлено нуждающемуся в этом пациенту. Согласно определенным вариантам осуществления в схеме производства используется N-оксид активного соединения или предшественник активного соединения. Согласно другим вариантам осуществления N-оксид представляет собой метаболит после введения одного из активных соединений согласно настоящему изобретению и может проявлять независимую активность. Используя методики, известные специалистам в данной области техники, N-оксид может быть получен в результате обработки представляющего интерес соединения окислителем, например, подходящей пероксикислотой или пероксидом, с образованием N-оксидного соединения. Например, гетероарильная группа, в частности, пиримидиновая группа, может быть обработана окислителем, таким как перкарбонат натрия, в присутствии металлического катализатора в мягких условиях реакции с образованием N-оксидного соединения. Специалист в данной области сможет понять, что для проведения химической реакции могут быть необходимы соответствующие защитные группы. См., S. L. Jain и др., «Катализируемое рением высокоэффективное окисление третичных соединений азота до N-оксидов с использованием перкарбоната натрия в качестве источника кислорода», Synlett, 2261-2663, 2006.

III. Способы лечения

Согласно определенным аспектам предложен способ лечения пролиферативного нарушения у пациента, в том числе человека, причем способ включает введение эффективного количества соединения формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX или формулы X, или его фармацевтически приемлемой соли, N-оксида, дейтерированного производного и/или фармацевтически приемлемой композиции согласно описанию в настоящем документе, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе. Неограничительные примерные нарушения представляют собой опухоли, онкологические заболевания, нарушения, связанные с аномальной клеточной пролиферацией, воспалительные нарушения, иммунные нарушения и аутоиммунные нарушения. Согласно определенным вариантам осуществления нарушение опосредовано CDK2, CDK4, CDK6 или CDK9. Согласно определенным вариантам осуществления нарушение опосредовано CDK2. Согласно определенным вариантам осуществления нарушение опосредовано CDK4. Согласно определенным вариантам осуществления нарушение опосредовано CDK6. Согласно определенным вариантам осуществления нарушение опосредовано CDK9.

Соединение формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX или формулы X является пригодным для применения в качестве терапевтического средства при введении в эффективном количестве пациенту, в том числе человеку, в результате чего могут быть вылечены опухоль, рак (солидный, несолидный, диффузный, гематологический и т. д.), аномальная клеточная пролиферация, иммунное заболевание, воспалительное заболевание, заболевание крови, миело- или лимфопролиферативное заболевание, такое как В- или Т-клеточная лимфома, множественная миелома, рак молочной железы, рак предстательной железы, острый миелоидный лейкоз (AML), острый лимфобластный лейкоз (ALL), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), миелодиспластический синдром (MDS), мезотелиома, почечно-клеточный рак (RCC), холангиокарцинома, рак легкого, рак поджелудочной железы, рак толстой кишки, рак кожи, меланома, макроглобулинемия Вальденстрема, синдром Вискотта-Олдрич или посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание; аутоиммунное заболевание, например, волчанка, болезнь Крона, болезнь Аддисона, глютенная болезнь, дерматомиозит, болезнь Грейвса, тиреоидит, рассеянный склероз, пернициозная анемия, реактивный артрит или диабет I типа; заболевание сердечной недостаточности, в том числе гиперхолестеринемия; инфекционное заболевание, в том числе вирусная и/или бактериальная инфекция; воспалительное состояние, в том числе астма, хронические пептические язвы, туберкулез, ревматоидный артрит, пародонтит, язвенный колит или гепатит.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение находит применение для лечения рака молочной железы. Согласно определенным вариантам осуществления рак молочной железы представляет собой HR+ и HER2-. Согласно определенным вариантам осуществления рак молочной железы представляет собой HR- и HER2+.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение находит применение для лечения немелкоклеточного рака легкого (NSCLC). Согласно определенным вариантам осуществления NSCLC содержит мутацию EGFR. Согласно определенным вариантам осуществления NSCLC содержит мутацию EGFR, и ингибитор EGFR не действует (например, в терапии второй линии). Согласно определенным вариантам осуществления ингибитор ALK не действует (например, в терапии второй линии). Согласно определенным вариантам осуществления NSCLC содержит мутацию KRAS.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение находит применение для лечения рака предстательной железы. Согласно определенным вариантам осуществления рак предстательной железы является кастрационно-резистентным. Согласно определенным вариантам осуществления предшествующее химиотерапевтическое средство уже оказалось безуспешным (например, в терапии второй линии).

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение находит применение для лечения лимфома. Согласно определенным вариантам осуществления лимфома представляет собой лимфому из клеток мантии (MCL), лимфому маргинальной зоны (MZL), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), фолликулярную лимфому (FL) или диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL). Согласно определенным вариантам осуществления предшествующее химиотерапевтическое средство уже оказалось безуспешным (например, в терапии второй линии).

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение находит применение для лечения меланомы. Согласно определенным вариантам осуществления меланома содержит мутацию BRAF.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение находит применение для лечения рака с мутацией RAS. Согласно определенным вариантам осуществления рак с мутацией RAS представляет собой рак ободочной кишки (CLC). Согласно определенным вариантам осуществления рак с

мутацией RAS представляет собой рак поджелудочной железы. Согласно определенным вариантам осуществления рак с мутацией RAS представляет собой холангиокарциному.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение находит применение для лечения стромальной опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST). Согласно определенным вариантам осуществления лечение с применением иматиниба или сунитиниба уже оказалось безуспешным (например, в терапии второй линии).

Примерные пролиферативные нарушения представляют собой, но без ограничения, доброкачественные опухоли, новообразования, опухоли, рак (Rb положительный или Rb отрицательный), аутоиммунные нарушения, воспалительные нарушения, реакции отторжения «трансплантат против хозяина» и фиброзные нарушения.

Неограничительные примерные онкологические заболевания, которые можно лечить согласно настоящему изобретению, представляют собой, но без ограничения, следующие: акустическая неврома, аденокарцинома, рак надпочечников, анальный рак, ангиосаркома (например, лимфангиосаркома, лимфангиоэндотелиосаркома, гемангиосаркома), рак аппендикса, доброкачественная моноклональная гаммапатия, рак желчевыводящих путей (например, холангиокарцинома), рак мочевого пузыря, рак молочной железы (например, аденокарцинома молочной железы, папиллярная карцинома молочной железы, рак молочной железы, медуллярная карцинома молочной железы), рак головного мозга (например, менингиома; глиома, например, астроцитомы, олигодендроглиома; медуллобластома), рак бронхов, карциноидная опухоль, рак шейки матки (например, аденокарцинома шейки матки), хориокарцинома, хордома, краниофарингиома, колоректальный рак (например, рак толстой кишки, рак прямой кишки, колоректальная аденокарцинома), эпителиальная карцинома, эпендимомы, эндотелиосаркома (например, саркома Капоши, множественная идиопатическая геморрагическая саркома), рак эндометрия (например, рак матки, саркома матки), рак пищевода (например, аденокарцинома пищевода, аденокарцинома Барретта), саркома Юинга, рак глаза (е. например, внутриглазная меланома, ретинобластома), семейная гиперэозинофилия, рак желчного пузыря, рак желудка (например, аденокарцинома желудка), стромальная опухоль желудочно-кишечного тракта (GIST), рак головы и шеи (например, плоскоклеточный рак головы и шеи, рак полости рта (например, плоскоклеточный рак полости рта (OSCC), рак горла (например, рак гортани, рак глотки, рак носоглотки, рак ротоглотки)), рак кровеносной системы (например, лейкемия, такая как острый лимфоцитарный лейкоз (ALL), также известный как острый лимфобластный лейкоз или острый лимфоидный лейкоз (например, В-клеточный ALL, Т-клеточный ALL),

острый миелоцитарный лейкоз (AML) (например, В-клеточный AML, Т-клеточный AML), хронический миелоцитарный лейкоз (CML) (например, В-клеточный CML, Т-клеточный CML) и хронический лимфолейкоз (CLL) (например, В-клеточный CLL, Т-клеточный CLL); лимфома, такая как лимфома Ходжкина (HL) (например, В-клеточная HL, Т-клеточная HL) и неходжкинская лимфома (NHL) (например, В-клеточная NHL, такая как диффузная крупноклеточная лимфома (DLCL) (например, диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (DLCL)), фолликулярная лимфома, хронический лимфолейкоз/мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома (CLL/SLL), мантийно-клеточная лимфома (MCL), В-клеточные лимфомы маргинальной зоны (например, лимфомы лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой оболочкой (MALT), узловая В-клеточная лимфома маргинальной зоны, В-клеточная лимфома маргинальной зоны селезенки), первичная медиастинальная В-клеточная лимфома, лимфома Беркитта, лимфоплазмочитарная лимфома (например, «макроглобулинемия Вальденстрема»), волосатоклеточный лейкоз (HCL), иммунобластная крупноклеточная лимфома, предшественница В-лимфоцитарной лимфомы и первичная лимфома центральной нервной системы (ЦНС) и Т-клеточная NHL, такая как предшественница Т-лимфоцитарной лимфомы/лейкемии, периферическая Т-клеточная лимфома (PTCL) (например, кожная Т-клеточная лимфома (CTCL) (например, грибовидный микоз, синдром Сезари), ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома, внеузловая Т-клеточная лимфома из натуральных киллеров, Т-клеточная лимфома энтеропатического типа, подкожная панникулитоподобная Т-клеточная лимфома, анапластическая крупноклеточная лимфома); смесь одного или нескольких лейкозов/лимфом, как описано выше; а также множественная миелома (MM)), болезнь тяжелых цепей (например, болезнь альфа-цепи, болезнь гамма-цепи, болезнь мю-цепи), гемангиобластома, воспалительные миофибробластные опухоли, иммуноцитарный амилоидоз, рак почки (например, нефробластома, также известная как опухоль Вильмса, почечно-клеточная карцинома), рак печени (например, гепатоцеллюлярный рак (HCC), злокачественная гепатома), рак легкого (например, бронхогенная карцинома, мелкоклеточный рак легкого (SCLC), немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), аденокарцинома легкого), лейомиосаркома (LMS), мастоцитоз (например, системный мастоцитоз), миелодиспластический синдром (MDS), мезотелиома, миелопролиферативное заболевание (MPD) (например, истинная полицитемия (PV), эссенциальный тромбоцитоз (ET), агногенная миелоидная метаплазия (AMM), также известная как миелофиброз (MF), хронический идиопатический миелофиброз, хронический миелоцитарный лейкоз (CML), хронический нейтрофильный лейкоз (CNL), гиперэозинофильный синдром (HES)), нейробластома, нейрофиброма (например,

нейрофиброматоз (NF) типа 1 или типа 2, шванноматоз), рак нейроэндокринной системы (например, гастроэнтеропанкреатическая нейроэндокринная опухоль (GEP-NET), карциноидная опухоль), остеосаркома, рак яичников (например, цистаденокарцинома, эмбриональная карцинома яичников, аденокарцинома яичников), папиллярная аденокарцинома, рак поджелудочной железы (например, аденокарцинома поджелудочной железы, внутрипротоковое папиллярное муцинозное новообразование (IPMN), опухоли островковых клеток), рак полового члена (например, болезнь Педжета полового члена и мошонки), пинеалома, примитивная нейроэктодермальная опухоль (PNT), рак простаты (например, аденокарцинома простаты), рак прямой кишки, рабдомиосаркома, рак слюнных желез, рак кожи (например, плоскоклеточный рак (SCC), кератоакантома (КА), меланома, базально-клеточная карцинома (BCC)), рак тонкой кишки (например, рак аппендикса), саркома мягких тканей (например, злокачественная фиброзная гистиоцитома (MFH), липосаркома, злокачественная опухоль оболочек периферических нервов (MPNST), хондросаркома, фибросаркома, миксосаркома), карцинома сальных желез, карцинома потовых желез, синовиома, рак яичка (например, семинома, эмбриональная карцинома яичка), рак щитовидной железы (например, папиллярная карцинома щитовидной железы, папиллярная карцинома щитовидной железы (PTC), медулярный рак щитовидной железы), рак уретры, рак влагалища и рак вульвы (например, болезнь Педжета вульвы).

Согласно следующему варианту осуществления нарушение представляет собой миелодиспластический синдром (MDS).

Согласно определенным вариантам осуществления рак представляет собой гематопозитический рак. Согласно определенным вариантам осуществления гематопозитический рак представляет собой лимфому. Согласно определенным вариантам осуществления гематопозитический рак представляет собой лейкоз. Согласно определенным вариантам осуществления лейкоз представляет собой острый миелоцитарный лейкоз (AML).

Согласно определенным вариантам осуществления пролиферативное нарушение представляет собой миелопролиферативное новообразование. Согласно определенным вариантам осуществления миелопролиферативное новообразование (MPN) представляет собой первичный миелофиброз (PMF).

Согласно определенным вариантам осуществления рак представляет собой солидную опухоль. Термин «солидная опухоль» при использовании в настоящем документе означает аномальную массу ткани, в которой обычно не содержатся кисты или области жидкости. Различные типы солидных опухолей называются по типам клеток, которые их образуют. Примерные классы солидных опухолей представляют собой, но без ограничения,

саркомы, карциномы и лимфомы, которые описаны выше в настоящем документе. Дополнительные примеры солидных опухолей представляют собой, но без ограничения, плоскоклеточная карцинома, рак ободочной кишки, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак легкого, рак печени, рак поджелудочной железы и меланома.

Согласно определенным вариантам осуществления состояние, которое можно лечить с применением соединения формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX или формулы X, представляет собой нарушение, связанное с аномальной клеточной пролиферацией.

Аномальная клеточная пролиферация, а именно гиперпролиферация, может возникать в результате широкого разнообразия факторов, в том числе генетической мутации, инфекции, воздействия токсинов, аутоиммунных нарушений и индукции доброкачественных или злокачественных опухолей.

Существует ряд кожных заболеваний, связанных с клеточной гиперпролиферацией. Псориаз, например, представляет собой доброкачественное заболевание кожи человека, обычно характеризующееся бляшками, покрытыми утолщенными чешуйками. Это заболевание вызвано повышенной пролиферацией эпидермальных клеток неизвестной причины. Хроническая экзема также связана со значительной гиперпролиферацией эпидермиса. Другие заболевания, вызванные гиперпролиферацией клеток кожи, представляют собой атопический дерматит, красный плоский лишай, бородавки, вульгарная пузырчатка, актинический кератоз, базально-клеточная карцинома и плоскоклеточная карцинома.

Другие гиперпролиферативные клеточные нарушения представляют собой пролиферативные нарушения кровеносных сосудов, фиброзные нарушения, аутоиммунные нарушения, реакции отторжения «трансплантат против хозяина», опухоли и онкологические заболевания.

Проллиферативные нарушения кровеносных сосудов включают ангиогенные и васкулогенные нарушения. Проллиферация гладкомышечных клеток в процессе развития бляшек в сосудистой ткани вызывает, например, рестеноз, ретинопатию и атеросклероз. Как миграция клеток, так и пролиферация клеток играют роль в формировании атеросклеротических поражений

Фиброзные нарушения часто связаны с аномальным формированием внеклеточного матрикса. Примерные фиброзные нарушения представляют собой цирроз печени и мезангиальные пролиферативные клеточные нарушения. Цирроз печени характеризуется увеличением содержания компонентов внеклеточного матрикса, что приводит к образованию печеночного рубца. Цирроз печени может вызывать такие заболевания, как

цирроз печени. Увеличение внеклеточного матрикса, приводящее к рубцу на печени, также может быть вызвано вирусной инфекцией, такой как гепатит. Липоциты, по-видимому, играют важную роль в развитии цирроза печени.

Мезангиальные нарушения вызываются аномальной пролиферацией мезангиальных клеток. Мезангиальные гиперпролиферативные клеточные нарушения включают различные заболевания почек человека, такие как гломерулонефрит, диабетическая нефропатия, злокачественный нефросклероз, синдромы тромботической микроангиопатии, отторжение трансплантата и гломерулопатии.

Следующее заболевание с пролиферативным компонентом представляет собой ревматоидный артрит. Ревматоидный артрит обычно рассматривается как аутоиммунное заболевание, которое, как считается, связано с активностью аутореактивных Т-клеток и вызывается аутоантителами, вырабатываемыми против коллагена и IgE.

Другие нарушения, которые могут включать аномальный клеточный пролиферативный компонент, представляют собой синдром Бехчета, синдром острой дыхательной недостаточности (ARDS), ишемическая болезнь сердца, постдиализный синдром, лейкопения, синдром приобретенного иммунодефицита, васкулит, липидный гистиоцитоз, септический шок и общее воспаление.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение и его фармацевтически приемлемые производные или фармацевтически приемлемые композиции, содержащие указанные соединения, также являются пригодными для применения в целях предотвращения и лечения инфекций, вызванных вирусом гепатита В (HBV), и другие родственных состояний, таких как анти-HBV-положительные и HBV-положительные состояния, хроническое воспаление печени, вызванное HBV, цирроз, острый гепатит, фульминантный гепатит, хронический персистирующий гепатит и утомляемость. Указанные соединения или композиции также могут быть использованы профилактически в целях предотвращения или замедления прогрессирования клинических заболеваний у пациентов, имеющих положительные антитела к вирусу HBV или антигену HBV или подвергшиеся воздействию HBV.

Согласно определенным вариантам осуществления состояние связано с иммунной реакцией.

Кожная контактная гиперчувствительность и астма представляют собой всего лишь два примера иммунных реакций, которые могут быть связаны со значительной заболеваемостью. Другие примеры представляют собой atopический дерматит, экзема, синдром Шегрена, в том числе сухой кератоконъюнктивит, вторичный по отношению к синдрому Шегрена, очаговая алопеция, аллергические реакции на укусы членистоногих,

болезнь Крона, афтозные язвы, ирит, конъюнктивит, кератоконъюнктивит, язвенный колит, кожная красная волчанка, склеродермия, вагинит, проктит и лекарственная сыпь. Указанные состояния могут привести к одному или нескольким из следующих симптомов или признаков: зуд, отек, покраснение, волдыри, корки, изъязвления, боль, шелушение, растрескивание, выпадение волос, рубцевание или выделение жидкости через кожу, глаза или слизистые оболочки.

При атопическом дерматите и экземе в целом иммунологически опосредованная лейкоцитарная инфильтрация (особенно инфильтрация мононуклеарных клеток, лимфоцитов, нейтрофилов и эозинофилов) в кожу играет важную роль в патогенезе этих заболеваний. Хроническая экзема также связана со значительной гиперпролиферацией эпидермиса. Иммунологически опосредованная лейкоцитарная инфильтрация также происходит не только на коже, но и в дыхательных путях при астме и в слезопродуцирующей железе глаза при сухом кератоконъюнктивите.

Согласно одному неограничительному варианту осуществления настоящего изобретения соединения находят применение в качестве местных лекарственных средств для лечения следующих заболеваний: контактный дерматит, атопический дерматит, экзематозный дерматит, псориаз, синдром Шегрена, в том числе сухой кератоконъюнктивит, вторичный по отношению к синдрому Шегрена, очаговая алопеция, аллергические реакции на укусы членистоногих, болезнь Крона, афтозная язва, ирит, конъюнктивит, кератоконъюнктивит, язвенный колит, астма, аллергическая астма, кожная красная волчанка, склеродермия, вагинит, проктит и лекарственная сыпь. Новый способ также может быть оказаться пригодный для применения в целях уменьшения инфильтрации кожи злокачественными лейкоцитами при таких заболеваниях, как грибовидный микоз. Указанные соединения также могут быть использованы для лечения состояния сухости глаз с дефицитом жидкости (такого как иммуноопосредованный кератоконъюнктивит) у пациента, страдающего от него, путем местного введения соединения в глаза.

Термин «неоплазия» или «рак» используется во всем описании настоящего изобретения для обозначения патологического процесса, который приводит к образованию и росту ракового или злокачественного новообразования, т.е. аномальной ткани (солидной) или клеток (несолидной), которые растут за счет клеточной пролиферации, часто более быстрой, чем обычно, и продолжают расти после прекращения действия стимулов, инициировавших новый рост. Злокачественные новообразования демонстрируют частичное или полное отсутствие структурной организации и функциональной координации с нормальной тканью и в большинстве случаев прорастают в окружающие

ткани, могут метастазировать в нескольких областях, могут рецидивировать после попытки удаления и могут привести к смерти пациента, если не будет проведено адекватное лечение. При упоминании в настоящем документе термин «неоплазия» используется для описания всех раковых болезненных состояний и охватывает или охватывает патологический процесс, связанный со злокачественными гематогенными, асцитическими и солидными опухолями. Типичные виды рака, которые можно лечить с помощью раскрытых в настоящем изобретении соединений, используемых либо индивидуально, либо в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным противораковым средством, представляют собой плоскоклеточная карцинома, базальноклеточная карцинома, аденокарцинома, гепатоцеллюлярная карцинома и почечно-клеточная карцинома, рак мочевого пузыря, головы, почки, шеи, лейкозы; доброкачественные и злокачественные лимфомы, в частности, лимфома Беркитта и неходжкинская лимфома; доброкачественные и злокачественные меланомы; миелопролиферативные заболевания; саркомы, в том числе саркома Юинга, гемангиосаркома, саркома Капоши, липосаркома, миосаркома, периферическая нейроэпителиома, синовиальная саркома, глиомы, астроцитомы, олигодендроглиомы, эпендимомы, глиобластомы, нейробластомы, ганглионевромы, ганглиоглиомы, медуллобластомы, опухоли шишковидной железы, нейрофибромы, менингеофибромы и шванномы; рак кишечника, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак шейки матки, рак матки, рак легких, рак яичников, рак яичек, рак щитовидной железы, астроцитомы, рак пищевода, рак поджелудочной железы, рак желудка, рак печени, рак толстой кишки, меланома; карциносаркома, болезнь Ходжкина, опухоль Вильмса и тератокарциномы.

Дополнительные онкологические заболевания, которые можно лечить с применением описанных соединений согласно настоящему изобретению, представляют собой, например, следующие: острый гранулоцитарный лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз (ALL), острый миелогенный лейкоз (AML), аденокарцинома, аденосаркома, рак надпочечников, аденокортикальная карцинома, рак анального канала, анапластическая астроцитомы, ангиосаркома, рак аппендикса, астроцитомы, базально-клеточная карцинома, В-клеточная лимфома, рак желчных протоков, рак мочевого пузыря, рак кости, рак костного мозга, рак кишечника, рак головного мозга, глиома ствола головного мозга, рак молочной железы, трижды (эстроген, прогестерон и HER2) отрицательный рак молочной железы, дважды отрицательный рак молочной железы (два из эстрогена, прогестерона и HER2 отрицательные), одиночный отрицательный (один из эстрогена, прогестерона и HER2 отрицательный), эстроген-рецептор-положительный, HER2-отрицательный рак молочной железы, эстроген-рецептор-отрицательный рак молочной железы, эстроген-

рецептор-отрицательный рак молочной железы, метастатический рак молочной железы, люминальный рак молочной железы А, люминальный рак молочной железы В, HER2-отрицательный рак молочной железы, HER2-положительный или отрицательный рак молочной железы, прогестерон-рецептор-отрицательный рак молочной железы, прогестерон-рецептор-положительный рак молочной железы, рецидивирующий рак молочной железы, карциноидные опухоли, рак шейки матки, холангиокарцинома, хондросаркома, хронический лимфолейкоз (CLL), хронический миелогенный лейкоз (CML), рак толстой кишки, колоректальный рак, краниофарингиома, лимфома кожи, меланома кожи, диффузная астроцитома, протоковая карцинома in situ (DCIS), рак эндометрия, эпендимомы, эпителиоидная саркома, рак пищевода, саркома Юинга, рак внепеченочных желчных протоков, рак глаза, рак маточной трубы, фибросаркома, рак желчного пузыря, рак желудка, рак желудочно-кишечного тракта, карциноидный рак желудочно-кишечного тракта, стромальный рак желудочно-кишечного тракта опухоли (GIST), мультиформная герминогенная глиобластома (GBM), глиома, волосатоклеточный лейкоз, рак головы и шеи, гемангиоэндотелиома, лимфома Ходжкина, рак гипофарингеальной области, инфильтративная протоковая карцинома (IDC), инфильтрирующая дольковая карцинома (ILC), воспалительный рак молочной железы (IBC), рак кишечника, рак внутриспеченочных желчных протоков, инвазивный/инфильтрирующий рак молочной железы, островковый клеточный рак, рак челюсти, саркома Капоши, рак почки, рак гортани, лейомиосаркома, лептоменингеальные метастазы, лейкемия, рак губы, липосаркома, рак печени, лобулярная карцинома in situ, астроцитома низкой степени злокачественности, рак легкого, рак лимфатических узлов, лимфома, мужской рак груди, медуллярная карцинома, медуллобластома, меланома, менингиома, карцинома из клеток Меркеля, мезенхимальная хондросаркома, мезенхимозный, мезотелиомный метастатический рак молочной железы, метастатическая меланома, метастатический плоскоклеточный рак шеи, смешанные глиомы, монодермальная тератома, рак ротовой полости, муцинозная карцинома, меланома слизистой оболочки, множественная миелома, грибовидный микоз, миелодиспластический синдром, рак полости носа, рак носоглотки, рак шеи, нейробластома, нейроэндокринные опухоли (NET), неходжкинская лимфома, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), овсяноклеточный рак, рак глаза, меланома глаза, олигодендроглиома, рак полости рта, рак полости рта, рак ротоглотки, остеогенная саркома, остеосаркома, рак яичников, эпителиальный рак яичников, герминогенная опухоль яичников, первичная перитонеальная карцинома яичников, опухоль стромы полового тяжа яичников, болезнь Педжета, рак поджелудочной железы, папиллярная карцинома, рак придаточных пазух носа, рак

паращитовидной железы, рак таза, рак полового члена, рак периферических нервов, рак брюшины, рак глотки, феохромоцитома, пилоцитарная астроцитома, опухоль пинеальной области, пинеобластома, рак гипофиза, первичная лимфома центральной нервной системы (ЦНС), рак предстательной железы, рак прямой кишки, почечно-клеточный рак, рак почечной лоханки, рабдомиосаркома, рак слюнных желез, саркома мягких тканей, саркома кости, саркома, рак придаточных пазух носа, рак кожи, мелкоклеточный рак легкого (SCLC), рак тонкой кишки, рак позвоночника, рак позвоночника, рак спинного мозга, плоскоклеточный рак, рак желудка, синовиальная саркома, Т-клеточная лимфома, рак яичка, рак горла, тимомы/карцинома тимуса, рак щитовидной железы, рак языка, рак миндалин, переходно-клеточный рак, рак труб, рак канальцев, недиагностированный рак, рак мочевого пузыря, рак уретры, аденокарцинома матки, рак матки, саркома матки, рак влагалища, рак вульвы, острый лимфобластный лейкоз Т-клеточной линии (Т-ALL), лимфобластная лимфома Т-клеточной линии (Т-LL), периферическая Т-клеточная лимфома, Т-клеточный лейкоз взрослых, лимфомы Pre-B ALL, Pre-B, крупноклеточная В-клеточная лимфома, лимфома Беркитта, В-клеточный ALL, положительный ALL с филадельфийской хромосомой, положительный CML с филадельфийской хромосомой, ювенильный миеломоноцитарный лейкоз (JMML), острый промиелоцитарный лейкоз (подтип AML), крупный гранулярный лимфоцитарный лейкоз, Т-клеточный хронический лейкоз взрослых, диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, фолликулярная лимфома; лимфома лимфатической ткани, ассоциированная со слизистой оболочкой (MALT), мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома, крупноклеточная В-клеточная лимфома средостения, В-клеточная лимфома узловой маргинальной зоны (NMZL); лимфома маргинальной зоны селезенки (SMZL); внутрисосудистая крупноклеточная В-клеточная лимфома; первичная выпотная лимфома; или лимфоматоидный гранулематоз; В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз; селезеночная лимфома/лейкемия, неклассифицируемая диффузная красная пульпа селезенки, мелкоклеточная В-клеточная лимфома; лимфоплазмочитарная лимфома; заболевания тяжелых цепей, например, заболевание тяжелых альфа-цепей, заболевание тяжелых гамма-цепей, заболевание тяжелых мю-цепей, плазмочелочная миелома, солитарная плазмочелочная кость; внекостная плазмочелочная; первичная кожная лимфома фолликулярного центра, крупноклеточная В-клеточная лимфома, богатая Т-клетками/гистоцитами, DLBCL, связанная с хроническим воспалением; вызванная вирусом Эпштейна-Барр (EBV)+ DLBCL пожилых людей; первичная медиастинальная (тимусная) крупноклеточная В-клеточная лимфома, первичная кожная DLBCL, ножной тип, ALK+ крупноклеточная В-клеточная лимфома, плазмобластная лимфома; крупная В-клеточная лимфома, возникающая при

ассоциированной с HHV8 мультицентрической болезни Каствлемана; В-клеточная лимфома, не поддающаяся классификации, с признаками, промежуточными между диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой или В-клеточной лимфомой, не поддающаяся классификации, с признаками, промежуточными между диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой и классической лимфомой Ходжкина.

Согласно следующему аспекту предложен способ увеличения экспрессии ВIM (например, экспрессии BCLC2L11) для индуцирования апоптоза в клетке, причем способ включает введение соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой композиции, соли или изотопного аналога в контакт с клеткой. Согласно определенным вариантам осуществления способ представляет собой способ в лабораторных условиях. Согласно определенным вариантам осуществления способ представляет собой способ в условиях организма. Экспрессия BCL2L11 жестко регулируется в клетке. BCL2L11 кодирует ВIM, представляющий собой проапоптотический белок. BCL2L11 подавляется при многих видах рака, а ВIM ингибируется при многих видах рака, включая хронический миелоцитарный лейкоз (СML) и немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), и это подавление экспрессии BCL2L11 может придавать устойчивость к ингибиторам тирозинкиназы. См., например, работу Ng и др., Nat. Мед. (2012) 18:521-528.

Согласно следующему аспекту предложен способ лечения состояния, связанного с ангиогенезом, такого как, например, диабетическое состояние (например, диабетическая ретинопатия), воспалительное состояние (например, ревматоидный артрит), макулярная дегенерация, ожирение, атеросклероз или пролиферативное нарушение, причем способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой композиции, соли или изотопного аналога.

Согласно определенным вариантам осуществления состояние, связанное с ангиогенезом, представляет собой макулярную дегенерацию. Согласно определенным вариантам осуществления предложен способ лечения макулярной дегенерации, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой композиции, соли или изотопного аналога.

Согласно определенным вариантам осуществления состояние, связанное с ангиогенезом, представляет собой ожирение. При упоминании в настоящем документе, термины «ожирение» и «страдающий ожирением» используются для обозначения ожирения класса I, ожирения класса II, ожирения класса III и предожирения

(представляющего собой, например, «избыточный вес») по определению Всемирной организации здравоохранения. Согласно определенным вариантам осуществления предложен способ лечения ожирения, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой композиции, соли или изотопного аналога.

Согласно определенным вариантам осуществления состояние, связанное с ангиогенезом, представляет собой атеросклероз. Согласно определенным вариантам осуществления предложен способ лечения атеросклероза, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой композиции, соли или изотопного аналога.

Согласно определенным вариантам осуществления состояние, связанное с ангиогенезом, представляет собой пролиферативное нарушение. Согласно определенным вариантам осуществления предложен способ лечения пролиферативного нарушения, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой композиции, соли или изотопного аналога.

IV. Способы уменьшения побочных эффектов, связанных с химиотерапией

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединения уменьшает воздействие токсичности химиотерапевтического средства на зависимые от репликации CDK4/6 здоровые клетки, такие как гематопозитические стволовые клетки и гематопозитические клетки-предшественники (в совокупности называемые термином «HSPC»), и/или почечные эпителиальные клетки у субъекта, как правило, человека, который получит, получает или получал химиотерапевтическое средство (как правило, повреждающее ДНК средство).

Согласно определенным вариантам осуществления на субъекта воздействует химиотерапевтическое средство, и с применением соединения, описанного в настоящем документе, зависимые от репликации CDK4/6 здоровые клетки субъекта находятся в состоянии задержки фазы G1 после воздействия в целях ослабления, например, повреждения ДНК. Согласно определенным вариантам осуществления соединение вводится по меньшей мере через 30 минут, по меньшей мере через 1 час, по меньшей мере через 2 часа, по меньшей мере через 3 часа, по меньшей мере через 4 часа, по меньшей мере через 5 часов, по меньшей мере через 6 часов, по меньшей мере через 7 часов, по меньшей мере через 8 часов, по меньшей мере через 10 часов, по меньшей мере через 12 часов, по меньшей мере через 14 часов, по меньшей мере через 16 часов, по меньшей мере через 18

часов, по меньшей мере через 20 часов или более после воздействия химиотерапевтического средства.

Согласно определенным вариантам осуществления соединение может обеспечить интенсификацию дозы (например, большее количество терапевтического средства может быть введено в течение фиксированного периода времени) при химиотерапии, обусловленной состоянием здоровья, что приведет к повышению эффективности. Следовательно, раскрытые в настоящем документе способы могут привести к схемам химиотерапии, которые являются менее токсичными и более эффективными.

Согласно некоторым вариантам осуществления применение соединения, описанного в настоящем документе, может приводить к уменьшению или к практическому устранению нецелевых эффектов, например, связанных с ингибированием киназ, не представляющих собой CDK4, и/или CDK6, и/или CDK2. Кроме того, согласно определенным вариантам осуществления применение соединений, которые описаны в настоящем документе, не должно индуцировать прерывание клеточного цикла в клетках, репликация которых не зависит от CDK4/6.

Согласно некоторым вариантам осуществления применение соединения, описанного в настоящем документе, снижает риск нежелательных нецелевых эффектов, представляющих собой, но без ограничения, долгосрочную токсичность, противоокислительные эффекты, а также эстрогенные эффекты. Противоокислительные эффекты могут быть определены с применением стандартных исследований, известных в технике. Например, соединение, у которого отсутствуют значительные противоокислительные эффекты, представляет собой соединение, которое не нейтрализует в значительной степени свободные радикалы, такие как кислородные радикалы. Противоокислительные эффекты данного соединения могут быть сопоставимыми с эффектами соединения с известной противоокислительной активностью, такого как генистеин. Таким образом, соединение, у которого отсутствует значительная противоокислительная активность, может представлять собой соединение, у которого противоокислительная активность составляет приблизительно в 2, 3, 5, 10, 30 или 100 раз менее чем противоокислительная активность генистеина. Эстрогенная активность также может быть определена посредством известных исследований. Например, неэстрогенное соединение представляет собой соединение, которое не связывает и не активирует в значительной степени рецепторы эстрогена. Соединение, у которого практически отсутствуют эстрогенные эффекты, может представлять собой соединение, у которого эстрогенная активность составляет приблизительно в 2, 3, 5, 10, 30 или 100 раз менее чем эстрогенная активность соединения с эстрогенной активностью, например, генистеина.

V. Способы лечения аномальной пролиферации Т-клеток, В-клеток и/или НК-клеток

Согласно определенным аспектам настоящего изобретения предложено применение эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли или изотопного аналога необязательно в фармацевтической композиции для лечения пациента, как правило, человека, имеющего выбранный рак, опухоль, гиперпролиферативное состояние или воспалительное или иммунное нарушение. Некоторые из описанных соединений проявляют высокую активность в отношении Т-клеточной пролиферации. С учетом недостаточности лекарственных средств для Т-клеточных онкологических заболеваний и аномальной пролиферации, обнаружение такого применения представляет собой существенное улучшение лекарственной терапии для указанных заболеваний.

Аномальная пролиферация Т-клеток, В-клеток и/или НК-клеток может вызывать широкое разнообразие заболеваний, таких как рак, пролиферативные нарушения и воспалительные/иммунные заболевания. Пациент, например, человек, страдающий любыми из указанных нарушений, может лечиться с применением эффективного количества соединения, которое описано в настоящем документе, для достижения уменьшения симптомов (в случае паллиативного средства) или ослабления соответствующего заболевания (в случае модифицирующего заболевание средства).

Примеры представляют собой Т-клеточная или НК-клеточная лимфома, например, но без ограничения: периферическая Т-клеточная лимфома; анапластическая крупноклеточная лимфома, например, положительная киназа анапластической лимфомы (ALK), ALK-отрицательная анапластическая крупноклеточная лимфома или первичная кожная анапластическая крупноклеточная лимфома; ангиоиммунобластная лимфома; кожная Т-клеточная лимфома, например, грибовидный микоз, синдром Сезари, первичная кожная анапластическая крупноклеточная лимфома, первичное кожное CD30+ Т-клеточное лимфопролиферативное заболевание; первичная кожная агрессивная эпидермотропная CD8+ цитотоксическая Т-клеточная лимфома; первичная кожная гамма-дельта Т-клеточная лимфома; первичная кожная мелкая/средняя CD4+ Т-клеточная лимфома и лимфоматоидный папулез; Т-клеточный лейкоз/лимфома взрослых (ATLL); бластическая НК-клеточная лимфома; Т-клеточная лимфома энтеропатического типа; гематоселезеночная гамма-дельта Т-клеточная лимфома; лимфобластная лимфома; назальные НК/Т-клеточные лимфомы; связанные с лечением Т-клеточные лимфомы; например, лимфомы, которые появляются после трансплантации твердых органов или костного мозга; Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз; Т-клеточный крупнозернистый

лимфоцитарный лейкоз; хроническое лимфопролиферативное заболевание NK-клеток; агрессивный NK-клеточный лейкоз; системное EBV+ Т-клеточное лимфопролиферативное заболевание детского возраста (ассоциированное с хронической активной инфекцией, которую вызывает вирус Эпштейна-Барр (EBV)); подобная световой оспе лимфома; Т-клеточный лейкоз/лимфома взрослых; Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией; гепатолиенальная Т-клеточная лимфома; или подкожная панникулитоподобная Т-клеточная лимфома.

Согласно определенным вариантам осуществления соединение, описанное в настоящем документе, или его соль или изотопный аналог может находить применение в эффективном количестве для лечения пациента, например, человека, имеющего лимфому или лимфоцитарное или миелоцитарное пролиферативное нарушение или аномалию. Например, соединения, которые описаны в настоящем документе, могут быть введены пациенту, страдающему от лимфомы Ходжкина или неходжкинской лимфомы. Например, пациент может страдать от неходжкинской лимфомы, такой как, но без ограничения: СПИД-ассоциированная лимфома; анапластическая крупноклеточная лимфома; ангиоиммунобластная лимфома; бластическая NK-клеточная лимфома; лимфома Беркитта; беркиттоподобная лимфома (мелкоклеточная лимфома без расщепленных клеток); хронический лимфолейкоз/малая лимфоцитарная лимфома; кожная Т-клеточная лимфома; диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома; Т-клеточная лимфома энтеропатического типа; фолликулярная лимфома; гепатолиенальная гамма-дельта Т-клеточная лимфома; лимфобластная лимфома; мантийно-клеточная лимфома; лимфома маргинальной зоны; назальная Т-клеточная лимфома; педиатрическая лимфома; периферические Т-клеточные лимфомы; первичная лимфома центральной нервной системы; Т-клеточные лейкозы; трансформированные лимфомы; Т-клеточные лимфомы, связанные с лечением; или макроглобулинемия Вальденстрема.

В качестве альтернативы, соединение, описанное в настоящем документе, или его соль или изотопный аналог может находить применение в эффективном количестве для лечения пациента, например, человека, страдающего лимфомой Ходжкина, такой как, но без ограничения: классическая лимфома Ходжкина (CHL) с нодулярным склерозом; смешанно-клеточная CHL; классическая лимфома Ходжкина с истощением лимфоцитов; классическая лимфома Ходжкина с обогащением лимфоцитами; лимфома Ходжкина с преобладанием лимфоцитов; или лимфома Ходжкина с преобладанием узловых лимфоцитов.

В качестве альтернативы, соединение, описанное в настоящем документе, или его соль или изотопный аналог может находить применение в эффективном количестве для

лечения пациента, например, человека, страдающего специфической В-клеткой лимфомой или пролиферативным нарушением, таким как, но без ограничения: множественная миелома; диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома; фолликулярная лимфома; лимфома лимфатической ткани, ассоциированная со слизистой оболочкой (MALT); мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома; медиастинальная крупноклеточная В-клеточная лимфома; узловая В-клеточная лимфома маргинальной зоны (NMZL); лимфома маргинальной зоны селезенки (SMZL); внутрисосудистая крупноклеточная В-клеточная лимфома; первичная выпотная лимфома; или лимфоматоидный гранулематоз; В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз; волосатоклеточный лейкоз; селезеночная лимфома/лейкемия, не поддающаяся классификации; мелкоклеточная В-клеточная лимфома селезенки с диффузной красной пульпой; вариант волосатоклеточного лейкоза; лимфоплазмоцитарная лимфома; заболевания тяжелых цепей, например, заболевание тяжелых альфа-цепей, заболевание тяжелых гамма-цепей, заболевание тяжелых мю-цепей; плазмоклеточная миелома; солитарная плазмоцитома кости; внекостная плазмоцитома; первичная лимфома кожного фолликулярного центра; крупноклеточная В-клеточная лимфома, богатая Т-клетками/гистиоцитами; DLBCL, связанная с хроническим воспалением; вызванная вирусом Эпштейна-Барр (EBV)+ DLBCL пожилых людей; первичная медиастинальная (тимусная) крупноклеточная В-клеточная лимфома; первичная кожная DLBCL, ножной тип; ALK+ крупноклеточная В-клеточная лимфома; Плазмобластная лимфома; крупноклеточная В-клеточная лимфома, возникающая при HHV8-ассоциированной мультицентрической; болезнь Кастлемана; В-клеточная лимфома, не поддающаяся классификации, с признаками, промежуточными между диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой; или В-клеточная лимфома, не поддающаяся классификации, с признаками, промежуточными между диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой и классической лимфомой Ходжкина.

Согласно определенным вариантам осуществления соединение, описанное в настоящем документе, или его соль или изотопный аналог может находить применение в эффективном количестве для лечения пациента, например, человека, страдающего лейкозом. Например, пациент может страдать от острого или хронического лейкоза лимфоцитарного или миелогенного происхождения, такого как, но без ограничения: острый лимфобластный лейкоз (ALL); острый миелогенный лейкоз (AML); хронический лимфолейкоз (CLL); хронический миелогенный лейкоз (CML); ювенильный миеломоноцитарный лейкоз (JMML); волосатоклеточный лейкоз (HCL); острый промиелоцитарный лейкоз (подтип AML); крупнозернистый лимфоцитарный лейкоз; или Т-клеточный хронический лейкоз взрослых. В некоторых вариантах осуществления

пациент страдает острым миелогенным лейкозом, например, недифференцированным AML (M0); миелобластный лейкоз (M1; с минимальным созреванием клеток или без него); миелобластный лейкоз (M2; с созреванием клеток); промиелоцитарный лейкоз (вариант M3 или M3 [M3V]); миеломоноцитарный лейкоз (вариант M4 или M4 с эозинофилией [M4E]); моноцитарный лейкоз (M5); эритролейкоз (M6); или мегакариобластный лейкоз (M7).

VI. Фармацевтические композиции и дозированные формы

Активное соединение, описанное в настоящем документе, или его соль или изотопный аналог могут быть введены в эффективном количестве пациенту для лечения любого из нарушений, которые описаны в настоящем документе, с применением любого подходящего подхода, который обеспечивает желательный терапевтический результат. Разумеется, количество и время введения активного соединения будут зависеть от пациента, проходящего лечение, от указаний наблюдающего медицинского специалиста, от графика введения, от способа введения, от фармакокинетических свойств конкретного активного соединения и от заключения врача, назначающего лечение. Таким образом, вследствие различных особенностей пациентов, дозировки, которые приведены ниже, представляют собой руководство, и врач может устанавливать дозы соединения, чтобы обеспечивать лечение, которое врач считает соответствующим для пациента. При рассмотрении желательной степени лечения врач может сбалансировать множество факторов, таких как возраст и вес пациента, наличие ранее существовавшего заболевания, а также присутствие других заболеваний.

Фармацевтическая композиция может быть приготовлена в любой фармацевтически пригодной форме, например, в виде аэрозоля, крема, геля, пилюли, раствора для инъекций или инфузий, капсулы, таблетки, сиропа, трансдермального пластыря, подкожного пластыря, сухого порошка, состава для ингаляции, медицинского устройства, суппозитория, трансбуккальной или сублингвальной композиции, парентеральной композиции или офтальмологического раствора. Некоторые лекарственные формы, такие как таблетки и капсулы, подразделяются на стандартные дозы подходящего размера, содержащие соответствующие количества активных компонентов, например, количество, эффективное для достижения желательной цели.

Терапевтически эффективная дозировка любого активного соединения, которое описано в настоящем документе, будет определена медицинским специалистом в зависимости от состояния, веса и возраста пациента, а также способа введения. Согласно одному неограничительному варианту осуществления терапевтическую эффективность обеспечивает дозировка, составляющая от приблизительно 0,1 до приблизительно 200 мг/кг, причем все значения массы представлены в расчете на массу активного соединения,

в том числе в тех случаях, в которых используется соль. Согласно определенным вариантам осуществления дозировка составляет приблизительно или более чем 0,1, 0,5, 1, 5, 10, 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175 или 200 мг/кг. Согласно некоторым вариантам осуществления дозировка может представлять собой количество соединения, которое требуется для обеспечения в сыворотке крови концентрации активного соединения, составляющей вплоть до приблизительно 10 нМ, 50 нМ, 100 нМ, 200 нМ, 300 нМ, 400 нМ, 500 нМ, 600 нМ, 700 нМ, 800 нМ, 900 нМ, 1 мкМ, 5 мкМ, 10 мкМ, 20 мкМ, 30 мкМ или 40 мкМ.

Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтическая композиция присутствует в дозированной форме, которая содержит от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 2000 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 800 мг или от приблизительно 200 мг до приблизительно 600 мг активного соединения и необязательно от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 2000 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 800 мг или от приблизительно 200 мг до приблизительно 600 мг дополнительного активного вещества в единичной дозированной форме. Примерные дозированные формы содержат по меньшей мере 5, 10, 15, 20, 25, 50, 100, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 700 или 750 мг активного соединения или его соли. Фармацевтическая композиция также может содержать активное соединение и дополнительное активное вещество в таком молярном соотношении, которое обеспечивает желательные результаты.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения, которые описаны в настоящем документе, или используются согласно описанию, вводятся один раз в сутки (QD), два раза в сутки (BID) или три раза в сутки (TID). Согласно некоторым вариантам осуществления соединения, которые описаны в настоящем документе, или используются согласно описанию, вводятся по меньшей мере один раз в сутки в течение по меньшей мере 21 суток, по меньшей мере 24 суток, по меньшей мере 28 суток, по меньшей мере 35 суток, по меньшей мере 45 суток, по меньшей мере 60 суток, по меньшей мере 75 суток, по меньшей мере 90 суток, по меньшей мере 120 суток, по меньшей мере 180 суток или в течение более продолжительного периода.

Соединения, которые описаны в настоящем документе, или используются согласно описанию в настоящем документе, могут быть введены перорально, местно, парентерально, ингаляционно или посредством аэрозоля, сублингвально, через имплантат, включая глазной имплантат, чрескожно, подъязычно, ректально, в виде офтальмологического раствора, инъекции, в том числе глазной инъекции, внутривенно, внутримышечно, ингаляционно, внутриаортально, внутричерепно, подкожно, внутрибрюшинно, подкожно,

трансназально, подъязычно или ректально или другими способами, в единичных дозированных композициях, содержащих обычные фармацевтически приемлемые носители. Для введения в глаза соединение можно вводить по желанию, например, используя интравитреальные, интрастромальные, внутрикамерные, субтеноновые, субретинальные, ретробульбарные, перibuльбарные, супраходориальные, конъюнктивальные, субконъюнктивальные, эписклеральные, периокулярные, трансклеральные, задние юкстасклеральные, окологорнеальные инъекции или инъекции слезных протоков, или через слизь, муцин или слизистый барьер, с немедленным или контролируемым высвобождением или через глазное устройство.

В соответствии со способами, которые описаны в настоящем документе, пероральное введение может быть осуществлено в любой желательной форме, такой как твердая, гелевая или жидкая, в том числе в форме раствора, суспензии или эмульсии. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения или соли вводятся посредством ингаляции, внутривенно или внутримышечно в виде липосомальной суспензии. При введении посредством ингаляции активное соединение или соль может присутствовать в форме множества твердых частиц или капель, имеющих любой желательный размер частиц, который составляет, например, от приблизительно 0,01, 0,1 или 0,5 до приблизительно 5, 10, 20 микрон или более и необязательно от приблизительно 1 до приблизительно 2 микрон. Соединения, которые описаны в настоящем изобретении, продемонстрировали хорошие фармакокинетические и фармакодинамические свойства, например, при введении пероральным или внутривенным способами.

Фармацевтические композиции могут содержать активное соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль в любом фармацевтически приемлемом носителе. Если оказывается желательным раствор, вода может в некоторых случаях представлять собой носитель, выбираемый для растворимых в воде соединений или солей. Что касается водорастворимых соединений или солей, может оказаться подходящим органический носитель, такой как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль или их смеси. В последнем случае органический носитель может содержать значительное количество воды. Раствор в любом случае затем может быть стерилизован подходящим способом, известным специалистам в данной области техники, и, например, путем фильтрации через фильтр с размером пор, составляющим 0,22 мкм. После стерилизации раствор можно помещать в соответствующие сосуды, такие как апирогенные стеклянные флаконы. Дозирование необязательно осуществляется асептическим методом. Затем на флаконы можно надеть стерилизованные крышки, и, если это желательно, содержимое флакона можно лиофилизировать.

Носители представляют собой вспомогательные вещества и разбавители и должны иметь достаточно высокую чистоту и достаточно низкую токсичность, чтобы сделать их пригодными для введения пациенту, проходящему лечение. Носитель может быть инертным или может обладать собственными фармацевтическими преимуществами. Количество носителя, используемого в сочетании с соединением, достаточно для обеспечения практического количества материала для введения в расчете на единичную дозу соединения.

Классы носителей представляют собой, но не ограничиваются ими, связующие вещества, буферные вещества, красители, разбавители, разрыхлители, эмульгаторы, ароматизаторы, вещества, улучшающие скольжение, смазывающие вещества, консерванты, стабилизаторы, поверхностно-активные вещества, таблетизирующие вещества и смачивающие вещества. Некоторые носители могут быть отнесены более чем к одному классу, например, растительное масло может использоваться в качестве смазочного вещества в одних композициях и в качестве разбавителя в других композициях. Примерные фармацевтически приемлемые носители представляют собой сахара, крахмалы, целлюлозы, порошкообразный трагакант, солод, желатин, тальк и растительные масла. В фармацевтической композиции могут содержаться необязательные активные вещества, которые существенно не влияют на активность соединения согласно настоящему изобретению.

Кроме того, в таких носителях могут присутствовать вспомогательные вещества, такие как смачивающие или эмульгирующие вещества, биологические буферные вещества, поверхностно-активные вещества и т. п. Биологический буферный раствор может представлять собой любой раствор, который является фармакологически приемлемым и который обеспечивает для композиции желательное значение рН, т. е. значение рН в физиологически приемлемом диапазоне. Примерные буферные растворы представляют собой физиологический раствор, забуференный фосфатом физиологический раствор, трибуферный физиологический раствор, забуференный физиологический раствор Хенкса и т. п.

В зависимости от предполагаемого способа введения фармацевтические композиции могут присутствовать в виде твердых, полутвердых или жидких лекарственных форм, таких как, например, таблетки, суппозитории, пилюли, капсулы, порошки, жидкости, суспензии, кремы, мази, лосьоны и т. п., предпочтительно в стандартной лекарственной форме, пригодной для однократного введения точной дозы. Как правило, композиции содержат эффективное количество выбранного лекарственного средства в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем, и, кроме того, в них могут присутствовать

другие фармацевтические средства, вспомогательные вещества, разбавители, буферные растворы и т. п.

Таким образом, композиции согласно настоящему изобретению могут быть введены как фармацевтические композиции, в том числе композиции, подходящие для перорального (в том числе буккального и подязычного), ректального, назального, местного, легочного, вагинального или парентерального (включая внутримышечное, внутриартериальное, подоболочечное, подкожное и внутривенное) введения или в форме, подходящей для введения путем ингаляции или инсуффляции. Предпочтительный способ введения представляет собой внутривенное или пероральное введение с использованием удобного режима ежедневной дозировки, который можно регулировать в зависимости от степени поражения.

Для твердых композиций традиционные нетоксичные твердые носители представляют собой, например, пригодные для фармацевтического применения маннит, лактоза, крахмал, стеарат магния, сахаринат натрия, тальк, целлюлоза, глюкоза, сахароза, карбонат магния и т. п. Жидкие фармацевтически вводимые композиции могут быть, например, приготовлены посредством растворения, диспергирования и т. п. активного соединения, которое описано в настоящем документе, и необязательных фармацевтических вспомогательных веществ в наполнителе, таком как, например, вода, физиологический раствор, водный раствор декстрозы, глицерин, этанол и т. п., чтобы таким образом получить раствор или суспензию. Если это желательно, вводимая фармацевтическая композиция может также содержать в небольших количествах нетоксичные вспомогательные вещества, такие как смачивающие или эмульгирующие вещества, регулирующие pH буферные вещества и т. п., например, ацетат натрия, монолаурат сорбитана, ацетат натрия триэтаноламина, олеат триэтаноламина и т. п. Реальные способы приготовления таких дозированных форм являются известными или очевидными для специалистов в данной области; например, см. упомянутое выше издание Remington «Фармацевтические науки».

Согласно следующему варианту осуществления предложены для применения вспомогательные вещества, усиливающие проницаемость, в том числе полимеры, такие как поликатионы (хитозан и его четвертичные аммониевые производные, поли-L-аргинин, аминированный желатин); полианионы (N-карбоксиметилхитозан, полиакриловая кислота); и тиолированные полимеры (карбоксиметилцеллюлоза-цистеин, поликарбофил-цистеин, хитозан-тиобутиламидин, хитозан-тиогликолевая кислота, конъюгаты хитозан-глутатион).

Для перорального введения композиция обычно присутствует в форме таблетки, капсулы, капсулы с мягким гелем или может представлять собой водный или неводный

раствор, суспензию или сироп. Таблетки и капсулы представляют собой предпочтительные формы для перорального введения. Таблетки и капсулы для перорального применения могут содержать один или несколько обычно используемых носителей, таких как лактоза и кукурузный крахмал. Также обычно добавляют смазывающие вещества, такие как стеарат магния. Как правило, композиции по настоящему изобретению можно комбинировать с пероральным, нетоксичным, фармацевтически приемлемым, инертным носителем, таким как лактоза, крахмал, сахароза, глюкоза, метилцеллюлоза, стеарат магния, дикальцийфосфат, сульфат кальция, маннит, сорбит и подобные вещества. Кроме того, при желании или необходимости в смеси также могут содержаться подходящие связующие вещества, смазывающие вещества, разрыхлители и красители. Подходящие связующие вещества представляют собой крахмал, желатин, натуральные сахара, такие как глюкоза или бета-лактоза, кукурузные подсластители, натуральные и синтетические камеди, такие как аравийская камедь, трагакант или альгинат натрия, карбоксиметилцеллюлоза, полиэтиленгликоль, воски и т. п. Смазывающие вещества, используемые в этих лекарственных формах, представляют собой олеат натрия, стеарат натрия, стеарат магния, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия и т. п. Разрыхлители представляют собой, без ограничения, крахмал, метилцеллюлоза, агар-агар, бентонит, ксантановая камедь и т. п.

При использовании жидких суспензий активное вещество можно комбинировать с любым пероральным, нетоксичным, фармацевтически приемлемым инертным носителем, таким как этанол, глицерин, вода и т. п., а также с эмульгирующими и суспендирующими веществами. Если это желательно, также могут быть добавлены ароматизаторы, красители и/или подсластители. Другие необязательные компоненты для включения в состав для перорального применения представляют собой, но не ограничиваются ими, консерванты, суспендирующие вещества, загустители и т. п.

Парентеральные лекарственные формы могут быть приготовлены в традиционных формах, либо в виде жидких растворов или суспензий, твердых форм, подходящих для солюбилизации или суспендирования в жидкости перед инъекцией, либо в виде эмульсий. Предпочтительно стерильные суспензии для инъекций изготавливают в соответствии со способами, известными в данной области техники, с использованием подходящих носителей, диспергирующих или смачивающих веществ и суспендирующих. Стерильный инъекционный состав может также представлять собой стерильный раствор для инъекций или суспензию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе. В число приемлемых носителей и растворителей, которые можно использовать, входят вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителей или суспендирующих сред обычно используют стерильные нелетучие масла,

сложные эфиры жирных кислот или полиолы. Кроме того, парентеральное введение может предусматривать использование систем с медленным высвобождением или пролонгированным высвобождением, таким образом, что поддерживается постоянный уровень дозировки.

Парентеральное введение представляет собой внутрисуставное, внутривенное, внутримышечное, внутрикожное, внутрибрюшинное и подкожное введение, а также предусматривает водные и неводные изотонические стерильные растворы для инъекций, в которых могут содержаться антиоксиданты, буферы, бактериостаты и растворенные вещества, которые делают лекарственную форму изотонической по отношению к крови предполагаемого реципиента, а также водные и неводные стерильные суспензии, в которых могут содержаться суспендирующие вещества, солюбилизаторы, загустители, стабилизаторы и консерванты. Введение определенными парентеральными способами может представлять собой введение композиций согласно настоящему изобретению в организм пациента с применением иглы или катетера, которые приводятся в действие с помощью стерильного шприца или какого-либо другого механического устройства, такого как система непрерывной инфузии. Композиция, предложенная согласно настоящему изобретению, может быть введена с помощью шприца, инъектора, насоса или любого другого устройства для парентерального введения, известного в данной области техники.

В дополнение к активным соединениям или их солям фармацевтические композиции могут содержать другие добавки, такие как добавки, регулирующие pH. В частности, пригодные для применения вещества, регулирующие pH, представляют собой кислоты, такие как хлористоводородная кислота, основания или буферные вещества, такие как лактат натрия, ацетат натрия, фосфат натрия, цитрат натрия, борат натрия или глюконат натрия. Кроме того, композиции могут содержать противомикробные консерванты. Пригодные для применения противомикробные консерванты представляют собой метилпарабен, пропилпарабен и бензиловый спирт. Антимикробный консервант обычно используют, когда композиции помещают во флакон, предназначенный для многодозового применения. Фармацевтические композиции, которые описаны в настоящем документе, могут быть лиофилизированы с использованием способов, хорошо известных в данной области техники.

Для перорального введения фармацевтическая композиция может принимать форму раствора, суспензии, таблетки, пилюли, капсулы, порошка и т. п. Таблетки, содержащие разнообразные вспомогательные вещества, такие как цитрат натрия, карбонат кальция и фосфат кальция, могут использоваться вместе с различными разрыхлителями, такими как крахмал (например, картофельный крахмал или крахмал тапиоки) и некоторые сложные

силикаты, вместе со связующими веществами, такими как поливинилпирролидон, сахароза, желатин и гуммиарабик. Кроме того, смазывающие вещества, такие как стеарат магния, лаурилсульфат натрия и тальк, очень часто оказываются пригодными для применения в целях таблетирования. Твердые композиции аналогичного типа могут использоваться в качестве наполнителей для мягких и твердых желатиновых капсул с наполнителем. Материалы в этой связи также включают лактозу или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли. Когда водные суспензии и/или эликсиры оказываются желательными для перорального введения, с основными соединениями, которые описаны в настоящем документе, можно комбинировать различные подсластители, ароматизаторы, красители, эмульгаторы и/или суспендирующие вещества, а также такие разбавители, как вода, этанол, пропиленгликоль, глицерин и их разнообразные комбинации.

Согласно следующему варианту осуществления настоящего изобретения для основного соединения предложены инъекционные, стабильные, стерильные композиции, содержащие активное соединение, которое описано в настоящем документе, или его соль в стандартной лекарственной форме в герметичном контейнере. Соединение или соль присутствуют в форме лиофилизата, который может быть восстановлен с помощью подходящего фармацевтически приемлемого носителя с образованием жидкого состава, пригодного для инъекции пациенту. Когда соединение или соль практически не растворяется в воде, может быть использован в достаточном количестве эмульгатор, который является физиологически приемлемым, в количестве, достаточном для эмульгирования соединения или соли в водном носителе. Особенно пригодные для применения эмульгаторы представляют собой фосфатидилхолины и лецитин.

Согласно дополнительным вариантам осуществления предложены липосомальные композиции активных соединений, которые описаны в настоящем документе. Технология изготовления липосомальных суспензий хорошо известна в технике. Когда соединение представляет собой водорастворимую соль, при использовании обычной липосомальной технологии оно может быть введено в липидные везикулы. В таком случае из-за растворимости активного соединения в воде активное соединение может быть по существу вовлечено в гидрофильный центр или сердцевину липосом. Используемый липидный слой может иметь любой обычный состав и может либо содержать холестерин, либо не содержать его. Когда интересующее активное соединение является нерастворимым в воде, опять же с использованием обычной технологии формирования липосом, соль может быть в значительной степени внедрена в гидрофобный липидный двойной слой, который формирует структуру липосомы. В любом случае получаемые липосомы можно уменьшить

в размере, например, с помощью стандартных методов обработки ультразвуком и гомогенизации. Липосомальные композиции, содержащие активные соединения, которые описаны в настоящем документе, могут быть лиофилизированы с получением лиофилизата, который может быть восстановлен фармацевтически приемлемым носителем, таким как вода, для регенерации липосомальной суспензии.

Кроме того, предложены фармацевтические композиции, подходящие для введения в виде аэрозоля путем ингаляции. Эти композиции содержат раствор или суспензию желательного соединения, которое описано в настоящем документе, или его соли, или множество твердых частиц соединения или соли. Желательные композиции можно помещать в небольшую камеру и распылять. Распыление может быть осуществлено с применением сжатого воздуха или ультразвуковой энергии для образования множества жидких капель или твердых частиц, содержащих соединения или соли. Капли жидкости или твердые частицы могут, например, иметь размер частиц в диапазоне от приблизительно 0,5 до приблизительно 10 микрон и необязательно от приблизительно 0,5 до приблизительно 5 микрон. Согласно определенным вариантам осуществления твердые частицы обеспечивают контролируемое высвобождение за счет использования разлагаемого полимера. Твердые частицы могут быть получены путем обработки твердого соединения или его соли любым подходящим способом, известным в данной области техники, таким как микронизация. Необязательно размер твердых частиц или капель может составлять от приблизительно 1 до приблизительно 2 микрон. В данном отношении для достижения этой цели доступны промышленные небулайзеры. Соединения могут быть введены в виде аэрозольной суспензии вдыхаемых частиц способом, изложенным в патенте США № 5,628,984, описание которого во всей своей полноте включено в настоящий документ посредством ссылки.

Кроме того, предложены фармацевтические композиции, которые обеспечивают регулируемое высвобождение соединения, описанного в настоящем документе, в том числе посредством применения разлагающегося полимера, который известен в технике.

Когда фармацевтические композиции, подходящие для введения в виде аэрозоля, присутствуют в форме жидкости, эти композиции могут содержать растворимое в воде активное соединение в носителе, который содержит воду. Может присутствовать поверхностно-активное вещество, которое снижает поверхностное натяжение композиций в достаточной степени, чтобы в результате могли образовываться капли, имеющие размеры в пределах желательного диапазона, при направлении на небулизацию.

Термин «фармацевтически приемлемые соли» при использовании в настоящем документе означает такие соли, которые, в рамках здравого медицинского суждения,

являются подходящими для применения в контакте с пациентом (например, человеком в качестве пациента) без ненужной токсичности, раздражения, аллергической реакции и подобных эффектов, обеспечивают обоснованное соотношение пользы и риска и являются эффективными для своего заданного применения, а также, насколько это возможно, цвиттерионные формы соединений, которые описаны в настоящем документе.

Таким образом, термин «соли» означает относительно нетоксичные, неорганические и органические соли присоединения кислоты соединений, которые описаны в настоящем документе. Указанные соли могут быть получены в течение заключительного выделения и очистки соединений или посредством отдельной реакции очищенного соединения в соответствующей форме свободного основания с подходящей органической или неорганической кислотой и выделения соли, которая образуется в результате этого. Основные соединения способны образовывать широкое разнообразие различных солей с разнообразными неорганическими и органическими кислотами. Соли присоединения кислоты основных соединений получают посредством введения в контакт формы свободного основания с достаточным количеством желательной кислоты с получением соли традиционным образом. Форма свободного основания может быть регенерирована посредством введения солевой формы в контакт с основанием и выделения свободного основания традиционным способом. Формы свободных оснований могут отличаться от соответствующих солевых форм определенными физическими свойствами, такими как растворимость в полярных растворителях. Фармацевтически приемлемые соли присоединения основания могут быть образованы с основаниями металлов или аминов, такими как гидроксиды щелочных и щелочноземельных металлов или органических аминов. Примерные металлы, используемые в качестве катионов, представляют собой, но без ограничения, натрий, калий, магний, кальций и т. п. Примерные подходящие амины представляют собой, но без ограничения, N,N' -дибензилэтилендиамин, хлорпрокаин, холин, диэтаноламин, этилендиамин, N -метилглюкамин и прокаин. Соли присоединения основания кислотных соединений получают посредством введения формы свободной кислоты в контакт с достаточным количеством желательного основания с получением соли традиционным способом. Форма свободной кислоты может быть регенерирована посредством введения солевой формы в контакт с кислотой и выделения свободной кислоты традиционным способом. Формы свободных кислот могут отличаться от соответствующих солевых форм определенными физическими свойствами, такими как растворимость в полярных растворителях.

Соли, которые могут быть получены из неорганических кислот, представляют собой сульфат, пиросульфат, бисульфат, сульфит, бисульфит, нитрат, фосфат, моногидрофосфат,

дигидрофосфат, метафосфат, пирофосфат, хлорид, бромид, йодид, которые образуют хлористоводородная, азотная, фосфорная, серная, бромистоводородная, йодистоводородная, фосфористая кислоты и т. п. Примерные соли представляют собой гидробромид, гидрохлорид, сульфат, бисульфат, нитрат, ацетат, оксалат, валерат, олеат, пальмитат, стеарат, лаурат, борат, бензоат, лактат, фосфат, тозилат, цитрат, малеат, фумарат, сукцинат, тартрат, нафтилатмезилат, глюкогептонат, лактобионат, лаурилсульфонат, изетионат и т. п. Кроме того, соли могут быть получены из органических кислот, таких как алифатические моно- и дикарбоновые кислоты, фенилзамещенные алкановые кислоты, гидроксиалкановые кислоты, алкандиовые кислоты, ароматические кислоты, алифатические и ароматические сульфоновые кислоты, и т. д. и т. п. Примерные соли представляют собой ацетат, пропионат, каприлат, изобутират, оксалат, малонат, сукцинат, суберат, себацинат, фумарат, малеат, манделат, бензоат, хлорбензоат, метилбензоат, динитробензоат, фталат, бензолсульфонат, толуолсульфонат, фенилацетат, цитрат, лактат, малеат, тартрат, метансульфонат и т. п. Фармацевтически приемлемые соли могут представлять собой соли, содержащие катионы щелочных и щелочноземельных металлов, таких как натрий, литий, калий, кальций, магний и т. п., а также нетоксичные соли, содержащие катионы аммония, четвертичного аммония и аминов, в том числе, но без ограничения, соли аммония, тетраметиламмония, тетраэтиламмония, метиламина, диметиламина, триметиламина, триэтиламина, этиламина и т. п. Кроме того, предусмотрены соли аминокислот, такие как аргинат, глюконат, галактуронат и т. п. См., например, статью Verge и др., J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19, которая включена в настоящий документ посредством ссылки.

Предпочтительно стерильные суспензии для инъекций изготавливают в соответствии с технологиями, которые известны в данной области техники, с использованием подходящих носителей, диспергирующих или смачивающих веществ и суспендирующих веществ. Стерильный инъекционный состав может также представлять собой стерильный раствор для инъекций или суспензию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе. В число приемлемых носителей и растворителей, которые можно использовать, входят вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителей или суспендирующих сред обычно используют стерильные нелетучие масла, сложные эфиры жирных кислот или полиолы. Кроме того, парентеральное введение может включать использование систем с медленным высвобождением или пролонгированным высвобождением, в результате чего поддерживается постоянный уровень дозировки.

Препараты согласно настоящему изобретению для парентерального введения представляют собой стерильные водные или неводные растворы, суспензии или эмульсии. Примерные неводные растворители или носители представляют собой пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, растительные масла, такие как оливковое масло и кукурузное масло, желатин и органические сложные эфиры, предназначенные для инъекций, такие как этилолеат. Такие лекарственные формы могут также содержать вспомогательные вещества, такие как консервирующие, смачивающие, эмульгирующие и диспергирующие вещества. Они могут быть стерилизованы, например, посредством фильтрации через фильтр, задерживающий бактерии, посредством введения в композиции стерилизующих веществ, посредством облучения композиции или посредством нагревания композиции. Они также могут быть изготовлены с использованием стерильной воды или какой-либо другой стерильной среды для инъекций непосредственно перед использованием.

Стерильные растворы для инъекций изготавливают посредством введения одного или нескольких соединений согласно настоящему изобретению в необходимом количестве в соответствующий растворитель с различными другими ингредиентами, которые перечислены выше, по мере необходимости, с последующей стерилизацией посредством фильтрования. Как правило, дисперсии изготавливают посредством введения различных стерилизованных активных ингредиентов в стерильный носитель, который содержит основную дисперсионную среду и необходимые другие ингредиенты из тех, которые перечислены выше. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных растворов для инъекций предпочтительные способы изготовления представляют собой способы вакуумной сушки и лиофилизации, которые позволяют получить порошок активного ингредиента, содержащий любой дополнительный желательный ингредиент, из его предварительно стерильно отфильтрованного раствора. Так, например, парентеральную композицию, пригодную для введения посредством инъекции, изготавливают в результате перемешивания 1,5 мас.% активного ингредиента в 10 об.% пропиленгликоля и воды. Раствор делают изотоническим с применением хлорида натрия и стерилизуют.

Композиции, подходящие для ректального введения, обычно представляют собой однодозовые суппозитории. Они могут быть изготовлены посредством смешивания раскрытого активного соединения с одним или несколькими обычными твердыми носителями, например, маслом какао, и последующего формования полученной в результате смеси.

Композиции, подходящие для местного нанесения на кожу, предпочтительно присутствуют в форме мази, крема, лосьона, пасты, геля, спрея, аэрозоля или масла. Носители, которые могут быть найдены применение, представляют собой вазелин,

ланолин, полиэтиленгликоли, спирты, трансдермальные усилители и комбинации двух или более из них.

Композиции, подходящие для чрескожного введения, могут быть представлены в виде отдельных пластырей, приспособленных для того, чтобы оставаться в тесном контакте с эпидермисом реципиента в течение длительного периода времени. Препараты, подходящие для чрескожного введения, также могут быть введены с помощью ионофореза (см., например, статью *Pharmaceutical Research*, 3 (6):318 (1986)) и обычно присутствуют в форме необязательно забуференного водного раствора активного соединения. Согласно определенным вариантам осуществления предусмотрены пластыри или устройства с микроиглами для введения лекарственных средств через биологические ткани или в них, в частности, в кожу. Пластыри или устройства с микроиглами позволяют вводить лекарственное средство с клинически значимой скоростью через кожу или в кожу или другие тканевые барьеры с минимальным или нулевым повреждением, болью или раздражением ткани.

Композиции, подходящие для введения в легкие, могут быть введены с помощью широкого ряда ингаляторов однократной/многократной дозы сухого порошка (DPI), управляемых пассивным дыханием и активной мощностью. Устройства, которые наиболее часто находят применение для введения через дыхательные пути, представляют собой небулайзеры, дозированные ингаляторы и ингаляторы для сухого порошка. Доступны несколько типов небулайзеров, в том числе струйные небулайзеры, ультразвуковые небулайзеры и небулайзеры с вибрирующей сеткой. Выбор подходящего устройства для введения в легкие зависит от таких параметров, как природа лекарственного средства и его состав, место действия и патофизиология легких.

Дополнительные неограничительные варианты устройств и способов введения лекарственных средств представляют собой, например, патентная заявка США № 20090203709, озаглавленная «Фармацевтическая лекарственная форма для перорального введения ингибитора тирозинкиназы» (Abbott Laboratories); патентная заявка США № 20050009910, озаглавленная «Введение активного лекарственного средства в заднюю часть глаза посредством субконъюнктивального или периокулярного введения пролекарственного средства», патентная заявка США № 20130071349, озаглавленная «Биоразлагаемые полимеры для снижения внутриглазного давления», патент США № 8,481,069, озаглавленный «Микросферы тирозинкиназы», патент США № 8,465,778, озаглавленный «Способ изготовления микросфер тирозинкиназы», патент США № 8,409,607, озаглавленный «Интраокулярные имплантаты с замедленным высвобождением, содержащие ингибиторы тирозинкиназы, и родственные методы», патент США №

8,512,738 и патентная заявка США № 2014/0031408, озаглавленные «Биоразлагаемые интравитреальные тирозинкиназные имплантаты», патентная заявка США № 2014/0294986, озаглавленная «Система введения лекарственных средств в составе микросфер для длительного внутриглазного высвобождения», патент США № 8911768, озаглавленный «Способы лечения ретинопатии с пролонгированным терапевтическим эффектом» (Allergan, Inc.); патент США № 6495164, озаглавленный «Изготовление суспензий для инъекций, обладающих улучшенными инъекционными свойствами» (Alkermes Controlled Therapeutics, Inc.); международная патентная заявка WO 2014/047439 под названием «Биоразлагаемые микрокапсулы, содержащие материал наполнителя» (Akina, Inc.); международная патентная заявка WO 2010/132664, озаглавленная «Композиции и способы доставки лекарств» (Baxter International Inc. Baxter Healthcare SA); патентная заявка США № 20120052041, озаглавленная «Полимерные наночастицы с повышенным содержанием лекарственного средства и способы их применения» (The Brigham and Women's Hospital, Inc.); патентные заявки США № 20140178475, № 20140248358 и № 20140249158, озаглавленные «Терапевтические наночастицы, содержащие терапевтическое средство, и способы его получения и применения» (BIND Therapeutics, Inc.); патент США № 5,869,103, озаглавленный «Полимерные микрочастицы для доставки лекарств» (Danbiosyst UK Ltd.); патент США № 8628801, озаглавленный «Пэгилированные наночастицы» (Universidad de Navarra); патентная заявка США № 2014/0107025 под названием «Окулярная система доставки лекарств» (Jade Therapeutics, LLC); патент США № 6,287,588, озаглавленный «Система введения лекарственного средства, состоящего из микрочастиц и биоразлагаемого геля, с улучшенным профилем высвобождения и способы их применения», патент США № 6,589,549, озаглавленный «Система введения биоактивного вещества, состоящего из микрочастиц внутри биоразлагаемого материала, для улучшения профилей высвобождения» (Macromed, Inc.); патенты США № 6,007,845 и № 5,578,325, озаглавленные «Наночастицы и микрочастицы нелинейных гидрофильных гидрофобных многоблочных сополимеров» (Массачусетский технологический институт); патентные заявки США № 20040234611, № 20080305172, № 20120269894 и № 20130122064, озаглавленные «Офтальмологические составы депо для периокулярного или субконъюнктивального введения (Novartis AG); патент США № 6,413,539, озаглавленный «Блок-полимер» (Poly-Med, Inc.); патентная заявка США № 20070071756, озаглавленный «Доставка средства для облегчения воспаления» (Reuman); патентная заявка США № 20080166411, озаглавленная «Инъекционные депо-препараты и способы обеспечения длительного высвобождения плохо растворимых лекарственных средств, содержащих наночастицы» (Pfizer, Inc.); патент США № 6706289, озаглавленный «Способы и

композиции для усиленного введения биологически активных молекул» (PR Pharmaceuticals, Inc.); и патент США № 8,663,674, озаглавленный «Матрицы, содержащие микрочастицы для введения лекарственных средств» (Surmodics).

VII. Комбинированная терапия

Описанные соединения формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX или формулы X, могут находить применение в эффективном количестве индивидуально или в комбинации с другим соединением согласно настоящему изобретению или с другим биоактивным веществом (терапевтическим средством) для лечения пациента, такого как человек, страдающего от нарушения, которое описано в настоящем документе.

Представленные соединения, которые описаны в настоящем документе может находить применение в эффективном количестве индивидуально или в комбинации с другим соединением согласно настоящему изобретению или с другим биоактивным веществом для лечения пациента, такого как человек, который имеет такие нарушения, которые описаны в настоящем документе.

Термин «биоактивное вещество» или «терапевтическое средство» используется для описания средства, которое не является выбранным соединением согласно настоящему изобретению и которое может находить применение в комбинации или чередовании с соединением согласно настоящему изобретению для достижения желательного терапевтического результата. Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения соединение и биоактивное вещество вводят таким образом, что они оказываются активными в условиях организма в течение перекрывающихся периодов времени, например, имеют перекрывающиеся периоды времени для максимальной концентрации (C_{max}), времени достижения максимальной концентрации (T_{max}), площади под кривой (AUC) или другого фармакокинетического параметра. Согласно следующему варианту осуществления настоящего изобретения данное соединение и биоактивное вещество, которые вводят нуждающемуся в этом пациенту, не имеют перекрывающегося по времени фармакокинетического параметра, однако одно из них производит терапевтическое воздействие на терапевтическую эффективность другого.

Согласно определенным аспектам данного варианта осуществления биоактивное вещество представляет собой химиотерапевтическое средство.

Согласно следующему аспекту данного варианта осуществления биоактивное вещество представляет собой фактор роста.

Согласно определенным аспектам данного варианта осуществления биоактивное вещество представляет собой иммуномодулятор, в том числе, но без ограничения,

ингибитор контрольных точек, неограничительные примеры которого представляют собой, в частности, ингибитор PD-1, ингибитор PD-L1, ингибитор PD-L2, ингибитор CTLA-4, ингибитор LAG-3, ингибитор TIM-3, ингибиторы Ig-супрессора V-домена активации Т-клеток (VISTA), низкомолекулярное вещество, пептид, нуклеотид или другой ингибитор. Согласно определенным аспектам иммуномодулятор представляет собой антитело, такое как моноклональное антитело.

Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа

Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа для применения в способах, которые описаны в настоящем документе, представляют собой, но без ограничения, ингибиторы PD-1, ингибиторы PD-L1, ингибиторы PD-L2, ингибиторы CTLA-4, ингибиторы LAG-3, ингибиторы TIM-3 и ингибиторы Ig-супрессора V-домена активации Т-клеток (VISTA) или их комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор контрольных точек иммунного ответа вводится в эффективном количестве в комбинации с соединением, которое описано в настоящем документе, для лечения рака, в том числе, но без ограничения, такого как лимфома Ходжкина, меланома, немелкоклеточный рак легкого, включая NSCLC с геномными aberrациями EGFR или ALK, плоскоклеточный рак головы и шеи, мелкоклеточный рак легкого, гепатоцеллюлярный рак, почечно-клеточный рак, уротелиальный рак, колоректальный рак, колоректальный рак, гепатоцеллюлярная карцинома, почечно-клеточная карцинома, мелкоклеточная карцинома легкого, карцинома мочевого пузыря, В-клеточная лимфома, рак желудка, рак шейки матки, рак печени, распространенная карцинома из клеток Меркеля, плоскоклеточная карцинома пищевода или рак яичников.

Согласно определенным вариантам осуществления ингибитор контрольных точек иммунного ответа представляет собой ингибитор PD-1, который блокирует взаимодействие PD-1 и PD-L1 посредством связывания с рецептором PD-1 и, в свою очередь, ингибирует иммунную супрессию. Согласно определенным вариантам осуществления ингибитор контрольных точек иммунного ответа представляет собой ингибитор PD-1 контрольных точек иммунного ответа, в качестве которого могут быть выбраны ниволумаб (Opdivo®), пембролизумаб (Keytruda®), пидилизумаб, (AMP-224 (AstraZeneca и MedImmune), PF-06801591 (Pfizer), MEDI0680 (AstraZeneca), PDR001 (Novartis), цемиплимад/REGN2810 (Libtayo® Regeneron), MGA012 (MacroGenics), BGB-A317 (BeiGene) SHR-12-1 (Jiangsu Hengrui Medicine Company и Incyte Corporation), TSR-042 (Tesar) и ингибитор PD-L1/VISTA CA-170 (Curis Inc.).

Согласно определенным вариантам осуществления ингибитор контрольных точек иммунного ответа представляет собой ингибитор PD-1 контрольных точек иммунного

ответа ниволумаб (Opdivo®), который вводится в эффективном количестве с соединением, описанным в настоящем документе, для лечения лимфомы Ходжкина, меланомы, немелкоклеточного рака легкого, в том числе NSCLC с геномными aberrациями опухоли EGFR или ALK, плоскоклеточного рака головы и шеи, мелкоклеточного рака легкого, гепатоцеллюлярной карциномы, почечно-клеточного рака, плоскоклеточной карциномы, уротелиальной карциномы, колоректального рака, гепатоцеллюлярной карциномы или рака яичников. Ниволумаб утвержден Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) для применения в лечении следующих заболеваний: лимфома Ходжкина, меланома, немелкоклеточный рак легкого, включая NSCLC с геномными aberrациями EGFR или ALK, плоскоклеточный рак головы и шеи, мелкоклеточный рак легкого, гепатоцеллюлярный рак, почечно-клеточный рак, плоскоклеточный рак, уротелиальный рак, колоректальный рак, прогрессирующая классическая лимфома Ходжкина (сHL), колоректальный рак, уротелиальный рак, плоскоклеточный рак головы и шеи или рак яичников. Согласно следующему аспекту данного варианта осуществления ингибитор контрольных точек иммунного ответа представляет собой ингибитор PD-1 контрольных точек иммунного ответа пембролизумаб (Keytruda®), который вводится в эффективном количестве для лечения меланомы, немелкоклеточного рака легкого, мелкоклеточного рака легкого, рака головы и шеи, рака мочевого пузыря, уротелиальной карциномы, почечно-клеточной карциномы, классической лимфомы Ходжкина, рака желудка, рака шейки матки, рака печени, первичного медиастинального рака, В-клеточной лимфомы, прогрессирующей карциномы из клеток Меркеля, плоскоклеточной карциномы пищевода или уротелиального рака. Согласно дополнительному аспекту данного варианта осуществления ингибитор контрольных точек иммунного ответа представляет собой ингибитор PD-1 контрольных точек иммунного ответа пидилизумаб (Medivation), который вводится в эффективном количестве для лечения рефрактерной диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL) или метастатической меланомы. Согласно дополнительному аспекту данного варианта осуществления ингибитор контрольных точек иммунного ответа представляет собой ингибитор PD-1 контрольных точек иммунного ответа цемиплимаб (Libtayo/Regeneron), который вводится в эффективном количестве для лечения кожной плоскоклеточной карциномы.

Согласно определенным вариантам осуществления ингибитор контрольных точек иммунного ответа представляет собой ингибитор PD-L1, который блокирует взаимодействие PD-1 и PD-L1 посредством связывания с рецептором PD-L1 и, в свою очередь, ингибирует иммунную супрессию. Ингибиторы PD-L1 представляют собой, но без

ограничения, атезолизумаб, дурвалумаб, KN035CA-170 (Curis Inc.) и LY3300054 (Eli Lilly). Согласно определенным вариантам осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой атезолизумаб. Согласно определенным вариантам осуществления ингибитор PD-L1 блокирует взаимодействие между PD-L1 и CD80 для ингибирования иммунной супрессии.

Согласно определенным вариантам осуществления ингибитор контрольных точек иммунного ответа представляет собой ингибитор PD-L1 контрольных точек иммунного ответа атезолизумаб (Tecentriq®), который вводится в эффективном количестве для лечения метастатического рака мочевого пузыря, мелкоклеточного рака легкого, метастатической меланомы, метастатического немелкоклеточного рака легкого или метастатической почечно-клеточной карциномы. Согласно следующему аспекту данного варианта осуществления ингибитор контрольных точек иммунного ответа представляет собой дурвалумаб (Imfinzi®; AstraZeneca и MedImmune), который вводится в эффективном количестве для лечения мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого или рака мочевого пузыря. Согласно определенным вариантам осуществления ингибитор контрольных точек иммунного ответа представляет собой ингибитор PD-L1 контрольных точек иммунного ответа авелумаб (Bavencio®; EMD Serono/Pfizer), который вводится в эффективном количестве для лечения карциномы из клеток Меркеля или уротелиальной карциномы. Согласно следующему аспекту варианта осуществления ингибитор контрольных точек иммунного ответа представляет собой KN035 (Alphamab), который вводится в эффективном количестве для лечения PD-L1-положительных солидных опухолей.

Согласно определенным аспектам данного варианта осуществления ингибитор контрольных точек иммунного ответа представляет собой ингибитор CTLA-4 контрольных точек иммунного ответа, который связывает CTLA-4 и ингибирует иммунную супрессию. Ингибиторы CTLA-4s представляют собой, но без ограничения, ипилимумаб, тремелимумаб (AstraZeneca и MedImmune), AGEN1884 и AGEN2041 (Agenus).

Согласно определенным вариантам осуществления ингибитор CTLA-4 контрольных точек иммунного ответа представляет собой ипилимумаб (Yervoy®), который вводится в эффективном количестве для лечения метастатической меланомы, адъювантной меланомы или немелкоклеточного рака легкого.

Согласно следующему варианту осуществления ингибитор контрольных точек иммунного ответа представляет собой ингибитор LAG-3 контрольных точек иммунного ответа. Примерные ингибиторы LAG-3 контрольных точек иммунного ответа представляют собой, но без ограничения, BMS-986016 (Bristol-Myers Squibb), GSK2831781 (GlaxoSmithKline), IMP321 (Prima BioMed), LAG525 (Novartis) и двойной ингибитор PD-1

и LAG-3 MGD013 (MacroGenics). Согласно следующему аспекту данного варианта осуществления ингибитор контрольных точек иммунного ответа представляет собой ингибитор TIM-3 контрольных точек иммунного ответа. Конкретный ингибитор TIM-3 представляет собой, но без ограничения, TSR-022 (Tesar).

Другие ингибиторы контрольных точек иммунного ответа для применения в настоящем изобретении, которые описаны в настоящем документе, представляют собой, но без ограничения, ингибиторы B7-H3/CD276 контрольных точек иммунного ответа, такие как MGA217, ингибиторы индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO) контрольных точек иммунного ответа, такие как индоксимод и INCB024360, киллерные иммуноглобулин-подобные рецепторы (KIR), ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, такие как лирилумаб (BMS-986015), ингибиторы молекулы адгезии клеток карциноэмбрионального антигена (CEACAM) (например, CEACAM-1, -3 и/или -5). В международных патентных заявках WO 2010/125571, WO 2013/082366 и WO 2014/022332 описаны примерные антитела анти-CEACAM-1, например, моноклональное антитело 34B1, 26H7 и 5F4; или его рекомбинантная форма согласно описанию, например, в патентной заявке США № 2004/0047858, патенте США № 7,132,255 и международной патентной заявке WO 99/052552. Согласно другим вариантам осуществления антитело анти-CEACAM связывается с CEACAM-5, как описано, например, в работе Zheng и др., PLoS One, 02 сентября 2010 г.; 5(9). pii: e12529 (DOI:10.1371/journal.pone.0021146) или вступает в перекрестную реакцию с CEACAM-1 и CEACAM-5, как описано, например, в международной патентной заявке WO 2013/054331 и патентной заявке США № 2014/0271618. Следующие ингибиторы контрольных точек могут представлять собой молекулы, нацеленные на молекулу В- и Т-лимфоцитарного аттенюатора (BTLA), например, как описано в работе Zhang и др., «Моноклональные антитела к В- и Т-лимфоцитарному аттенюатору (BTLA) не производят воздействия в лабораторных условиях на В-клеточную пролиферацию и своим действием ингибируют в лабораторных условиях Т-клеточную пролиферацию, когда они присутствуют в цис-, но не транс-конфигурации по отношению к активирующему стимулу», Clin. Exp. Immunol., январь 2011 г.; 163(1): 77-87.

Химиотерапевтические средства

Как предусмотрено согласно настоящему изобретению, ингибитор CDK, описанный в настоящем документе, может присутствовать в комбинации с любым стандартным режимом лечения с применением химиотерапевтических средств. Согласно определенным вариантам осуществления ингибитор CDK описанный в настоящем документе, может присутствовать в комбинации с любым стандартным режимом лечения с применением

химиотерапевтических средств и в дополнительной комбинации с ингибитором контрольных точек иммунного ответа.

Согласно определенным вариантам осуществления химиотерапевтическое средство является токсичным для иммунных эффекторных клеток. Согласно определенным вариантам осуществления химиотерапевтическое средство ингибирует клеточный рост. Согласно определенным вариантам осуществления вводимое цитотоксическое химиотерапевтическое средство представляет собой повреждающее ДНК химиотерапевтическое средство. Согласно определенным вариантам осуществления химиотерапевтическое средство представляет собой ингибитор синтеза белка, химиотерапевтическое средство, повреждающее ДНК, алкилирующее вещество, ингибитор топоизомеразы, ингибитор синтеза РНК, связывающий комплекс ДНК, тиолатное алкилирующее вещество, гуаниновый алкилирующее вещество, связывающий тубулин, ингибитор ДНК-полимеразы, противораковый фермент, ингибитор RAC1, ингибитор тимидилатсинтазы, оксазофосфоринное соединение, ингибитор интегрина, такой как цикленгитид, камптотecin или гомокамптотecin, антифолат или антиметаболит фолиевой кислоты.

Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительное терапевтическое средство выбрано из следующих веществ: элутузумаб, ритуксимаб, леналидомид, цитарабин, даратумумаб, адалимумаб, идеалисиб, гилтеритиниб, глаздегид, валацикловир, акалабрутиниб, ибрутиниб, мидостаурин, руксолитиниб, бортезомиб, лапатиниб, бендамстин, энзалутамид, азацитадин, обинутузумаб, децитабин, эрдафитиниб и венетоклакс.

Согласно определенным вариантам осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой трастузумаб. Согласно определенным вариантам осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой лапатиниб. Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения с соединением вводят 2, 3 или 4 дополнительных терапевтических средства. Согласно определенным вариантам осуществления присутствуют 2 дополнительных терапевтических средства. Согласно определенным вариантам осуществления два дополнительных терапевтических средства представляют собой лапатиниб и трастузумаб.

Согласно определенным вариантам осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой мезилат осимертиниба (Tagrisso®).

Согласно определенным вариантам осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой алектиниб (Alecensa®).

Согласно определенным вариантам осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой ингибитор MEK.

Согласно определенным вариантам осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой лиганд андрогенового рецептора.

Согласно определенным вариантам осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой ингибитор ВТК, например, но без ограничения, ибрутиниб (Imbruvica®) или акалабрутиниб (Calquence®).

Согласно определенным вариантам осуществления дополнительные терапевтические средства представляют собой ингибитор MEK и ингибитор RAF.

Согласно определенным вариантам осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой ингибитор RAF.

Согласно определенным вариантам осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой регорафениб.

Цитотоксические химиотерапевтические средства

Цитотоксические повреждающие ДНК химиотерапевтические средства проявляют тенденцию к тому, чтобы быть неспецифическими и, особенно в высоких дозах, токсичными для нормальных, быстро делящихся клеток, таких как HSPC, и иммунных эффекторных клеток. При использовании в настоящем документе термин «повреждающая ДНК» химиотерапия или химиотерапевтическое средство относится к лечению цитостатическим или цитотоксическим средством (т.е. соединением) для уменьшения или устранения роста или пролиферации нежелательных клеток, например раковых клеток, при этом цитотоксический эффект средства может возникать в результате интеркаляции или связывания одной или нескольких нуклеиновых кислот, алкилирования ДНК или РНК, ингибирования синтеза РНК или ДНК, ингибирования другой активности, связанной с нуклеиновой кислотой (например, синтеза белка), или любого другого цитотоксического эффекта. Такие соединения представляют собой, но не ограничиваются ими, соединения, повреждающие ДНК, которые могут убивать клетки. «Повреждающие ДНК» химиотерапевтические средства представляют собой, но не ограничиваются ими, алкилирующие вещества, интеркаляторы ДНК, ингибиторы синтеза белка, ингибиторы синтеза ДНК или РНК, аналоги оснований ДНК, ингибиторы топоизомеразы, ингибиторы теломеразы и соединения, связывающие теломерную ДНК. Например, алкилирующие вещества представляют собой алкилсульфонаты, такие как бусульфан, импросульфан и пипосульфан; азиридины, такие как бензодизепа, карбоквон, метуредепа и уредепа; этиленимины и метилмеламины, такие как альтретамин, триэтиленмеламин, триэтиленфосфорамида, триэтилентиофосфорамида и триметилломеламин; азотистые

иприты, такие как хлорамбуцил, хлорнафазин, циклофосфамид, эстрамустин, мехлорэтамин, гидрохлорид мехлорэтамину оксида, мелфалан, новембичин, фенестерин, преднимустин, трофосфамид и урациловый иприт; и нитрозокарбамиды, такие как кармустин, хлорзотоцин, фотемустин, ломустин, нимустин и ранимустин. Другие химиотерапевтические средства, повреждающие ДНК, включают даунорубицин, доксорубицин, идарубицин, эпирубицин, митомицин и стрептозоцин. Химиотерапевтические антиметаболиты представляют собой гемцитабин, меркаптопурин, тиогуанин, кладрибин, фосфат флударабина, фторурацил (5-FU), флоксурин, цитарабин, пентостатин, метотрексат, азатиоприн, ацикловир, аденин- β -1-D-арабинозид, аметоптерин, аминоптерин, 2-аминопурин, афидиколин, 8-азагуанин, азасерин, 6-азаурацил, 2'-азидо-2'-дезоксинуклеозиды, 5-бромдезоксцитидин, цитозин- β -1-D-арабинозид, диазооксинорлейцин, дидезоксинуклеозиды, 5-фтордезоксцитидин, 5-фтордезоксидеоксиуридин и гидроксикарбамид.

Химиотерапевтические ингибиторы синтеза белка представляют собой абрин, ауринтрикарбонная кислота, хлорамфеникол, колицин ЕЗ, циклогексимид, дифтерийный токсин, эдеин А, эметин, эритромицин, этионин, фторид, 5-фтортриптофан, фузидиевая кислота, гуанилилметилendifосфонат и гуанилилимидодифосфат, канамицин, казугамицин, кирромицин и О-метилтреонин. Дополнительные ингибиторы синтеза белка представляют собой модекцин, неомицин, норвалин, пактамицин, паромомицин, пурамицин, ризин, шига-токсин, шоудомицин, спарсомицин, спектиномицин, стрептомицин, тетрациклин, тиострептон и триметоприм.

Ингибиторы синтеза ДНК представляют собой алкилирующие вещества, такие как диметилсульфат, азотистый и сернистый иприты; интеркалирующие вещества, такие как акридиновые красители, актиномицины, антрацены, бензопирены, бромид этидия, переплетающий дейодид пропиция; а также другие вещества, такие как дистамицин и нетропсин. ингибиторы топоизомеразы, такие как иринотекан, тенипозид, кумермицин, налидиксовая кислота, новобиоцин и оксолиновая кислота; ингибиторы клеточного деления, в том числе колцемид, митоксантрон, колхицин, винбластин и винкристин; и ингибиторы синтеза РНК, включая актиномицин D, α -аманитин и другие грибковые аматоксины, кордицепин (3'-дезоксиаденозин), дихлоррибофуранозилбензимидазол, рифампицин, стрептоварицин и стрептолидигин, также могут быть использованы в качестве соединения, повреждающего ДНК.

Согласно определенным вариантам осуществления химиотерапевтическое средство представляет собой вещество, связывающее комплекс ДНК, такое как камптотецин или этопозид; тиолатное алкилирующее вещество, такое как нитрозокарбамид, BCNU, CCNU,

АСNU или фотесмустин; вещество, алкилирующее гуанин, такое как темозоломид, тубулиновое связующее вещество, такое как винбластин, винкристин, винорелбин, винфлюнин, криптофицин 52, галихондрины, такие как галихондрин В, доластатин, такие как доластатин 10 и доластатин 15, гемиастерлины, такие как гемиастерлин А и гемиастерлин В, колхицин, комбрестатины, 2-метоксиэстрадиол, E7010, паклитаксел, доцетаксел, эпотилон, дискодермолид; ингибитор ДНК-полимеразы, такой как цитарабин; противораковый фермент, такой как аспарагиназа; ингибитор Ras1, такой как 6-тиогуанин; ингибитор тимидилатсинтазы, такой как капецитабин или 5-фторурацил; соединение оксазофосфорина, такое как цитоксан; ингибитор интегрина, такой как циленгитид; антифолат, такой как пралатрексат; антиметаболит фолиевой кислоты, такой как пеметрексед; или камптотецин или гомотамптотецин, такой как дифломотефан.

Согласно определенным вариантам осуществления ингибитор топоизомеразы представляет собой ингибитор типа I. Согласно другому варианту осуществления ингибитор топоизомеразы представляет собой ингибитор типа II.

Другие повреждающие ДНК химиотерапевтические средства, чьи токсичные эффекты могут быть ослаблены описанными в настоящем документе селективными ингибиторами CDK4/6, представляют собой, но без ограничения, цисплатин, перекись водорода, карбоплатин, прокарбазин, ифосфамид, блеомицин, пликамицин, таксол, трансплатин, тиотепа, оксалиплатин и т. п., а также аналогичные вещества действующего типа. В некоторых вариантах осуществления повреждающее ДНК химиотерапевтическое средство выбрано из группы, которую составляют цисплатин, карбоплатин, камптотецин и этопозид.

Другие подходящие химиотерапевтические средства представляют собой, но без ограничения, радиоактивные молекулы, токсины, также называемые цитотоксинами или цитотоксическими агентами, которые включают любой агент, наносящий ущерб жизнеспособности клеток, агенты и липосомы или другие везикулы, содержащие химиотерапевтические соединения. Общие противораковые фармацевтические средства представляют собой винкристин (Oncovin®), липосомальный винкристин (Marqibo®), цитарабин (цитозинарабинозид, ара-С или Cytosar®), L-аспарагиназа (Elspar®) или PEG-L-аспарагиназа (пегаспаргаза или Oncaspar®), этопозид (VP-16), тенипозид (Vumon®), 6-меркаптопурин (6-MP или Purinethol®), преднизон и дексаметазон (Decadron). Примерные дополнительные подходящие химиотерапевтические средства представляют собой, но не ограничиваются ими, 5-фторурацил, дакарбазин, алкилирующие вещества, антрамицин (АМС), антимитотические вещества, цис-дихлордиамминплатина(II) (DDP, цисплатин), диаминдихлорплатина, антрациклины, антибиотики, антиметаболиты, аспарагиназа,

живая (внутрипузырная) БЦЖ, сульфат блеомицина, калихимицин, цитохалазин В, дактиномицин (ранее актиномицин), гидрохлорид даунорубицина, цитрат даунорубицина, денилейкин дифтитокс, дигидроксиантрациндион, доцетаксел, гидрохлорид доксорубицина, L-аспарагиназа E. coli, L-аспарагиназа Egrwinia, этопозид цитроворум фактор, фосфат этопозида, гидрохлорид гемцитабина, гидрохлорид идарубицина, интерферон α -2b, гидрохлорид иринотекана, майтансиноид, гидрохлорид мехлорэтамина, гидрохлорид мелфалана, митрамицин, митомицин С, митоган, полифепрозан 20 с имплантом кармустина, гидрохлорид прокарбазина, стрептозотоцин, тенипозид, тиотепа, гидрохлорид топотекана, валрубицин, сульфат винбластина, сульфат винкристина и тартрат винорельбина.

Дополнительные цитотоксические химиотерапевтические средства для применения согласно настоящему изобретению представляют собой эпирубицин, абраксан, таксотер, эпотилон, тафлупозид, висмодегиб, азацитидин, доксифлуридин, виндезин и винорелбин.

Согласно определенным вариантам осуществления химиотерапевтическое средство не является ингибитором ароматазы. Согласно определенным вариантам осуществления химиотерапевтическое средство не является стероидом. Согласно определенным вариантам осуществления химиотерапевтическое средство не является ингибитором BCR-ABL.

Согласно определенным вариантам осуществления химиотерапевтическое средство представляет собой комплексное связующее вещество ДНК. Согласно определенным вариантам осуществления химиотерапевтическое средство представляет собой связующее вещество тубулина. Согласно определенным вариантам осуществления химиотерапевтическое средство представляет собой алкилирующее вещество. Согласно определенным вариантам осуществления химиотерапевтическое средство представляет собой тиолатное алкилирующее вещество.

Дополнительные химиотерапевтические средства

Дополнительные химиотерапевтические средства, которые могут находить применение и описаны в настоящем документе, могут представлять собой 2-метоксиэстрадиол или 2ME2, финасунат, этарацизумаб (MEDI-522), HLL1, huN901-DM1, атипримод, мезилат саквинавира, ритонавир, мезилат нелфинавира, сульфат индинавира, плитидепсин, P276-00, типифарниб, леналидомид, талидомид, помалидомид, симвастатин и целекоксиб. Химиотерапевтические средства, пригодные для применения согласно настоящему изобретению представляют собой, но без ограничения, трастузумаб (Herceptin®), пертузумаб (Perjeta™), лапатиниб (Tykerb®), гефитиниб (Iressa®), эрлотиниб (Tarceva®), цетуксимаб (Erbix®), панитумумаб (Vectibix®), вандетаниб (Caprelsa®), вемурафениб (Zelboraf®), вориностат (Zolinza®), ромидепсин (Istodax®), бексаротен

(Targretin®), алитретиноин (Panretin®), третиноин (Vesanoid®), карфилзомиб (Kyprolis™), пралатрексат (Folotyn®), бевацизумаб (Avastin®), зив-афлиберцепт (Zaltrap®), сорафениб (Nexavar®), сунитиниб (Sutent®), пазопаниб (Votrient®), регорафениб (Stivarga®) и кабозантиниб (Cometriq™).

Предусмотренные дополнительные химиотерапевтические средства представляют собой, но без ограничения, ингибитор кальциневрина, например, циклоспорин или аскомицин, например циклоспорин А (Neoral®), FK506 (такролимус), пимекролимус, ингибитор mTOR, например, рапамицин или его производное, например сиролимус (Rapamune®), эверолимус (Certican®), темсиролимус, зотаролимус, биолимус-7, биолимус-9, рапалог, например, ридафоролимус, кампат 1H, модулятор рецептора S1P, двойной ингибитор mTORC1 и mTORC2, например, вистусертиб (AZD2014), например, финголимод или его аналог, антитело против IL-8, микофеноловая кислота или ее соль, например натриевая соль или соответствующее пролекарственное средство, например мофетилмикофенолат (CellCept®), ОКТЗ (Orthoclone ОКТЗ®), преднизолон, АТГАМ®, тимоглобулин®, бреквинар натрия, ОКТ4, T10B9.A-3A, 33B3.1, 15-дезоксиспергуалин, тресперимус, лфлуномид арава®, анти-CD25, анти-IL2R, базиликсимаб (Simulect®), даклизумаб (Zenarax®), мизорибин, дексаметазон, ISAtx-247, SDZ ASM 981 (пимекролимус, элидел®), абатацепт, белатацепт, LFA3Ig, этанерцепт (продаваемый как Enbrel® компанией ImmuneXcite), адалимумаб (Humira®), инфликсимаб (Remicade®), антитело к LFA-1, натализумаб (Antegren®), энлимомаб, гавилимомаб, голимумаб, антитимоцитарный иммуноглобулин, сиплизумаб, алефацепт, эфализумаб, пентаза, месалазин, асакол, фосфат кодеина, бенорилат, фенбуфен, напросин, диклофенак, этодолак, индометацин, дазатиниб (Sprycel®), нилотиниб (Tasigna®), бозутиниб (Bosulif®), мезилат иматиниба (Gleevec®) и понатиниб (Iclusig™), амифостин, мезилат доласетрона, дронабинол, эпоэтин-α, этидронат, филграстим, флуконазол, ацетат гозерелина, грамицидин D, гранисетрон, лейковорин кальция, лидокаин, месна, гидрохлорид ондансетрона, гидрохлорид пилокарпина, порфимер натрия, ваталаниб, 1-дегидротестостерон, аллопуринол натрия, бетаметазон, фосфат натрия и ацетат бетаметазона, конъюгированные эстрогены, дексразоксан, дибромоманнитол, этерифицированные эстрогены, эстрадиол, эстрамустинофосфат натрия, этинилэстрадиол, флутамид, фолиновая кислота, глюкокортикоиды, ацетат лейпролида, гидрохлорид левамизола, ацетат медроксипрогестерона, ацетат мегестрола, метилтестостерон, нилутамид, ацетат октреотида, памидронат динатрия, прокаин, пропранолол, тестолактон, тетракаин, цитрат торемифена и сарграмостим.

Согласно определенным вариантам осуществления химиотерапевтическое средство представляют собой лиганды рецептора эстрогена, такие как тамоксифен, ралоксифен, фулвестрант, анордрин, базедоксифен, бропарестриол, хлортрианизен, цитрат кломифена, циклофенил, лазофоксифен, ормелоксифен или торемифен; лиганд андрогенового рецептора, такой как бикалутамид, энзалутамид, апалутамид, ацетат ципротерона, ацетат хлормадинона, спиронолактон, канренон, дроспиренон, кетоконазол, топилутамид, абиратерона ацетат или циметидин; ингибитор ароматазы, такой как летрозол, анастрозол или экземестан; противовоспалительное средство, такое как преднизолон; ингибитор оксидазы, такой как аллопуринол; противораковое антитело; противораковое моноклональное антитело; антитело против CD40, такое как лукатумумаб или дацетузумаб; антитело против CD20, такое как ритуксимаб; антитело, которое связывает CD52, такое как алемтузумаб; антитело, которое связывает интегрин, такое как волоцисимаб или натализумаб; антитело против рецептора интерлейкина-6, такое как тоцилизумаб; меметик интерлейкина-2, такой как альдеслейкин; антитело, нацеленное на IGF1, такое как фигитумумаб; антитело, нацеленное на DR4, такое как мапатумумаб; антитело, нацеленное на TRAIL-R2, такое как лексатумумаб или дуланермин; слитый белок, такой как атацицепт; ингибитор В-клеток, такой как атацицепт; ингибитор протеасомы, такой как карфилзомиб, бортезомиб или маризомиб; ингибитор HSP90, такой как танеспимицин; ингибитор HDAC, такой как вориностат, белиноостат или панобиноостат; лиганд MAPK, такой как талмапимод; ингибитор PKC, такой как энзастаурин; лиганд рецептора HER2, такой как трастузумаб, лапатиниб или пертузумаб; ингибитор EGFR, такой как gefитиниб, эрлотиниб, цетуксимаб, панитумумаб или вандетаниб; натуральный продукт, такой как ромидепсин; ретиноид, такой как бексаротен, третиноин или алитретиноин; ингибитор рецепторной тирозинкиназы (RTK), такой как сунитиниб, регорафениб или пазопаниб; или ингибитор VEGF, такой как зив-афлиберцепт, бевацизумаб или довитиниб.

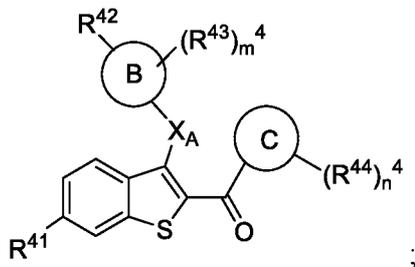
Согласно определенным вариантам осуществления комбинации, содержащие ингибитор CDK4/6, химиотерапевтическое средство и ингибитор контрольных точек иммунного ответа, дополнительно объединены с применением гематopoэтических факторов роста, которые представляют собой, но без ограничения, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF, например, продаваемый как Neupogen® (филграстим), Neulasta® (PEG-филграстим) или ленограстим), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF, например, продаваемый как молграмостим и сарграмостим (Leukine®)), M-CSF (макрофагальный колониестимулирующий фактор), тромбопоэтин (фактор развития роста мегакариоцитов (MGDF), например, продаваемый как Romiplostim® и Eltrombopag®), интерлейкин (IL)-12,

интерлейкин-3, интерлейкин-11 (фактор ингибирования адипогенеза или опрелвекин), SCF (фактор стволовых клеток, стальной фактор, набор-лиганд или KL) и эритропоэтин (EPO) и их производные (продаваемые, например, как эпоэтин- α , дарбэпоэтин, эпоцепт, нанокин, эпофит, эпоген, эпекс и прокрит); эпоэтин- β (продаваемый, например, как неорекормон, рекормон и мицера), эпоэтин-дельта (продаваемый, например, как инепо), эпоэтин-омега (продаваемый, например, как эпомакс), эпоэтин дзета (продаваемый, например, как силапо и ретакрит), а также, например, эпосепт, эпотраст, эрипро сейф, репоитин, винтор, эпофит, эрикин, вепокс, эспоген, релипоэтин, шанпоэтин, зироп и EPIAO).

Дополнительные активные соединения, предусмотренные согласно настоящему изобретению, в частности, для лечения аномальной ткани женской репродуктивной системы, такой как рак молочной железы, яичника, эндометрия или матки, представляют собой ингибитор CDK9, описанный в настоящем документе, в комбинации с ингибитором эстрогена, в том числе, но без ограничения, SERM (селективный модулятор рецепторов эстрогена), SERD (селективный деструктор рецепторов эстрогена), полный деструктор рецепторов эстрогена или другая форма частичного или полного антагониста эстрогена. Частичные антиэстрогены представляют собой ралоксифен и тамоксифен, которые сохраняют некоторые эстрогеноподобные эффекты. Полный антиэстроген представляет собой фулвестрант. Неограничительные примерные антиэстрогеновые соединения предлагают международная патентная заявка WO 2014/19176, переданная компании Astra Zeneca, международные патентные заявки WO2013/090921, WO 2014/203129, WO 2014/203132 и патентная заявка США № 2013/0178445, переданные компании Olema Pharmaceuticals, международные патентные заявки WO2017/100712, WO2017/100715, WO2018/081168 и WO2018/148576, переданные компании G1 Therapeutics, и патенты США №№ 9,078,871, 8,853,423 и 8,703,810, а также патентная заявка США № 2015/0005286 и международные патентные заявки WO 2014/205136, и WO 2014/205138. Дополнительные неограничительные примерные антиэстрогеновые соединения представляют собой селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (SERM), такие как анордрин, арзоксифен, базедоксифен, брпарестриол, цитрат кломифена, циклофенил, дролоксифен, эндоксифен, идоксифен, лазофоксифен, ормелоксифен, пипеноксифен, ралоксифен, тамоксифен, торемифен и фулвестрант; ингибиторы ароматазы, такие как аминоклутетимид, тестолактон, анастрозол, экземестан, фадрозол, форместан и летрозол; и антигонадотропины, такие как лейпрорелин, цетрореликс, аллилэстренол, ацетат хлормадинона, ацетат делмадинона, дидрогестерон, ацетат медроксипрогестерона, ацетат мегестрола, ацетат номегестрола, ацетат норэтистерона, прогестерон и спиронолактон. Дополнительные неограничительные примерные антиэстрогеновые соединения

представляют собой селективные супрессоры эстрогеновых рецепторов (SERD), такой как фулвестрант, ринтодестрант (G1T48), бриланестрант (GDC0810), элацестрант (RAD1901), этакстил (GW5638), GW7604, AZD9496, GDC-0927, GDC9545 (RG6171), LSZ102 и SAR439859.

В международной патентной заявке WO 2017/100712 описано соединение SERD следующей формулы:



или его фармацевтически приемлемая соль,

причем:

m^4 составляет 0, 1, 2, 3 или 4;

n^4 составляет 0, 1, 2, 3 или 4;

XA выбран из следующих: -O-, -CH₂-, -S-, -NH-, -NMe-, -CF₂- и C₃циклоалкил;

кольцо В представляет собой фенил, нафтил, хинолинил, 5- или 6-членный моноциклический гетероарил или 7-, 8-, 9- или 10-членный бициклический гетероцикл;

кольцо С представляет собой фенил, тиенил, 5- или 6-членный моноциклический гетероарил или 7-, 8-, 9- или 10-членный бициклический гетероцикл;

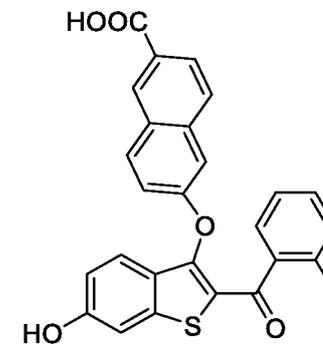
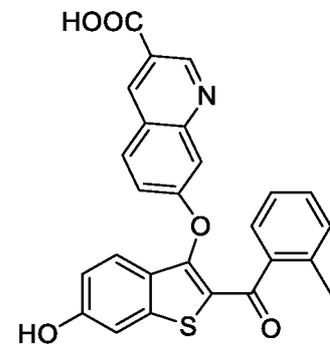
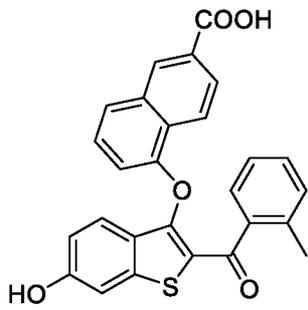
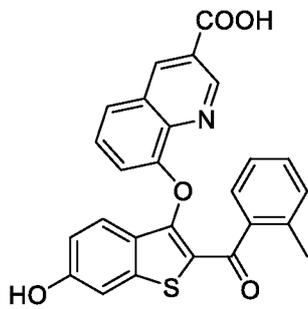
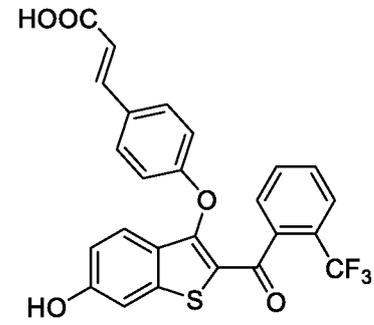
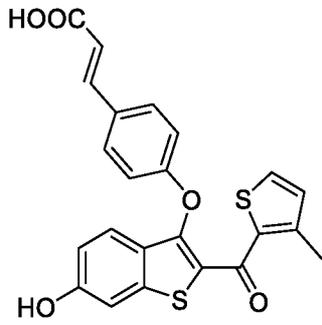
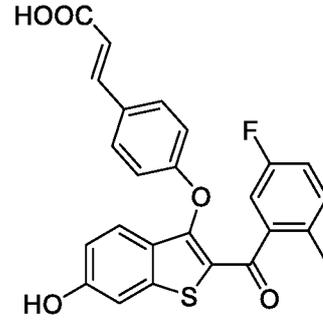
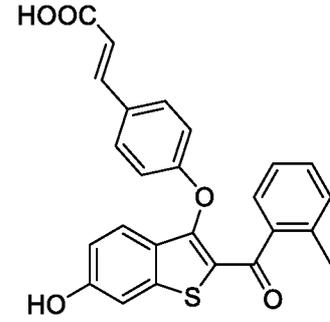
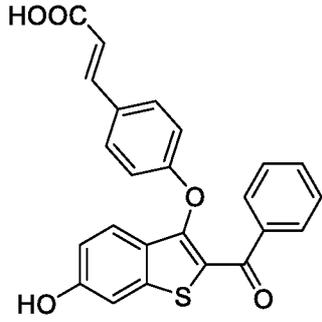
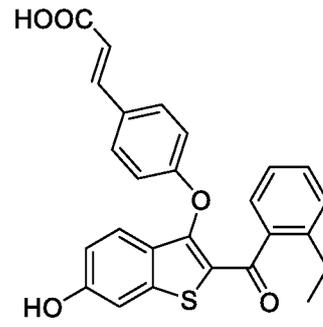
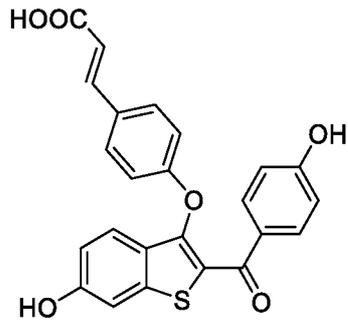
R⁴¹ выбран из следующих: гидроксил, водород, галоген, -O(C₁-C₆алкил), -OC(O)(C₁-C₆алкил), -OC(O)C₆H₅, -OC(O)O(C₁-C₆ алкил), -OC(O)OC₆H₅ и -OSO₂(C₂-C₆ алкил);

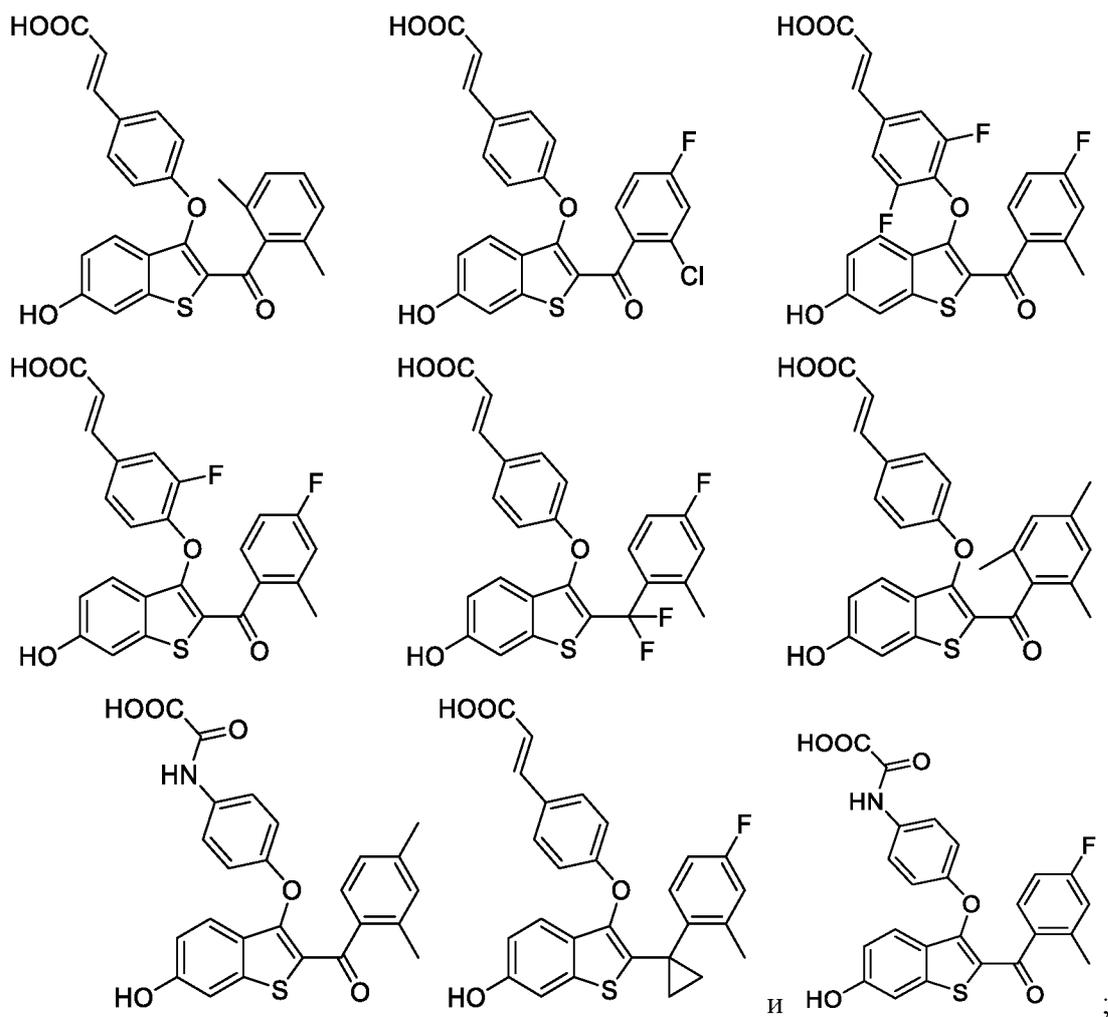
R⁴² выбран из следующих: -CH=CHCOOH, -NH(CO)COOH, -COOH, -C₂-C₆алкенилен-COOH и -C₂-C₆алкинилен-COOH;

R⁴³ независимо выбран в каждом случае из следующих: водород, галоген, -CN, -NO₂, -C₁-C₆алкил и -C₁-C₆фторалкил; и

R⁴⁴ независимо выбран в каждом случае из следующих: водород, галоген, гидроксил, -C₁-C₆алкил, -C₁-C₆фторалкил, -CN, -O(C₁-C₆алкил) и -O(C₁-C₆фторалкил).

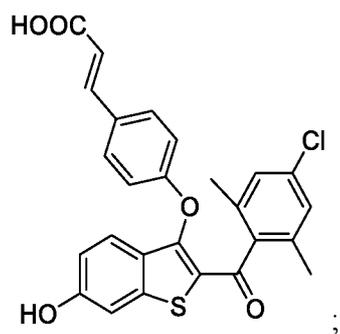
Неограничительные примеры SERD для применения согласно настоящему изобретению представляют собой:





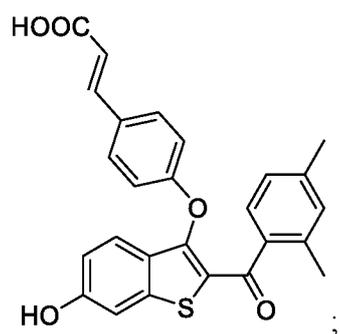
или его фармацевтически приемлемая соль.

Согласно определенным вариантам осуществления SERD представляет собой:



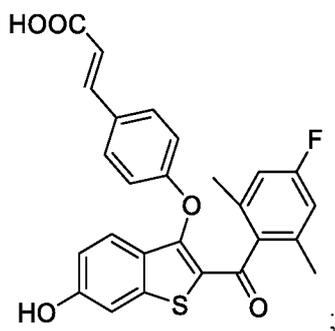
или его фармацевтически приемлемая соль.

Согласно определенным вариантам осуществления SERD представляет собой:



или его фармацевтически приемлемая соль.

Согласно определенным вариантам осуществления SERD представляет собой:



или его фармацевтически приемлемая соль.

Дополнительные химиотерапевтические средства, предусмотренные в настоящем документе, в частности, в лечении аномальной ткани мужской репродуктивной системы, такой как рак предстательной железы или яичка, представляют собой, но без ограничения, ингибиторы андрогенов (таких как тестостерон), в том числе, но без ограничения, селективный модулятор рецепторов андрогена, селективный деструктор рецепторов андрогена, полный деструктор рецепторов андрогена или другая форма частичного или полного антагониста андрогена. Согласно определенным вариантам осуществления рак предстательной железы или яичка является андроген-резистентным. Неограничительные примерные антиандрогеновые соединения представлены в международной патентной заявке WO 2011/156518 и патентах США № 8,455,534 и № 8,299,112. Дополнительные неограничительные примерные антиандрогеновые соединения представляют собой: ацетат хлормадинона, спиронолактон, канренон, дроспиренон, кетоконазол, топилутамид, ацетат абиратерона и циметидин.

Химиотерапевтическое средство может представлять собой ингибитор киназы, в том числе, но без ограничения, ингибитор фосфоинозитид-3-киназы (PI3K), ингибитор тирозинкиназы Брутона (ВТК) или ингибитор тирозинкиназы селезенки (Syk), или их комбинация.

Ингибиторы PI3k хорошо известны. Примерные ингибиторы киназы PI3 представляют собой, но без ограничения, вортманнин, деметоксивиридин, перифозин, идедалисиб, пиктилисиб, паломид 529, ZSTK474, PWT33597, CUDC-907 и AEZS-136, дювелисиб, GS-9820, GDC-0032 (2-[4-[2-(2-изопропил-5)-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-5,6-дигидроимидазо[1,2-d][1,4]бензоксазепин-9-ил]пиразол-1-ил]-2-метилпропанамид), MLN-1117 ((2R)-1-фенокси-2-бутанилгидро(S)-метилфосфонат; или метил(оксо){[(2R)-1-фенокси-2-бутанил]окси}фосфоний), BYL-719 ((2S)-N1-[4-метил-5-[2-(2,2,2-трифтор-1,1-диметилэтил)-4-пиридирил]-2-тиазолил]-1,2-пирролидиндикарбоксамид), GSK2126458 (2,4-дифтор-N-{2-(метилокси)-5-[4-(4-пиридазинил)-6-хинолинил]-3-

пиридирил}бензолсульфонамид), TGX-221 ((±)-7-метил-2-(морфолин-4-ил)-9-(1-фениламиноэтил)-пиридо[1,2-а]-пиримидин-4-он), GSK2636771 (2-метил-1-(2-метил-3-(трифторметил)бензил)-6-морфолино-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновой кислоты дигидрохлорид), KIN-193 ((R)-2-((1-(7-метил-2-морфолино-4-оксо-4H-пиридо[1,2-а]пиримидин-9-ил)этил)амино)бензойная кислота), TGR-1202/RP5264, GS -9820 ((S)-1-(4-((2-(2-аминопиримидин-5-ил)-7-метил-4-могидроксипропан-1-он), GS-1101 (5-фтор-3-фенил -2-([S])-1-[9H-пурин-6-иламино]-пропил)-3H-хиназолин-4-он), AMG-319, GSK-2269557, SAR245409 (N-(4-(N-(3-((3,5-диметоксифенил)амино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-3-метокси-4-метилбензамид), BAY80-6946 (2-амино-N-(7-метокси-8-(3-морфолинопропокси)-2,3-дигидроимидазо[1,2-с]хиназ), AS 252424 (5-[1-[5-(4-фтор-2-гидрокси-фенил)-фуран-2-ил]-мет-(Z)-илиден]-тиазолидин-2,4-дион), CZ 24832 (5-(2-амино-8-фтор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-N-трет-бутилпиридин-3-сульфонамид), бупарлисиб (5-[2,6-ди(4-морфолинил)-4-пиримидинил]-4-(трифторметил)-2-пиридинамин), GDC-0941 (2-(1H-индазол-4-ил)-6-[[4-(метилсульфонил)-1-пиперазинил]метил]-4-(4-морфолинил)тиено[3,2-d]пиримидин), GDC-0980 ((S)-1-(4-((2-(2-аминопиримидин-5-ил)-7-метил-4-морфолино)тиено[3,2-d]пиримидин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-гидроксипропан-1-он (также известный как RG7422)), SF1126 ((8S,14S,17S)-14-(карбоксиметил)-8-(3-гуанидинопропил)-17-(гидроксиметил)-3,6,9,12,15-пентаоксо-1-(4-(4-оксо-8-фенил-4H-хромен-2-ил)морфолин-4-ия)-2-окса-7,10,13,16-тетраазаоктадекан-18-оат), PF-05212384 (N-[4-[[4-(диметиламино)-1-пиперидинил]карбонил]фенил]-N'-[4-(4,6-ди-4-морфолинил-1,3,5-триазин-2-ил)фенил]карбамид), LY3023414, BEZ235 (2-метил-2-{4-[3-метил-2-оксо-8-(хинолин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-1-ил]фенил}пропаннитрил, XL-765 (N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-3-метокси-4-метилбензамид) и GSK1059615 (5-[[4-(4-пиридинил)-6-хинолинил]метил]-2,4-тиазолидендион), PX886 (((3aR,6E,9S,9aR,10R,11aS)-6-[[бис(проп-2-енил)амино]метилен]-5-гидрокси-9-(метоксиметил)-9a,11a-диметил-1,4,7-триоксо-2,3,3a,9,10,11-гексагидроиндено[4,5h]изохромен-10-ил]ацетат (также известный как сонолисиб)) и структуру, описанную в WO 2014/071109, имеющую формулу:

Ингибиторы ВТК хорошо известны. Примерные ингибиторы ВТК представляют собой ибрутиниб (также известный как PCI-32765) (Imbruvica™) (1-[(3R)-3-[4-амино-3-(4-фенокси-фенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-ил]проп-2-ен-1-он), акалабрутиниб (Calquence®), ингибиторы на основе дианилинопиримидина, такие как AVL-101 и AVL-291/292 (N-(3-((5-фтор -2-((4-(2-метоксиэтокси)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид) (Avila Therapeutics) (см. патентную публикацию США №

2011/0117073, которая во всей своей полноте включена в настоящий документ), дазатиниб ([N-(2-хлор-6-метилфенил)-2-(6-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)-2-метилпиримидин-4-иламино)тиазол-5-карбоксамид], LFM-A13 (альфа-циано-бета-гидрокси-бета-метил-N-(2,5-ибромфенил)пропенамид), GDC-0834 ([R-N-(3-(6-(4-(1,4-диметил-3-оксопиперазин-2-ил)фениламино)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидропиразин-2-ил)-2-метилфенил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-карбоксамид], CGI-560 4-(трет-бутил)-N-(3-(8-(фениламино)имидазо[1,2-а]пиразин-6-ил)фенил)бензамид, CGI-1746 (4-(трет-бутил)-N-(2-метил-3-(4-метил-6-((4-(морфолин-4-карбонил)фенил)амино)-5-оксо-4,5-дигидропиразин-2-ил)фенил)бензамид), CNX-774 (4-(4-((4-(3-акриламидофенил)амино)-5-фторпиримидин-2-ил)амино)фенокси)-N-метилпиколинамид), СТА056 (7-бензил-1-(3-(пиперидин-1-ил)пропил)-2-(4-(пиридин-4-ил)фенил)-1H-имидазо[4,5-g]хиноксалин-6(5H)-он), GDC-0834 ((R)-N-(3-(6-((4-(1,4-диметил-3-оксопиперазин-2-ил)фенил)амино)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидропиразин-2-ил)-2-метилфенил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-карбоксамид), GDC-0837 ((R)-N-(3-(6-((4-(1,4-диметил-3-оксопиперазин-2-ил)фенил)амино)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидропиразин-2-ил)-2-метилфенил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-карбоксамид), HM-71224, ACP-196, ONO-4059 (Ono Pharmaceuticals), PRT062607 (4-((3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)амино)-2-(((1R,2S)-2-аминоциклогексил)амино)пиримидин-5-карбоксамид гидрохлорид), QL-47 (1-(1-акрилоилиндолин-6-ил)-9-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензо[h][1,6]нафтиридин-2(1H)-он) и RN486 (6-циклопропил-8-фтор-2-(2-гидроксиметил-3-{1-метил-5-[5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил}-фенил)-2H-изохинолин-1-он), BGB-3111 и другие молекулы, способные ингибировать активность ВТК, например ингибиторы ВТК, описанные в статье Akinleye и др., *Journal of Hematology & Oncology*, 2013, 6:59, которая во всей своей полноте включена в настоящее описание в качестве ссылки.

Ингибиторы SYK хорошо известны и представляют собой, например, цердулатиниб (4-(циклопропиламино)-2-((4-(4-(этилсульфонил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-5-карбоксамид), энтосплетиниб (6-(1H-индазол-6-ил)-N-(4-морфолинофенил)имидазо[1,2-а]пиразин-8-амин), фостаматиниб ([6-({5-фтор-2-[(3,4,5-триметоксифенил)амино]-4-пиримидинил}амино)-2,2-диметил-3-оксо-2,3-дигидро-4H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-4-ил]метилдигидрофосфат), динатриевая соль фостаматиниба ((6-((5-фтор-2-((3,4,5-триметоксифенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-2,2-диметил-3-оксо-2H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-4(3H)-ил)метилфосфат натрия), ВАУ 61-3606 (гидрохлорид 2-(7-(3,4-диметоксифенил)-имидазо[1,2-с]пиримидин-5-иламино)-никотинамида), RO9021 (6-[(1R,2S)-2-аминоциклогексиламино]-4-(5,6-диметилпиридин-2-

иламино)пиридазин-3-карбоновая кислота амид), иматиниб (гливек; 4-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]-N-(4-метил-3-{[4-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)бензамид), стауроспорин, GSK143 (2-(((3R,4R)-3-аминотетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)-4-(птолиламино)пиримидин-5-карбоксамид), PP2 (1-(трет-бутил)-3-(4-хлорфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин), PRT-060318 (2-(((1R,2S)-2-аминоциклогексил)амино)-4-(м-толиламино)пиримидин-5-карбоксамид), PRT-062607 (гидрохлорид 4-(((3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)амино)-2-(((1R,2S)-2-аминоциклогексил)амино)пиримидин-5-карбоксамид), R112 (3,3'-((5-фторпиримидин-2,4-диил)бис(азандиил))дифенол), R348 (3-этил-4-метилпиридин), R406 (6-((5-фтор-2-((3,4,5-триметоксифенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-2,2-диметил-2H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-3(4H)-он), YM193306 (см. статью Singh и др. «Открытие и разработка ингибиторов тирозинкиназы селезенки (SYK)», J. Med. Chem., 2012, 55, 3614-3643), 7-азаиндол, пикеатаннол, ER-27319 (см. статью Singh и др. «Открытие и разработка ингибиторов тирозинкиназы селезенки (SYK)», J. Med. Chem., 2012, 55, 3614-3643, включено полностью здесь), соединение D (см. статью Singh и др. «Открытие и разработка ингибиторов тирозинкиназы селезенки (SYK)», J. Med. Chem., 2012, 55, 3614-3643, которая во всей своей полноте включена в настоящий документ), PRT060318 (см. статью Singh и др. «Открытие и разработка ингибиторов тирозинкиназы селезенки (SYK)», J. Med. Chem., 2012, 55, 3614-3643, которая во всей своей полноте включена в настоящий документ), лютеолин (см. статью Singh и др. «Открытие и разработка ингибиторов тирозинкиназы селезенки (SYK)», J. Med. Chem., 2012, 55, 3614-3643, которая во всей своей полноте включена в настоящий документ), апигенин (см. статью Singh и др. «Открытие и разработка ингибиторов тирозинкиназы селезенки (SYK)», J. Med. Chem., 2012, 55, 3614-3643, которая во всей своей полноте включена в настоящий документ), кверцетин (см. статью Singh и др. «Открытие и разработка ингибиторов тирозинкиназы селезенки (SYK)», J. Med. Chem., 2012, 55, 3614-3643, которая во всей своей полноте включена в настоящий документ), физетин (см. статью Singh и др. «Открытие и разработка ингибиторов тирозинкиназы селезенки (SYK)», J. Med. Chem., 2012, 55, 3614-3643, включенный полностью в настоящем документе), мирицетин (см. статью Singh и др. «Открытие и разработка ингибиторов тирозинкиназы селезенки (SYK)», J. Med. Chem., 2012, 55, 3614-3643, полностью включенный в настоящий документ), морин (см. статью Singh и др. «Открытие и разработка ингибиторов тирозинкиназы селезенки (SYK)», J. Med. Chem., 2012, 55, 3614-3643, которая во всей своей полноте включена в настоящий документ).

Химиотерапевтическое средство также может представлять собой ингибитор белка В-клеточной лимфомы 2 (Bcl-2). Ингибиторы BCL-2 известны в технике, и представляют

собой, например, АВТ-199 (4-[4-[[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил]пиперазин-1-ил]-N-[[3-нитро-4-[[тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил]амино]фенил]сульфонил]-2-[(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси]бензамид), АВТ-737 (4-[4-[[2-(4-хлорфенил)фенил]метил]пиперазин-1-ил]-N-[4-[[2R)-4-(диметиламино)-1-фенилсульфанилбутан-2-ил]амино]-3-нитрофенил]сульфонилбензамид), АВТ-263 ((R)-4-(4-((4'-хлор-4,4-диметил-3,4,5,6-тетрагидро-[1,1'-бифенил]-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-((4-морфолино-1-(фенилтио)бутан-2-ил)амино)-3((трифторметил)сульфонил)фенил)сульфонил)бензамид), GX15-070 (мезилат обатоклакса, (2Z)-2-[(5Z)-5-[(3,5-диметил-1Н-пиррол-2-ил)метилен]-4-метоксипиррол-2-илиден]индол; метансульфоокислота)), 2-метоксиантимидин АЗ, YC137 (4-(4,9-диоксо-4,9-дигидронафто[2,3-*d*]тиазол-2-иламино)-фениловый эфир), погозин, этил 2-амино-6-бром-4-(1-циано-2-этокси-2-оксоэтил)-4Н-хромен-3-карбоксилат, нилотиниб-d3, TW-37 (N-[4-[[2-(1,1-диметилэтил)фенил]сульфонил]фенил]-2,3,4-тригидрокси-5-[[2-(1-метилэтил)фенил]метил]бензамид), апогоссиполон (ApoG2) или G3139 (облимерсен).

Дополнительные химиотерапевтические средства для применения в способах, которые предусмотрены в настоящем документе, представляют собой, но без ограничения, мидазолам, ингибиторы MEK, ингибиторы RAS, ингибиторы ERK, ингибиторы ALK, ингибиторы HSP (например, ингибиторы HSP70 и HSP 90 или их комбинация), ингибиторы RAF, апоптогические соединения, ингибиторы топоизомеразы, ингибиторы АКТ, в том числе, но без ограничения, МК-2206, GSK690693, перифозин (KRX-0401), GDC-0068, трицирибин, AZD5363, хонокиол, PF-04691502 и милтефозин или ингибиторы FLT-3, в том числе, помимо прочего, P406, довитиниб, квизартиниб (AC220), амуватиниб (MP-470), тандутиниб (MLN518), ENMD-2076 и KW-2449 или их комбинации. Примерные ингибиторы MEK представляют собой, но не ограничиваются ими, траметиниб/GSK1120212 (N-(3-{3-циклопропил-5-[(2-фтор-4-йодофенил)амино]-6,8-диметил-2,4,7-триоксо-3,4,6,7-тетрагидропиридо[4,3-*d*]пиримидин-1(2Н-ил}фенил)ацетамид), селуметиниб (6-(4-бром-2-хлоранилино)-7-фтор-N-(2-гидроксиэтокси)-3-метилбензимидазол-5-карбоксамид), пимасертиб/AS703026/MSK1935369 ((S)-N-(2,3-дигидроксипропил)-3-((2-фтор-4-йодофенил)амино)изоникотинамид), XL-518/GDC-0973 (1-({3,4-дифтор-2-[(2-фтор-4-йодофенил)амино]фенил}карбонил)-3-[(2S)-пиперидин-2-ил]азетидин-3-ол), рефаметиниб/BAY869766/RDEA119 (N-(3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодофениламино)-6-метоксифенил)-1-(2,3-дигидроксипропил)циклопропан-1-сульфонамид), PD-0325901 (N-[(2R)-2,3-дигидроксипропоксид]-3,4-дифтор-2-[(2-фтор-4-йодофенил)амино]бензамид),

ТАК733 ((R)-3-(2,3-дигидроксипропил)-6-фтор-5-(2-фтор-4-иодофениламино)-8-метилпиридо[2,3d]пиримидин-4,7(3H,8H)-дион), MEK162/ARRY438162 (5-[(4-бром-2-фторфенил)амино]-4-фтор-N-(2-гидроксиэтокси)-1-метил-1H-бензимидазол-6-карбоксамид), R05126766 (3-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)-4-пиридил]метил]-4-метил-7-пиримидин-2-илоксихромен-2-он), WX-554, R04987655/CH4987655 (3,4-дифтор-2-((2-фтор-4-иодофенил)амино)-N-(2-гидроксиэтокси)-5-((3-оксо-1,2-оксазинан-2-ил)метил)бензамид) или AZD8330 (2-((2-фтор-4-иодофенил)амино)-N-(2-гидроксиэтокси)-1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид). Примерные ингибиторы RAS представляют собой, но не ограничиваются ими, реолизин и siG12D LODER. Примерные ингибиторы ALK включают, но не ограничиваются ими, кризотирниб, AP26113 и LDK378. Ингибиторы HSP представляют собой, но не ограничиваются ими, гелданамицин или 17-N-аллиламино-17-деметоксигельданамицин (17AAG) и радицикол.

Известные ингибиторы ERK представляют собой SCH772984 (Merck/Schering-Plough), VTX-11e (Vertex), DEL-22379, уликсертиниб (BVD-523, VRT752271), GDC-0994, FR 180204, XMD8-92 и ERK5-IN-1.

Ингибиторы RAF хорошо известны и представляют собой, например, вемурафиниб (N-[3-[[5-(4-хлорфенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]карбонил]-2,4-дифторфенил]-1-пропансульфонамид), тозилат сорафениба (4-[4-[[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]карбамоиламино]фенокси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид; 4-метилбензолсульфонат), AZ628 (3-(2-цианопропан-2-ил)-N-(4-метил-3-(3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-иламино)фенил)бензамид), NVP-BHG712 (4-метил-3-(1-метил-6-(пиридин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-иламино)-N-(3-(трифторметил)фенил)бензамид), RAF-265 (1-метил-5-[2-[5-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]пиридин-4-ил]окси-N-[4-(трифторметил)фенил]бензимидазол-2-амин), 2-бромальдизин (2-бром-6,7-дигидро-1H,5H-пирроло[2,3-c]азепин-4,8-дион), ингибитор киназы RAF IV (2-хлор-5-(2-фенил-5-(пиридин-4-ил)-1H-имидазол-4-ил)фенол) и N-оксид сорафениба (4-[4-[[[4-хлор-3-трифторметил]фенил]амино]карбонил]амино]фенокси]-N-метил-2-пиридинкарбоксамид-1-оксид).

Известные ингибиторы топоизомеразы I, пригодные для применения согласно настоящему изобретению представляют собой моногидрохлорид (S)-10-[[диметиламино]метил]-4-этил-4,9-дигидрокси-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14 (4H,12H)-диона (топотекан), (S)-4-этил-4-гидрокси-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14-(4H,12H)-дион (камптотецин), (1S,9S)-1-амино-9-этил-5-фтор-1,2,3,9,12,15-гексагидро-9-гидрокси-4-метил-10H,13H-бензо(де)пирано(3',4':6,7)индолизино(1,2-b)хинолин-10,13-дион (экзатекан), (7-(4-

метилпиперазинометилен)-10,11-этилендиокси-20(S)-камптотецин (луртотекан) или (S)-4,11-диэтил-3,4,12,14-тетрагидро-4-гидрокси-3,14-диоксо1H-пирано[3',4':6,7]-индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил-[1,4'бипиперидин]-1'-карбоксилат (иринотекан), (R)-5-этил-9,10-дифтор-5-гидрокси-4,5-дигидрооксепино[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,15(1H,13H)-дион (дифломотекан), (4S)-11-((E)-((1,1-диметилэтокси)имино)метил)-4-этил-4-гидрокси-1,12-дигидро-14H-пирано(3',4':6,7)индолизино(1,2-b)хинолин-3,14(4H)-дион (гиматекан), (S)-8-этил-8-гидрокси-15-((4-метилпиперазин-1-ил)метил м)-11,14-дигидро-2H-[1,4]диоксино[2,3-g]пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-9,12(3H,8H)-дион (луртотекан), (4S)-4-этил-4-гидрокси-11-[2-[(1-метилэтил)амино]этил]-1H-пирано[3,4:6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4H,12H)-дион (белотекан), 6-((1,3-дигидроксипропан-2-ил)амино)-2,10-дигидрокси-12-((2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-12,13-дигидро-5H-индоло[2,3-а]пирроло[3,4-с]карбазол-5,7(6H)-дион (эдотекарин), 8,9-диметокси-5-(2-N,N-диметиламиноэтил)-2,3-метилендиокси-5H-добензо(с,h)(1,6)нафтиридин-6-он (топовале), бензо[6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11(13H)-он (розеттацин), (S)-4-этил-4-гидрокси-11-(2-(триметилсилил)этил)-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4H,12H)-дион (коситекан), тетракис{(4S)-9-[[1,4'-бипиперидинил]-1'-карбонил]окси]-4,11-диэтил-3,14-диоксо-3,4, 12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-4-ил}N,N',N'',N'''-{метантетраилтетракис[метиленполи(оксиэтилен)окси(1-оксоэтилен)]}тетраглицинат тетрагидрохлорид (этиринотекан пегол), 10-гидроксикамптотецин (НОСРТ), 9-нитрокамптотецин (рубитекан), SN38 (7-этил-10-гидроксикамптотецин) и 10-гидрокси-9-нитрокамптотецин (СРТ109), (R)-9-хлор-5-этил-5-гидрокси-10-метил-12-((4-метилпиперидин-1-ил)метил)-4,5-дигидрооксепино[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,15(1H,13H)-дион (элмотекан).

Согласно определенным вариантам осуществления химиотерапевтическое средство не является ингибитором ароматазы. Согласно определенным вариантам осуществления химиотерапевтическое средство не является эстрогеном или агонистом или антагонистом рецептора андрогена.

Факторы роста

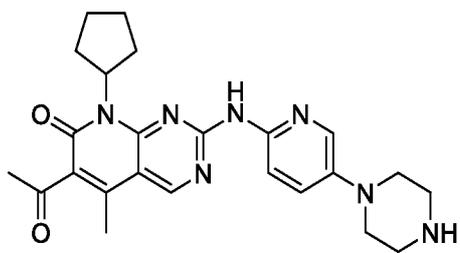
Согласно определенным вариантам осуществления комбинация, содержащая ингибитор CDK4/6, химиотерапевтическое средство и ингибитор контрольных точек, дополнительно объединена с применением гематопоэтических факторов роста, представляющих собой, но без ограничения, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF, например, продаваемый как нейпоген (филграстим), нейпласта (PEG-филграстим) или ленограстим), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий

фактор (GM-CSF, например, продаваемый как молграмостим и сарграмостим (лейкин)), M-CSF (макрофагальный колониестимулирующий фактор), тромбopoэтин (фактор роста и развития мегакариоцитов (MGDF), например, продаваемый как ромиплостим и элтромбопаг) интерлейкин (IL)-12, интерлейкин-3, интерлейкин-11 (фактор, ингибирующий адипогенез или опрелвекин), SCF (фактор стволовых клеток, стальной фактор, набор-лиганд или KL) и эритропоэтин (EPO), а также их производные (продаваемые, например, как эпоэтин- α , дарбэпоэтин, эпоцепт, нанокин, эпофит, эпоген, эпекс и прокрит); эпоэтин- β (продаваемый, например, как неорекормон, рекормон и мицера), эпоэтин-дельта (продаваемый, например, как дайнепо), эпоэтин-омега (продаваемый, например, как эпомакс), эпоэтин дзета (продаваемый, например, как силапо и ретакрит), а также, например, эпосепт, эпотраст, эрипро сейф, репоитин, винтор, эпофит, эркин, вепокс, эспоген, релипоэтин, шанпоэтин, зироп и EPIAO).

Ингибиторы CDK4/6

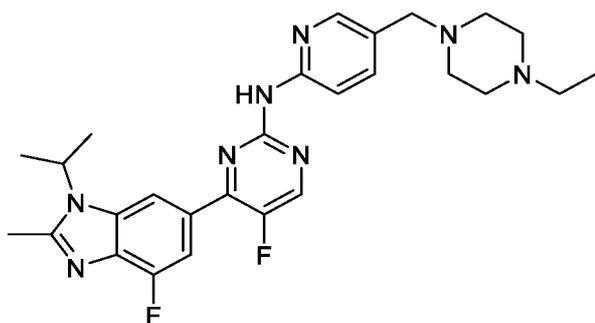
Согласно настоящему изобретению также предложены предпочтительные способы лечения пациента, имеющего рак, резистентный к селективным ингибиторам CDK4/6, причем эти способы включают введение эффективного количества соединения формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX или формулы X, или его фармацевтически приемлемой композиции, соли или изотопного аналога. Согласно определенным аспектам настоящего изобретения это соединение используется для лечения пациента, имеющий рак с природной резистентностью к селективному ингибированию CDK4/6. Согласно определенным аспектам настоящего изобретения это соединение используется для лечения пациента, имеющего рак с приобретенной резистентностью к одному или нескольким селективным ингибиторам CDK4/6. Согласно определенным аспектам настоящего изобретения это соединение вводится в комбинации с селективным ингибитором CDK4/6 пациенту, имеющему рак, который реагирует на селективное ингибирование CDK4/6, в целях увеличения терапевтической эффективности селективного ингибитора CDK4/6. Согласно определенным аспектам настоящего изобретения это соединение вводится в комбинации с селективным ингибитором CDK4/6 пациенту, имеющего рак, который реагирует на селективное ингибирование CDK4/6, причем пациент ранее не получал селективный ингибитор CDK4/6. Селективные ингибиторы CDK4/6 для применения в комбинации с соединением согласно настоящему изобретению представляют собой, но без ограничения, палбоциклиб, абемациклиб, рибоциклиб, трилациклиб, SHR6390 и лероциклиб.

Согласно определенным вариантам осуществления селективный ингибитор CDK4/6 представляет собой палбоциклиб:



или его фармацевтически приемлемую соль.

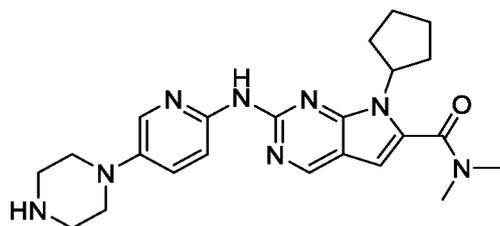
Согласно определенным вариантам осуществления селективный ингибитор CDK4/6 представляет собой абемациклиб:



или его фармацевтически приемлемую

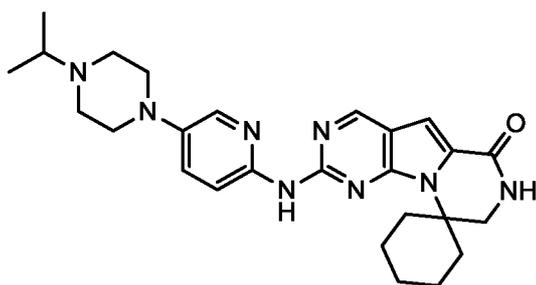
соль.

Согласно определенным вариантам осуществления селективный ингибитор CDK4/6 представляет собой рибоциклиб:



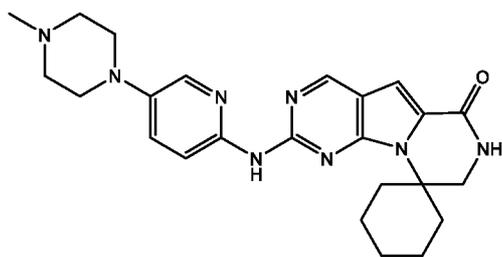
или его фармацевтически приемлемую соль.

Согласно определенным вариантам осуществления селективный ингибитор CDK4/6 представляет собой лероциклиб:



или его фармацевтически приемлемую соль.

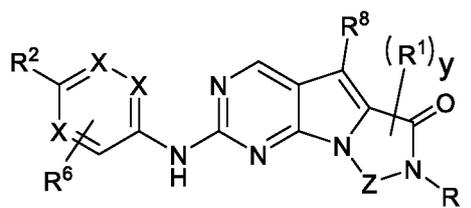
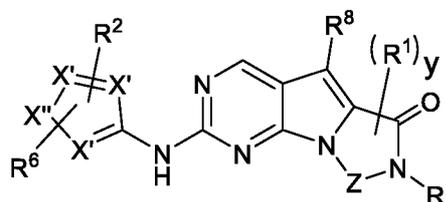
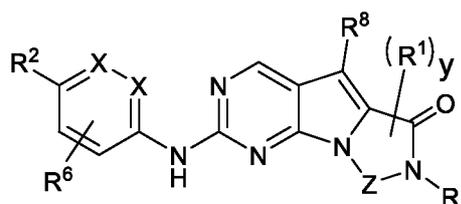
Согласно определенным вариантам осуществления селективный ингибитор CDK4/6 представляет собой трилациклиб:



или его фармацевтически приемлемую соль.

Согласно определенным вариантам осуществления селективный ингибитор CDK4/6 представляет собой SHR 6390.

Согласно определенным вариантам осуществления селективный ингибитор CDK4/6 выбран из ингибиторов, описанных, например, в патентах США №№ 8,822,683; 8,598,197; 8,598,186; 8,691,830; 8,829,102; 8,822,683; 9,102,682; 9,499,564; 9,481,591 и 9,260,442, поданных Tavares и Strum и переданных компании G1 Therapeutics, где описан класс ингибиторов циклинзависимых киназ на основе N-(гетероарил)-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-амин, представляющих собой соединения, имеющие следующие формулы (с соответствующими определенными переменными):



Согласно определенным вариантам осуществления селективный ингибитор CDK4/6 выбран из ингибиторов, описанных, например, в патентах США №№ 9,464,092, 9,487,530 и 9,527,857, которые также переданы компании G1 Therapeutics, где описано применение вышеупомянутых соединений на основе пиримидина в лечении рака.

Согласно определенным вариантам осуществления селективный ингибитор CDK4/6 выбран из ингибиторов, описанных, например, в международной патентной заявке WO 2013/148748 (U.S.S.N. 61/617,657), озаглавленной «Ингибиторы лактамкиназы», международной патентной заявке WO 2013/163239 (U.S.S.N. 61/638,491), озаглавленной

«Синтез лактамов», и международной патентной заявке WO 2015/061407, поданных Tavares и также переданных компании G1 Therapeutics, где описан синтез N-(гетероарил)-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-аминов и их применение в качестве ингибиторов лактамкиназы.

Согласно определенным вариантам осуществления селективный ингибитор CDK4/6 выбран из ингибиторов, описанных, например, в международной патентной заявке WO 2014/144326, поданной Strum и др. и переданной компании G1 Therapeutics, где описаны соединения и способы защиты нормальных клеток в течение химиотерапии с применением ингибиторы CDK4/6 на основе пиримидина. В международной патентной заявке WO 2014/144596, поданной Strum и др. и переданной компании G1 Therapeutics, описаны соединения и способы защиты гематопозитических стволовых клеток и клеток-предшественников от ионизирующего излучения с применением ингибиторы CDK4/6 на основе пиримидина. В международной патентной заявке WO 2014/144847, поданной Strum и др. и переданной компании G1 Therapeutics, описаны щадящие HSPC способы лечения аномальной клеточной пролиферации с применением ингибиторы CDK4/6 на основе пиримидина. В международной патентной заявке WO 2014/144740, поданной Strum и др. и переданной компании G1 Therapeutics, описаны высокоактивные противоопухолевый и противоопролиферативные ингибиторы CDK4/6 на основе пиримидина. В международной патентной заявке WO 2015/161285, поданной Strum и др. и переданной компании G1 Therapeutics, описаны трициклические ингибиторы CDK на основе пиримидина для применения в химической защите от последствий облучения. В международной патентной заявке WO 2015/161287, поданной Strum и др. и переданной компании G1 Therapeutics, описаны трициклические ингибиторы CDK на основе пиримидина для защиты клеток в течение химиотерапии. В международной патентной заявке WO 2015/161283, поданной Strum и др. и переданной компании G1 Therapeutics, описаны трициклические ингибиторы CDK на основе пиримидина для применения в щадящих HSPC способах лечения RB-положительной аномальной клеточной пролиферации. В международной патентной заявке WO 2015/161288, поданной Strum и др. и переданной компании G1 Therapeutics, описаны трициклические ингибиторы CDK на основе пиримидина для применения в качестве противоопухолевых и противоопролиферативных средств. В международной патентной заявке WO 2016/040858, поданной Strum и др. и переданной компании G1 Therapeutics, описано применение комбинаций, содержащих ингибиторы CDK4/6 на основе пиримидина и другие противоопухолевые средства. В международной патентной заявке WO 2016/040848, поданной Strum и др. и переданной компании G1 Therapeutics, описаны

соединения и способ для лечения определенных Rb-отрицательных онкологических заболеваний с применением ингибиторов CDK4/6 и ингибиторов топоизомеразы.

VIII. Примеры

Пример 1

Общие способы

Соединения согласно настоящему изобретению, имеющие стереоцентры, для удобства изображены как рацемические. Для специалистов в данной области техники будет понятно, что чистые энантиомеры могут быть получены способами, известными в технике. Примерные способы получения оптически активных материалов представляют собой по меньшей мере следующие:

i) физическое разделение кристаллов, представляющее собой технологию, согласно которой макроскопические кристаллы отдельных энантиомеров разделяются вручную; этот прием можно использовать, если существуют кристаллы отдельных энантиомеров, т. е. материал представляет собой конгломерат, а кристаллы являются визуально различимыми;

ii) одновременная кристаллизация, представляющая собой технологию, согласно которой отдельные энантиомеры кристаллизуются отдельно из раствора рацемата, что оказывается возможным только в том случае, если последний представляет собой конгломерат в твердом состоянии;

iii) ферментативное разделение, представляющее собой технологию, согласно которой происходит частичное или полное разделение рацемата за счет различной скорости реакции энантиомеров с ферментом;

iv) ферментативный асимметрический синтез, представляющий собой технологию синтеза, согласно которой по меньшей мере на одной стадии синтеза используется ферментативная реакция для получения энантиомерно чистого или обогащенного синтетического предшественника желательного энантиомера;

v) химический асимметрический синтез, представляющий собой технологию синтеза, согласно которой желательный энантиомер синтезируют из ахирального предшественника в условиях, создающих асимметрию (т. е. хиральность) в продукте, которая может быть достигнута с использованием хиральных катализаторов или хиральных вспомогательных веществ;

vi) диастереомерное разделение, представляющее собой технологию, согласно которой рацемическое соединение реагирует с энантиомерно чистым реагентом (хиральным вспомогательным веществом), который превращает отдельные энантиомеры в диастереомеры; полученные диастереомеры затем разделяют хроматографией или

кристаллизацией благодаря их теперь более отчетливым структурным различиям, а затем удаляют хиральные вспомогательные вещества для получения желательного энантиомера;

vii) асимметрическое превращение первого и второго порядка, представляющее собой технологию, согласно которой диастереомеры из рацемата уравниваются с образованием в растворе преобладающего диастереомера из желательного энантиомера или когда преимущественная кристаллизация диастереомера из желательного энантиомера нарушает равновесие, так что в конечном итоге в принципе весь материал превращается в кристаллический диастереомер из желательного энантиомера; желательный энантиомер затем высвобождается из диастереомера;

viii) кинетическое разделение, представляющее собой технологию, согласно которой осуществляется частичное или полное разделение рацемата (или дальнейшее разделение частично разделенного соединения) за счет неодинаковых скоростей реакции энантиомеров с хиральным, нерацемическим реагентом или катализатором в кинетических условиях;

ix) энантиомерный синтез из нерацемических предшественников, представляющий собой технологию синтеза, согласно которой желательный энантиомер получают из нехиральных исходных материалов, и при этом стереохимическая целостность не нарушается или лишь минимально нарушается в ходе синтеза;

x) хиральная жидкостная хроматография, представляющая собой технологию, согласно которой энантиомеры рацемата разделяются в жидкой подвижной фазе за счет различного взаимодействия с неподвижной фазой (в том числе с помощью хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ)); неподвижная фаза может быть изготовлена из хирального материала, или подвижная фаза может содержать дополнительный хиральный материал, чтобы вызывать различные взаимодействия;

xi) хиральная газовая хроматография, представляющая собой технологию, согласно которой рацемат улетучивается, а энантиомеры разделяются благодаря их различному взаимодействию в газообразной подвижной фазе с колонкой, содержащей фиксированную нерацемическую хиральную адсорбирующую фазу;

xii) экстракция с применением хиральных растворителей, представляющая собой технологию, согласно которой энантиомеры разделяются за счет предпочтительного растворения одного энантиомера в определенном хиральном растворителе;

xiii) перенос через хиральные мембраны, представляющий собой технологию, согласно которой рацемат вступает в контакт с тонким мембранным барьером; как правило, этот барьер разделяет две смешивающиеся жидкости, одна из которых содержит рацемат, и движущая сила, такая как концентрация или перепад давления, вызывает предпочтительный перенос через мембранный барьер; разделение происходит в результате

нерацемической хиральной природы мембраны, которая позволяет проходить только одному энантиомеру рацемата.

Согласно определенным вариантам осуществления находит применение хиральная хроматография, в том числе хроматография с имитацией движущегося слоя. В продаже присутствует широкое разнообразие хиральных неподвижных фаз.

Представительные примеры синтеза

Общие условия

Если не указано иное условие, все реагенты были использованы без дополнительной очистки. Спектры ЯМР ^1H были сняты в DMSO-d_6 или CD_3OD при комнатной температуре на приборе Bruker с рабочей частотой 300 МГц. Когда было обнаружено более одного конформера, представлены химические сдвиги для наиболее распространенного из них. Химические сдвиги спектров ЯМР ^1H регистрировали в миллионных долях (м. д.) по шкале δ от внутреннего стандарта, представляющего собой остаточный растворитель. Формы расщепления сигналов представляют собой s (синглет); d (дублет); t (триплет); q (квартет); m (мультиплет); brs (широкий синглет). Условия жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (ЖХ-МС) описаны ниже.

Общий способ ЖХ-МС:

Колонка: Agilent Zorbax XDB C18 4,6 × 50 мм, 3,5 мкм

Подвижная фаза:

растворитель А: водный раствор 0,1% муравьиной кислоты

растворитель В: MeOH

Скорость потока: 1,0 мл/мин

Продолжительность процедуры/градиент: 2 минуты градиент 20%-90% В, затем 3 минуты 90% В

Температура: 30°C

Общий способ ВЭЖХ:

Колонка: Agilent SB-C18 4,6 × 150 мм, 3,5 мкм

Подвижная фаза:

растворитель А: водный раствор 0,02% трифторуксусной кислоты (TFA)

Растворитель В: MeOH

Скорость потока: 1,0 мл/мин

Продолжительность процедуры/градиент: 0,5 минуты 10% В, 9,5 минут градиент 10%-90% В, затем 10 минут 90% В

Температура: 30°C

Общий способ препаративной ВЭЖХ:

Колонка: Phenomenex Luna 5u 100A, 21,2 × 250 мм, 5 мкм

Подвижная фаза:

растворитель А: вода

растворитель В: MeOH

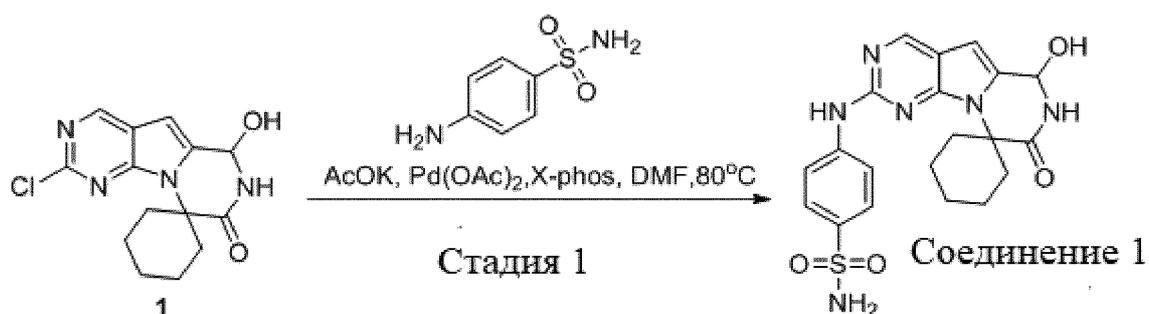
Скорость потока: 10 мл/мин

Продолжительность процедуры/градиент: 1 минута 20% В, 30 минут градиент 20%-80% В, затем 10 минут 90% В

Температура: комнатная

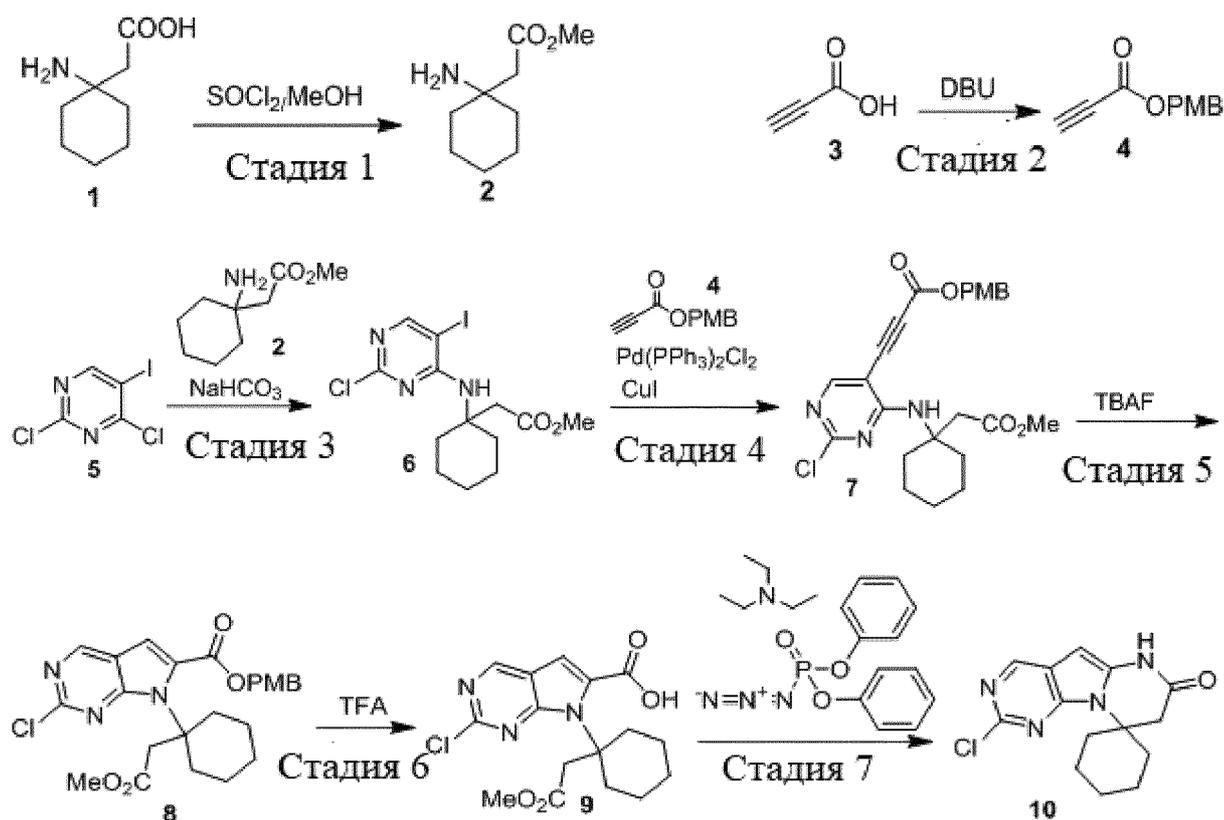
Далее использованы следующие сокращения: PE = петролейный эфир, EA = этилацетат, DMSO = диметилсульфоксид, DMP = реагент Десса-Мартина, DMF = N,N-диметилацетамид, MeOH = метанол, MTBE = метил-трет-бутиловый эфир, DCM = дихлорметан, TEA = триэтиламин, DIPEA = диизопропилэтиламин, DIEA = N,N-диизопропилэтиламин, N₂H₄·H₂O = гидратированный гидразин, TFA = трифторуксусная кислота, ТСХ = тонкослойная хроматография, B₂Pin₂ = бис(пинаколато)дибор, AcOK = ацетат калия, N₂ = газообразный азот, Pd(OAc)₂ = ацетат палладия(II), EtOAc = этилацетат, Na₂SO₄ = сульфат натрия, SOCl₂ = тионилхлорид, NaHCO₃ = бикарбонат натрия, Na₂CO₃ = карбонат натрия, Na₂S₂O₃ = тиосульфат натрия, MgSO₄ = сульфат магния, КТ = комнатная температура, THF = тетрагидрофуран, DMAc = диметилацетамид, t-BuOH = трет-бутиловый спирт, DBU = 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен, CuI = иодид меди(I), TBAF = фторид тетра-н-бутиламмония, Pd(PPh₃)₂Cl₂ = дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II), Pd(OAc)₂ = ацетат палладия(II), n-BuLi = н-бутиллитий, NH₄Cl = хлорид аммония, Cs₂CO₃ = карбонат цезия, EA = этилацетат, MeCN = ацетонитрил, NBS = N-бромсукцинимид, K₂CO₃ = карбонат калия, CPBA = мета-хлорпероксибензойная кислота.

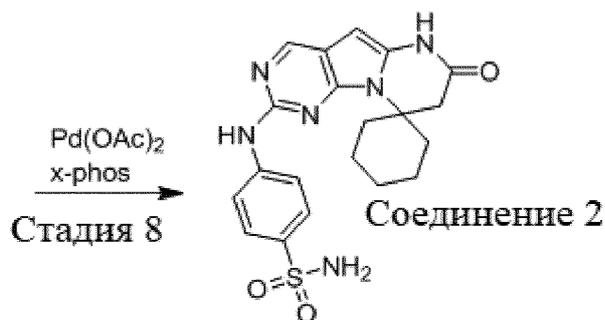
Схема 1. Синтез 4-((6'-гидрокси-8'-оксо-7',8'-дигидро-6'-Н-спиро[циклогексан-1,9'-пирразино[1',2':1,5]пирроло[2,3-d]пиримидин]-2'-ил)амино)бензолсульфонамида (соединение 1)



Стадия 1: В раствор промежуточного соединения 1 (100 мг, 0,33 ммоль) в DMF (4 мл), в атмосфере азота, добавляли 4-аминобензолсульфонамид (67,3 мг, 0,39 ммоль), АсОК (95,8 мг, 0,98 ммоль), Pd(OAc)₂ (7,3 мг, 0,03 ммоль) и X-Phos (62,2 мг, 0,13 ммоль). Раствор перемешивали при температуре 80°C в течение 3 часов, затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали концентрированным раствором хлорида натрия (5 мл × 2), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток очищали посредством препаративной ТСХ с получением соединения 1 (2,5 мг, 0,006 ммоль). МС (ИЭР⁺): m/z 443 [M + H]⁺. ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-d₆): δ 9,97 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,75 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,73 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,19 (s, 2H), 6,55 (d, J = 6,6 Гц, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,90 - 5,85 (m, 1H), 2,75 - 2,65 (m, 2H), 2,31 - 2,17 (m, 2H), 1,95 - 1,62 (m, 6H).

Схема 2. Синтез 4-((7'-оксо-7',8'-дигидро-6'H-спиро[циклогексан-1,9'-пирроло[1,5-а:2,3-d']дипиримидин]-2'-ил)амино)бензолсульфонамида (соединение 2)





Стадия 1: В смесь промежуточного соединения 1 (12 г, 76,33 ммоль) в MeOH (120 мл) добавляли в капельном режиме SOCl_2 (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре 40°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток нейтрализовали водным раствором Na_2CO_3 до pH на уровне 8 и экстрагировали дихлорметаном ($50 \text{ мл} \times 5$). Объединенную органическую фазу концентрировали с получением промежуточного соединения 2 (12 г, 70,08 ммоль). ЖХ-МС (ИЭР⁺): m/z 172 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Стадия 2: В раствор промежуточного соединения 3 (10 г, 142,76 ммоль) в дихлорметане (150 мл) добавляли DBU (23 г, 151,08 ммоль) в капельном режиме при температуре 0°C в течение 30 минут. После добавления реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем 1-(хлорметил)-4-метоксибензол (20 г, 127,71 ммоль) добавляли в реакционный раствор. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 суток. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбонат натрия (100 мл). Органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением геля диоксида кремния с получением промежуточного соединения 4 (14 г, 73,61 ммоль).

Стадия 3: В раствор промежуточного соединения 5 (25 г, 90,95 ммоль) в DMAc (100 мл) добавляли промежуточное соединение 2 (12 г, 70,08 ммоль) и NaHCO_3 (20 г, 238,07 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 60°C в течение 12 часов. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь гасили водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом ($100 \text{ мл} \times 2$). Органический слой отделяли и промывали концентрированным раствором хлорида натрия, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный в результате неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии с получением промежуточного соединения 6 (14 г, 34,17 ммоль). ЖХ-МС (ИЭР⁺): m/z 410 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Стадия 4: В раствор промежуточного соединения 6 (14 г, 34,17 ммоль) в THF (200 мл), в атмосфере азота, добавляли CuI (647 мг, 3,40 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (1,2 г, 1,71 ммоль) и TEA (6,9 г, 68,19 ммоль). Затем раствор промежуточного соединения 4 (8 г, 42,06 ммоль)

в THF (20 мл), добавляли в капельном режиме в реакционную смесь в течение 15 минут. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем реакционную смесь концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением геля диоксида кремния с получением промежуточного соединения 7 (5 г, 10,59 ммоль). ЖХ-МС (ИЭР⁺): m/z 472 [M + H]⁺.

Стадия 5: В раствор промежуточного соединения 7 (5 г, 10,59 ммоль) в THF (30 мл), в атмосфере азота, добавляли TBAF (30 мл, 1 М в THF) при температуре 60°C. Смесь перемешивали при температуре 60°C в течение 2 часов, затем реакционную смесь гасили водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали концентрированным раствором хлорида натрия (50 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением геля диоксида кремния с получением промежуточного соединения 8 (1 г, 2,12 ммоль). ЖХ-МС (ИЭР⁺): m/z 472 [M + H]⁺.

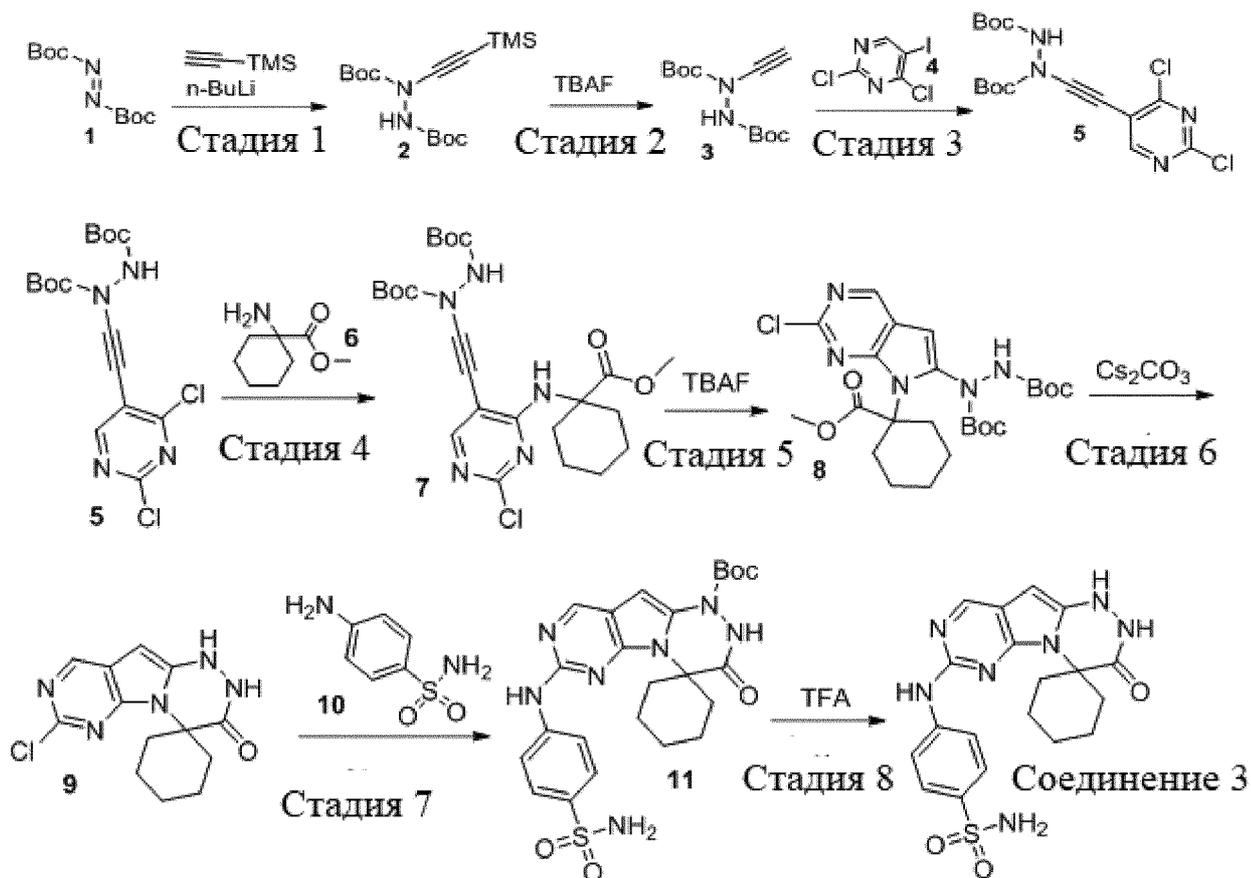
Стадия 6: В раствор промежуточного соединения 8 (1 г, 2,12 ммоль) в дихлорметане (9 мл) добавляли TFA (3 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением геля диоксида кремния с получением промежуточного соединения 9 (380 мг, 1,08 ммоль). ЖХ-МС (ИЭР⁺): m/z 352 [M + H]⁺.

Стадия 7: В раствор промежуточного соединения 9 (160 мг, 0,46 ммоль) в t-BuOH (5 мл) добавляли молекулярное сито 4A (100 мг). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем в смесь добавляли триэтиламин (90 мг, 0,89 ммоль) и дифенилфосфоразидат (240 мг, 0,087 ммоль). Смесь перемешивали при температуре 80°C в течение 4 часов, затем реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением геля диоксида кремния с получением промежуточного соединения 10 (30 мг, 0,10 ммоль). ЖХ-МС (ИЭР⁺): m/z 291 [M + H]⁺.

Стадия 8: В раствор 4-аминобензолсульфонамида (40 мг, 0,23 ммоль) в DMF (4 мл), в атмосфере азота, добавляли промежуточное соединение 10 (57 мг, 0,20 ммоль), Pd(OAc)₂ (8 мг, 0,036 ммоль), X-Phos (20 мг, 0,042 ммоль) и AcOK (50 мг, 0,51 ммоль). Смесь перемешивали при температуре 80°C в течение 4 часов, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили водой (5 мл) и экстрагировали смесью этилацетата и THF в соотношении 1/1 (5 мл × 3). Объединенную органическую фазу высушивали над Na₂SO₄

и концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток очищали посредством препаративной ТСХ с получением соединения 2 (4,2 мг, 0,01 ммоль). ЖХ-МС (ИЭР⁺): m/z 427 [M + H]⁺; ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-d₆): δ 11,05 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,91 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,69 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,15 (s, 1H), 5,68 (s, 1H), 5,32 (s, 1H), 3,02 - 2,95 (m, 4H), 2,05 - 1,95 (m, 2H), 1,85 - 1,81 (m, 2H), 1,60 - 1,50 (m, 4H).

Схема 3. Синтез 4-((3'-оксо-2',3'-дигидро-1'H-спиро[циклогексан-1,4'-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,2,4]триазин]-7'-ил)амино)бензолсульфонамида (соединение 3)



Стадия 1: В раствор этилнитриметилсилана (30 г, 305,94 ммоль) в безводном THF (500 мл), в атмосфере азота, добавляли в капельном режиме раствор n-BuLi (147 мл, 2,5 моль в THF, 367,5 ммоль) при температуре -78°C в течение 30 минут. После добавления реакционную смесь перемешивали при температуре -78°C в течение 20 минут. Затем в реакционный раствор добавляли в капельном режиме раствор промежуточного соединения 1 (105 г, 456,26 ммоль) в безводном THF (300 мл) в течение 60 минут. После добавления реакционную смесь выдерживали для постепенного нагревания до температуры -20°C и реакционную смесь выдерживали в процессе перемешивания при температуре -20°C в течение 30 минут. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH₄Cl (100 мл) и водой (300 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 мл × 2). Объединенную органическую

фазу промывали концентрированным раствором хлорида натрия (100 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением диоксида кремния с получением промежуточного соединения 2 (60 г, 182,83 ммоль) в виде масла.

Стадия 2: В раствор промежуточного соединения 2 (60 г, 182,83 ммоль) в THF (300 мл) добавляли раствор тригидрата TBAF (72 г, 228,20 ммоль) в THF (300 мл) при температуре -20°C . После добавления реакцию смесь перемешивали при температуре -20°C в течение 60 минут. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl (100 мл) и водой (400 мл) и экстрагировали этилацетатом (300 мл \times 2). Объединенную органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением диоксида кремния с получением промежуточного соединения 3 (36 г, 140,55 ммоль).

Стадия 3: В раствор промежуточного соединения 3 добавляли промежуточное соединение 4, CuI (1,1 г, 5,79 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (4,1 г, 5,86 ммоль), диизопропиламин (17,6 г, 174,05 ммоль) перемешивали в диметилформамиде при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили водой (500 мл) и экстрагировали этилацетатом (500 мл \times 3). Объединенную органическую фазу промывали водой (500 мл \times 3), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением диоксида кремния с получением промежуточного соединения 5 (28 г, 69,64 ммоль). ЖХ-МС (ИЭР⁺): m/z 403 [$\text{M} + \text{H}$]⁺.

Стадия 4: В раствор промежуточного соединения 5 (2 г, 4,97 ммоль) в DMF (20 мл), в атмосфере азота, добавляли промежуточное соединение 6 (1,2 г, 7,64 ммоль) и NaHCO_3 (1,25 г, 14,93 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 60°C в течение ночи. Затем реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили водой (100 мл), и экстрагировали этилацетатом (30 мл \times 3). Объединенную органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением диоксида кремния с получением промежуточного соединения 7 (1,2 г, 2,29 ммоль). ЖХ-МС (ИЭР⁺): m/z 524 [$\text{M} + \text{H}$]⁺.

Стадия 5: В раствор промежуточного соединения 7 (1,2 г, 2,29 ммоль) в THF (15 мл) добавляли раствор TBAF (1,2 мл, 1 моль в THF, 1,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 60°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл \times 3).

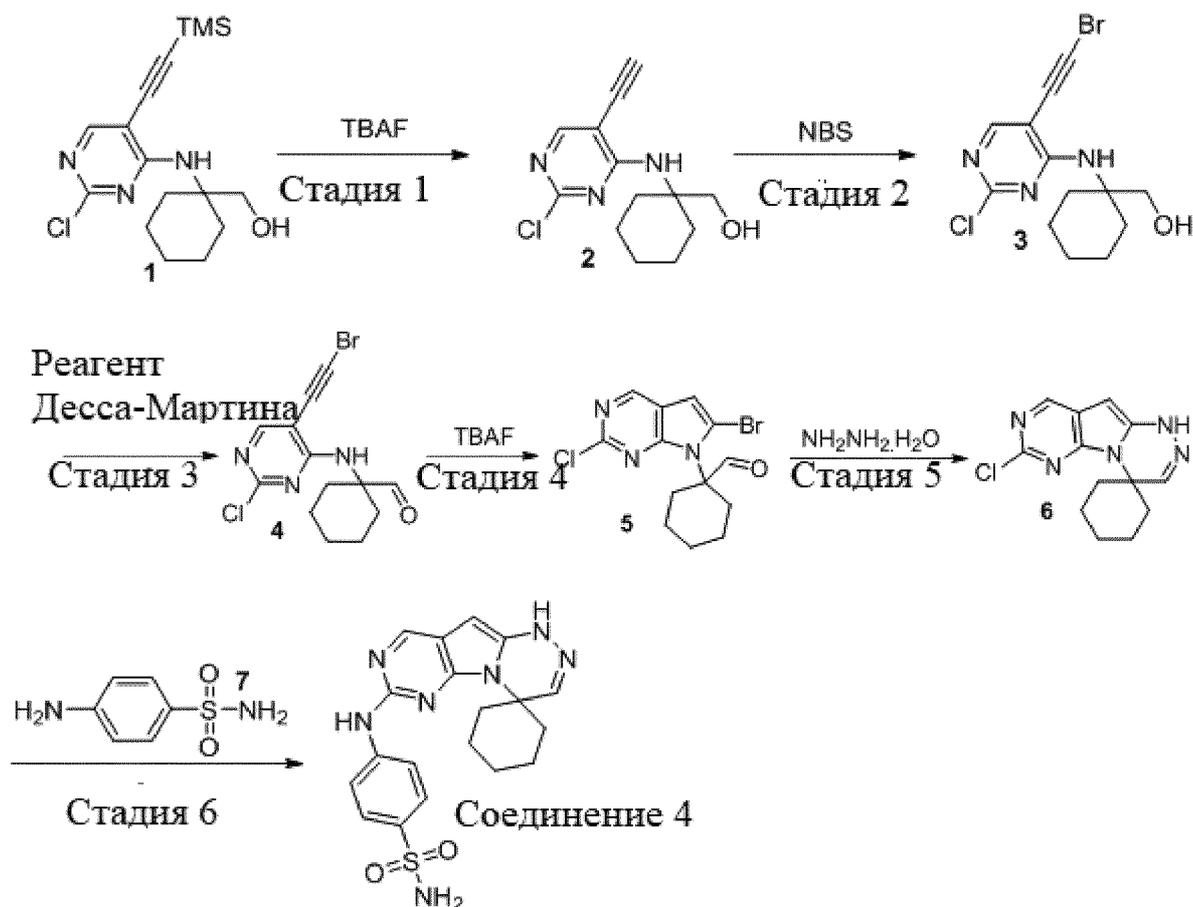
Объединенную органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением диоксида кремния с получением промежуточного соединения 8 (300 мг, 0,57 ммоль). ЖХ-МС (ИЭР⁺): m/z 524 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Стадия 6: В раствор промежуточного соединения 8 (2 г, 3,82 ммоль) в DMAc (30 мл) добавляли Cs_2CO_3 (4 г, 12,28 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 100°C в течение 5 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили водой (60 мл), и экстрагировали этилацетатом (20 мл \times 3). Объединенную органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением диоксида кремния с получением промежуточного соединения 9 (320 мг, 0,82 ммоль). ЖХ-МС (ИЭР⁺): m/z 392 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Стадия 7: В раствор промежуточного соединения 9 (50 мг, 0,13 ммоль) в DMF (2 мл), в атмосфере азота, добавляли промежуточное соединение 10 (24 мг, 0,14 ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2,8 мг, 0,013 ммоль), X-Phos (24 мг, 0,05 ммоль) и AcOK (38 мг, 0,38 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 80°C в течение 5 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили водой (20 мл) и экстрагировали смесью дихлорметана и метанола в соотношении 10:1 (20 мл \times 3). Объединенную органическую фазу высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток очищали посредством препаративной ТСХ с получением промежуточного соединения 11 (43 мг, 0,082 ммоль). ЖХ-МС (ИЭР⁺): m/z 528 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Стадия 8: В раствор промежуточного соединения 11 (20 мг, 0,038 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли TFA (0,2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NaHCO_3 (10 мл), и экстрагировали смесью дихлорметана и метанола в соотношении 10:1 (10 мл \times 3). Объединенную органическую фазу высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток очищали посредством препаративной ТСХ с получением соединения 3 (2,1 мг, 0,005 ммоль). ЖХ-МС (ИЭР⁺): m/z 428 $[\text{M} + \text{H}]^+$; ЯМР ^1H (300 МГц, CD_3OD): δ 8,48 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 9,0$ Гц, 2H), 7,80 (d, $J = 9,0$ Гц, 2H), 5,80 (s, 1H), 2,49 - 2,38 (m, 2H), 2,15 - 1,97 (m, 6H), 1,90 - 1,81 (m, 1H), 1,70 - 1,61 (m, 1H).

Схема 4. Синтез 4-((1'-Н-спиро[циклогексан-1,4'-пиримидо[5',4':4,5]пирроло [2,1-с][1,2,4]триазин]-7'-ил)амино)бензолсульфонамида (соединение 4)



Стадия 1: В раствор промежуточного соединения 1 (300 мг, 0,89 ммоль) в THF (20 мл) добавляли тригидрат TBAF (50 мг, 0,16 ммоль) при температуре -10°C . После добавления реакцию перемешивали при температуре -10°C в течение 5 минут. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл \times 2). Объединенную органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения 2 (220 мг, 0,83 ммоль). ЖХ-МС (ИЭР⁺): m/z 266 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Стадия 2: В раствор промежуточного соединения 2 (200 мг, 0,83 ммоль) в MeCN (20 мл) добавляли NBS (200 мг, 1,12 ммоль) и DBU (170 мг, 1,12 ммоль) при комнатной температуре. После добавления реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь гасили водой (100 мл), и экстрагировали этилацетатом (50 мл \times 2). Объединенную органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток очищали посредством колоночной хроматографии с получением промежуточного соединения 3 (200 мг, 0,58 ммоль). ЖХ-МС (ИЭР⁺): m/z 344/346 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Стадия 3: В раствор промежуточного соединения 3 (75 мг, 0,22 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли реагент Десса-Мартина (100 мг, 0,24 ммоль) при комнатной температуре. После добавления реакцию перемешивали при комнатной температуре в

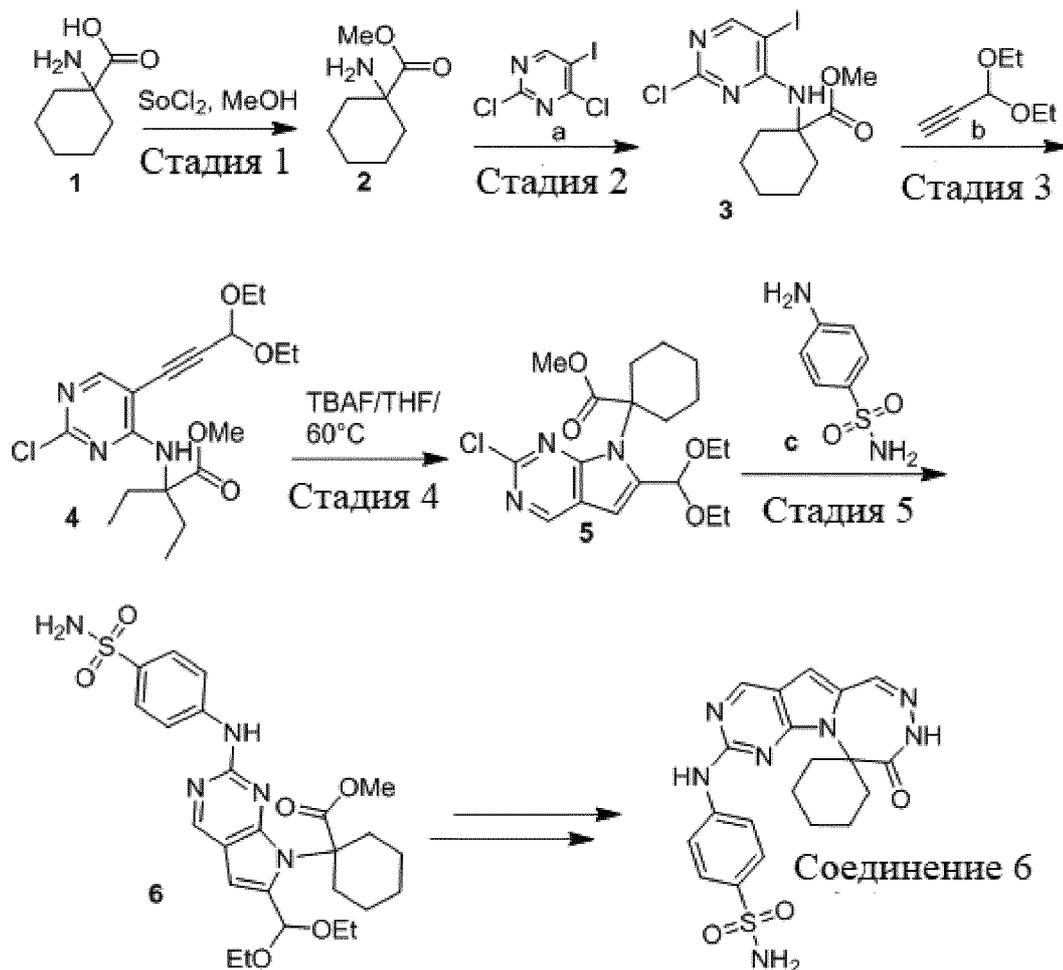
течение 10 минут. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10 мл) и насыщенным раствором NaHCO_3 (10 мл), и экстрагировали дихлорметаном (20 мл \times 2). Объединенную органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением диоксида кремния с получением промежуточного соединения 4 (50 мг, 0,15 ммоль). ЖХ-МС (ИЭР⁺): m/z 342/344 [M + H]⁺.

Стадия 4: В раствор промежуточного соединения 4 (400 мг, 1,17 ммоль) в THF (40 мл) добавляли тригидрат TBAF (1 г, 3,17 ммоль) при комнатной температуре. После добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь гасили водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл \times 2). Объединенную органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением диоксида кремния с получением промежуточного соединения 5 (260 мг, 0,77 ммоль) в виде белого твердого вещества.

Стадия 5: В раствор промежуточного соединения 5 (300 мг, 0,88 ммоль) в THF (5 мл) добавляли гидразингидрат (диамидгидрат) (2 мл) и K_2CO_3 (200 мг, 1,45 ммоль). После добавления реакционную смесь перемешивали при температуре 40°C в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл \times 3). Объединенную органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением диоксида кремния с получением промежуточного соединения 6 (200 мг, 0,73 ммоль). ЖХ-МС (ИЭР⁺): m/z 276/278 [M + H]⁺.

Стадия 6: В раствор промежуточного соединения 6 (20 мг, 0,07 ммоль) в DMF (2 мл), в атмосфере азота, добавляли промежуточное соединение 7 (15 мг, 0,09 ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1,9 мг, 0,01 ммоль), X-Phos (14 мг, 0,03 ммоль) и AcOK (21 мг, 0,22 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 80°C в течение 5 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили водой (5 мл), и экстрагировали смесью дихлорметана и метанола в соотношении 10:1 (5 мл \times 3). Объединенную органическую фазу высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток очищали посредством препаративной ТСХ с получением соединения 4 (3,9 мг, 0,01 ммоль). ЖХ-МС (ИЭР⁺): m/z 412 [M + H]⁺; ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-d₆): δ 10,71 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,70 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 5,41 (s, 1H), 3,12 - 3,05 (m, 2H), 1,98 - 1,87 (m, 4H), 1,85 - 1,75 (m, 4H).

Схема 5. Синтез 4-((9'-оксо-8',9'-дигидроспиро[циклогексан-1,10'-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-d][1,2,5]триазепин]-2'-ил)амино)бензолсульфонамида (соединение 6)



Стадия 1: Тионилхлорид добавляли в раствор промежуточного соединения 1 (10 г) в метаноле и реакционную смесь затем выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи. После очистки было получено промежуточное соединение 2 (5,47 г).

Стадия 2: Бикарбонат натрия добавляли в раствор промежуточного соединения 2 (5,47 г) в DMAC и реакционную смесь затем выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи при температуре 90°C. После очистки было получено промежуточное соединение 3 (6,25 г).

Стадия 3: В раствор промежуточного соединения 3 (500 мг) в THF добавляли DIEA, а затем добавляли соединение b, $(\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3))_2$ и CuI. Реакционную смесь затем выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи при температуре 30°C. После очистки было получено промежуточное соединение 4 (410 мг).

Стадия 4: TBAF добавляли в раствор промежуточного соединения 4 (20 мг) в THF и реакционную смесь затем выдерживали в процессе перемешивания в течение ночи при температуре 60°C. После очистки было получено промежуточное соединение 5 (8 мг).

Стадия 5: Соединение **с**, Pd(OAc)₂, X-Phos и AcOK добавляли в раствор промежуточного соединения **5** (50 мг) в диметилформамиде. Реакционную смесь затем выдерживали в процессе перемешивания при температуре 70°C в течение 4 часов. Масс-спектрометрический пик желательного продукта был обнаружен посредством ЖХ-МС. После очистки было получено промежуточное соединение **6** (10 мг).

Схема 6. Синтез циклических иминных промежуточных соединений и соединения **24**

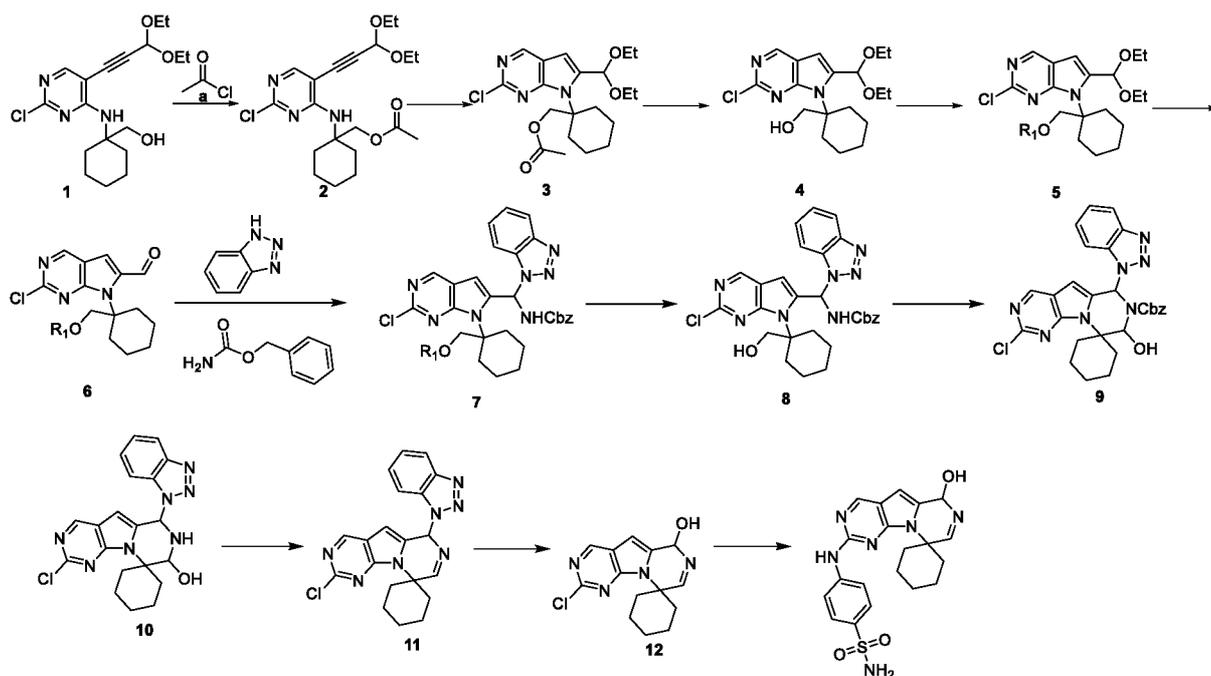
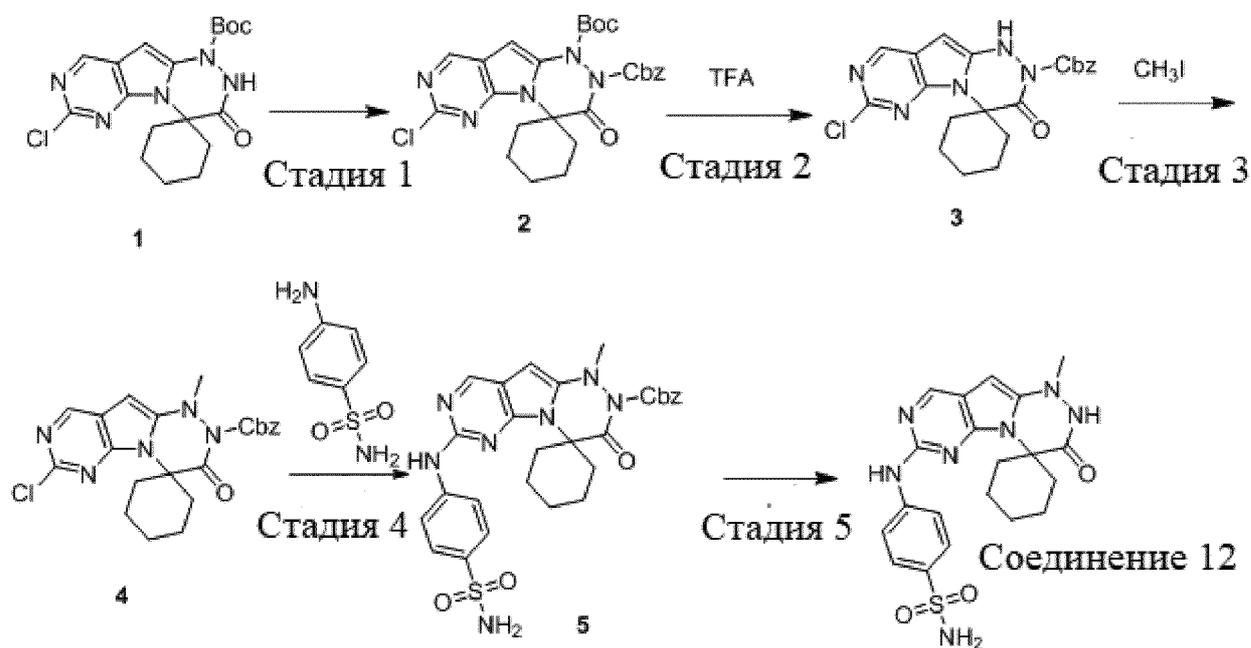


Схема 7. Синтез 4-((1'-метил-3'-оксо-2',3'-дигидро-1'Н-спиро[циклогексан-1,4'-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,2,4]триазин]-7'-ил)амино)бензолсульфонамида (соединение **12)**



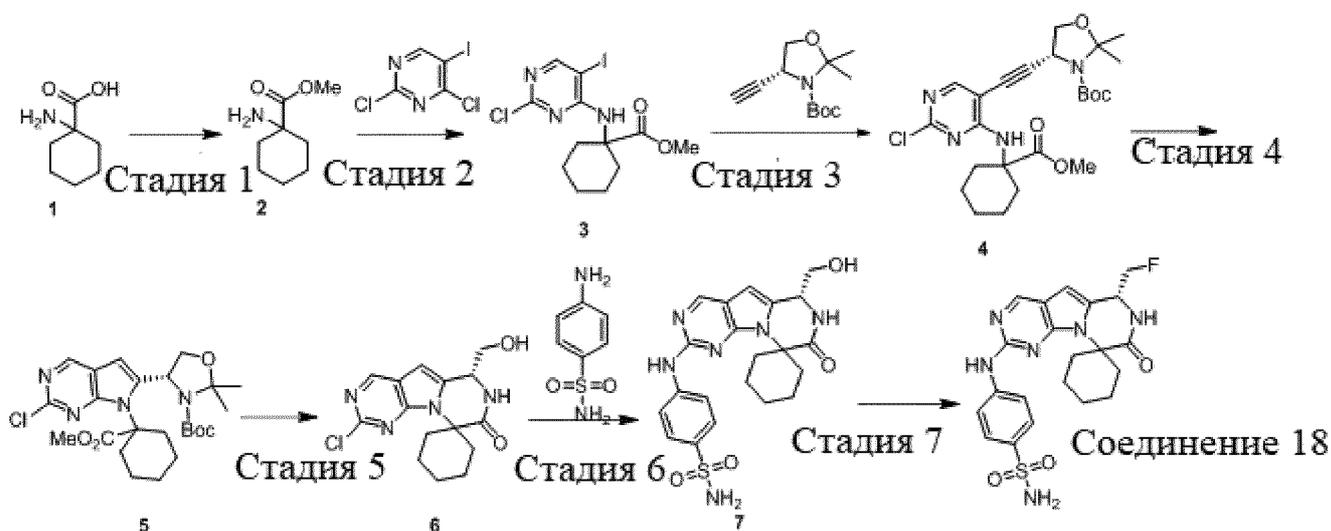
Стадия 1: 200 мг соединения 1 было превращено в соединение 2 с применением Cbz-Cl и NaN в THF при температуре 0°C в течение 30 минут. После очистки было получено 220 мг соединения 2.

Стадия 2: 210 мг соединения 2 было превращено в соединение 3 с применением TFA и DCM при комнатной температуре в течение 30 минут. После очистки было получено 150 мг соединения 3.

Стадия 3: 130 мг соединения 3 было превращено в соединение 4 с применением NaN в THF при температуре 0°C в течение 2 часов. Исходный материал был израсходован. После очистки было получено 80 мг соединения 4.

Стадия 4 и стадия 5: 20 мг соединения 4 было превращено в соединение 5 с применением Pd(OAc)₂, X-Phos и AcOK в DMF при температуре 85°C в течение 4 часов. Исходный материал был израсходован. Очистка была осуществлена посредством ТСХ. Посредством ЖХ-МС был обнаружен, главным образом, масс-спектрометрический пик соединения 12. После очистки было получено 7,3 мг соединения 12.

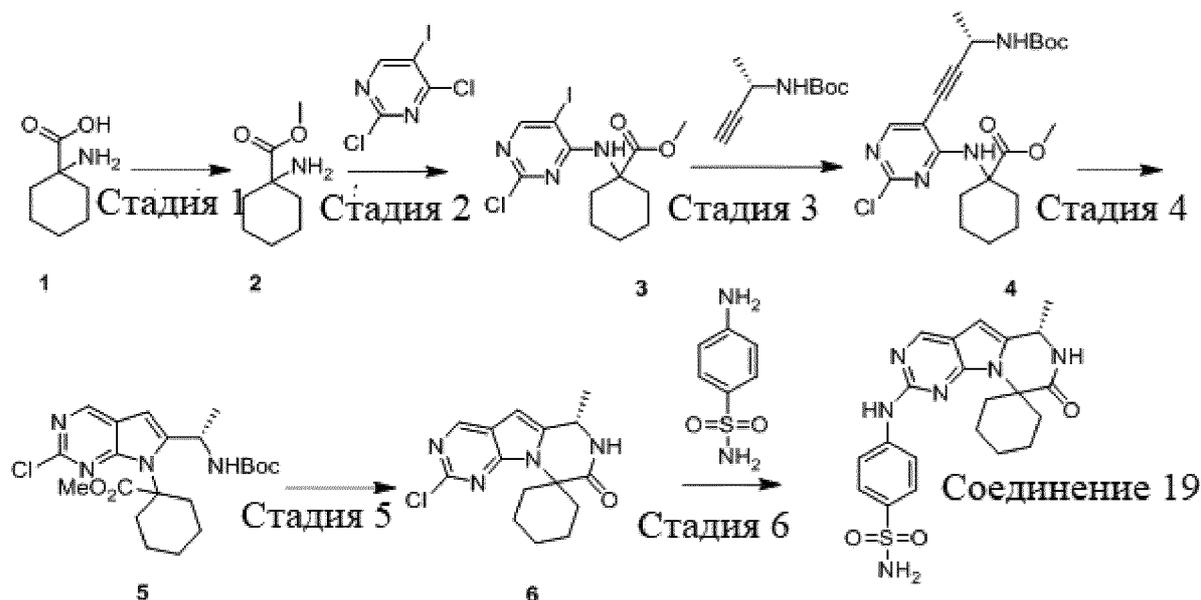
Схема 8. Синтез (R)-4-((6'-(фторметил)-8'-оксо-7',8'-дигидро-6'H-спиро[циклогексан-1,9'-пиразино[1',2':1,5]пирроло[2,3-d]пиримидин]-2'-ил)амино)бензолсульфонамида (соединение 18)



Стадия 6: 500 мг соединения 6 было превращено в соединение 7 с применением Pd(OAc)₂, X-Phos, KOAc в DMF при температуре 80°C в течение 4 часов. После очистки было получено 315 мг соединения 7.

Стадия 7: 70 мг соединения 7 было превращено в соединение 18 с применением DAST в THF при температуре от 0°C до комнатной температуре в течение 3 часов. После очистки, как описано выше, было получено 3,0 мг соединения 18.

Схема 9. Синтез (S)-4-((6'-метил-8'-оксо-7',8'-дигидро-6'-H-спиро[циклогексан-1,9'-пиразино[1',2':1,5]пирроло[2,3-d]пиримидин]-2'-ил)амино)бензолсульфонамида (соединение 19)



Стадия 1: 20 г соединения 1 было превращено в соединение 2 с применением SOCl_2 и MeOH в условиях дефлегмации при комнатной температуре в течение ночи. После очистки было получено 17,7 г соединения 2.

Стадия 2: 17,7 г соединения 2 было превращено в соединение 3 с применением NaHCO_3 в DMAc при температуре 70°C в течение ночи. После очистки было получено 22 г соединения 3.

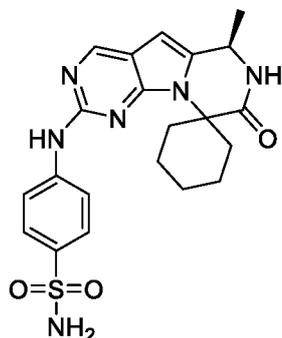
Стадия 3: 5,5 г соединения 3 было превращено в соединение 4 с применением CuI, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, TEA в THF при комнатной температуре в течение ночи. После очистки было получено 4,5 г соединения 4.

Стадия 4: 500 мг соединения 4 было превращено в соединение 5 с применением Cs_2CO_3 в DMF при комнатной температуре в течение ночи. После очистки было получено 195 мг соединения 5.

Стадия 5: 165 мг соединения 5 было превращено в соединение 6 с применением TFA и DCM при комнатной температуре в течение 30 минут. После очистки было получено 100 мг соединения 6.

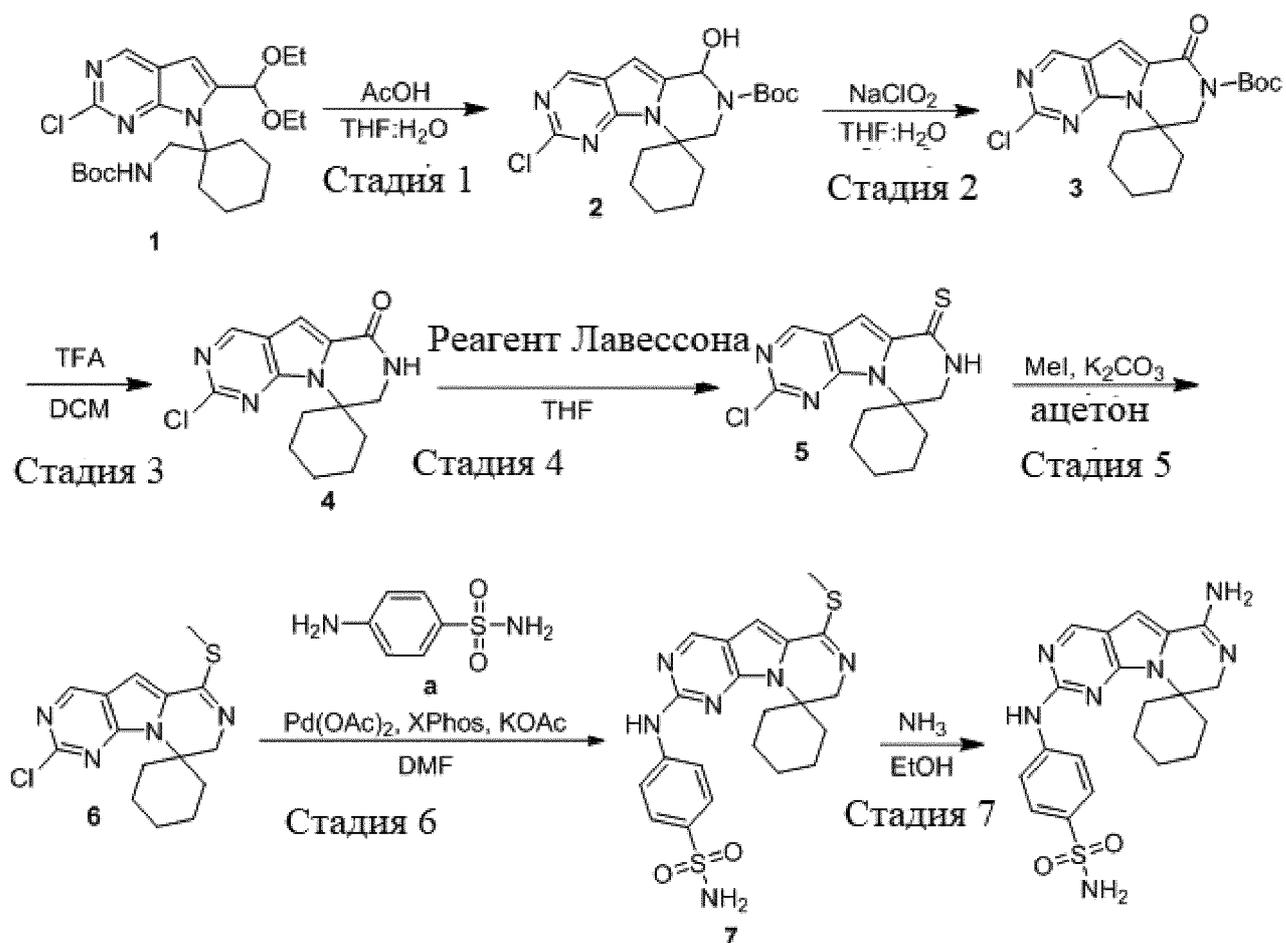
Стадия 6: 30 мг соединения 6 было превращено в соединение 19 с применением $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, X-Phos и AcOK в DMF при температуре 80°C в течение 3 часов. Основное новое пятно наблюдалось посредством ТСХ. После очистки было получено 3,4 мг соединения 19. ЯМР ^1H и ЖХ-МС показали хорошие результаты.

Схема 10. Синтез R-4-((6'-метил-8'-оксо-7',8'-дигидро-6'-Н-спиро[циклогексан-1,9'-пиразино[1',2':1,5]пирроло[2,3-d]пиримидин]-2'-ил)амино)бензолсульфонамида (соединение 22)



Соединение 22 было получено аналогичным способом по отношению к соединению 19, за исключением применения R-энантиомера пропаргиламинного реагента на стадии 3.

Схема 11. Синтез 4-((6'-амино-8'-Н-спиро[циклогексан-1,9'-пиразино[1',2':1,5]пирроло[2,3-d]пиримидин]-2'-ил)амино)бензолсульфонамида (соединение 40)



Стадия 1: 2,6 г соединения 1 было превращено в соединение 2 с применением HOAc, THF и H₂O при температуре 60°C в течение ночи. После очистки было получено 2 г соединения 2.

Стадия 2: 2 г соединения 2 было превращено в соединение 3 с применением NaClO₂ в THF и H₂O при комнатной температуре в течение ночи. При этом осталось некоторое количество исходного материала. После очистки было получено 1,5 г соединения 3.

Стадия 3: 1,5 г соединения 3 было превращено в соединение 4 с применением TFA и DCM при комнатной температуре в течение 30 минут. После очистки было получено 1,0 г соединения 4.

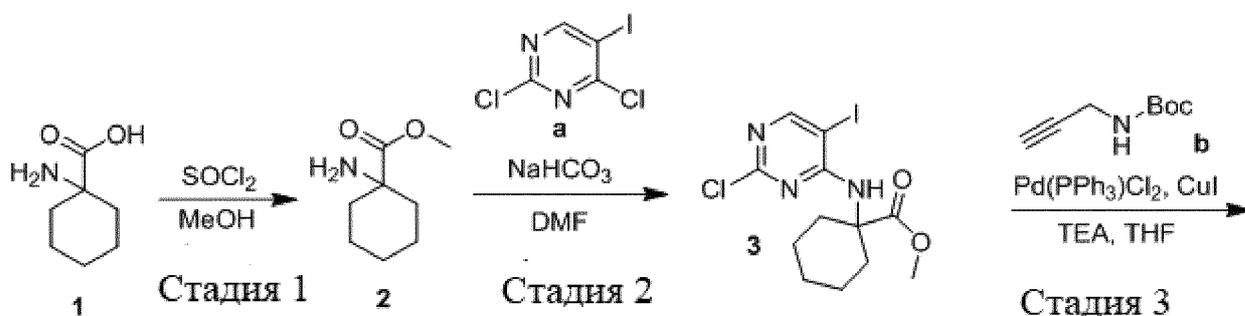
Стадия 4: 500 мг соединения 4 было превращено в соединение 5 с применением реагента Лавессона в THF в условиях кипячения с обратным холодильником в течение 2 часов. Исходный материал был израсходован. После очистки было получено 200 мг соединения 5.

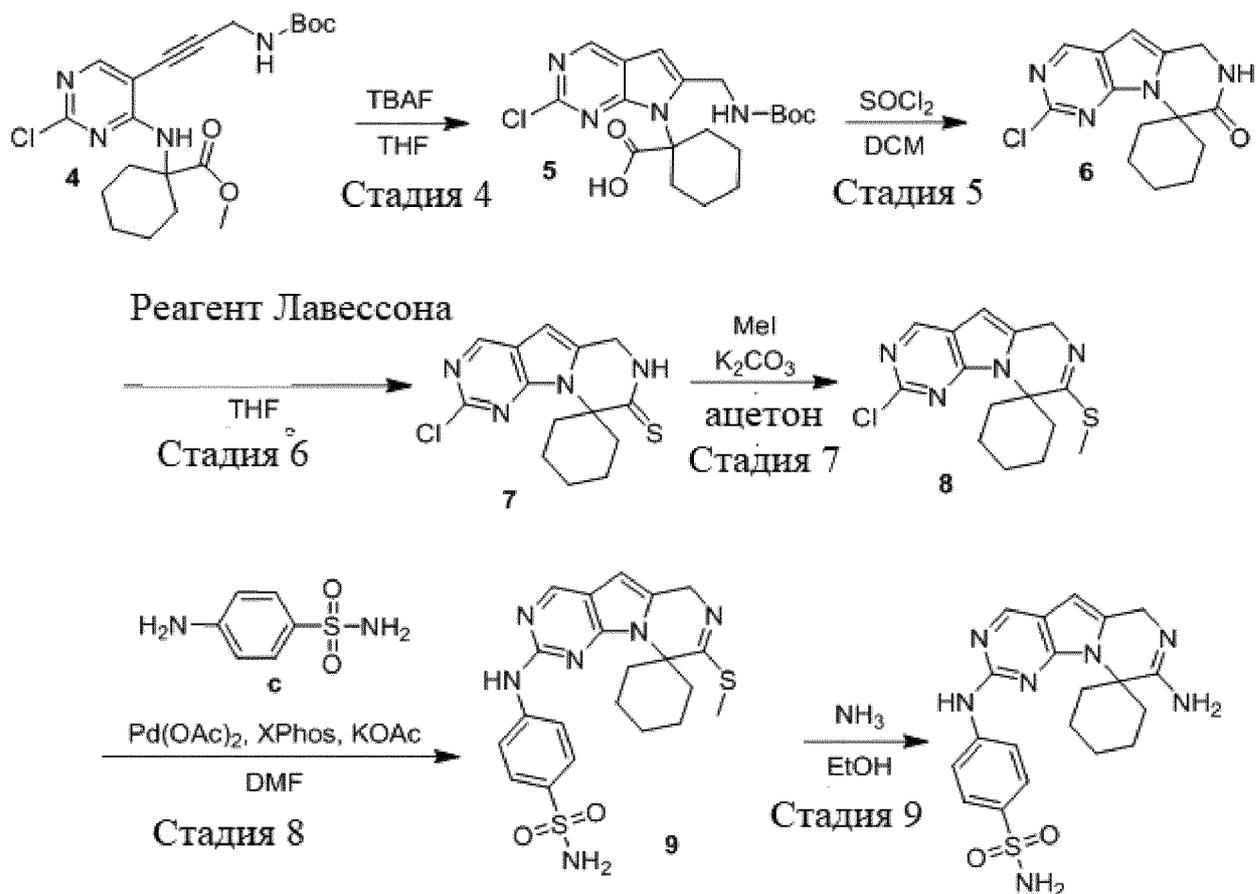
Стадия 5: 240 мг соединения 5 было превращено в соединение 6 с применением MeI и K₂CO₃ в ацетоне при комнатной температуре в течение ночи. После очистки было получено 100 мг соединения 6.

Стадия 6: 90 мг соединения 6 было превращено в соединение 7 с применением Pd(OAc)₂, X-Phos и AcOK в DMF при температуре 90°C в течение 3 часов. После очистки было получено 60 мг соединения 7.

Стадия 7: 40 мг соединения 7 было превращено в соединение 40 с применением NH₃ и EtOH при температуре 70°C в течение 8 часов. После очистки было получено 13,5 мг соединения 40.

Схема 12. Синтез 4-((8'-амино-6'-Н-спиро[циклогексан-1,9'-пиразино[1',2':1,5]пирроло[2,3-d]пиримидин]-2'-ил)амино)бензолсульфонамида (соединение 41)





Стадия 1: 50 г соединения 1 было превращено в соединение 2 с применением SOCl_2 в MeOH при комнатной температуре в течение ночи. После очистки было получено 45 г соединения 2.

Стадия 2: 15 г соединения 2 было превращено в соединение 3 с применением соединения а, NaHCO_3 в DMF при температуре 60°C в течение ночи. После очистки было получено 13 г соединения 3.

Стадия 3: 13 г соединения 3 было превращено в соединение 4 с применением соединения б, CuI , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ и TEA в THF при комнатной температуре в течение 3 часов. После очистки было получено 12 г соединения 4.

Стадия 4: 6 г соединения 4 было превращено в соединение 5 с применением TBAF в THF при температуре 60°C в течение 3 часов. После очистки было получено 3 г соединения 5.

Стадия 5: 3 г соединения 5 было превращено в соединение 6 с применением SOCl_2 в DCM при комнатной температуре в течение 3 часов. После очистки было получено 1 г соединения 6.

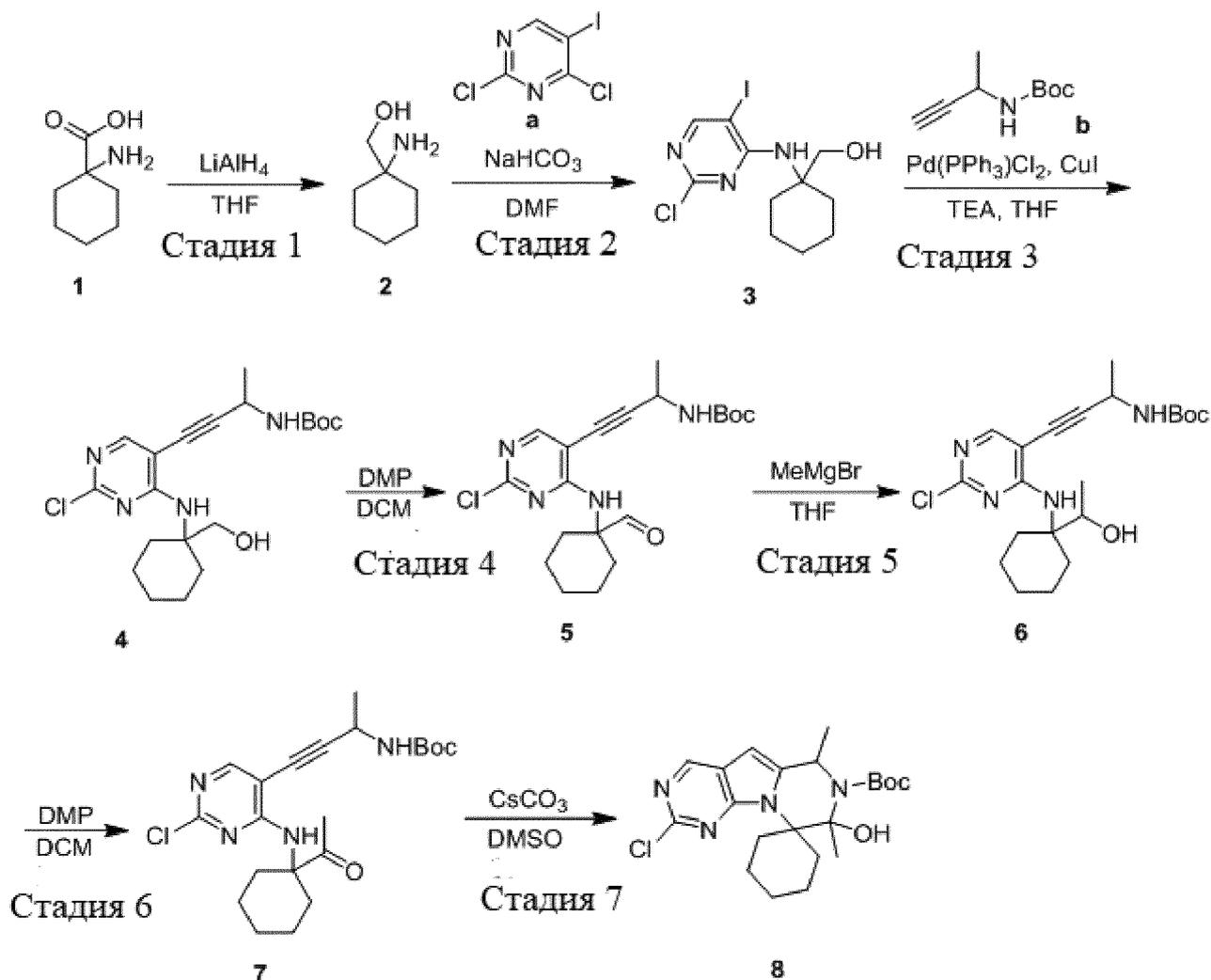
Стадия 6: 950 мг соединения 6 было превращено в соединение 7 с применением реагента Лавессона в толуоле в условиях кипячения с обратным холодильником в течение 4 часов. После очистки было получено 250 мг соединения 7.

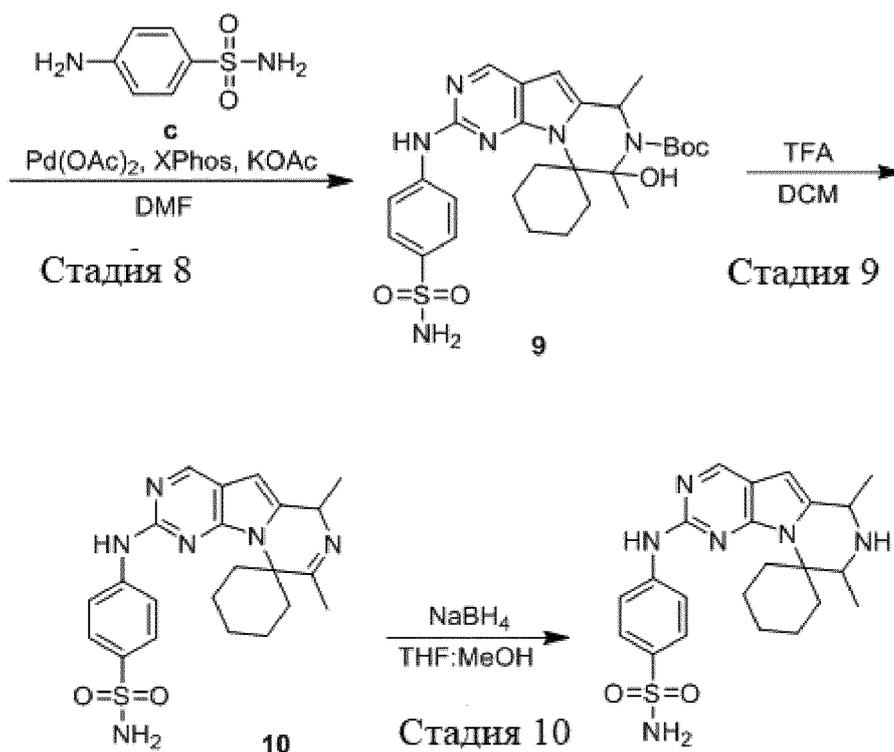
Стадия 7: 250 мг соединения 7 было превращено в соединение 8 с применением MeI и K_2CO_3 в ацетоне при комнатной температуре в течение ночи. После очистки было получено 200 мг соединения 8.

Стадия 8: 100 мг соединения 8 было превращено в соединение 9 с применением соединения а, $Pd(OAc)_2$, X-Phos, KOAc в DMF при температуре $90^\circ C$ в течение 4 часов. После очистки было получено 60 мг соединения 9.

Стадия 9: 30 мг соединения 9 было превращено в соединение 41 с применением NH_3 и EtOH при температуре $80^\circ C$ в течение ночи. После очистки было получено 5,2 мг соединения 41.

Схема 13. Синтез 4-((6',8'-диметил-7',8'-дигидро-6'H-спиро[циклогексан-1,9'-пиразино[1',2':1,5]пирроло[2,3-d]пиримидин]-2'-ил)амино)бензолсульфонамида (соединение 85)





Стадия 1: 50 г соединения 1 было превращено в соединение 2 с применением LiAlH_4 в THF при комнатной температуре в течение ночи. После очистки было получено 42,7 г соединения 2.

Стадия 2: 42,7 г соединения 2 было превращено в соединение 3 с применением соединения а и NaHCO_3 в DMAC при температуре 60°C в течение ночи. После очистки было получено 76,5 г соединения 3.

Стадия 3: 14,4 г соединения 3 было превращено в соединение 4 с применением соединения b, CuI , $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ и Et_3N в THF при комнатной температуре в течение ночи. После очистки было получено 16,3 г соединения 4.

Стадия 4: 5 г соединения 4 было превращено в соединение 5 с применением реагента Десса-Мартина в DCM при температуре от 0°C до комнатной температуры в течение 2 часов. После очистки было получено 3,6 г соединения 5.

Стадия 5: 3,8 г соединения 5 было превращено в соединение 6 с применением CH_3MgBr в THF при температуре от -78°C до комнатной температуры в течение 2 часов. После очистки было получено 3,86 г соединения 6.

Стадия 6: 400 мг соединения 6 было превращено в соединение 7 с применением реагента Десса-Мартина в DCM при температуре от 0°C до комнатной температуры в течение 2 часов. После очистки было получено 310 мг соединения 7.

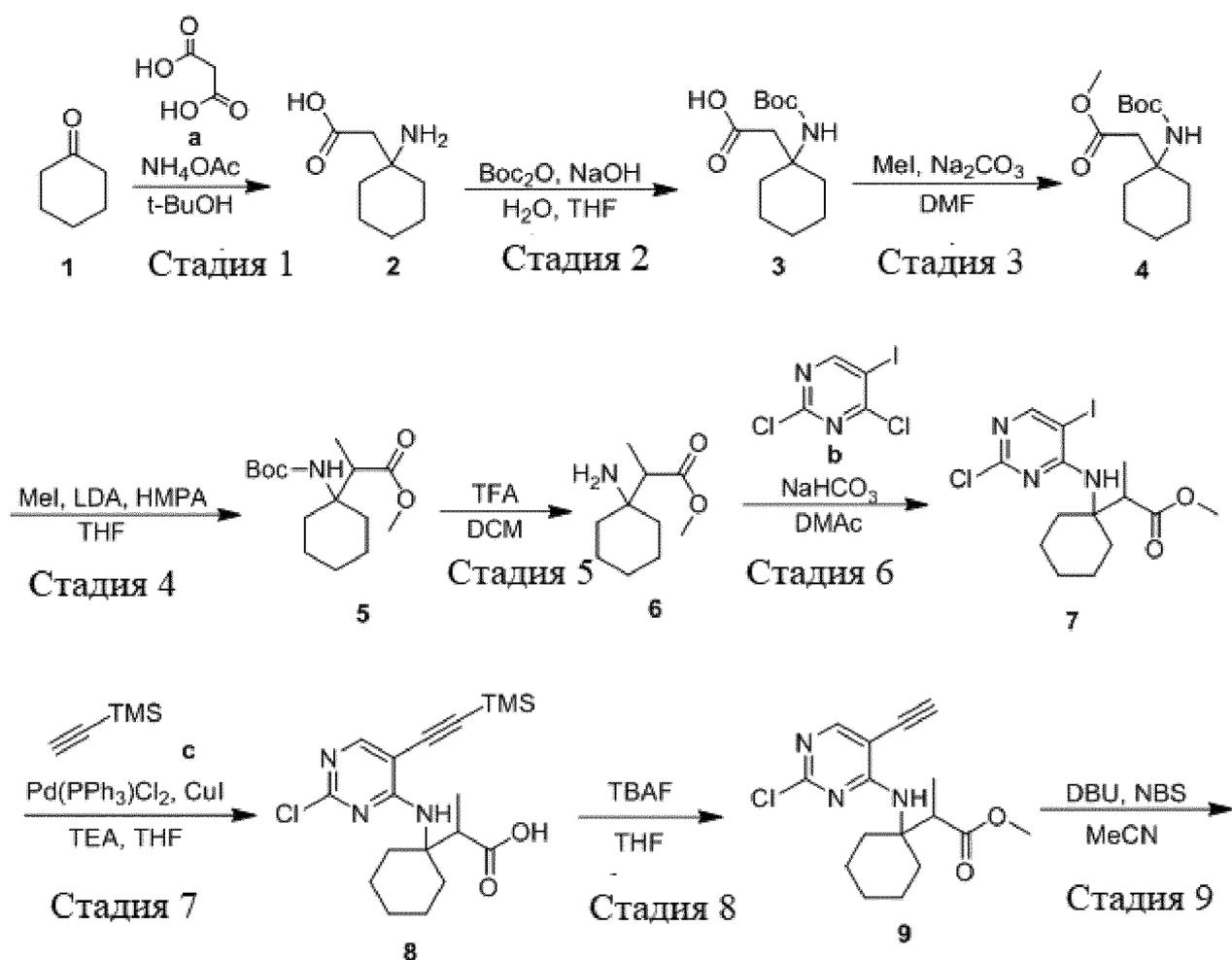
Стадия 7: 310 мг соединения 7 было превращено в соединение 8 с применением Cs_2CO_3 в DMSO при комнатной температуре и при температуре 40°C в течение 4 часов. После очистки было получено 180 мг соединения 8.

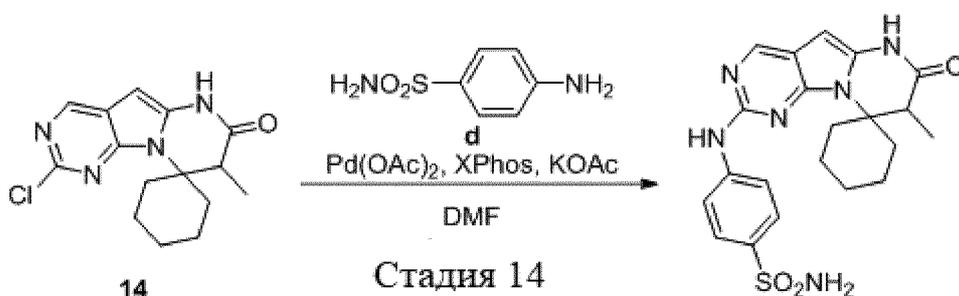
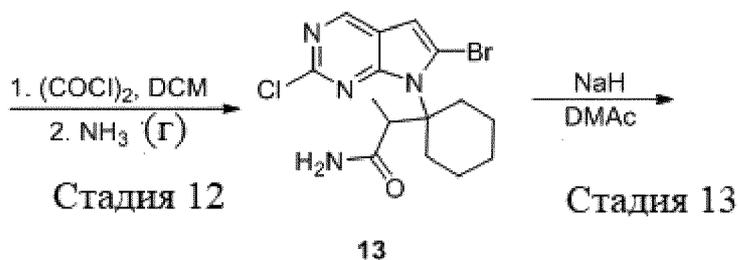
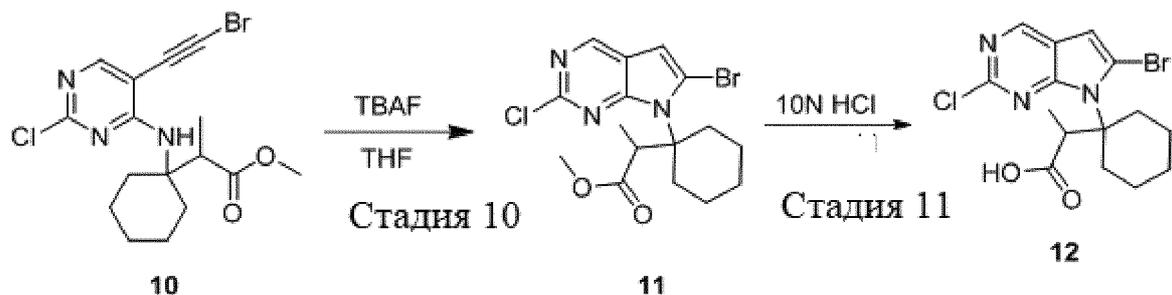
Стадия 8: 180 мг соединения 8 было превращено в соединение 9 с применением соединения а (1,2 экв.), AcOK (3 экв.), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,1 экв.) и X-Phos (0,4 экв.) в DMF при температуре 85°C в течение 3,5 часов. После очистки было получено 290 мг соединения 9.

Стадия 9: 290 мг соединения 9 было превращено в соединение 10 с применением TFA в DCM при комнатной температуре в течение 2 часов. После очистки было получено 100 мг соединения 10.

Стадия 10: 80 мг соединения 10 было превращено в соединение 85 с применением NaBH_4 в THF и MeOH при комнатной температуре в течение 30 минут. После очистки было получено 19,3 мг соединения 85.

Схема 14. Синтез 4-((8'-метил-7'-оксо-7',8'-дигидро-6'-Н-спиро[циклогексан-1,9'-пирроло[1,5-а:2,3-d']дипиридин]-2'-ил)амино)бензолсульфонамида (соединение 42)





Стадия 1: 20 г соединения 1 было превращено в соединение 2 с применением соединения а и NH_4OAc в $t\text{-BuOH}$ при температуре 135°C в течение 3,5 часов. После очистки было получено 19,7 г соединения 2.

Стадия 2: 20 г соединения 2 было превращено в соединение 3 с применением Woc_2O и NaOH в H_2O и THF при комнатной температуре в течение 4 часов. После очистки было получено 21 г соединения 3.

Стадия 3: 21 г соединения 3 было превращено в соединение 4 с применением Na_2CO_3 и MeI в DMF при комнатной температуре в течение 2 часов. После очистки было получено 19 г соединения 4.

Стадия 4: 14 г соединения 4 было превращено в соединение 5 с применением MeI , LDA и HMPT в THF при температуре от -78°C до комнатной температуры в течение 3 часов. После очистки было получено 14 г загрязненного соединения 5 (в смеси с некоторым количеством исходного материала 4 и диметилового побочного продукта).

Стадия 5: 14 г загрязненного соединения 5 было превращено в соединение 6 с применением TFA в DCM при комнатной температуре в течение 3 часов. После простой обработки было получено 7,1 г неочищенного соединения 6.

Стадия 6: 7,1 г соединения 6 было превращено в соединение 7 с применением соединения b и NaHCO_3 в DMAc при температуре 60°C в течение ночи. После очистки было получено 3,0 г соединения 7.

Стадия 7: 2,87 г соединения 7 было превращено в соединение 8 с применением соединения c, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, CuI и DIEA в THF при комнатной температуре в течение 2 часов. После очистки было получено 1,78 г соединения 8.

Стадия 8: 1,7 г соединения 8 было превращено в соединение 9 с применением TBAF в THF при температуре 0°C в течение 5 минут. После очистки было получено 1,4 г соединения 9.

Стадия 9: 1,15 г соединения 9 было превращено в соединение 10 с применением DBU и NBS в ацетонитриле при температуре 0°C в течение 10 минут. После обработки было получено 1,5 г неочищенного соединения 10.

Стадия 10: 1,5 г неочищенного соединения 10 было превращено в соединение 11 с применением TBAF в THF при температуре 10°C в течение 1 часа. После очистки было получено 430 мг чистого соединения 11 и 350 мг загрязненного соединения 11.

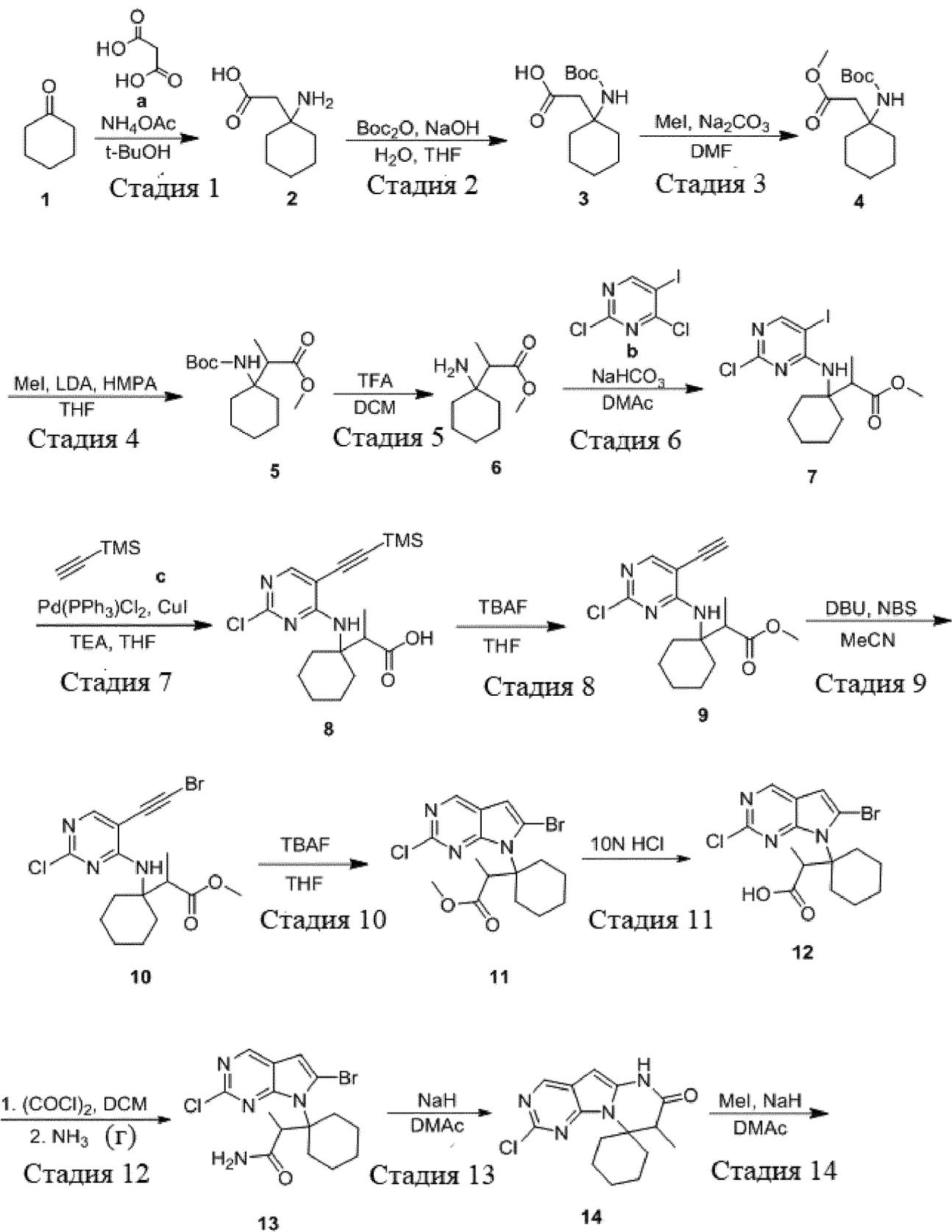
Стадия 11: 400 мг соединения 11 было превращено в соединение 12 с применением HCl (10 н) при температуре 70°C в течение 6 часов. После очистки было получено 150 мг соединения 12.

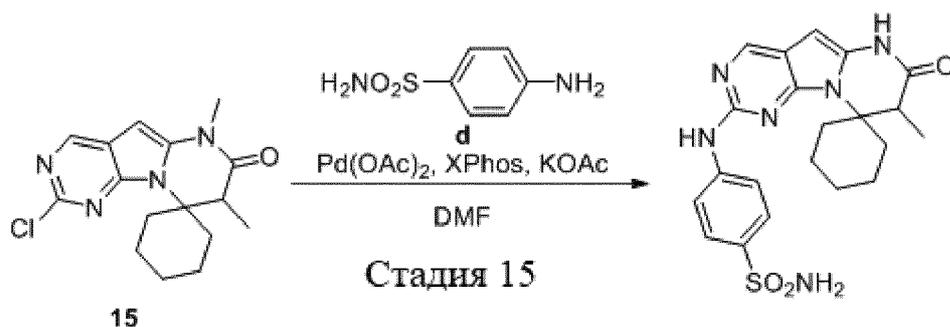
Стадия 12: 150 мг соединения 12 было превращено в соединение 13 с применением окспиллхлорида в DCM при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем реакцию смесь концентрировали и обрабатывали газообразным аммиаком. После очистки было получено 155 мг соединения 13.

Стадия 13: 155 мг соединения 13 было превращено в соединение 14 с применением NaNH в DMAc при температуре от 0°C до комнатной температуры в течение 30 минут. После очистки было получено 85 мг соединения 14.

Стадия 14: 10 мг соединения 14 было превращено в соединение 42 с применением соединения d, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, X-Phos и KOAc в DMF при температуре 60°C в течение 4 часов. После очистки было получено 3,2 мг соединения 42.

Схема 15. Синтез 4-((6',8'-диметил-7'-оксо-7',8'-дигидро-6'-Н-спиро[циклогексан-1,9'-пирроло[1,5-а:2,3-д']дипиримидин]-2'-ил)амино)бензолсульфонамида (соединение 42)





Стадия 1: 20 г соединения 1 было превращено в соединение 2 с применением соединения а и NH_4OAc в $t\text{-BuOH}$ при температуре 135°C в течение 3,5 часов. После очистки было получено 19,7 г соединения 2.

Стадия 2: 20 г соединения 2 было превращено в соединение 3 с применением Woc_2O и NaOH в H_2O и THF при комнатной температуре в течение 4 часов. После очистки было получено 21 г соединения 3.

Стадия 3: 21 г соединения 3 было превращено в соединение 4 с применением Na_2CO_3 и MeI в DMF при комнатной температуре в течение 2 часов. После очистки было получено 19 г соединения 4.

Стадия 4: 14 г соединения 4 было превращено в соединение 5 с применением MeI , LDA и HMPA в THF при температуре от -78°C до комнатной температуры в течение 3 часов. После очистки было получено 14 г загрязненного соединения 5 (в смеси с некоторым количеством исходного материала 4 и диметилового побочного продукта).

Стадия 5: 14 г загрязненного соединения 5 было превращено в соединение 6 с применением TFA в DCM при комнатной температуре в течение 3 часов. После простой обработки было получено 7,1 г неочищенного соединения 6.

Стадия 6: 7,1 г соединения 6 было превращено в соединение 7 с применением соединения b и NaHCO_3 в DMAc при температуре 60°C в течение ночи. После очистки было получено 3,0 г соединения 7.

Стадия 7: 2,87 г соединения 7 было превращено в соединение 8 с применением соединения с, $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, CuI и DIEA в THF при комнатной температуре в течение 2 часов. После очистки было получено 1,78 г соединения 8.

Стадия 8: 1,7 г соединения 8 было превращено в соединение 9 с применением TBAF в THF при температуре 0°C в течение 5 минут. После очистки было получено 1,4 г соединения 9.

Стадия 9: 1,15 г соединения 9 было превращено в соединение 10 с применением DBU и NBS в ацетонитриле при температуре 0°C в течение 10 минут. После обработки было получено 1,5 г неочищенного соединения 10.

Стадия 10: 1,5 г неочищенного соединения 10 было превращено в соединение 11 с применением TBAF в THF при температуре 10°C в течение 1 часа. После очистки было получено 430 мг чистого соединения 11 и 350 мг загрязненного соединения 11.

Стадия 11: 400 мг соединения 11 было превращено в соединение 12 с применением HCl (10 н) при температуре 70°C в течение 6 часов. После очистки было получено 150 мг соединения 12.

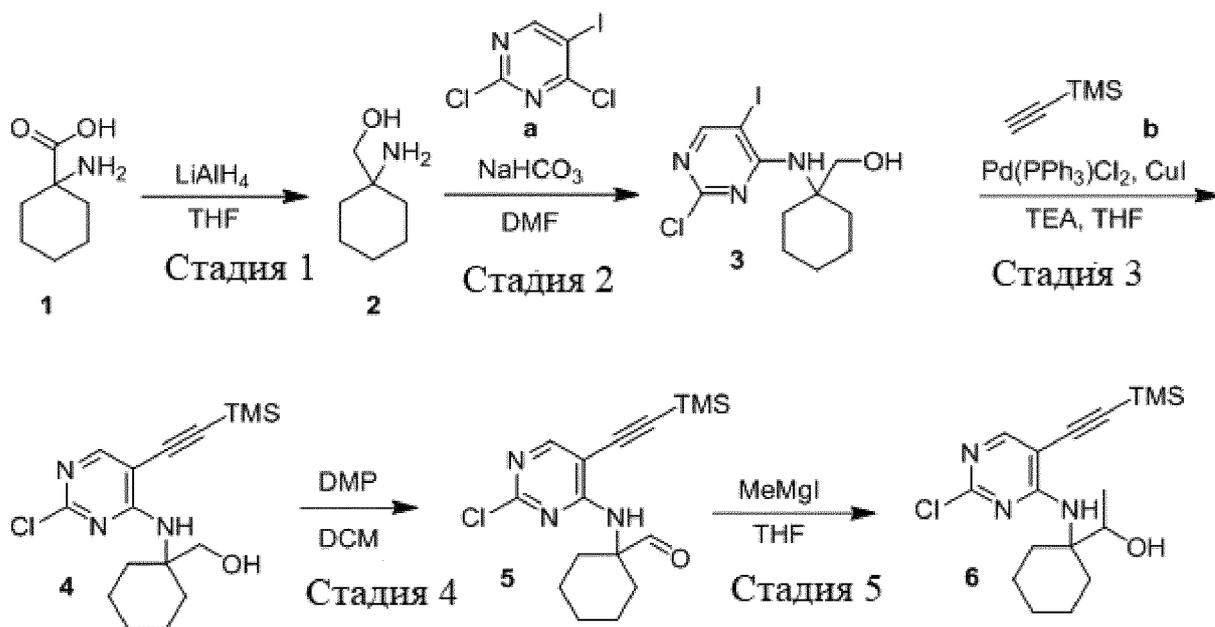
Стадия 12: 150 мг соединения 12 было превращено в соединение 13 с применением оксалилхлорида в DCM при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем реакционную смесь концентрировали и обрабатывали газообразным аммиаком. После очистки было получено 155 мг соединения 13.

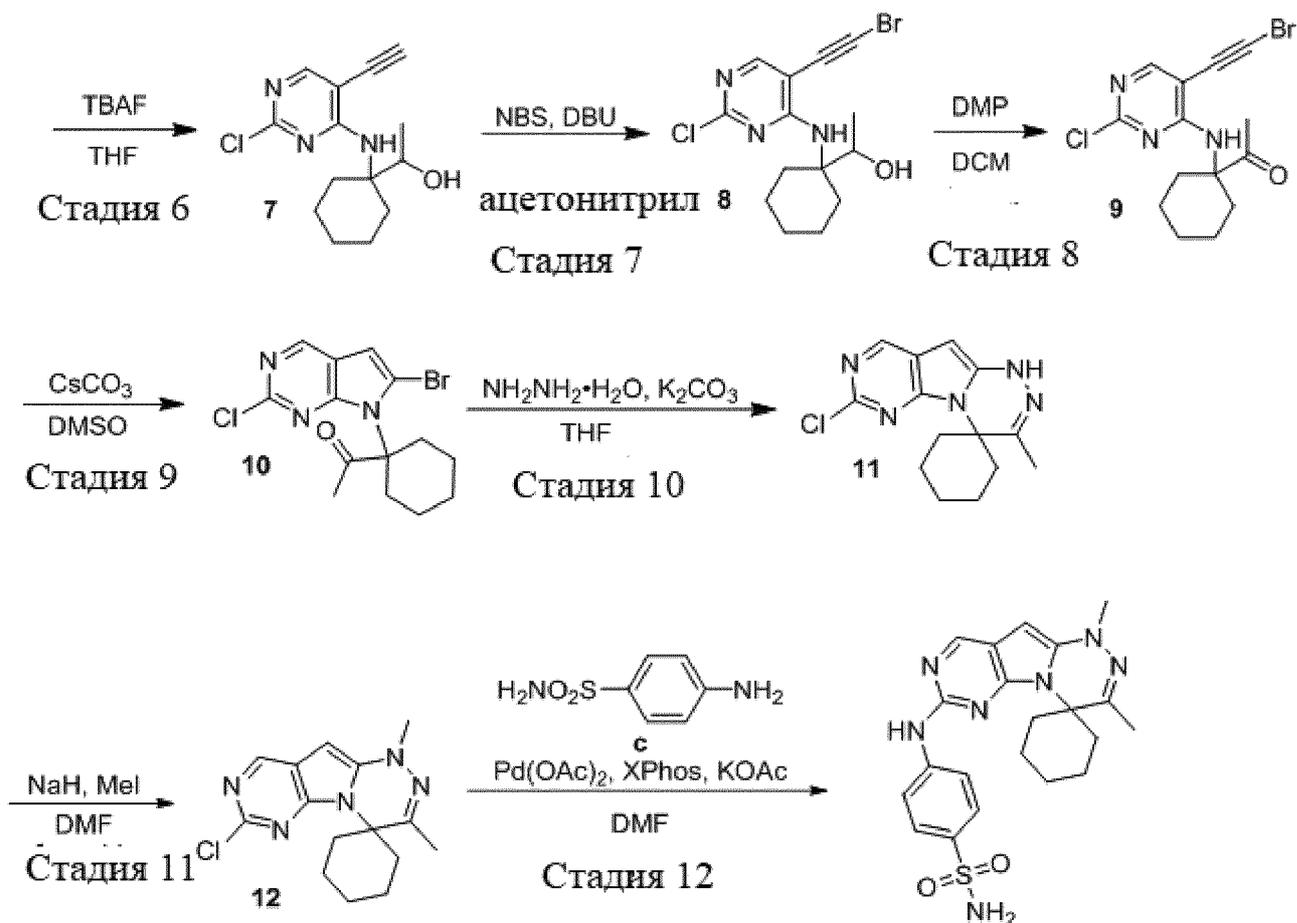
Стадия 13: 155 мг соединения 13 было превращено в соединение 14 с применением NaN в DMAc при температуре от 0°C до комнатной температуры в течение 30 минут. После очистки было получено 85 мг соединения 14.

Стадия 14: 40 мг соединения 14 было превращено в соединение 15 с применением CH₃I и NaN в DMAc при температуре от 0°C до комнатной температуры в течение 30 минут. После очистки было получено 30 мг соединения 15.

Стадия 15: 30 мг соединения 15 было превращено в соединение 42 с применением соединения d, Pd(OAc)₂, X-Phos и KOAc в DMF при температуре 60°C в течение 4 часов. После очистки было получено 5 мг соединения 42.

Схема 16. Синтез 4-((1',3'-диметил-1'Н-спиро[циклогексан-1,4'-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,2,4]триазин]-7'-ил)амино)бензолсульфонамида (соединение 46)





Стадия 1: 100,0 г соединения 1 было превращено в соединение 2 с применением LiAlH_4 в THF при температуре от 40°C до комнатной температуры в течение ночи. После обработки было получено 89 г соединения 2.

Стадия 2: 42,7 г соединения 2 было превращено в соединение 3 с применением соединения а и NaHCO_3 в DMAC при температуре 60°C в течение ночи. После очистки было получено 76,5 г соединения 3.

Стадия 3: 20 г соединения 3 было превращено в соединение 4 с применением соединения б, TEA, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ и CuI в THF при комнатной температуре в течение 3 часов. После очистки было получено 13 г соединения 4.

Стадия 4: 14,39 г соединения 4 было превращено в соединение 5 с применением реагента Десса-Мартина в DCM при комнатной температуре в течение 1 часа. После очистки было получено 11 г соединения 5.

Стадия 5: 11,0 г соединения 5 было превращено в соединение 6 с применением CH_3MgI в THF при температуре от -75°C до комнатной температуры в течение 2 часов. После очистки было получено 9,0 г соединения 6.

Стадия 6: 9,0 г соединения 6 было превращено в соединение 7 с применением TBAF в THF при температуре -20°C в течение 20 минут. После очистки было получено 6,8 г соединения 7.

Стадия 7: 6,8 г соединения 7 было превращено в соединение 8 с применением NBS и DBU в MeCN при комнатной температуре в течение 20 минут. После очистки было получено 8,7 г соединения 8.

Стадия 8: 8,7 г соединения 8 было превращено в соединение 9 с применением реагента Десса-Мартина в DCM при комнатной температуре в течение 1 часа. После очистки было получено 5,8 г соединения 9.

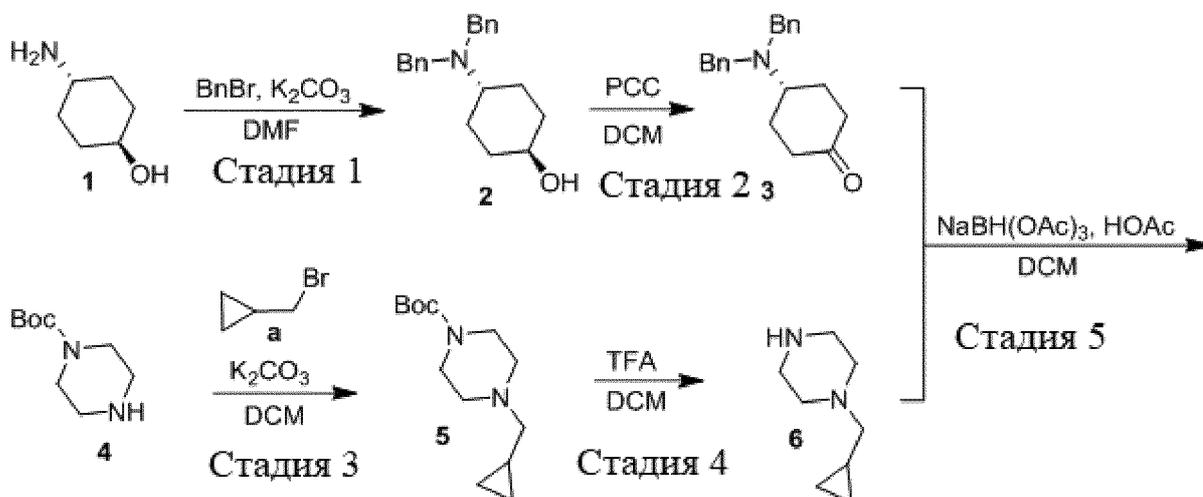
Стадия 9: 4,2 г соединения 9 было превращено в соединение 10 с применением Cs_2CO_3 в DMSO при комнатной температуре в течение 15 минут. После очистки было получено 1,4 г соединения 10.

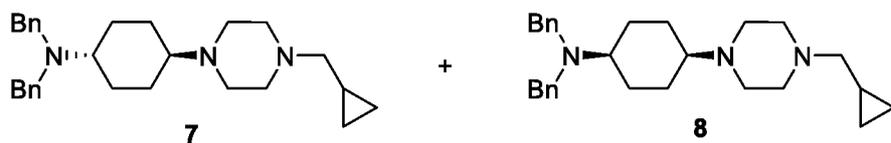
Стадия 10: 1,4 г соединения 10 было превращено в соединение 11 с применением $\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ и K_2CO_3 в THF при комнатной температуре в течение ночи. После очистки было получено 700 мг соединения 11.

Стадия 11: 100 мг соединения 11 было превращено в соединение 12 с применением CH_3I и NaH в DMF при температуре 30°C в течение 1 часа. После очистки было получено 107 мг соединения 12.

Стадия 12: 40 мг соединения 12 было превращено в соединение 46 с применением соединения с, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, X-Phos и KOAc в DMF при температуре 80°C в течение ночи. После очистки было получено 24,7 мг соединения 46.

Схема 17. Синтез N-((1r,4r)-4-(4-(циклопропилметил)пиперазин-1-ил)циклогексил)-7',8'-дигидро-6'Н-спиро[циклогексан-1,9'-пиразино[1',2':1,5]пирроло[2,3-d]пиримидин]-2'-амина (соединение 47)





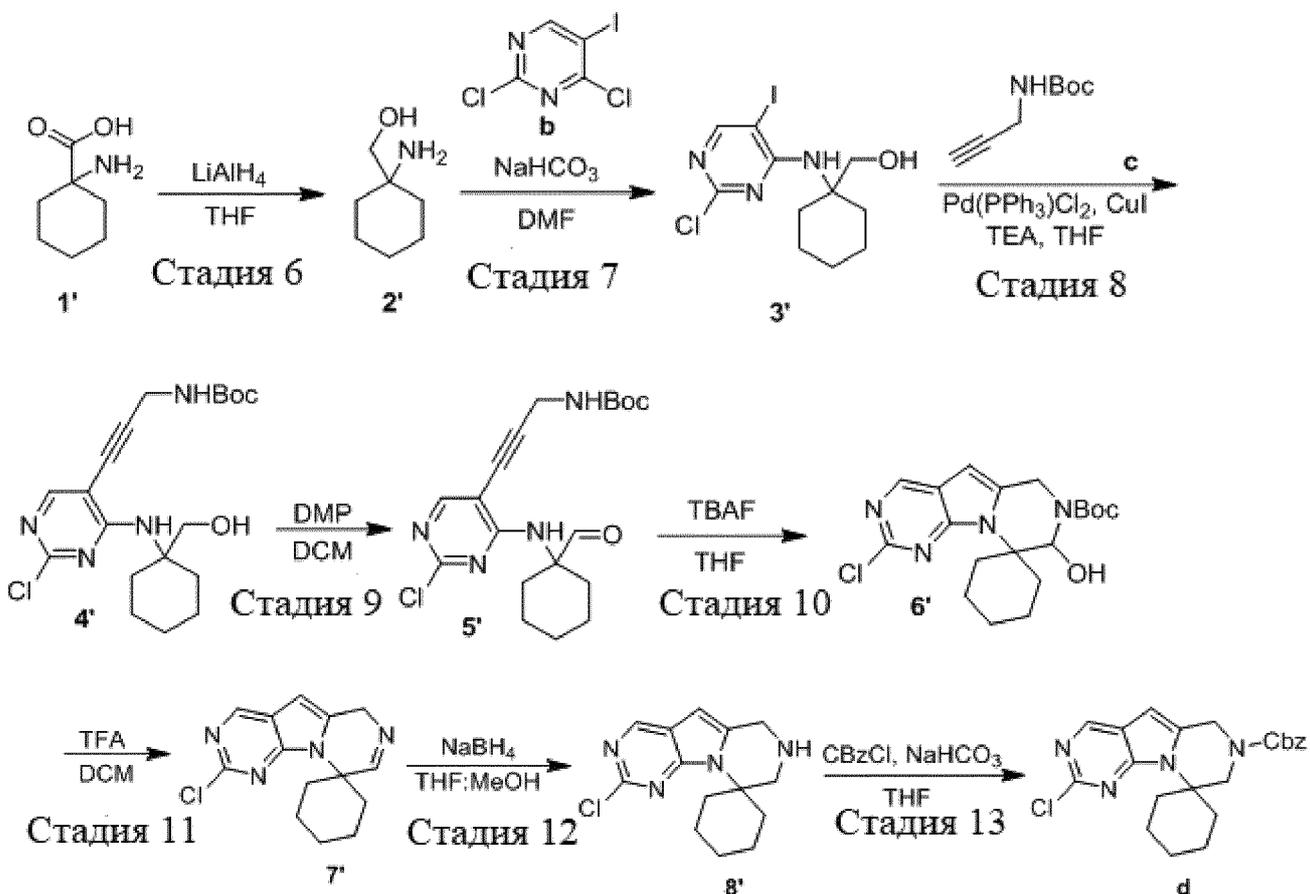
Стадия 1: 25,0 г соединения 1 было превращено в соединение 2 с применением VnBr и K_2CO_3 в DMF при комнатной температуре в течение ночи. После очистки было получено 43 г соединения 2.

Стадия 2: 42 г соединения 2 было превращено в соединение 3 с применением PCC в DCM при комнатной температуре в течение ночи. После очистки было получено 35,4 г соединения 3.

Стадия 3: 25,0 г соединения 4 было превращено в соединение 5 с применением соединения а и K_2CO_3 в DCM при комнатной температуре в течение ночи. После очистки было получено 26,8 г соединения 5.

Стадия 4: 26,8 г соединения 5 было превращено в соединение 6 с применением TFA в DCM при комнатной температуре в течение 2,5 часов. После очистки было получено 12,0 г соединения 6.

Стадия 5: 660 мг соединения 3 было превращено в соединение 7 с применением соединения б, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ и HOAc в DCM при комнатной температуре в течение ночи. После очистки было получено 240 мг соединения 7 и 160 мг загрязненного соединения 8.



Стадия 6: 100,0 г соединения 1' было превращено в соединение 2' с применением LiAlH_4 в THF при температуре от 40°C до комнатной температуры в течение ночи. После обработки было получено 89 г соединения 2'.

Стадия 7: 42,7 г соединения 2' было превращено в соединение 3' с применением соединения b и NaHCO_3 в DMAC при температуре 60°C в течение ночи. После очистки было получено 76,5 г соединения 3'.

Стадия 8: 5,0 г соединения 3' было превращено в соединение 4' с применением соединения c, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, CuI и TEA в THF при комнатной температуре в течение ночи. После очистки было получено 4,8 г соединения 4'.

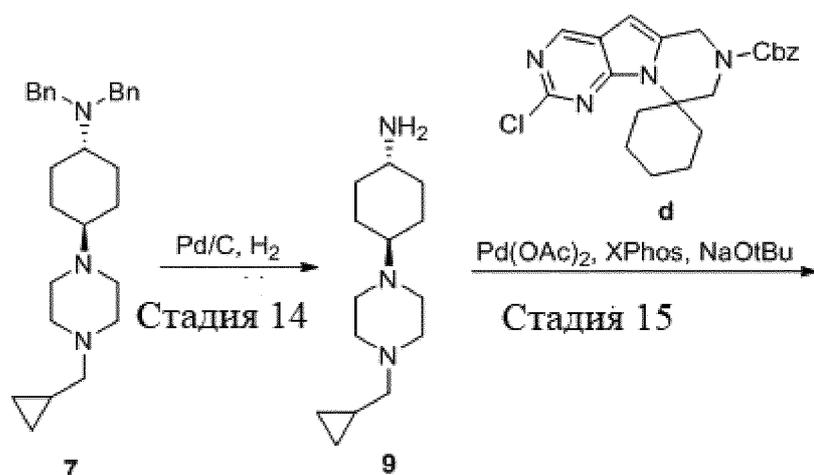
Стадия 9: 4,8 г соединения 4' было превращено в соединение 5' с применением реагента Десса-Мартина в DCM при комнатной температуре в течение ночи. После очистки было получено 4,0 г соединения 5'.

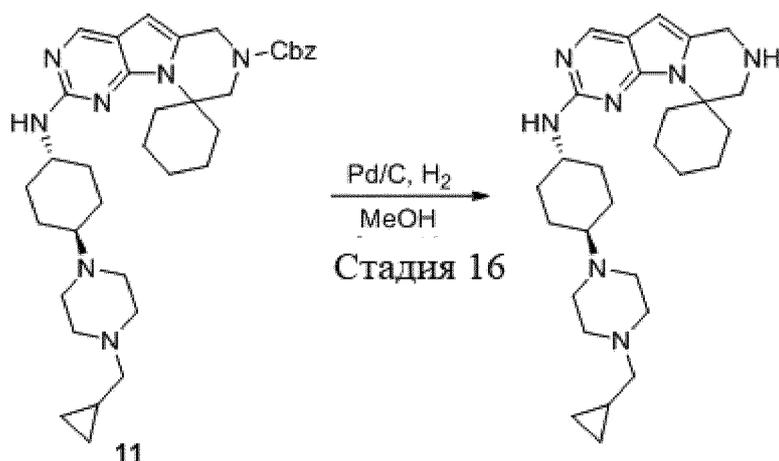
Стадия 10: 3,5 г соединения 5' было превращено в соединение 6' с применением TBAF в THF при температуре 60°C в течение 1,5 часов. После очистки было получено после очистки было получено 600 мг соединения 6'.

Стадия 11: 600 мг соединения 6' было превращено в соединение 7' с применением TFA в DCM при комнатной температуре в течение 2 часов. После очистки было получено 200 мг соединения 7'.

Стадия 12: 1,3 г соединения 7' (ТСХ показала, что чистота незначительно снизилась в течение недели) было превращено в соединение 8' с применением NaBH_4 в MeOH и THF при комнатной температуре в течение 3 часов. После очистки было получено 300 мг соединения 8'.

Стадия 13: 300 мг соединения 8' было превращено в соединение d с применением Cbz-Cl и NaHCO_3 в THF при комнатной температуре в течение 30 минут. После очистки было получено 300 мг соединения d.



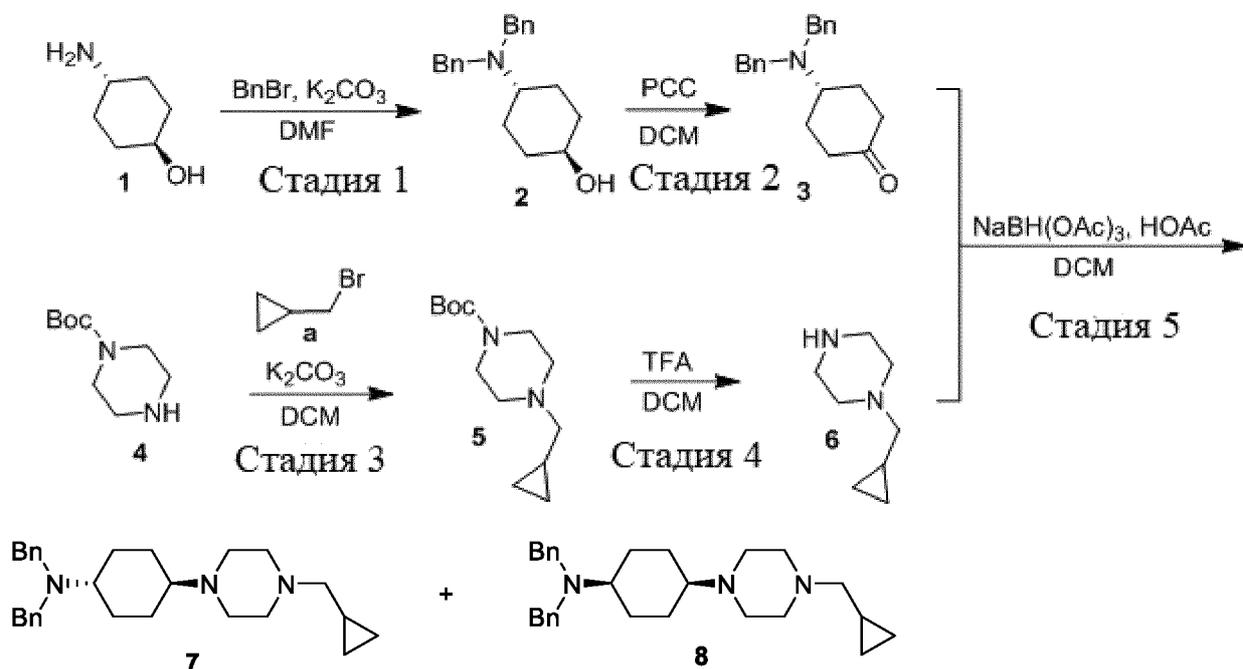


Стадия 14: 200 мг соединения 7 было превращено в соединение 9 с применением водорода и катализатора (Pd на C) при комнатной температуре в течение ночи. После очистки было получено 100 мг соединения 9.

Стадия 15: 50 мг соединения 9 было превращено в соединение 11 с применением соединения d, t-BuONa, X-Phos и Pd(OAc)₂ при температуре 60°C в течение 1 часа. Масс-спектрометрический пик желательного продукта был обнаружен посредством ЖХ-МС. После очистки было получено 14,7 мг соединения 11.

Стадия 16: 14,7 мг соединения 11 было превращено в соединение 47 с применением водорода и катализатора (Pd на C) в MeOH при комнатной температуре в течение 1 часа. После очистки было получено 2,7 мг соединения 47.

Схема 18. Синтез N-((1s,4s)-4-(4-(циклопропилметил)пиперазин-1-ил)циклогексил)-7',8'-дигидро-6'Н-спиро[циклогексан-1,9'-пиразино[1',2':1,5]пирроло[2,3-d]пиримидин]-2'-амина (соединение 48)



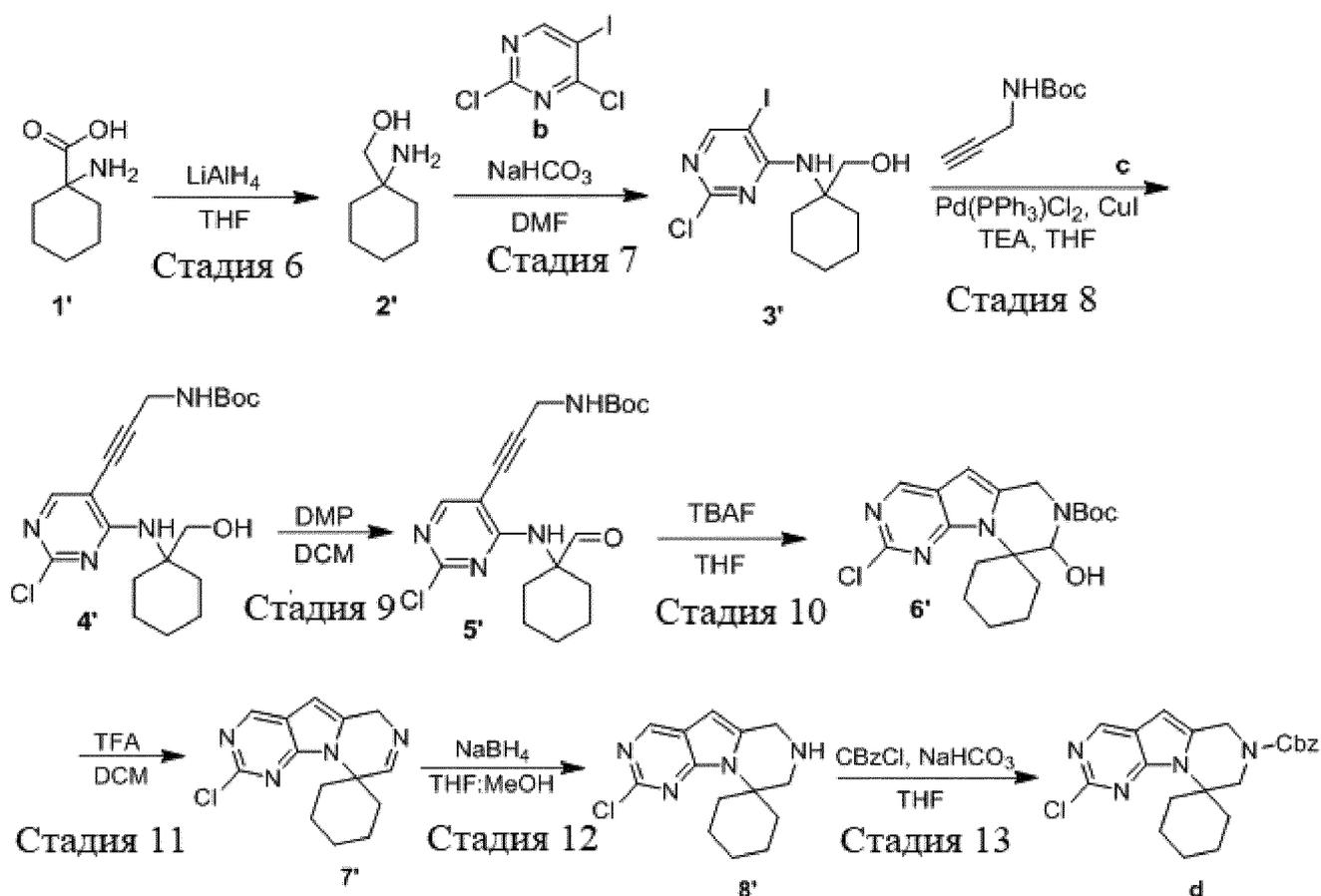
Стадия 1: 25,0 г соединения 1 было превращено в соединение 2 с применением VnBr и K_2CO_3 в DMF при комнатной температуре в течение ночи. После очистки было получено 43 г соединения 2.

Стадия 2: 42 г соединения 2 было превращено в соединение 3 с применением PCC в DCM при комнатной температуре в течение ночи. После очистки было получено 35,4 г соединения 3.

Стадия 3: 25,0 г соединения 4 было превращено в соединение 5 с применением соединения а и K_2CO_3 в DCM при комнатной температуре в течение ночи. После очистки было получено 26,8 г соединения 5.

Стадия 4: 26,8 г соединения 5 было превращено в соединение 6 с применением TFA в DCM при комнатной температуре в течение 2,5 часов. После очистки было получено 12,0 г соединения 6.

Стадия 5: 660 мг соединения 3 было превращено в соединение 7 с применением соединения 6, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ и HOAc в DCM при комнатной температуре в течение ночи. После очистки было получено 240 мг соединения 7 и 160 мг загрязненного соединения 8.



Стадия 6: 100,0 г соединения 1' было превращено в соединение 2' с применением LiAlH_4 в THF при температуре от 40°C до комнатной температуры в течение ночи. После обработки было получено 89 г соединения 2'.

Стадия 7: 42,7 г соединения 2' было превращено в соединение 3' с применением соединения b и NaHCO_3 в DMAC при температуре 60°C в течение ночи. После очистки было получено 76,5 г соединения 3'.

Стадия 8: 5,0 г соединения 3' было превращено в соединение 4' с применением соединения c, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, CuI и TEA в THF при комнатной температуре в течение ночи. После очистки было получено 4,8 г соединения 4'.

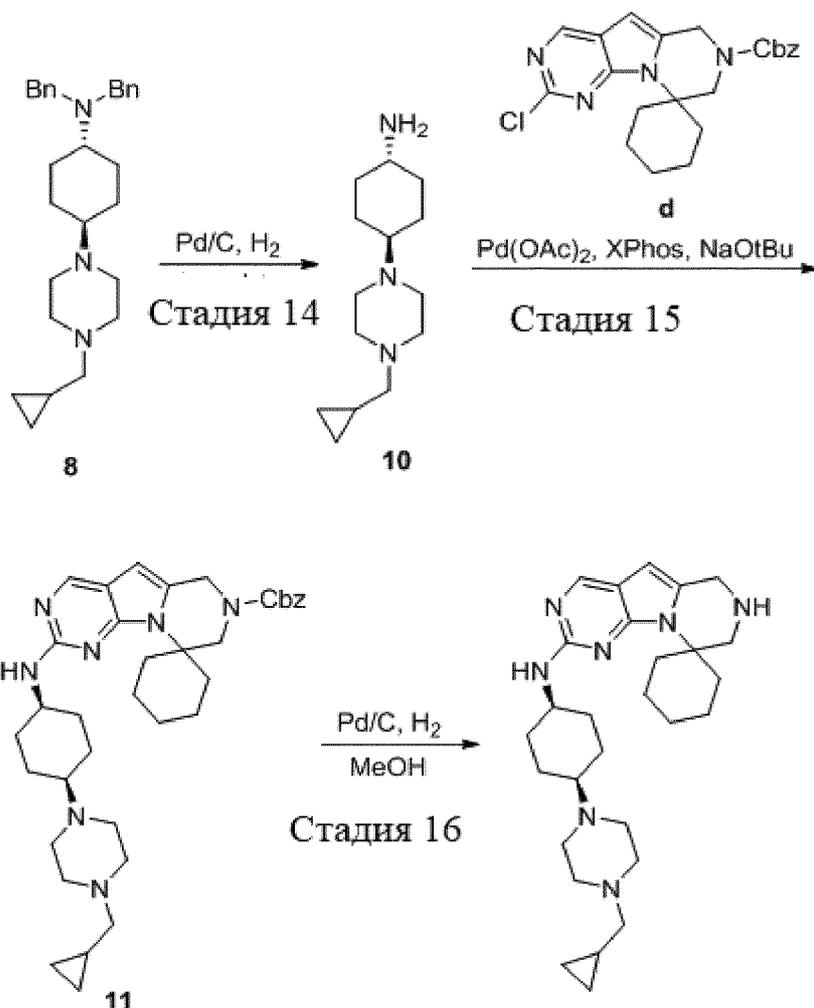
Стадия 9: 4,8 г соединения 4' было превращено в соединение 5' с применением реагента Десса-Мартина в DCM при комнатной температуре в течение ночи. После очистки было получено 4,0 г соединения 5'.

Стадия 10: 3,5 г соединения 5' было превращено в соединение 6' с применением TBAF в THF при температуре 60°C в течение 1,5 часов. После очистки было получено после очистки было получено 600 мг соединения 6'.

Стадия 11: 600 мг соединения 6' было превращено в соединение 7' с применением TFA в DCM при комнатной температуре в течение 2 часов. После очистки было получено 200 мг соединения 7'.

Стадия 12: 1,3 г соединения 7' (ТСХ показала, что чистота незначительно снизилась в течение недели) было превращено в соединение 8' с применением NaBH_4 в MeOH и THF при комнатной температуре в течение 3 часов. После очистки было получено 300 мг соединения 8'.

Стадия 13: 300 мг соединения 8' было превращено в соединение d с применением Cbz-Cl и NaHCO_3 в THF при комнатной температуре в течение 30 минут. После очистки было получено 300 мг соединения d.

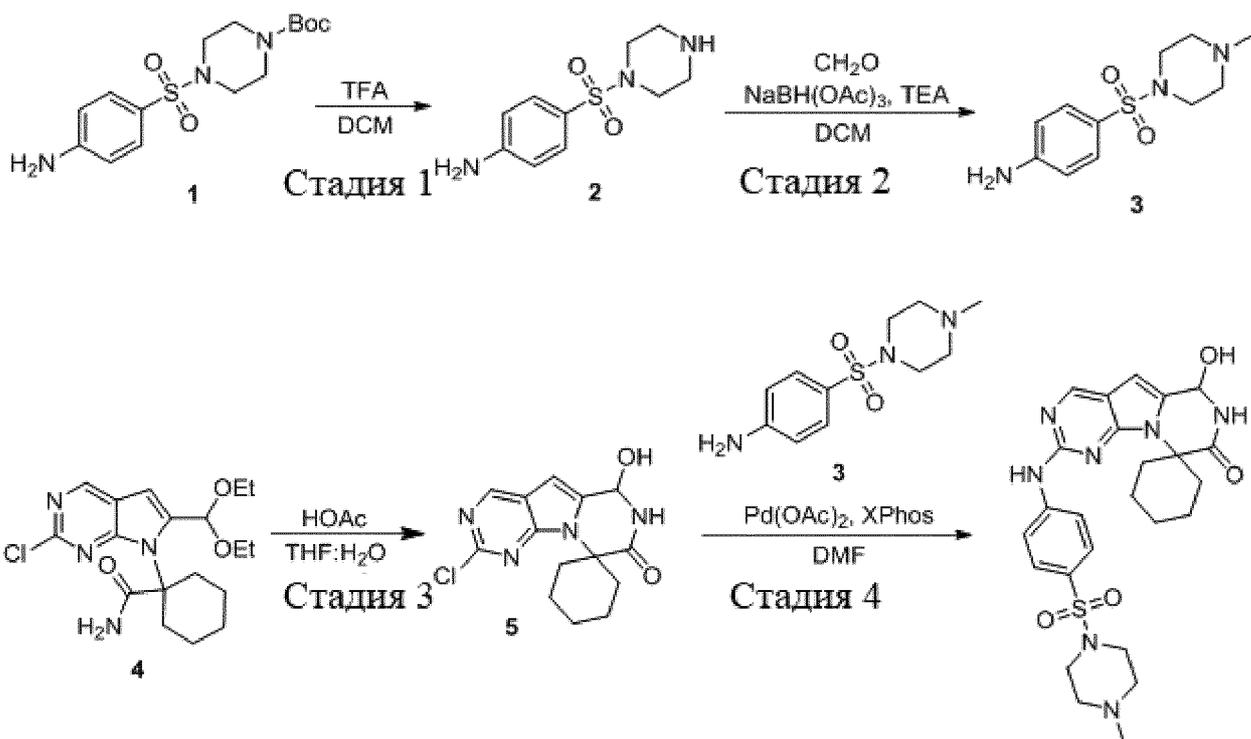


Стадия 14: 170 мг соединения 8 было превращено в соединение 10 с применением водорода над катализатором (Pd на C) при комнатной температуре в течение ночи. После очистки было получено 95 мг соединения 10.

Стадия 15: 63 мг соединения 10 было превращено в соединение 11 с применением соединения d, t-BuONa, X-Phos и Pd(OAc)₂ при температуре 60°C в течение 1 часа. Масс-спектрометрический пик желательного продукта был обнаружен посредством ЖХ-МС. После очистки было получено 10 мг соединения 11.

Стадия 16: 10 мг соединения 12 было превращено в соединение 48 с применением водорода над катализатором (Pd на C) в MeOH при комнатной температуре в течение 1 часа. Исходный материал был израсходован. После очистки было получено 2,0 мг соединения 48.

Схема 19. Синтез 6'-гидрокси-2'-((4-((4-метилпиперазин-1-ил)сульфонил)фенил)амино)-6',7'-дигидро-8'Н-спиро[циклогексан-1,9'-пиперино[1',2':1,5]пирроло[2,3-d]пиримидин]-8'-она (соединение 50)



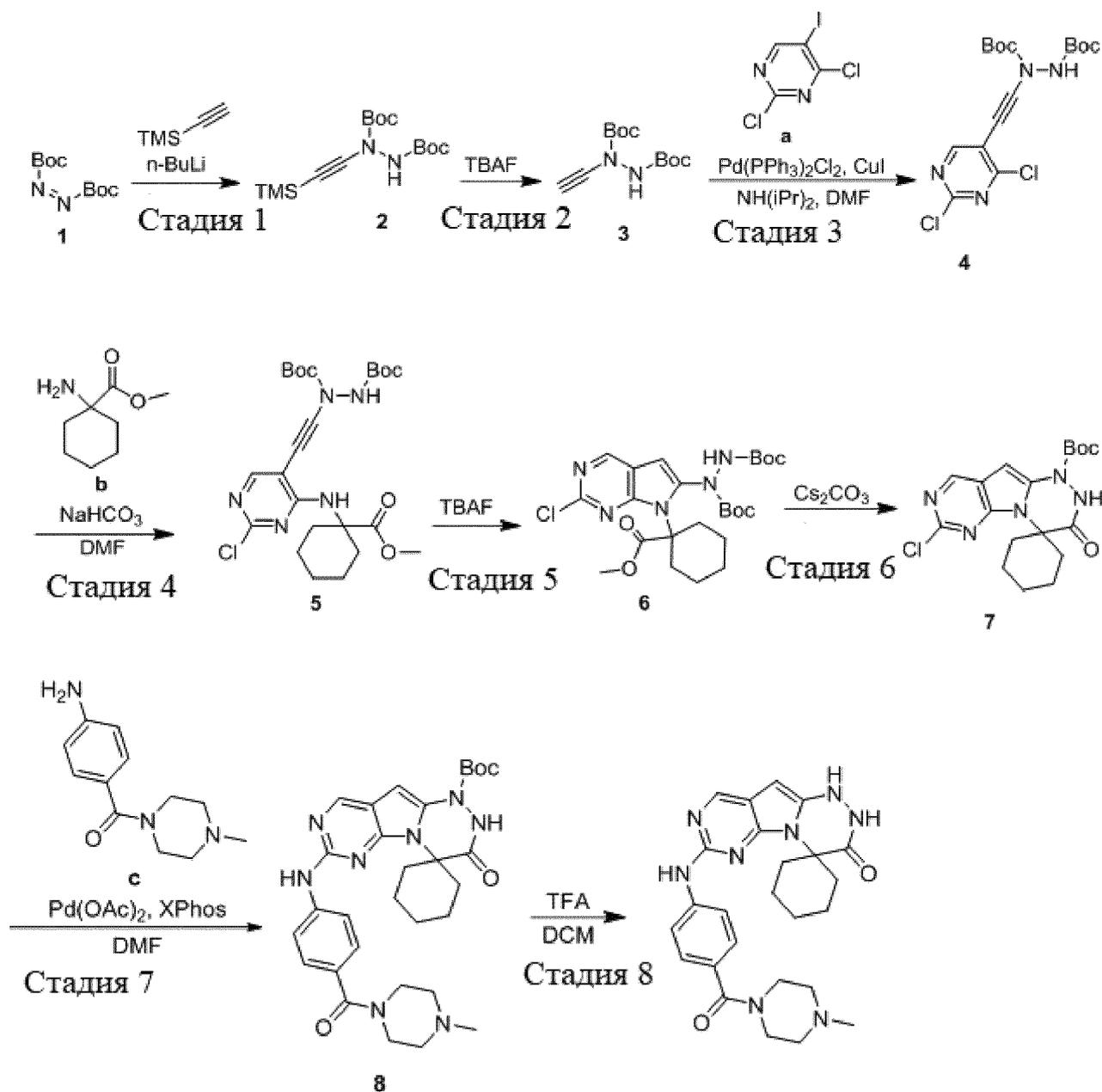
Стадия 1: 1,75 г соединения 1 было превращено в соединение 2 с применением TFA в DCM при комнатной температуре в течение 1 часа. После очистки было получено 1,14 г соединения 2.

Стадия 2: 500 мг соединения 2 было превращено в соединение 3 с применением формальдегида, NaBH(OAc)₃ и TEA в DCM при комнатной температуре в течение 2 часов. После очистки было получено 520 мг соединения 3.

Стадия 3: 2,0 г соединения 4 было превращено в соединение 5 с применением HOAc и THF в H₂O при температуре 50°C в течение 3 часов. После очистки было получено 1,1 г соединения 5.

Стадия 4: 50 мг соединения 5 было превращено в соединение 50 с применением соединения 3, Pd(OAc)₂ и X-Phos в DMF при температуре 85°C в течение 2 часов. После очистки было получено 6,1 мг соединения 50.

Схема 20. Синтез 7'-((4-(4-метилпиперазин-1-карбонил)фенил)амино)-1',2'-дигидро-3'-H-спиро[циклогексан-1,4'-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,2,4]триазин]-3'-она (соединение 52)



Стадия 1: В раствор этинилтриметилсилана (30 г, 305,94 ммоль) в безводном THF (500 мл), в атмосфере азота, добавляли в капельном режиме раствор $n\text{-BuLi}$ (147 мл, 2,5 моль в THF, 367,5 ммоль) при температуре -78°C в течение 30 минут. После добавления реакционную смесь перемешивали при температуре -78°C в течение 20 минут. Затем в реакционный раствор добавляли в капельном режиме раствор соединения 1 (105 г, 456,26 ммоль) в безводном THF (300 мл) в течение 60 минут. После добавления реакционную смесь выдерживали для постепенного нагревания до температуры -20°C , а затем реакционную смесь выдерживали в процессе перемешивания при температуре -20°C в течение 30 минут. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl (100 мл) и водой (300 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 мл \times 2). Объединенную органическую фазу промывали концентрированным раствором хлорида натрия (100 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток

очищали посредством колоночной хроматографии с применением диоксида кремния с получением соединения 2 (60 г, 182,83 ммоль) в виде масла.

Стадия 2: В раствор соединения 2 (60 г, 182,83 ммоль) в THF (300 мл) добавляли раствор тригидрата TBAF (72 г, 228,20 ммоль) в THF (300 мл) при температуре -20°C . После добавления реакционную смесь перемешивали при температуре -20°C в течение 60 минут. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl (100 мл) и водой (400 мл) и экстрагировали этилацетатом (300 мл \times 2). Объединенную органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением диоксида кремния с получением соединения 3 (36 г, 140,55 ммоль).

Стадия 3: В раствор соединения 3 в диметилформамиде добавляли соединение а, CuI (1,1 г, 5,79 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (4,1 г, 5,86 ммоль), диизопропиламин (17,6 г, 174,05 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили водой (500 мл), и экстрагировали этилацетатом (500 мл \times 3). Объединенную органическую фазу промывали водой (500 мл \times 3), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением диоксида кремния с получением соединения 4 (28 г, 69,64 ммоль). ЖХ-МС (ИЭР⁺): m/z 403 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Стадия 4: В раствор соединения 4 (2 г, 4,97 ммоль) в DMF (20 мл), в атмосфере азота, добавляли соединение b (1,2 г, 7,64 ммоль) и NaHCO_3 (1,25 г, 14,93 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 60°C в течение ночи. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили водой (100 мл), и экстрагировали этилацетатом (30 мл \times 3). Объединенную органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением диоксида кремния с получением соединения 5 (1,2 г, 2,29 ммоль). ЖХ-МС (ИЭР⁺): m/z 524 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

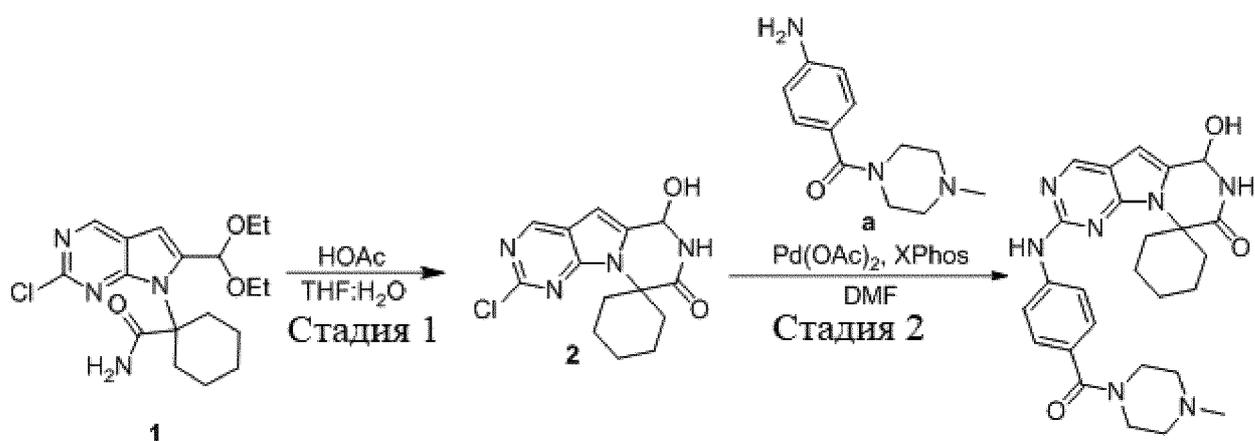
Стадия 5: В раствор соединения 5 (1,2 г, 2,29 ммоль) в THF (15 мл) добавляли раствор TBAF (1,2 мл, 1 моль in THF, 1,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 60°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл \times 3). Объединенную органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением диоксида кремния с получением соединения б (300 мг, 0,57 ммоль). ЖХ-МС (ИЭР⁺): m/z 524 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Стадия 6: В раствор соединения 6 (2 г, 3,82 ммоль) в DMAc (30 мл) добавляли Cs₂CO₃ (4 г, 12,28 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 100°C в течение 5 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили водой (60 мл), и экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3). Объединенную органическую фазу высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением диоксида кремния с получением соединения 7 (320 мг, 0,82 ммоль). ЖХ-МС (ИЭР+): m/z 392 [M + H]⁺.

Стадия 7: 50 мг соединения 7 было превращено в соединение 8 с применением соединения с, Pd(OAc)₂ и X-Phos в DMF при температуре 90°C в течение 3 часов. После очистки было получено 30 мг соединения 8.

Стадия 8: 30 мг соединения 8 было превращено в соединение 52 с применением TFA в DCM при комнатной температуре в течение 2 часов. Исходный материал был израсходован. После очистки было получено 5,6 мг соединения 52.

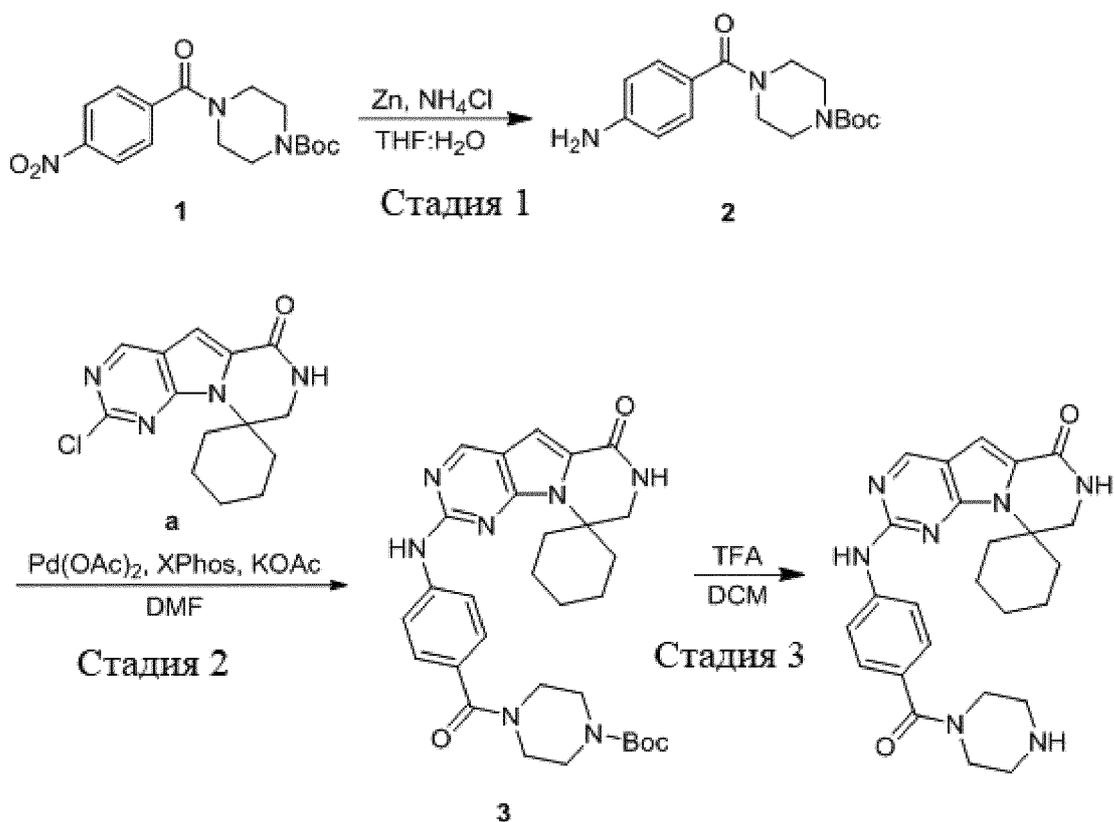
Схема 21. Синтез 6'-гидрокси-2'-((4-(4-метилпиперазин-1-карбонил)фенил)амино)-6',7'-дигидро-8'H-спиро[циклогексан-1,9'-пиразино[1',2':1,5]пирроло[2,3-d]пиримидин]-8'-она (соединение 53)



Стадия 1: 2,0 г соединения 1 было превращено в соединение 2 с применением HOAc, THF и H₂O при температуре 50°C в течение 3 часов. После очистки было получено 1,1 г соединения 2.

Стадия 2: 50 мг соединения 2 было превращено в соединение 53 с применением соединения а, Pd(OAc)₂ и X-Phos в DMF при температуре 85°C в течение 2 часов. После очистки было получено 2,2 мг соединения 53.

Схема 22. Синтез 2'-((4-(пиперазин-1-карбонил)фенил)амино)-7',8'-дигидро-6'H-спиро[циклогексан-1,9'-пиразино[1',2':1,5]пирроло[2,3-d]пиримидин]-6'-он (соединение 55)

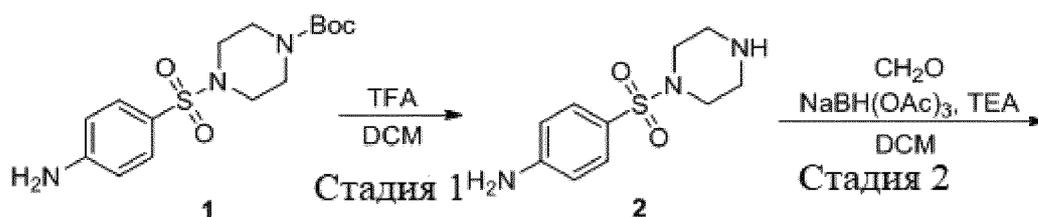


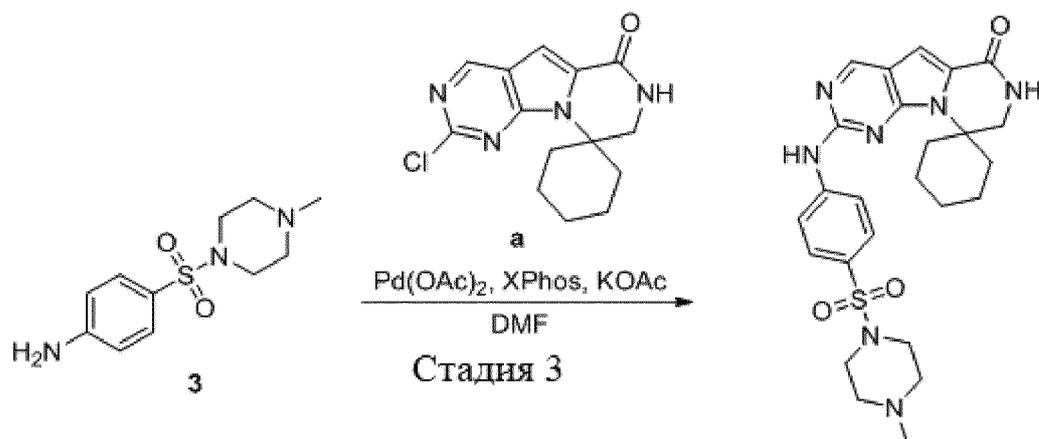
Стадия 1: 554 мг соединения 1 было превращено в соединение 2 с применением Zn и NH_4Cl в THF и H_2O при температуре 40°C в течение ночи. Исходный материал был израсходован. После очистки было получено 240 мг соединения 2.

Стадия 2: 53 мг соединения 2 было превращено в соединение 3 с применением соединения а, Pd(OAc)_2 , X-Phos и AcOK и DMF при температуре 80°C в течение 3 часов. На ТСХ присутствовало крупное новое пятно. После очистки было получено 40 мг соединения 3.

Стадия 3: 15 мг соединения 3 было превращено в соединение 55 с применением TFA в DCM при комнатной температуре в течение 1 часа. На ТСХ присутствовало крупное новое пятно. После очистки было получено 10 мг соединения 55.

Схема 23. Синтез 2'-((4-((4-метилпиперазин-1-ил)сульфонил)фенил)амино)-7',8'-дигидро-6'H-спиро[циклогексан-1,9'-пиразино[1',2':1,5]пирроло[2,3-d]пиримидин]-6'-она (соединение 56)



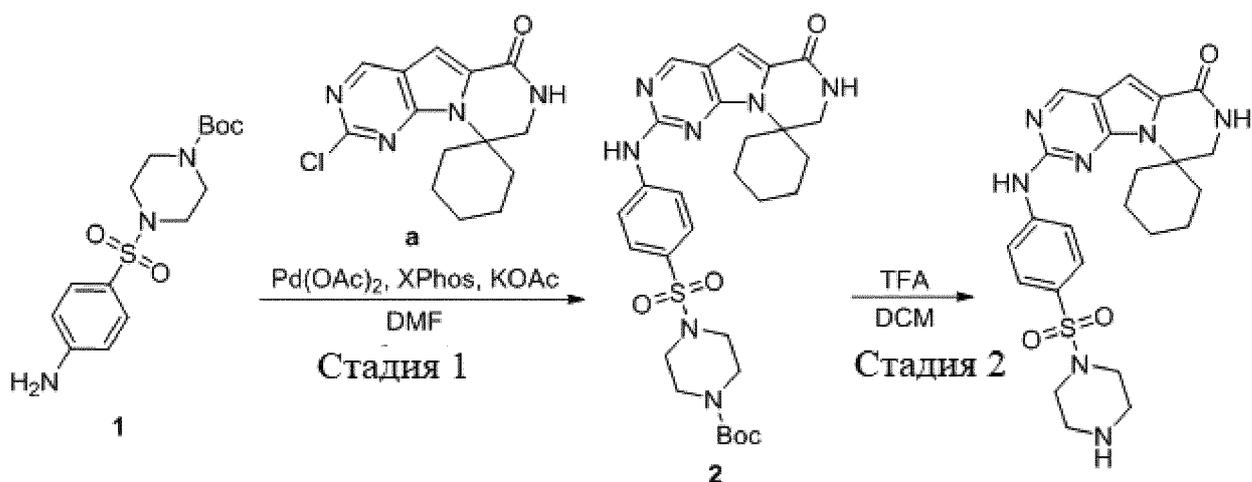


Стадия 1: 1,75 г соединения 1 было превращено в соединение 2 с применением TFA в DCM при комнатной температуре в течение 1 часа. После очистки было получено 1,14 г соединения 2.

Стадия 2: 500 мг соединения 2 было превращено в соединение 3 с применением формальдегида, NaBH(OAc)₃ и TEA в DCM при комнатной температуре в течение 2 часов. После очистки было получено 520 мг соединения 3.

Стадия 3: 50 мг соединения 3 было превращено в соединение 56 с применением соединения а, Pd(OAc)₂, X-Phos и AcOK в DMF при температуре 80°C в течение 2 часов. После очистки было получено 3,2 мг соединения 56.

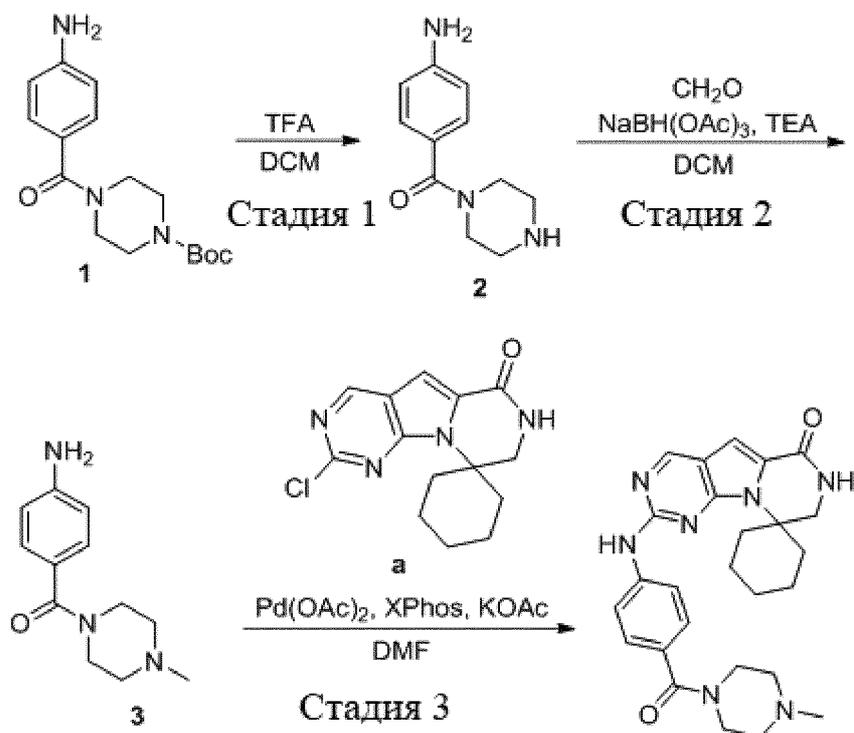
Схема 24. Синтез 2'-((4-(пиперазин-1-илсульфонил)фенил)амино)-7',8'-дигидро-6'Н-спиро[циклогексан-1,9'-пиразино[1',2':1,5]пирроло[2,3-d]пиримидин]-6'-она (соединение 57)



Стадия 1: 50 мг соединения 1 было превращено в соединение 2 с применением соединения а, Pd(OAc)₂, X-Phos и AcOK в DMF при температуре 80°C в течение 3 часов. На ТСХ присутствовало крупное новое пятно. После очистки было получено 60 мг соединения 2.

Стадия 2: 40 мг соединения 2 было превращено в соединение 57 с применением TFA в DCM при комнатной температуре в течение 2 часов. После очистки было получено 11,5 мг соединения 57.

Схема 25. Синтез 2'-((4-(4-метилпиперазин-1-карбонил)фенил)амино)-7',8'-дигидро-6'H-спиро[циклогексан-1,9'-пиразино[1',2':1,5]пирроло[2,3-d]пиримидин]-6'-она (соединение 58)

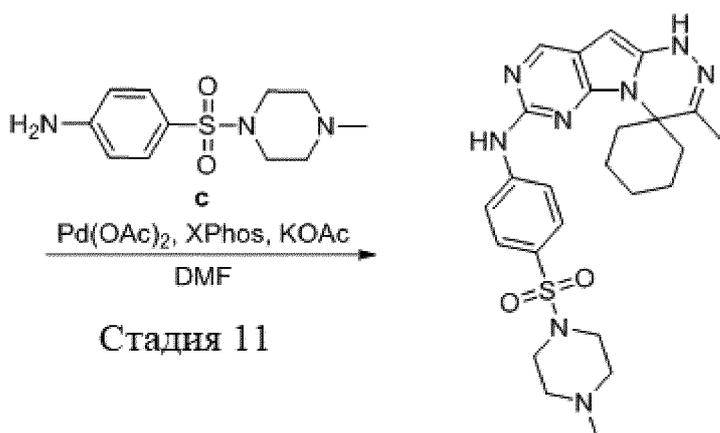
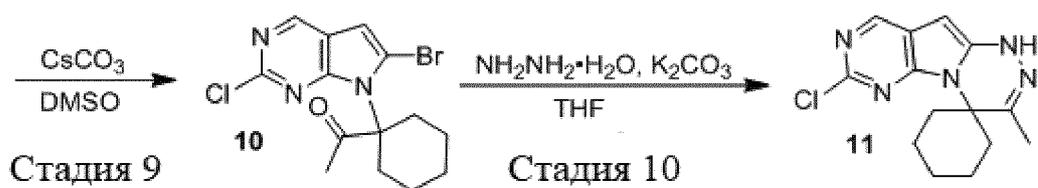
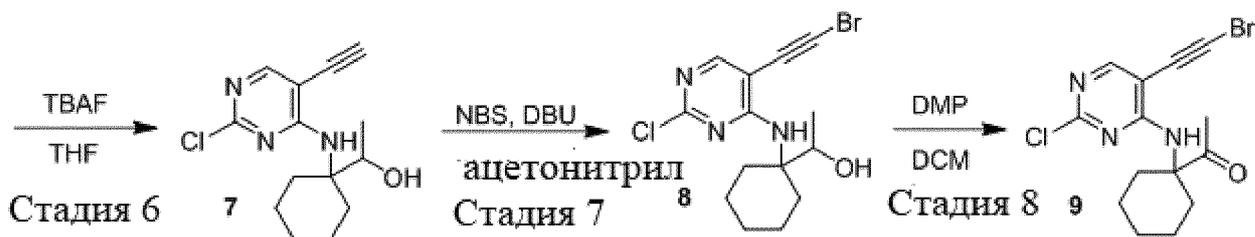
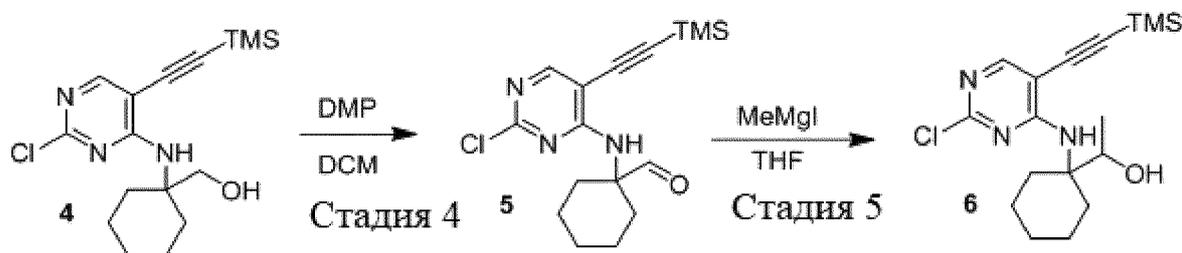
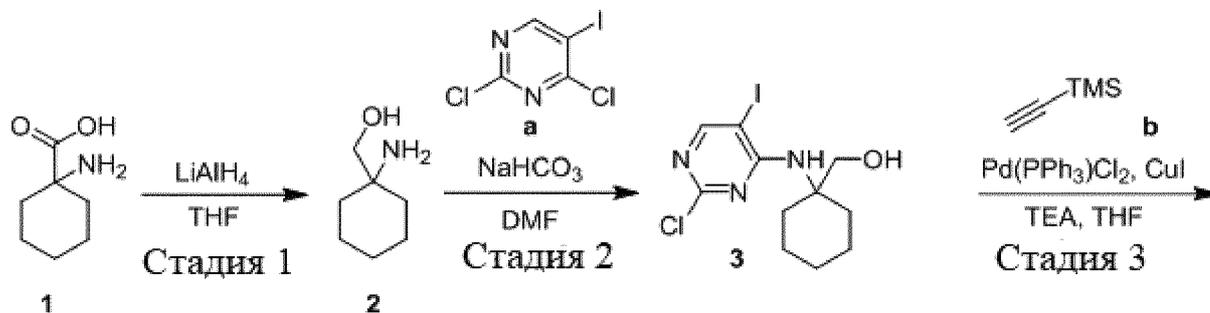
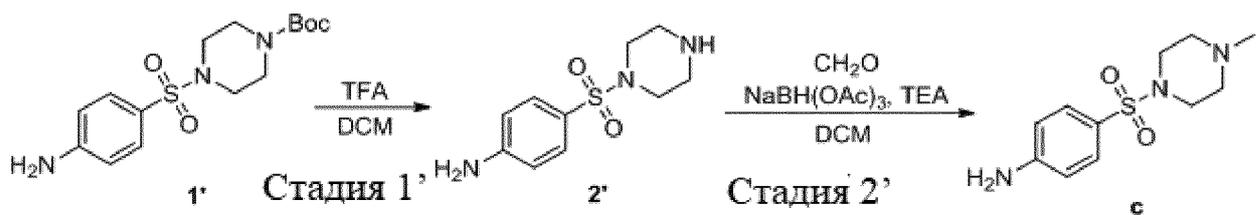


Стадия 1: 180 мг соединения 1 было превращено в соединение 2 с применением TFA в DCM при комнатной температуре в течение 2 часов. После обработки было получено 200 мг неочищенного соединения 2.

Стадия 2: 200 мг неочищенного соединения 2 было превращено в соединение 3 с применением формальдегида, TEA и NaBH(OAc)₃ в DCM при комнатной температуре в течение ночи. После очистки было получено 100 мг соединения 3.

Стадия 3: 50 мг соединения 3 было превращено в соединение 58 с применением соединения 3, Pd(OAc)₂, X-Phos и KOAc в DMF при температуре 80°C в течение 4 часов. После очистки было получено 20 мг соединения 58.

Схема 26. Синтез 3'-метил-N-(4-((4-метилпиперазин-1-ил)сульфонил)фенил)-1'H-спиро[циклогексан-1,4'-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,2,4]триазин]-7'-амина (соединение 60)



Стадия 1': 1,75 г соединения 1' было превращено в соединение 2' с применением TFA в DCM при комнатной температуре в течение 1 часа. После очистки было получено 1,14 г соединения 2'.

Стадия 2': 500 мг соединения 2' было превращено в соединение с с применением формальдегида, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ и TEA в DCM при комнатной температуре в течение 2 часов. После очистки было получено 520 мг соединения с.

Стадия 1: 100,0 г соединения 1 было превращено в соединение 2 с применением LiAlH_4 в THF при температуре от 40°C до комнатной температуры в течение ночи. После обработки было получено 89 г соединения 2.

Стадия 2: 42,7 г соединения 2 было превращено в соединение 3 с применением соединения а и NaHCO_3 в DMAC при температуре 60°C в течение ночи. После обработки было получено 76,5 г соединения 3.

Стадия 3: 20 г соединения 3 было превращено в соединение 4 с применением соединения б, TEA, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ и CuI в THF при комнатной температуре в течение 3 часов. После очистки было получено 13 г соединения 4.

Стадия 4: 14,39 г соединения 4 было превращено в соединение 5 с применением реагента Десса-Мартина в DCM при комнатной температуре в течение 1 часа. После очистки было получено 11 г соединения 5.

Стадия 5: 11,0 г соединения 5 было превращено в соединение 6 с применением CH_3MgI в THF при температуре от -75°C до комнатной температуры в течение 2 часов. После очистки было получено 9,0 г соединения 6.

Стадия 6: 9,0 г соединения 6 было превращено в соединение 7 с применением TBAF в THF при температуре -20°C в течение 20 минут. После очистки было получено 6,8 г соединения 7.

Стадия 7: 6,8 г соединения 7 было превращено в соединение 8 с применением NBS и DBU в MeCN при комнатной температуре в течение 20 минут. После очистки было получено 8,7 г соединения 8.

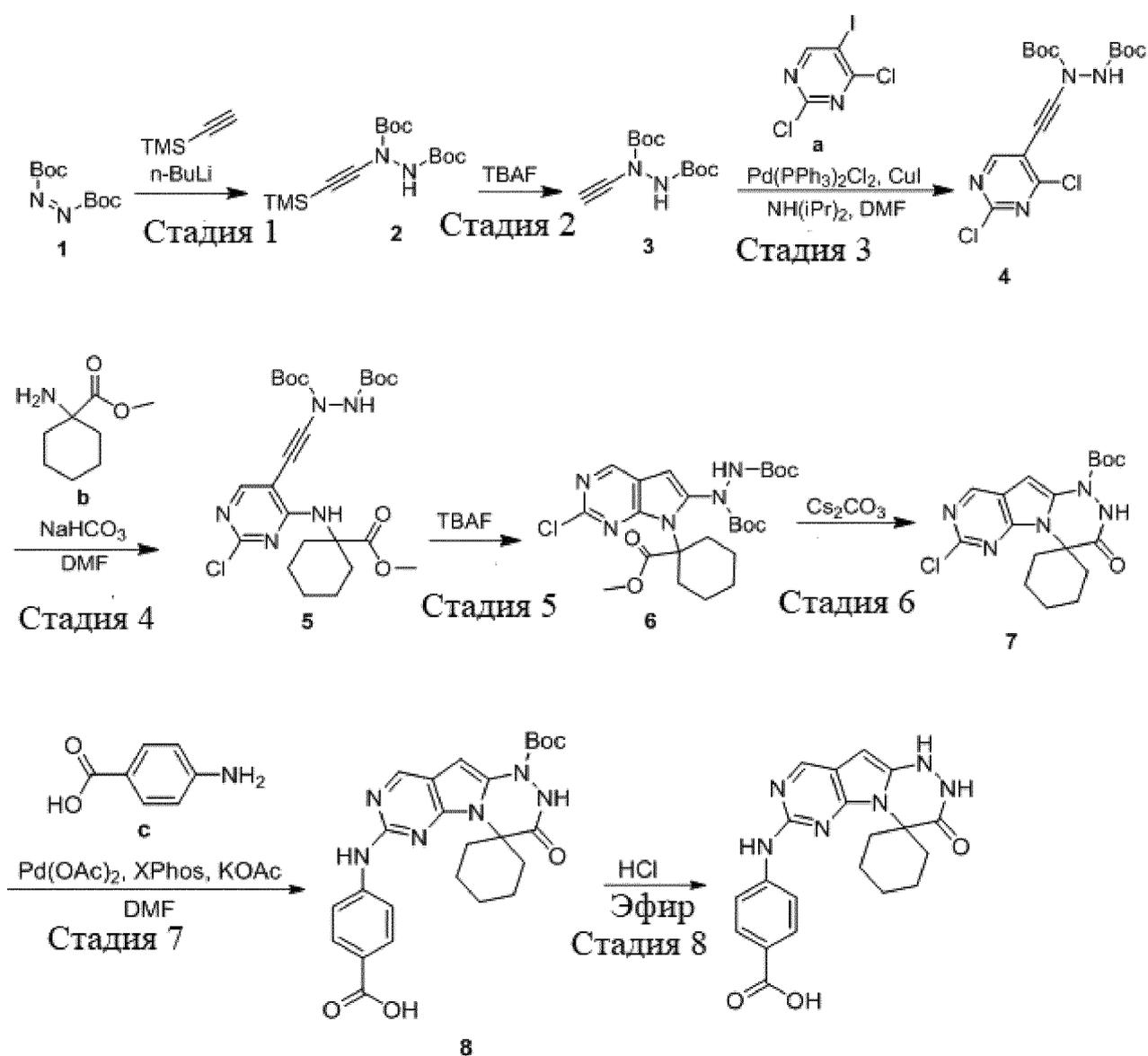
Стадия 8: 8,7 г соединения 8 было превращено в соединение 9 с применением реагента Десса-Мартина в DCM при комнатной температуре в течение 1 часа. После очистки было получено 5,8 г соединения 9.

Стадия 9: 4,2 г соединения 9 было превращено в соединение 10 с применением Cs_2CO_3 в DMSO при комнатной температуре в течение 15 минут. После очистки было получено 1,4 г соединения 10.

Стадия 10: 1,4 г соединения 10 было превращено в соединение 11 с применением $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ и K_2CO_3 в THF при комнатной температуре в течение ночи. После очистки было получено 700 мг соединения 11.

Стадия 11: 50 мг соединения 11 было превращено в соединение 60 с применением соединения с, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, X-Phos и AcOK в DMF при температуре 90°C в течение 2 часов. Исходный материал был израсходован. После очистки было получено 7,9 мг соединения 60.

Схема 27. Синтез 4-((3'-оксо-2',3'-дигидро-1'H-спиро[циклогексан-1,4'-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,2,4]триазин]-7'-ил)амино)бензойной кислоты (соединение 66)



Стадия 1: В раствор этилнитрилтриметилсилана (30 г, 305,94 ммоль) в безводном THF (500 мл), в атмосфере азота, добавляли в капельном режиме раствор n-BuLi (147 мл, 2,5

моль в THF, 367,5 ммоль) при температуре -78°C в течение 30 минут. После добавления реакционную смесь перемешивали при температуре -78°C в течение 20 минут. Затем в реакционный раствор добавляли в капельном режиме раствор соединения 1 (105 г, 456,26 ммоль) в безводном THF (300 мл) в течение 60 минут. После добавления реакционную смесь выдерживали для постепенного нагревания до температуры -20°C и реакционную смесь выдерживали в процессе перемешивания при температуре -20°C в течение 30 минут. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl (100 мл) и водой (300 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 мл \times 2). Объединенную органическую фазу промывали концентрированным раствором хлорида натрия (100 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением диоксида кремния с получением соединения 2 (60 г, 182,83 ммоль) в виде масла.

Стадия 2: В раствор соединения 2 (60 г, 182,83 ммоль) в THF (300 мл) добавляли раствор тригидрата TBAF (72 г, 228,20 ммоль) в THF (300 мл) при температуре -20°C . После добавления реакционную смесь перемешивали при температуре -20°C в течение 60 минут. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl (100 мл) и водой (400 мл) и экстрагировали этилацетатом (300 мл \times 2). Объединенную органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением диоксида кремния с получением соединения 3 (36 г, 140,55 ммоль).

Стадия 3: В раствор соединения 3 в диметилформамиде добавляли соединение а, CuI (1,1 г, 5,79 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (4,1 г, 5,86 ммоль), диизопропиламин (17,6 г, 174,05 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили водой (500 мл) и экстрагировали этилацетатом (500 мл \times 3). Объединенную органическую фазу промывали водой (500 мл \times 3), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением диоксида кремния с получением соединения 4 (28 г, 69,64 ммоль). ЖХ-МС (ИЭР⁺): m/z 403 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Стадия 4: В раствор соединения 4 (2 г, 4,97 ммоль) в DMF (20 мл), в атмосфере азота, добавляли соединение б (1,2 г, 7,64 ммоль) и NaHCO_3 (1,25 г, 14,93 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 60°C в течение ночи. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили водой (100 мл), и экстрагировали этилацетатом (30 мл \times 3). Объединенную органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток очищали

посредством колоночной хроматографии с применением диоксида кремния с получением соединения 5 (1,2 г, 2,29 ммоль). ЖХ-МС (ИЭР⁺): m/z 524 [M + H]⁺.

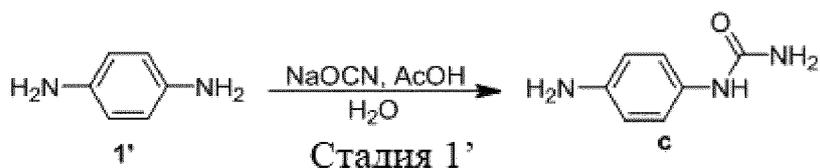
Стадия 5: В раствор соединения 5 (1,2 г, 2,29 ммоль) в THF (15 мл) добавляли раствор TBAF (1,2 мл, 1 моль в THF, 1,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 60°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл × 3). Объединенную органическую фазу высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением диоксида кремния с получением соединения 6 (300 мг, 0,57 ммоль). ЖХ-МС (ИЭР⁺): m/z 524 [M + H]⁺.

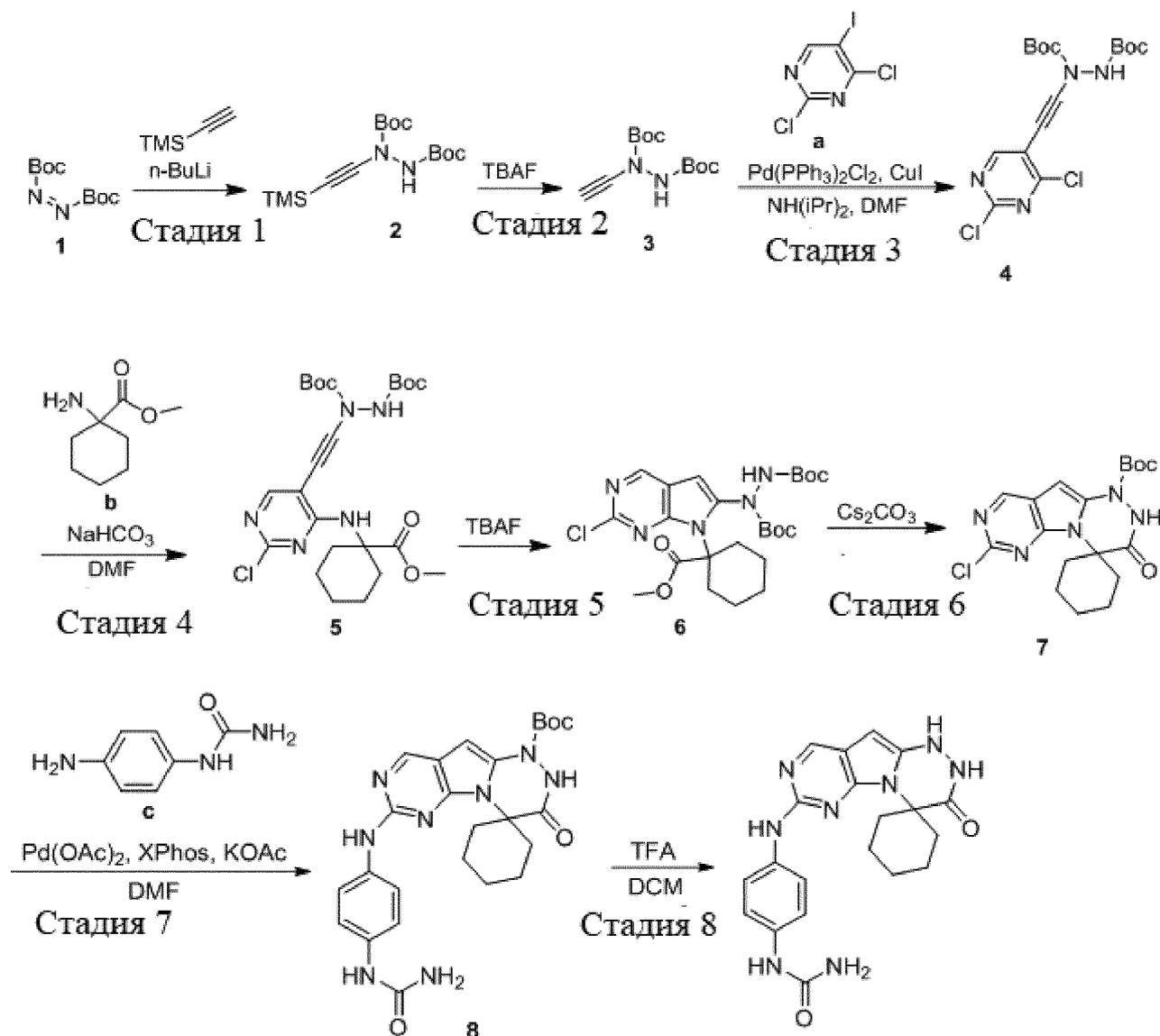
Стадия 6: В раствор соединения 6 (2 г, 3,82 ммоль) в DMAc (30 мл) добавляли Cs₂CO₃ (4 г, 12,28 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 100°C в течение 5 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили водой (60 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3). Объединенную органическую фазу высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением диоксида кремния с получением соединения 7 (320 мг, 0,82 ммоль). ЖХ-МС (ИЭР⁺): m/z 392 [M + H]⁺.

Стадия 7: 15 мг соединения 7 было превращено в соединение 8 с применением соединения с, Pd(OAc)₂, X-Phos и KOAc в DMF при температуре 80°C в течение 4 часов. После очистки было получено 15 мг соединения 8.

Стадия 8: 15 мг соединения 8 было превращено в соединение 66 с применением раствора HCl в диэтиловом эфире при комнатной температуре в течение 1 часа. После очистки посредством препаративной ТСХ было получено 5 мг загрязненного соединения 66. Затем загрязненное соединение 66 очищали посредством препаративной ВЭЖХ, и было получено 4,6 мг соединения 66.

Схема 28. Синтез 1-(4-((3'-оксо-2',3'-дигидро-1'Н-спиро[циклогексан-1,4'-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,2,4]триазин]-7'-ил)амино)фенил)карбамида (соединение 67)





Стадия 1': 1 г бензол-1,4-диамина было превращено в соединение с с применением цианата натрия и НОАс в H_2O при температуре 50°C в течение 2 часов. Исходный материал был израсходован. После очистки было получено 300 мг соединения 3.

Стадия 1: В раствор этинилтриметилсилана (30 г, 305,94 ммоль) в безводном THF (500 мл), в атмосфере азота, добавляли в капельном режиме раствор n-BuLi (147 мл, 2,5 моль в THF, 367,5 ммоль) при температуре -78°C в течение 30 минут. После добавления реакцию смесь перемешивали при температуре -78°C в течение 20 минут. Затем в реакционный раствор добавляли в капельном режиме раствор соединения 1 (105 г, 456,26 ммоль) в безводном THF (300 мл) в течение 60 минут. После добавления реакцию смесь выдерживали для постепенного нагревания до температуры -20°C и реакцию смесь выдерживали в процессе перемешивания при температуре -20°C в течение 30 минут. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl (100 мл) и водой (300 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 мл \times 2). Объединенную органическую фазу промывали

концентрированным раствором хлорида натрия (100 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением диоксида кремния с получением соединения 2 (60 г, 182,83 ммоль) в виде масла.

Стадия 2: В раствор соединения 2 (60 г, 182,83 ммоль) в THF (300 мл) добавляли раствор тригидрата TBAF (72 г, 228,20 ммоль) в THF (300 мл) при температуре -20°C . После добавления реакцию смесь перемешивали при температуре -20°C в течение 60 минут. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl (100 мл) и водой (400 мл) и экстрагировали этилацетатом (300 мл \times 2). Объединенную органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением диоксида кремния с получением соединения 3 (36 г, 140,55 ммоль).

Стадия 3: В раствор соединения 3 добавляли соединение а, CuI (1,1 г, 5,79 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (4,1 г, 5,86 ммоль), диизопропиламин (17,6 г, 174,05 ммоль) и перемешивали в диметилформамиде при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили водой (500 мл), и экстрагировали этилацетатом (500 мл \times 3). Объединенную органическую фазу промывали водой (500 мл \times 3), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением диоксида кремния с получением соединения 4 (28 г, 69,64 ммоль). ЖХ-МС (ИЭР⁺): m/z 403 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Стадия 4: В раствор соединения 4 (2 г, 4,97 ммоль) в DMF (20 мл), в атмосфере азота, добавляли соединение b (1,2 г, 7,64 ммоль) и NaHCO_3 (1,25 г, 14,93 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 60°C в течение ночи. Затем реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили водой (100 мл), и экстрагировали этилацетатом (30 мл \times 3). Объединенную органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением диоксида кремния с получением соединения 5 (1,2 г, 2,29 ммоль). ЖХ-МС (ИЭР⁺): m/z 524 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Стадия 5: В раствор соединения 5 (1,2 г, 2,29 ммоль) в THF (15 мл) добавляли раствор TBAF (1,2 мл, 1 моль в THF, 1,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 60°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл \times 3). Объединенную органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток очищали посредством

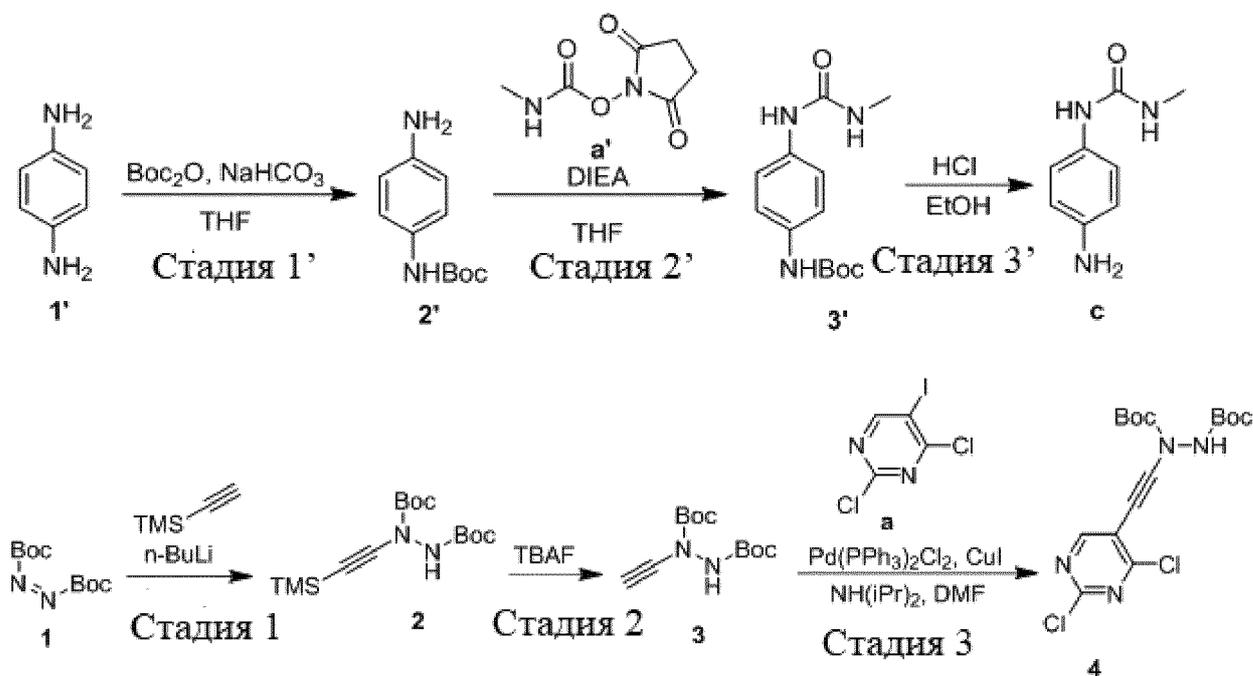
колоночной хроматографии с применением диоксида кремния с получением соединения 6 (300 мг, 0,57 ммоль). ЖХ-МС (ИЭР⁺): m/z 524 [M + H]⁺.

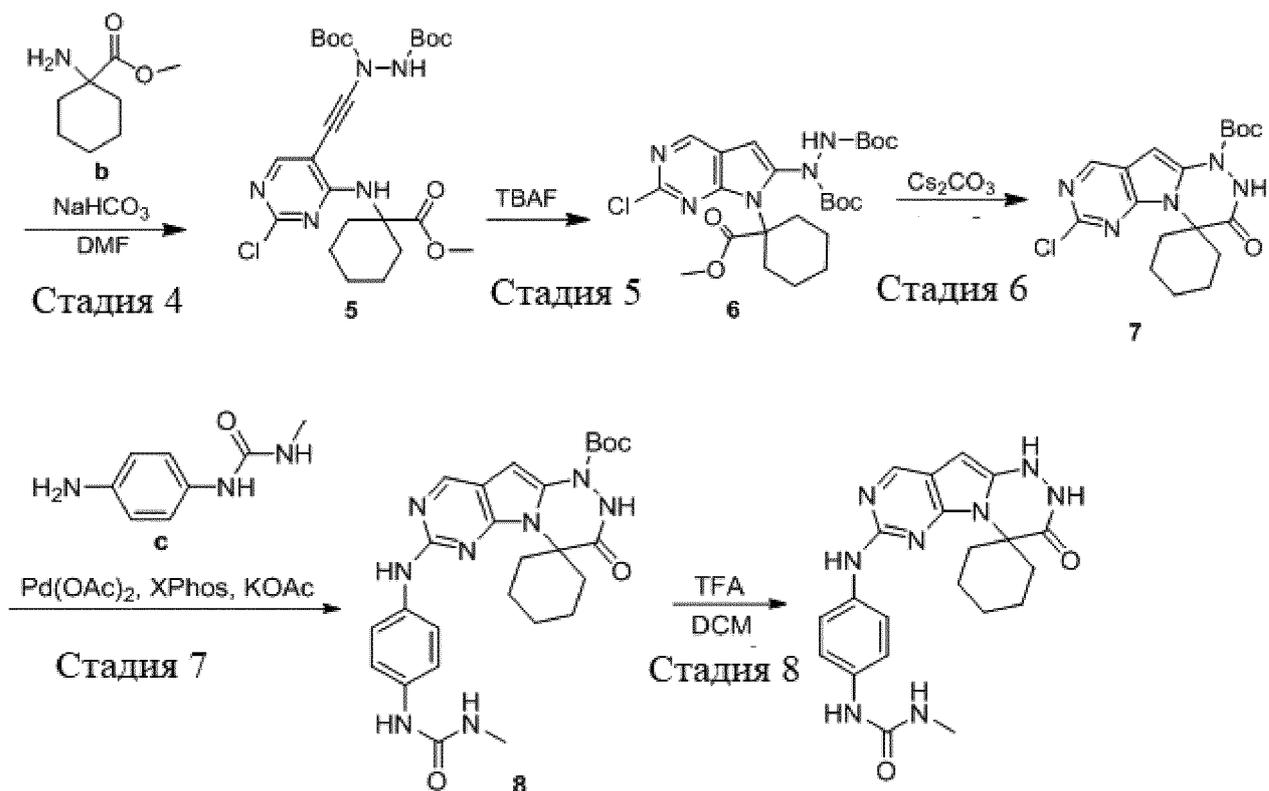
Стадия 6: В раствор соединения 6 (2 г, 3,82 ммоль) в DMAc (30 мл) добавляли Cs₂CO₃ (4 г, 12,28 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 100°C в течение 5 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили водой (60 мл), и экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3). Объединенную органическую фазу высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением диоксида кремния с получением соединения 7 (320 мг, 0,82 ммоль). ЖХ-МС (ИЭР⁺): m/z 392 [M + H]⁺.

Стадия 7: 30 мг соединения 7 было превращено в соединение 8 с применением соединения с, Pd(OAc)₂, X-Phos и AcOK в DMF при температуре 70°C в течение 3 часов. После очистки было получено 12 мг соединения 8.

Стадия 8: 12 мг соединения 8 было превращено в соединение 67 с применением TFA в DCM при комнатной температуре в течение 5 часов. После очистки было получено 2,2 мг соединения 67.

Схема 29. Синтез 1-метил-3-(4-((3'-оксо-2',3'-дигидро-1'-Н-спиро[циклогексан-1,4'-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,2,4]триазин]-7'-ил)амино)фенил)карбамида (соединение 68)





Стадия 1': 10 г соединения 1' было превращено в соединение 2' с применением $(\text{Boc})_2\text{O}$ и NaHCO_3 в THF при комнатной температуре в течение ночи. После очистки было получено 13,6 г соединения 2'.

Стадия 2': 200 мг соединения 2' было превращено в соединение 3' с применением соединения а' и DIEA в THF в условиях кипячения с обратным холодильником течение 6 часов. После очистки было получено 180 мг соединения 3'.

Стадия 3': 100 мг соединения 3' было превращено в соединение с с применением раствора HCl в EtOH при комнатной температуре в течение 2 часов. После очистки было получено 50 мг соединения с.

Стадия 1: В раствор этинилтриметилсилана (30 г, 305,94 ммоль) в безводном THF (500 мл), в атмосфере азота, добавляли в капельном режиме раствор n-BuLi (147 мл, 2,5 моль в THF, 367,5 ммоль) при температуре -78°C в течение 30 минут. После добавления реакционную смесь перемешивали при температуре -78°C в течение 20 минут. Затем в реакционный раствор добавляли в капельном режиме раствор соединения 1 (105 г, 456,26 ммоль) в безводном THF (300 мл) в течение 60 минут. После добавления реакционную смесь выдерживали для постепенного нагревания до температуры -20°C и реакционную смесь выдерживали в процессе перемешивания при температуре -20°C в течение 30 минут. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl (100 мл) и водой (300 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 мл \times 2). Объединенную органическую фазу промывали концентрированным раствором хлорида натрия (100 мл), высушивали над Na_2SO_4 ,

фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением диоксида кремния с получением соединения 2 (60 г, 182,83 ммоль) в виде масла.

Стадия 2: В раствор соединения 2 (60 г, 182,83 ммоль) в THF (300 мл) добавляли раствор тригидрата TBAF (72 г, 228,20 ммоль) в THF (300 мл) при температуре -20°C . После добавления реакционную смесь перемешивали при температуре -20°C в течение 60 минут. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl (100 мл) и водой (400 мл) и экстрагировали этилацетатом (300 мл \times 2). Объединенную органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением диоксида кремния с получением соединения 3 (36 г, 140,55 ммоль).

Стадия 3: В раствор соединения 3 добавляли соединение а, CuI (1,1 г, 5,79 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (4,1 г, 5,86 ммоль), диизопропиламин (17,6 г, 174,05 ммоль), и раствор в диметилформамиде перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили водой (500 мл), и экстрагировали этилацетатом (500 мл \times 3). Объединенную органическую фазу промывали водой (500 мл \times 3), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением диоксида кремния с получением соединения 4 (28 г, 69,64 ммоль). ЖХ-МС (ИЭР⁺): m/z 403 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Стадия 4: В раствор соединения 4 (2 г, 4,97 ммоль) в DMF (20 мл), в атмосфере азота, добавляли соединение б (1,2 г, 7,64 ммоль) и NaHCO_3 (1,25 г, 14,93 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 60°C в течение ночи. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили водой (100 мл), и экстрагировали этилацетатом (30 мл \times 3). Объединенную органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением диоксида кремния с получением соединения 5 (1,2 г, 2,29 ммоль). ЖХ-МС (ИЭР⁺): m/z 524 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

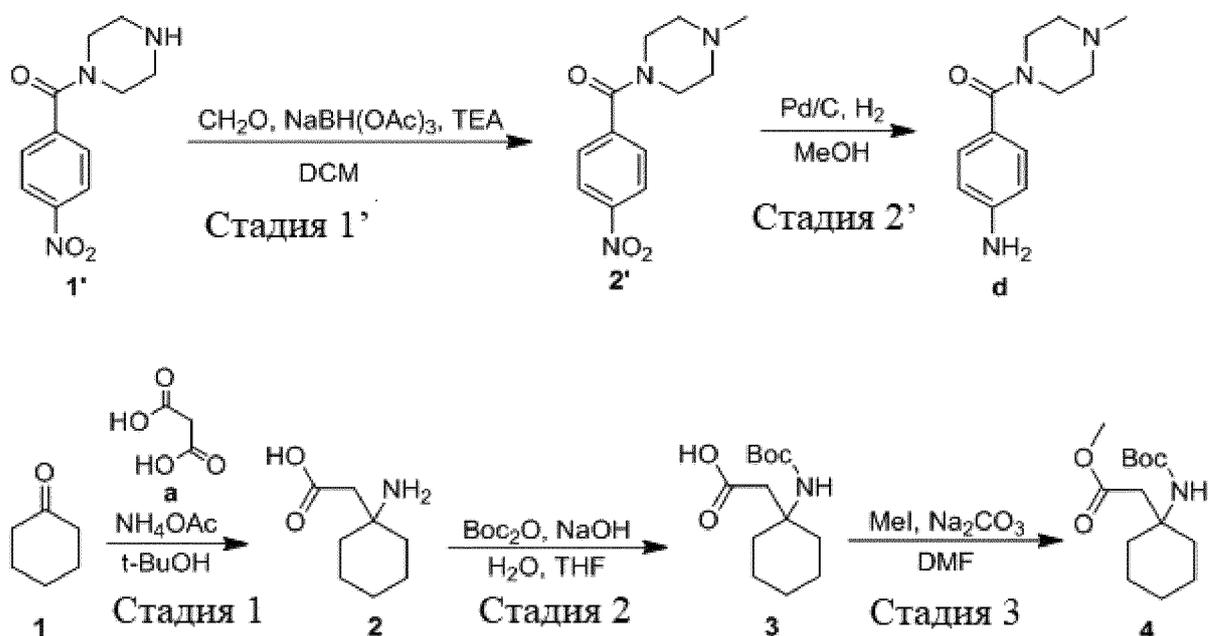
Стадия 5: В раствор соединения 5 (1,2 г, 2,29 ммоль) в THF (15 мл) добавляли раствор TBAF (1,2 мл, 1 моль в THF, 1,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 60°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры гасили водой (30 мл), и экстрагировали этилацетатом (30 мл \times 3). Объединенную органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением диоксида кремния с получением соединения б (300 мг, 0,57 ммоль). ЖХ-МС (ИЭР⁺): m/z 524 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

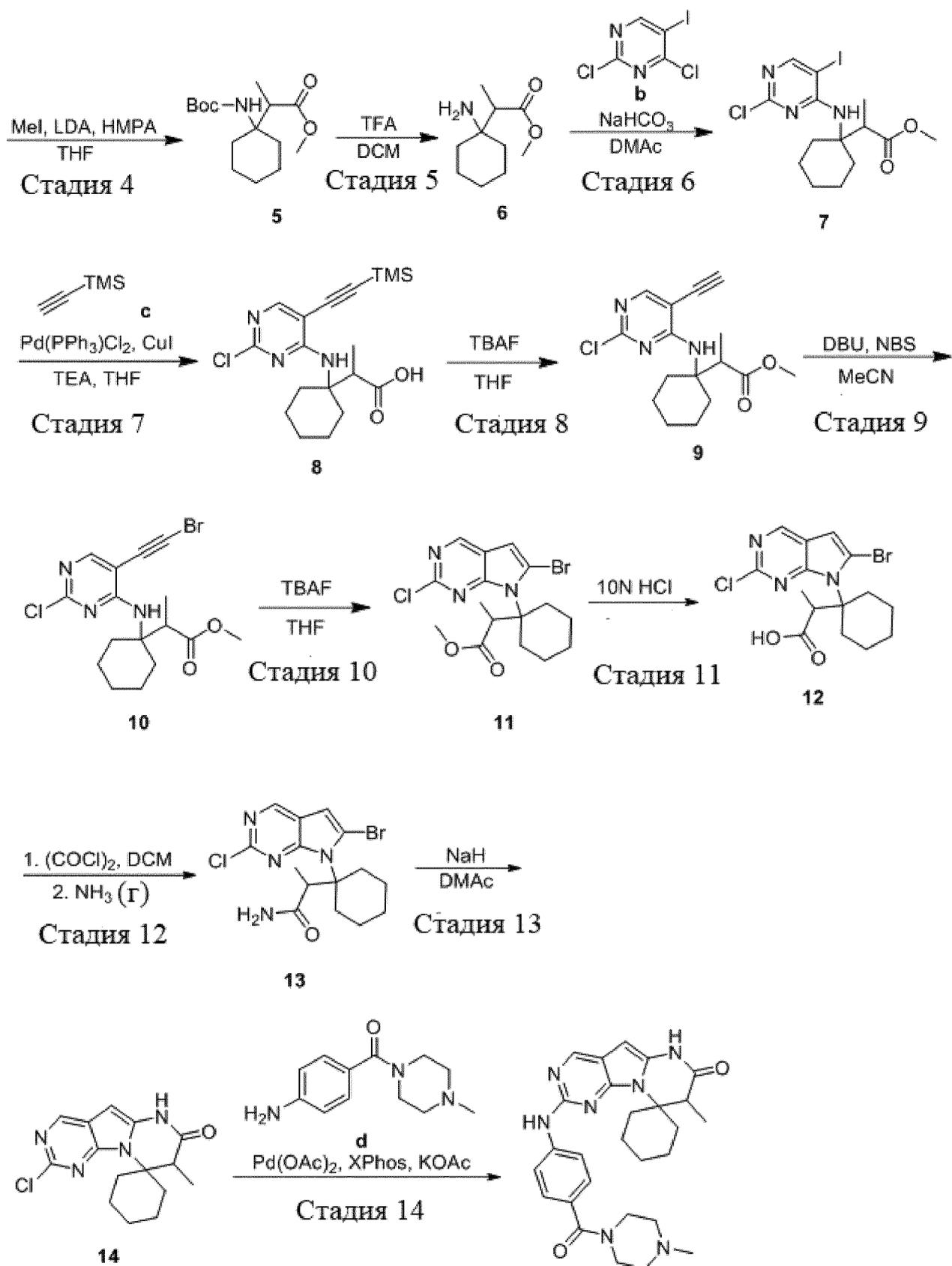
Стадия 6: В раствор соединения 6 (2 г, 3,82 ммоль) в DMAc (30 мл) добавляли Cs₂CO₃ (4 г, 12,28 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 100°C в течение 5 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили водой (60 мл), и экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3). Объединенную органическую фазу высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением диоксида кремния с получением соединения 7 (320 мг, 0,82 ммоль). ЖХ-МС (ИЭР⁺): m/z 392 [M + H]⁺.

Стадия 7: 50 мг соединения 7 было превращено в соединение 8 с применением соединения с, Pd(OAc)₂, X-Phos и AcOK при температуре 75°C в течение 4 часов. После очистки было получено 14 мг соединения 8.

Стадия 8: 14 мг соединения 8 было превращено в соединение 68 с применением TFA в DCM при комнатной температуре в течение 3 часов. После трехкратной очистки посредством препаративной ТСХ было получено 1,3 мг соединения 68.

Схема 30. Синтез 8'-метил-2'-((4-(4-метилпиперазин-1-карбонил)фенил)амино)-6'Н-спиро[циклогексан-1,9'-пирроло[1,5-а:2,3-d']дипиримидин]-7'(8'Н)-она (соединение 71)





Стадия 1': 1 г соединения 1' было превращено в соединение 2' с применением CH_2O , NaBH(OAc)_3 и TEA в DCM при комнатной температуре в течение 3 часов. После очистки было получено 900 мг соединения 2'.

Стадия 2': 900 мг соединения 2' было превращено в соединение d с применением водорода над катализатором (Pd на C) в MeOH при комнатной температуре в течение 3 часов. После очистки было получено 760 мг соединения d.

Стадия 1: 20 г соединения 1 было превращено в соединение 2 с применением соединения a и NH₄OAc в t-BuOH при температуре 135°C в течение 3,5 часов. После очистки было получено 19,7 г соединения 2.

Стадия 2: 20 г соединения 2 было превращено в соединение 3 с применением WO₂O и NaOH в H₂O и THF при комнатной температуре в течение 4 часов. После очистки было получено 21 г соединения 3.

Стадия 3: 21 г соединения 3 было превращено в соединение 4 с применением Na₂CO₃ и MeI в DMF при комнатной температуре в течение 2 часов. После очистки было получено 19 г соединения 4.

Стадия 4: 14 г соединения 4 было превращено в соединение 5 с применением MeI, LDA и HMPA в THF при температуре от -78°C до комнатной температуры в течение 3 часов. После очистки было получено 14 г загрязненного соединения 5 (в смеси с некоторым количеством исходного материала 4 и диметилового побочного продукта).

Стадия 5: 14 г загрязненного соединения 5 было превращено в соединение 6 с применением TFA в DCM при комнатной температуре в течение 3 часов. После простой обработки было получено 7,1 г неочищенного соединения 6.

Стадия 6: 7,1 г соединения 6 было превращено в соединение 7 с применением соединения b и NaHCO₃ в DMAc при температуре 60°C в течение ночи. После очистки было получено 3,0 г соединения 7.

Стадия 7: 2,87 г соединения 7 было превращено в соединение 8 с применением соединения c, Pd(PPh₃)₂Cl₂, CuI и DIEA в THF при комнатной температуре в течение 2 часов. После очистки было получено 1,78 г соединения 8.

Стадия 8: 1,7 г соединения 8 было превращено в соединение 9 с применением TBAF в THF при температуре 0°C в течение 5 минут. После очистки было получено 1,4 г соединения 9.

Стадия 9: 1,15 г соединения 9 было превращено в соединение 10 с применением DBU и NBS в ацетонитриле при температуре 0°C в течение 10 минут. После обработки 1,5 г неочищенного соединения 10.

Стадия 10: 1,5 г неочищенного соединения 10 было превращено в соединение 11 с применением TBAF в THF при температуре 10°C в течение 1 часа. После очистки было получено 430 мг чистого соединения 11 и 350 мг загрязненного соединения 11.

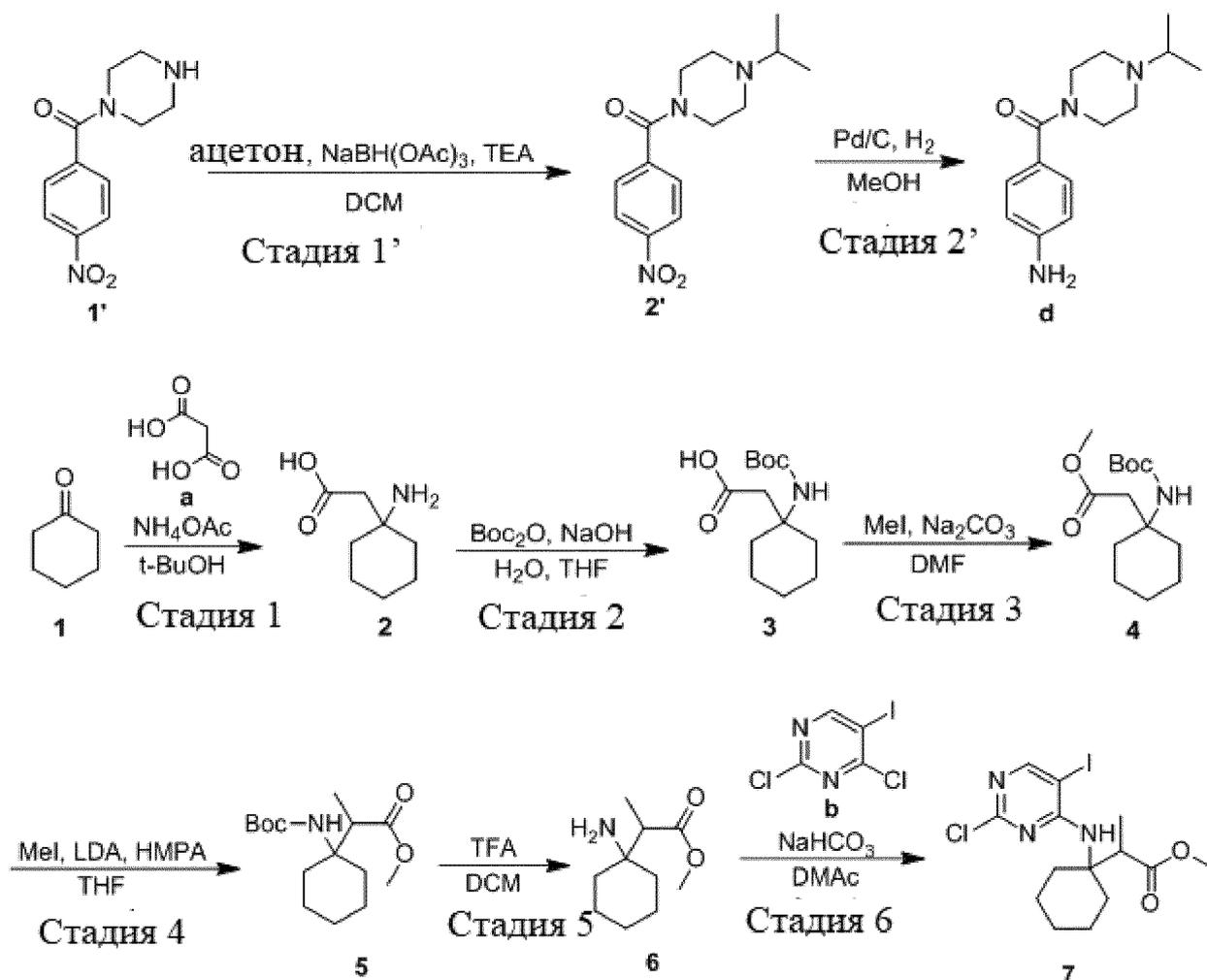
Стадия 11: 400 мг соединения 11 было превращено в соединение 12 с применением HCl (10 н) при температуре 70°C в течение 6 часов. После очистки было получено 150 мг соединения 12.

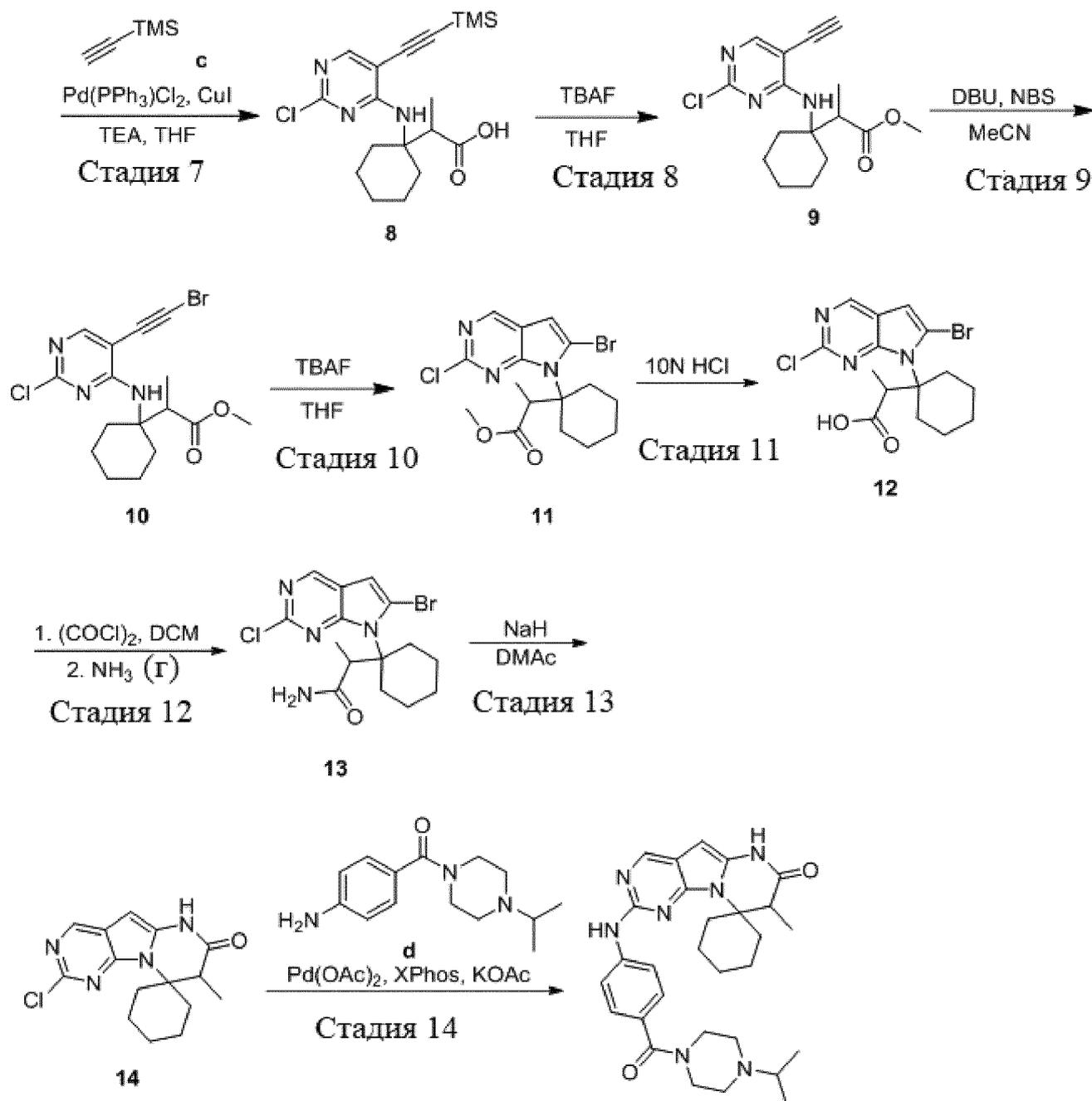
Стадия 12: 150 мг соединения 12 было превращено в соединение 13 с применением оксалилхлорида в DCM при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем реакционную смесь концентрировали и обрабатывали газообразным аммиаком. После очистки было получено 155 мг соединения 13.

Стадия 13: 155 мг соединения 13 было превращено в соединение 14 с применением NaN в DMAc при температуре от 0°C до комнатной температуры в течение 30 минут. После очистки было получено 85 мг соединения 14.

Стадия 14: 80 мг соединения 14 было превращено в соединение 71 с применением соединения d, Pd(OAc)₂, X-Phos и AcOK при температуре 75°C в течение 4 часов. После очистки было получено 13,1 мг соединения 71.

Схема 31. Синтез 2'-((4-(4-изопропилпиперазин-1-карбонил)фенил)амино)-8'-метил-6'H-спиро[циклогексан-1,9'-пирроло[1,5-a:2,3-d']дипиримидин]-7'(8'H)-она (соединение 72)





Стадия 1': 200 мг соединения 1' было превращено в соединение 2' с применением ацетона, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ и TEA в DCM при комнатной температуре в течение ночи. После очистки было получено 154 мг загрязненного соединения 2'.

Стадия 2': 154 мг соединения 2' было превращено в соединение d с применением водорода над катализатором (Pd на C) в MeOH при комнатной температуре в течение ночи. После очистки было получено 105 мг соединения d.

Стадия 1: 30 г соединения 1 было превращено в соединение 2 с применением NH_4OAc и соединения a в $n\text{-BuOH}$ при температуре 135°C в течение 5 часов. После очистки было получено 30 г соединения 2.

Стадия 2: 30 г соединения 2 было превращено в соединение 3 с применением Vos_2O , водного раствора NaOH и 1,4-диоксана при комнатной температуре в течение ночи. После очистки было получено 31 г соединения 3.

Стадия 3: 31 г соединения 3 было превращено в соединение 4 с применением MeI и Na_2CO_3 в DMF при комнатной температуре в течение 2 часов. После очистки было получено 26 г соединения 4.

Стадия 4: 14 г соединения 4 было превращено в соединение 5 с применением MeI , LDA и HMPA в THF при температуре от -78°C до комнатной температуры в течение 3 часов. После очистки было получено 14 г загрязненного соединения 5 (в смеси с некоторым количеством исходного материала 4 и диметилового побочного продукта).

Стадия 5: 14 г загрязненного соединения 5 было превращено в соединение 6 с применением TFA в DCM при комнатной температуре в течение 3 часов. После простой обработки было получено 7,1 г неочищенного соединения 6.

Стадия 6: 7,1 г соединения 6 было превращено в соединение 7 с применением соединения b и NaHCO_3 в DMAc при температуре 60°C в течение ночи. После очистки было получено 3,0 г соединения 7.

Стадия 7: 2,87 г соединения 7 было превращено в соединение 8 с применением соединения c , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, CuI и DIEA в THF при комнатной температуре в течение 2 часов. После очистки было получено 1,78 г соединения 8.

Стадия 8: 1,7 г соединения 8 было превращено в соединение 9 с применением TBAF в THF при температуре 0°C в течение 5 минут. После очистки было получено 1,4 г соединения 9.

Стадия 9: 1,15 г соединения 9 было превращено в соединение 10 с применением DBU и NBS в ацетонитриле при температуре 0°C в течение 10 минут. После обработки 1,5 г неочищенного соединения 10.

Стадия 10: 1,5 г неочищенного соединения 10 было превращено в соединение 11 с применением TBAF в THF при температуре 10°C в течение 1 часа. После очистки было получено 430 мг чистого соединения 11 и 350 мг загрязненного соединения 11.

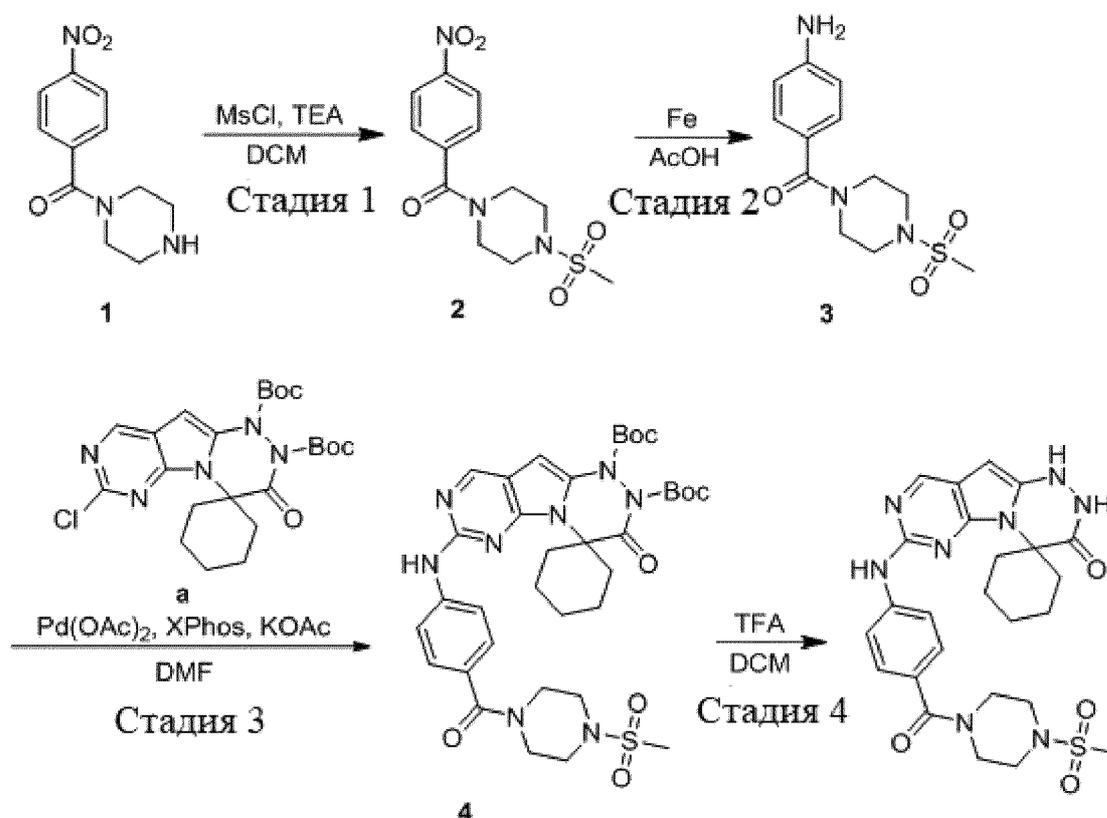
Стадия 11: 700 мг соединения 11 было превращено в соединение 12 с применением водного раствора HCl при температуре 90°C в течение 5 часов. После очистки было получено 530 мг соединения 12.

Стадия 12: 150 мг соединения 12 было превращено в соединение 13 с применением оксалилхлорида в DCM при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем реакционную смесь концентрировали и обрабатывали газообразным аммиаком. После очистки было получено 155 мг соединения 13.

Стадия 13: 155 мг соединения 13 было превращено в соединение 14 с применением NaH в DMAc при температуре от 0°C до комнатной температуры в течение 30 минут. После очистки было получено 85 мг соединения 14.

Стадия 14: 36 мг соединения 14 было превращено в соединение 72 с применением соединения d, Pd(OAc)₂, X-Phos и AcOK при температуре 75°C в течение 4 часов. После очистки было получено 7,2 мг соединения 72.

Схема 32. Синтез 7'-((4-(4-(метилсульфонил)пиперазин-1-карбонил)фенил)амино)-1',2'-дигидро-3'H-спиро[циклогексан-1,4'-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,2,4]триазин]-3'-она (соединение 73)



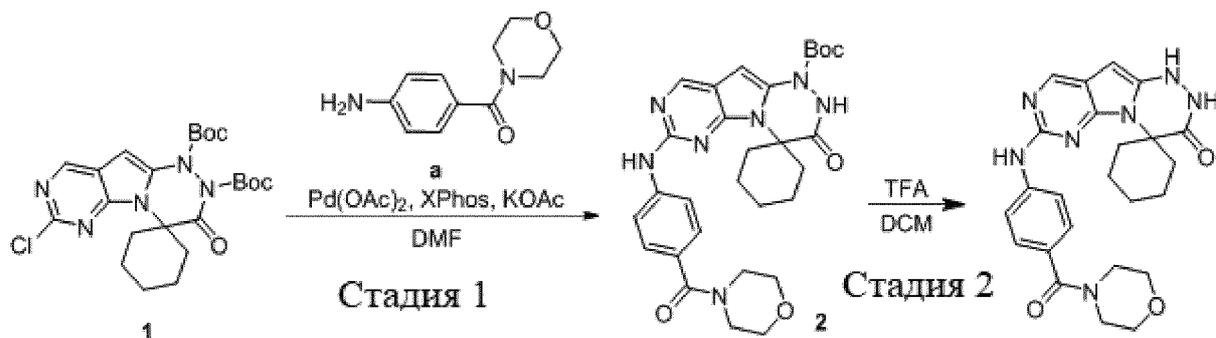
Стадия 1: 300 мг соединения 1 было превращено в соединение 2 с применением MsCl и TEA в DCM при комнатной температуре в течение 1 часа. После очистки было получено 146 мг соединения 2.

Стадия 2: 146 мг соединения 2 было превращено в соединение 3 с применением Fe в HOAc при температуре 60°C в течение ночи. После очистки было получено 58 мг соединения 3.

Стадия 3: 58 мг соединения 3 было превращено в соединение 4 с применением соединения a, Pd(OAc)₂, KOAc и X-Phos в DMF при температуре 80°C в течение 3 часов. После очистки было получено 130 мг соединения 4.

Стадия 4: 130 мг соединения 4 было превращено в соединение 73 с применением TFA в DCM при комнатной температуре в течение 3 часов. После очистки было получено 15,4 мг соединения 73.

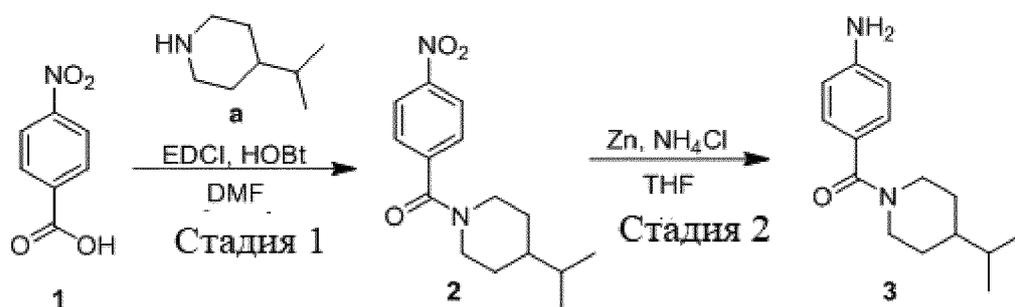
Схема 33. Синтез 7'-((4-(морфолин-4-карбонил)фенил)амино)-1',2'-дигидро-3'H-спиро[циклогексан-1,4'-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,2,4]триазин]-3'-она (соединение 74)

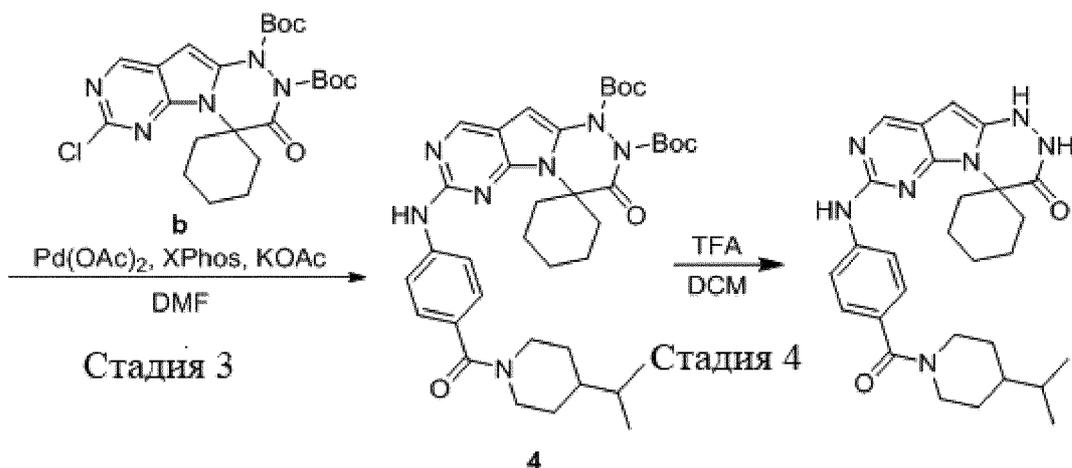


Стадия 1: 50 мг соединения 1 было превращено в соединение 2 с применением соединения а, AcOK, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ и X-Phos в DMF при температуре 85°C в течение 3 часов. После очистки было получено 26 мг соединения 2.

Стадия 2: 26 мг соединения 2 было превращено в соединении 74 с применением ТА в DCM при комнатной температуре в течение 2 часов. После очистки было получено 14,7 мг соединения 74.

Схема 34. Синтез 7'-((4-(4-изопропилпиперидин-1-карбонил)фенил)амино)-1',2'-дигидро-3'H-спиро[циклогексан-1,4'-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,2,4]триазин]-3'-она (соединение 75)





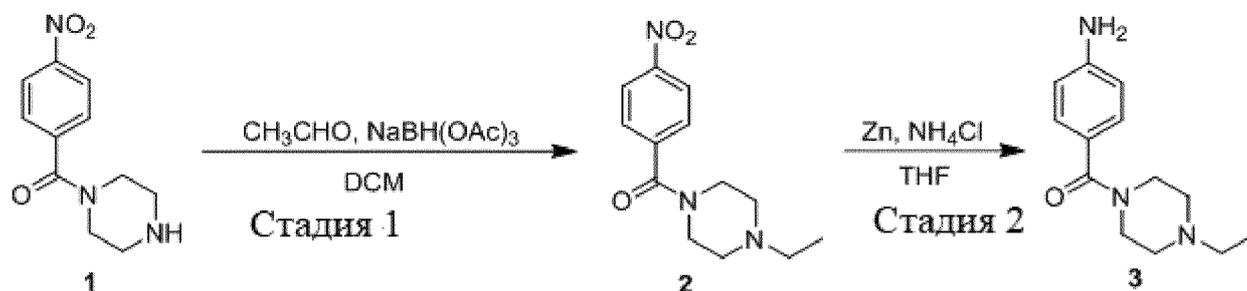
Стадия 1: 1 г соединения 1 было превращено в соединение 2 с применением соединения а, EDCI и HOBT в DMF при комнатной температуре в течение 4 часов. После очистки было получено 1,9 г соединения 2.

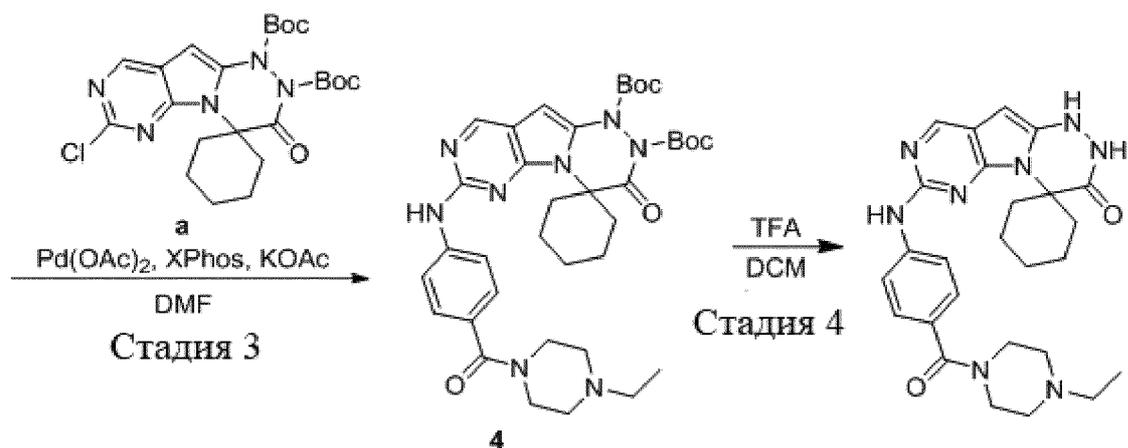
Стадия 2: 500 мг соединения 2 было превращено в соединение 3 с применением порошкообразного цинка и NH_4Cl в THF при температуре 40°C в течение 2 часов. После очистки было получено 400 мг соединения 3.

Стадия 3: 80 мг соединения 3 было превращено в соединение 4 с применением соединения b, Pd(OAc)_2 , X-Phos и KOAc в DMF при температуре 80°C в течение 4 часов. После очистки было получено 30 мг соединения 4.

Стадия 4: 30 мг соединения 4 было превращено в соединение 75 с применением TFA в DCM при комнатной температуре в течение 1 часа. После очистки было получено 10 мг соединения 75.

Схема 35. Синтез 7'-((4-(4-этилпиперазин-1-карбонил)фенил)амино)-1',2'-дигидро-3'Н-спиро[циклогексан-1,4'-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,2,4]триазин]-3'-она (соединение 76)





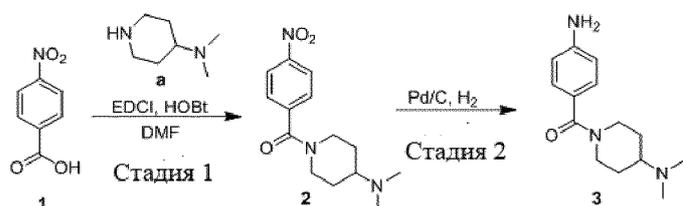
Стадия 1: 200 мг соединения 1 было превращено в соединение 2 с применением CH_3CHO и NaHB(OAc)_3 в DCM при комнатной температуре в течение ночи. После очистки было получено 200 мг соединения 2.

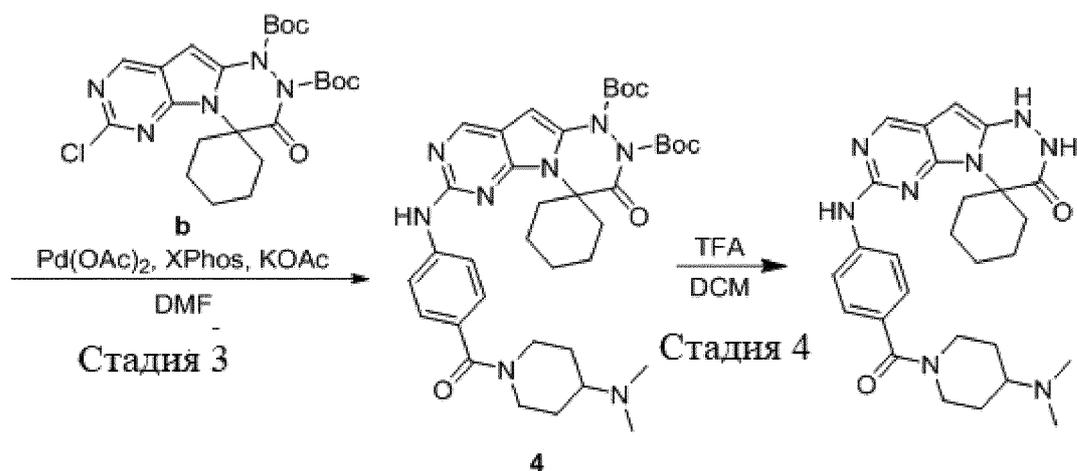
Стадия 2: 200 мг соединения 2 было превращено в соединение 3 с применением Zn и NH_4Cl в H_2O и THF при температуре 40°C в течение 4 часов. После очистки было получено 150 мг соединения 3.

Стадия 3: 40 мг соединения 3 было превращено в соединение 4 с применением соединения а, Pd(OAc)_2 , X-Phos и AcOK в DMF при температуре 90°C в течение 2 часов. Исходный материал был израсходован. После очистки было получено 15 мг соединения 4.

Стадия 4: 15 мг соединения 4 было превращено в соединение 76 с применением TFA в DCM при комнатной температуре в течение 3 часов. После очистки было получено 7,4 мг соединения 76.

Схема 36. Синтез 7'-((4-(4-(диметиламино)пиперидин-1-карбонил)фенил)амино)-1',2'-дигидро-3'H-спиро[циклогексан-1,4'-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,2,4]триазин]-3'-она (соединение 77)





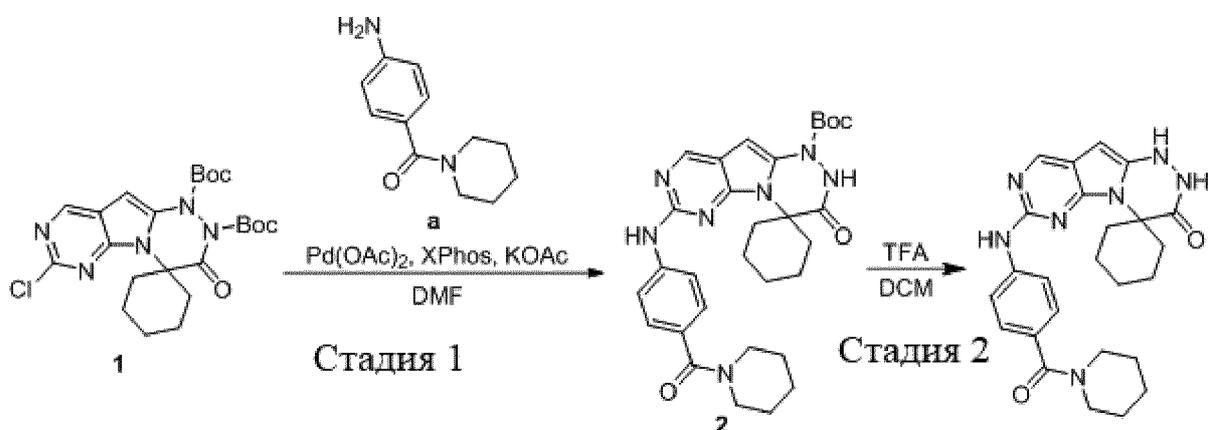
Стадия 1: 1 г соединения 1 было превращено в соединение 2 с применением соединения а, EDCI и HOBT в DMF при комнатной температуре в течение ночи. После очистки было получено 2 г загрязненного соединения 2.

Стадия 2: 300 мг соединения 2 было превращено в соединение 3 с применением водорода над катализатором (Pd на C) при комнатной температуре в течение ночи. После очистки было получено 65 мг соединения 3.

Стадия 3: 50 мг соединения b было превращено в соединение 4 с применением соединения 3, Pd(OAc)₂, X-Phos и KOAc в DMF при температуре 80°C в течение 4 часов. После очистки было получено 30 мг соединения 4.

Стадия 4: 30 мг соединения 4 было превращено в соединение 77 с применением TFA в DCM при комнатной температуре в течение 2 часов. После очистки было получено 9,5 мг соединения 77.

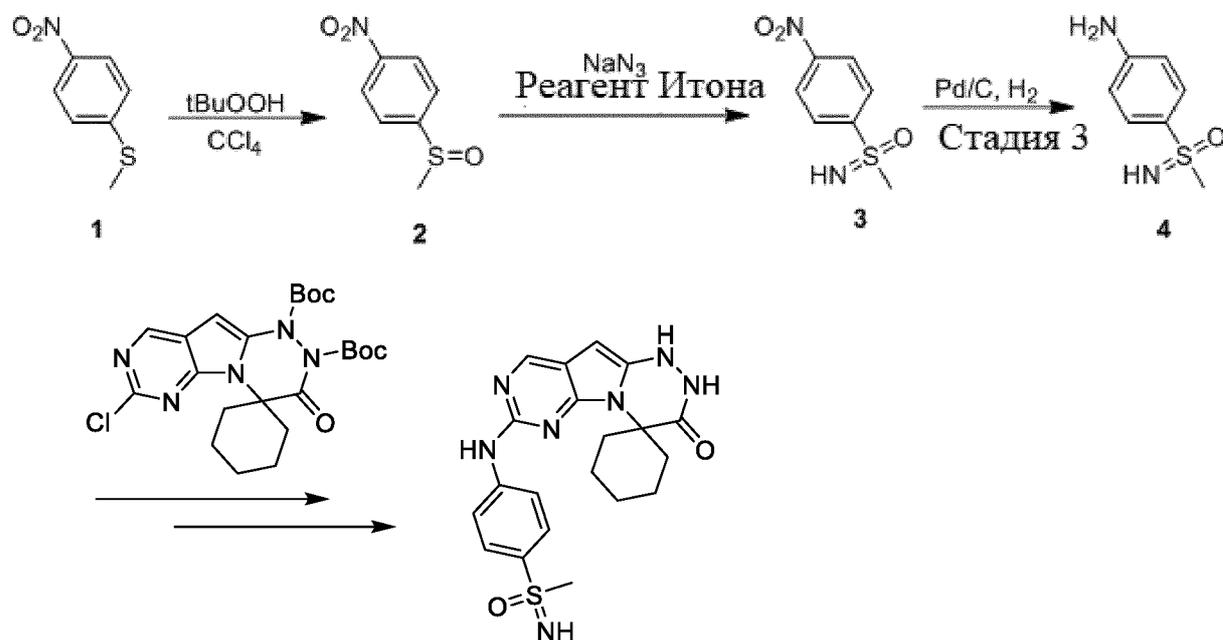
Схема 37. Синтез 7'-((4-(пиперидин-1-карбонил)фенил)амино)-1',2'-дигидро-3'Н-спиро[циклогексан-1,4'-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,2,4]триазин]-3'-она (соединение 78)



Стадия 1: 50 мг соединения 1 было превращено в соединение 2 с применением соединения а, AcOK, Pd(OAc)₂ и X-Phos в DMF при температуре 85°C в течение 2 часов. После очистки было получено 57 мг соединения 2.

Стадия 2: 57 мг соединения 2 было превращено в соединение 78 с применением TFA в DCM при комнатной температуре в течение 2 часов. После очистки было получено 8,3 мг соединения 78.

Схема 38. Синтез 7'-((4-(S-метилсульфонимидоил)фенил)амино)-1',2'-дигидро-3'Н-спиро[циклогексан-1,4'-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,2,4]триазин]-3'-она (соединение 79)

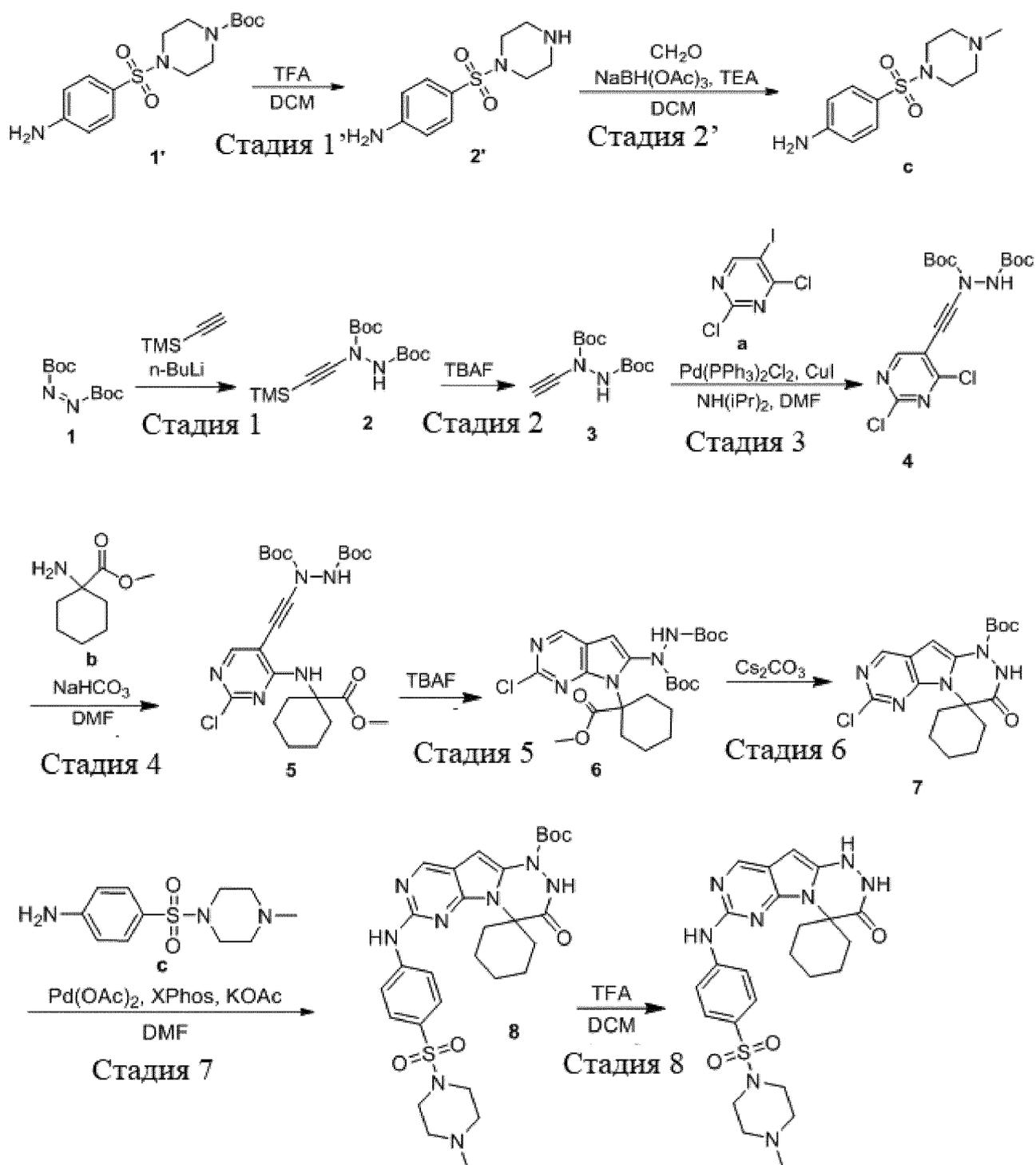


Стадия 1: 10 г соединения 1 было превращено в соединение 2 с применением трет-бутилгидропероксида (10 экв.) в CCl₄ в условиях кипячения с обратным холодильником в течение 5 часов. После очистки было получено 5,4 г соединения 2.

Стадия 2: 1,0 г соединения 2 было превращено в соединение 3 с применением NaN₃ и реагента Итона при температуре 50°C в течение 30 минут. После очистки было получено 1,4 г загрязненного соединения 3.

Стадия 3: 400 мг соединения 3 было превращено в соединение 4 с применением водорода над катализатором (Pd на C) в течение ночи. После очистки 265 мг было получено соединения 4.

Схема 39. Синтез 7'-(((4-метилпиперазин-1-ил)сульфонил)фенил)амино)-1',2'-дигидро-3'Н-спиро[циклогексан-1,4'-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,2,4]триазин]-3'-она (соединение 49)



Стадия 1': 1,75 г соединения 1' было превращено в соединение 2' с применением TFA в DCM при комнатной температуре в течение 1 часа. После очистки было получено 1,14 г соединения 2'.

Стадия 2': 500 мг соединения 2' было превращено в соединение с с применение формальдегида, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ и TEA в DCM при комнатной температуре в течение 2 часов. После очистки было получено 520 мг соединения с.

Стадия 1: В раствор этинилтриметилсилана (30 г, 305,94 ммоль) в безводном THF (500 мл), в атмосфере азота, добавляли в капельном режиме раствор *n*-BuLi (147 мл, 2,5

моль в THF, 367,5 ммоль) при температуре -78°C в течение 30 минут. После добавления реакционную смесь перемешивали при температуре -78°C в течение 20 минут. Затем в реакционный раствор добавляли в капельном режиме раствор соединения 1 (105 г, 456,26 ммоль) в безводном THF (300 мл) в течение 60 минут. После добавления реакционную смесь выдерживали для постепенного нагревания до температуры -20°C и реакционную смесь выдерживали в процессе перемешивания при температуре -20°C в течение 30 минут. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl (100 мл) и водой (300 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 мл \times 2). Объединенную органическую фазу промывали концентрированным раствором хлорида натрия (100 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением диоксида кремния с получением соединения 2 (60 г, 182,83 ммоль) в виде масла.

Стадия 2: В раствор соединения 2 (60 г, 182,83 ммоль) в THF (300 мл) добавляли раствор тригидрата TBAF (72 г, 228,20 ммоль) в THF (300 мл) при температуре -20°C . После добавления реакционную смесь перемешивали при температуре -20°C в течение 60 минут. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl (100 мл) и водой (400 мл) и экстрагировали этилацетатом (300 мл \times 2). Объединенную органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением диоксида кремния с получением соединения 3 (36 г, 140,55 ммоль).

Стадия 3: В раствор соединения 3 добавляли соединение а, CuI (1,1 г, 5,79 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (4,1 г, 5,86 ммоль), диизопропиламин (17,6 г, 174,05 ммоль) и этот раствор в диметилформамиде перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили водой (500 мл) и экстрагировали этилацетатом (500 мл \times 3). Объединенную органическую фазу промывали водой (500 мл \times 3), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением диоксида кремния с получением соединения 4 (28 г, 69,64 ммоль). ЖХ-МС (ИЭР⁺): m/z 403 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Стадия 4: В раствор соединения 4 (2 г, 4,97 ммоль) в DMF (20 мл), в атмосфере азота, добавляли соединение б (1,2 г, 7,64 ммоль) и NaHCO_3 (1,25 г, 14,93 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 60°C в течение ночи. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили водой (100 мл), и экстрагировали этилацетатом (30 мл \times 3). Объединенную органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток очищали

посредством колоночной хроматографии с применением диоксида кремния с получением соединения 5 (1,2 г, 2,29 ммоль). ЖХ-МС (ИЭР⁺): m/z 524 [M + H]⁺.

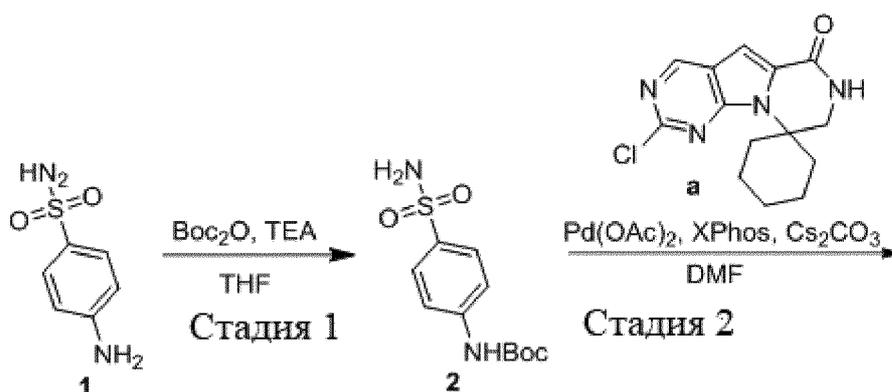
Стадия 5: В раствор соединения 5 (1,2 г, 2,29 ммоль) в THF (15 мл) добавляли раствор TBAF (1,2 мл, 1 моль в THF, 1,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 60°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл × 3). Объединенную органическую фазу высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением диоксида кремния с получением соединения 6 (300 мг, 0,57 ммоль). ЖХ-МС (ИЭР⁺): m/z 524 [M + H]⁺.

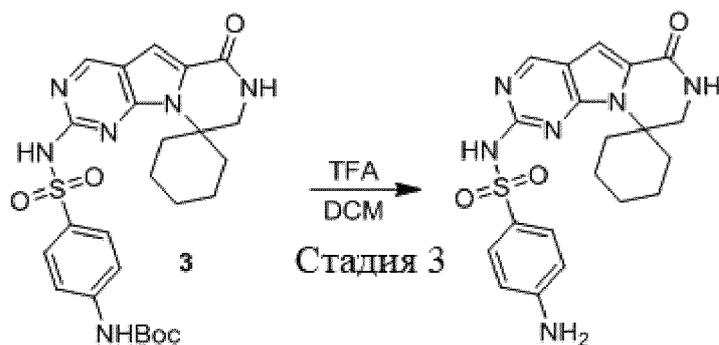
Стадия 6: В раствор соединения 6 (2 г, 3,82 ммоль) в DMAc (30 мл) добавляли Cs₂CO₃ (4 г, 12,28 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 100°C в течение 5 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили водой (60 мл), и экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3). Объединенную органическую фазу высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением диоксида кремния с получением соединения 7 (320 мг, 0,82 ммоль). ЖХ-МС (ИЭР⁺): m/z 392 [M + H]⁺.

Стадия 7: 50 мг соединения 7 было превращено в соединение 8 с применением соединения с, Pd(OAc)₂, X-Phos и AcOK в DMF при температуре 90°C в течение 3 часов. После очистки было получено 20 мг соединения 8.

Стадия 8: 20 мг соединения 8 было превращено в соединение 49 с применением TFA в DCM при комнатной температуре в течение ночи. После очистки было получено 7,8 мг соединения 49.

Схема 40. Синтез 4-амино-N-(6'-оксо-7',8'-дигидро-6'H-спиро[циклогексан-1,9'-пиразино[1',2':1,5]пирроло[2,3-d]пиримидин]-2'-ил)бензолсульфонамида (соединение 91)



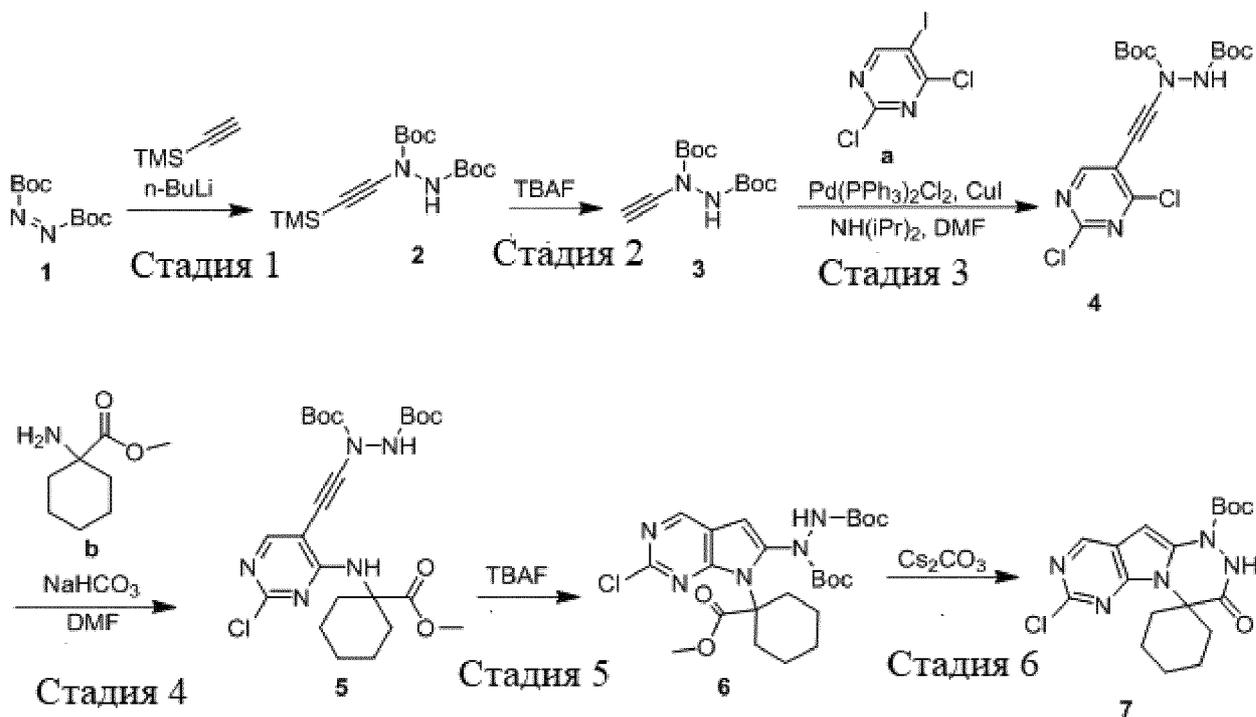


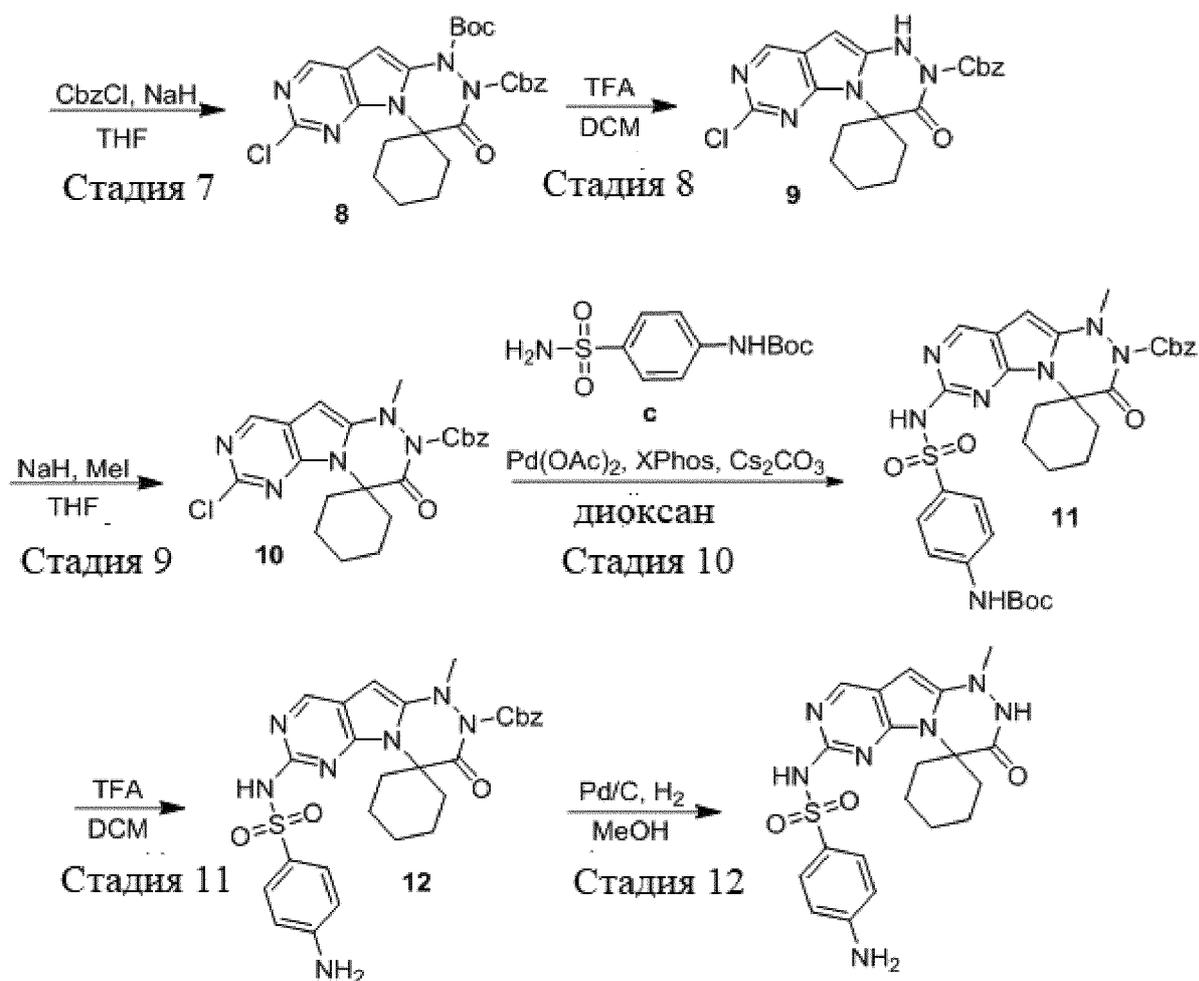
Стадия 1: 10 г соединения 1 было превращено в соединение 2 с применением $(\text{Boc})_2\text{O}$ и TEA в THF при температуре 40°C в течение в течение ночи. После очистки было получено 3,8 г соединения 2.

Стадия 2: 80 мг соединения 2 было превращено в соединение 3 с применением соединения а, Cs_2CO_3 , $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ и X-Phos в DMF при температуре 85°C в течение 4 часов. После очистки было получено 11 мг соединения 3.

Стадия 3: 11 мг соединения 3 было превращено в соединение 91 с применением TFA в DCM при комнатной температуре в течение 2 часов. После очистки было получено 1,5 мг соединения 91.

Схема 41. Синтез 4-амино-N-(1'-метил-3'-оксо-2',3'-дигидро-1'H-спиро[циклогексан-1,4'-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,2,4]триазин]-7'-ил)бензолсульфонамида (соединение 92)





Стадия 1: В раствор этилнитриметилсилана (30 г, 305,94 ммоль) в безводном THF (500 мл), в атмосфере азота, добавляли в капельном режиме раствор n-BuLi (147 мл, 2,5 моль в THF, 367,5 ммоль) при температуре -78°C в течение 30 минут. После добавления реакционную смесь перемешивали при температуре -78°C в течение 20 минут. Затем в реакционный раствор добавляли в капельном режиме раствор соединения 1 (105 г, 456,26 ммоль) в безводном THF (300 мл) в течение 60 минут. После добавления реакционную смесь выдерживали для постепенного нагревания до температуры -20°C и реакционную смесь выдерживали в процессе перемешивания при температуре -20°C в течение 30 минут. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl (100 мл) и водой (300 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 мл \times 2). Объединенную органическую фазу промывали концентрированным раствором хлорида натрия (100 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением диоксида кремния с получением соединения 2 (60 г, 182,83 ммоль) в виде масла.

Стадия 2: В раствор соединения 2 (60 г, 182,83 ммоль) в THF (300 мл) добавляли раствор тригидрата TBAF (72 г, 228,20 ммоль) в THF (300 мл) при температуре -20°C . После

добавления реакционную смесь перемешивали при температуре -20°C в течение 60 минут. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl (100 мл) и водой (400 мл) и экстрагировали этилацетатом (300 мл \times 2). Объединенную органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением диоксида кремния с получением соединения 3 (36 г, 140,55 ммоль).

Стадия 3: В раствор соединения 3 добавляли соединение а, CuI (1,1 г, 5,79 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (4,1 г, 5,86 ммоль), диизопропиламин (17,6 г, 174,05 ммоль) и этот раствор в диметилформамиде перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили водой (500 мл), и экстрагировали этилацетатом (500 мл \times 3). Объединенную органическую фазу промывали водой (500 мл \times 3), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением диоксида кремния с получением соединения 4 (28 г, 69,64 ммоль). ЖХ-МС (ИЭР⁺): m/z 403 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Стадия 4: В раствор соединения 4 (2 г, 4,97 ммоль) в DMF (20 мл), в атмосфере азота, добавляли соединение б (1,2 г, 7,64 ммоль) и NaHCO_3 (1,25 г, 14,93 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 60°C в течение ночи. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили водой (100 мл), и экстрагировали этилацетатом (30 мл \times 3). Объединенную органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением диоксида кремния с получением соединения 5 (1,2 г, 2,29 ммоль). ЖХ-МС (ИЭР⁺): m/z 524 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Стадия 5: В раствор соединения 5 (1,2 г, 2,29 ммоль) в THF (15 мл) добавляли раствор TBAF (1,2 мл, 1 моль в THF, 1,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 60°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл \times 3). Объединенную органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением диоксида кремния с получением соединения б (300 мг, 0,57 ммоль). ЖХ-МС (ИЭР⁺): m/z 524 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Стадия 6: В раствор соединения б (2 г, 3,82 ммоль) в DMAc (30 мл) добавляли Cs_2CO_3 (4 г, 12,28 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 100°C в течение 5 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили водой (60 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл \times 3). Объединенную органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный в

результате остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением диоксида кремния с получением соединения 7 (320 мг, 0,82 ммоль). ЖХ-МС (ИЭР⁺): m/z 392 [M + H]⁺.

Стадия 7: 300 мг соединения 7 было превращено в соединение 8 с применением Cbz-Cl и NaH в THF при температуре 0°C в течение 2 часов. Исходный материал был израсходован. После очистки было получено 380 мг соединения 8.

Стадия 8: 380 мг соединения 8 было превращено в соединение 9 с применением TFA в DCM при комнатной температуре в течение 2 часов. Исходный материал был израсходован. После очистки было получено 220 мг соединения 9.

Стадия 9: 220 мг соединения 9 было превращено в соединение 10 с применением MeI и NaH в THF при температуре 0°C в течение 3 часов. Исходный материал был израсходован. После очистки было получено 200 мг соединения 10.

Стадия 10: 100 мг соединения 10 было превращено в соединение 11 с применением соединения с, Pd(OAc)₂, X-Phos и Cs₂CO₃ в 1,4-диоксане при температуре 80°C в течение 6 часов. После очистки было получено 55 мг соединения 11.

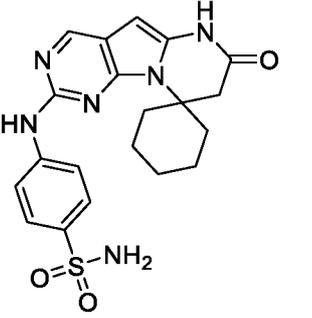
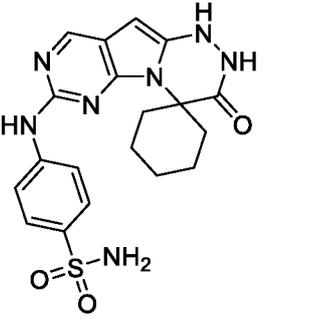
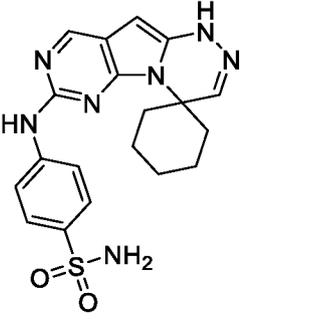
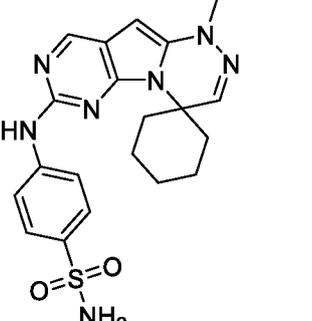
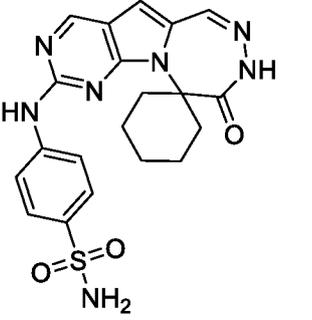
Стадия 11: 53 мг соединения 11 было превращено в соединение 12 с применением TFA в DCM при комнатной температуре в течение 2 часов. После очистки было получено 30 мг соединения 12.

Стадия 12: 25 мг соединения 12 было превращено в соединение 92 с применением водорода над катализатором (Pd на C) в MeOH при комнатной температуре в течение 2 часов. После очистки было получено 3,1 мг соединения 92.

Пример 2. Представительные соединения согласно настоящему изобретению

Таблица 1А

Номер	Структура соединения	Наименование
1		4-((6'-гидрокси-8'-оксо-7',8'-дигидро-6'H-спиро[циклогексан-1,9'-пиразино[1',2':1,5]пирроло[2,3-d]пиримидин]-2'-ил)амино)бензолсульфонамид

2		4-((7'-оксо-7',8'-дигидро-6'H-спиро[циклогексан-1,9'-пирроло[1,5-а:2,3-д']дипиримидин]-2'-ил)амино)бензолсульфонамид
3		4-((3'-оксо-2',3'-дигидро-1'H-спиро[циклогексан-1,4'-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,2,4]триазин]-7'-ил)амино)бензолсульфонамид
4		4-((1'H-спиро[циклогексан-1,4'-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,2,4]триазин]-7'-ил)амино)бензолсульфонамид
5		4-((1'-метил-1'H-спиро[циклогексан-1,4'-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,2,4]триазин]-7'-ил)амино)бензолсульфонамид
6		4-((9'-оксо-8',9'-дигидроспиро[циклогексан-1,10'-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-д][1,2,5]триазепин]-2'-ил)амино)бензолсульфонамид

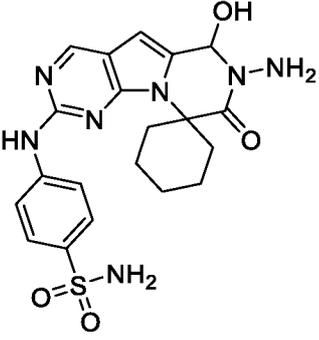
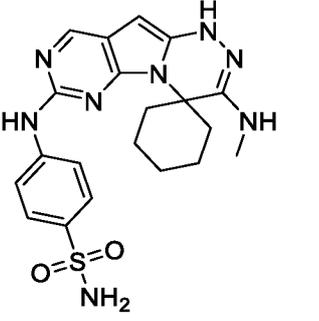
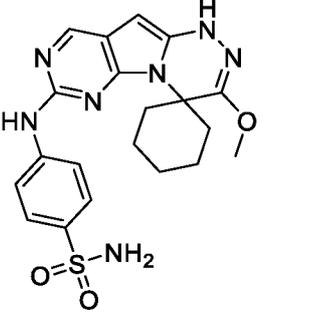
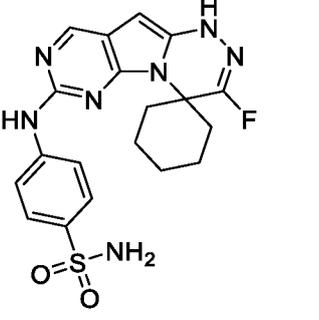
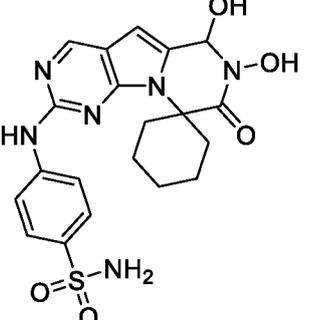
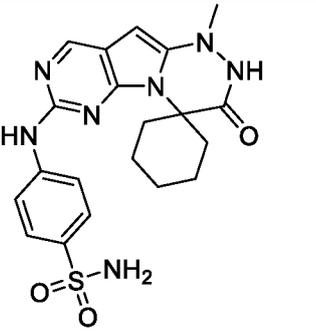
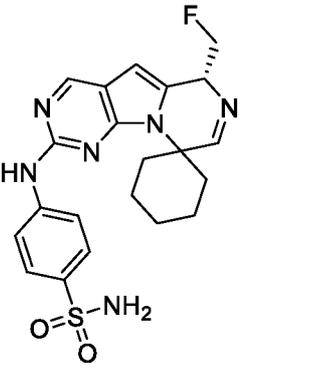
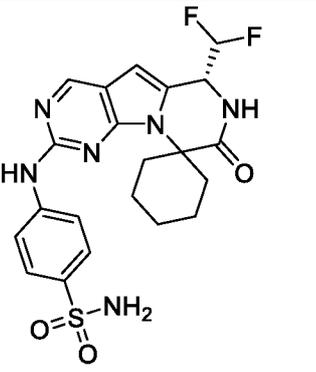
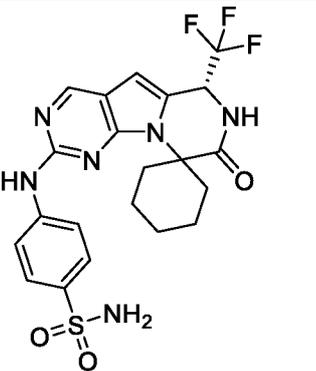
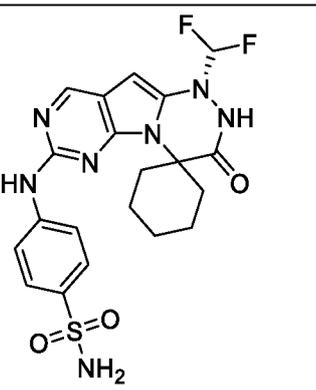
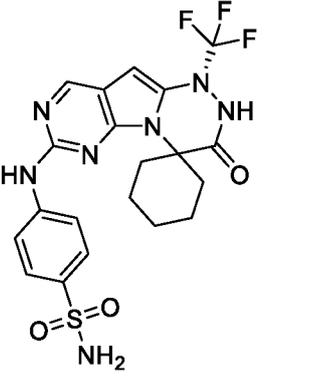
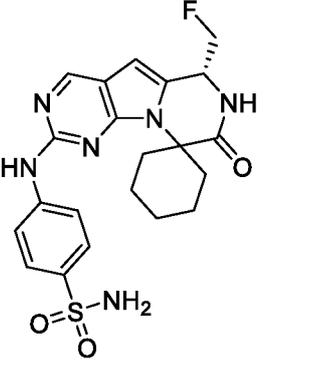
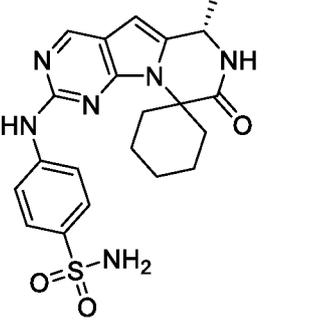
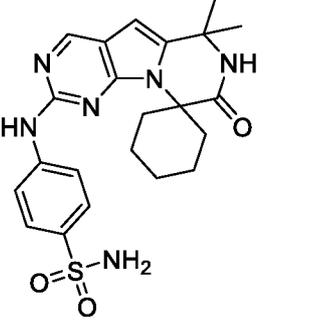
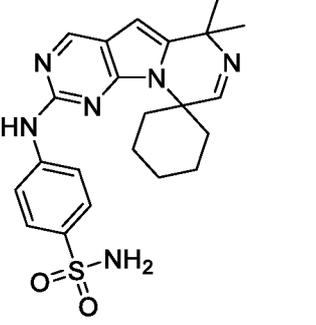
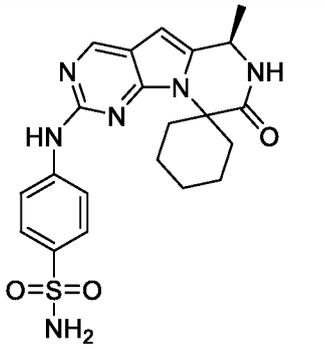
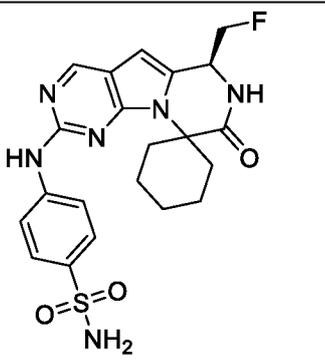
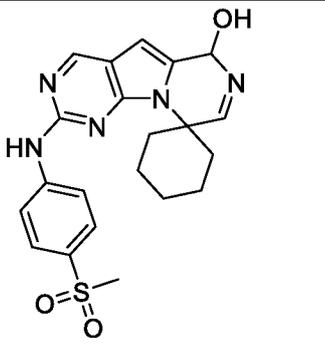
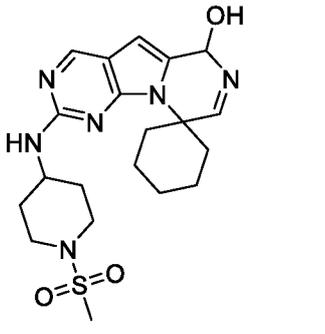
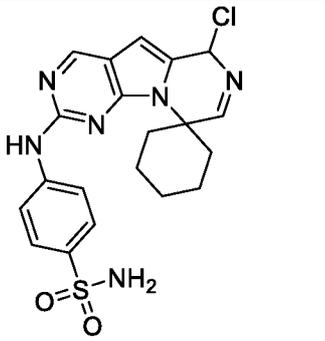
7		4-((7'-амино-6'-гидрокси-8'-оксо-7',8'-дигидро-6'H-спиро[циклогексан-1,9'-пиразино[1',2':1,5]пирроло[2,3-d]пиримидин]-2'-ил)амино)бензолсульфонамид
8		4-((3'-(метиламино)-1'H-спиро[циклогексан-1,4'-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,2,4]триазин]-7'-ил)амино)бензолсульфонамид
9		4-((3'-метокси-1'H-спиро[циклогексан-1,4'-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,2,4]триазин]-7'-ил)амино)бензолсульфонамид
10		4-((3'-фтор-1'H-спиро[циклогексан-1,4'-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,2,4]триазин]-7'-ил)амино)бензолсульфонамид
11		4-((6',7'-дигидрокси-8'-оксо-7',8'-дигидро-6'H-спиро[циклогексан-1,9'-пиразино[1',2':1,5]пирроло[2,3-d]пиримидин]-2'-ил)амино)бензолсульфонамид

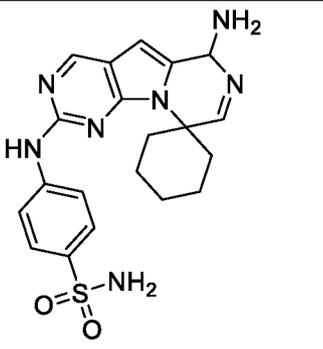
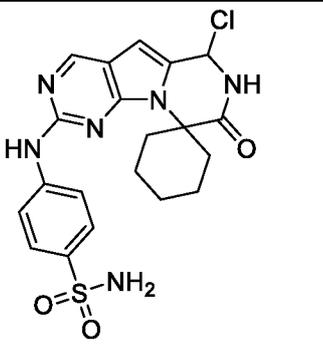
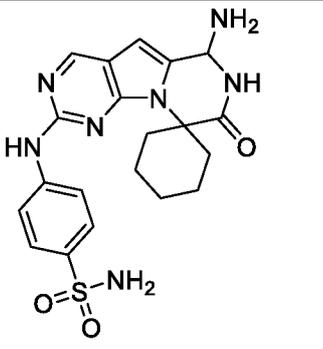
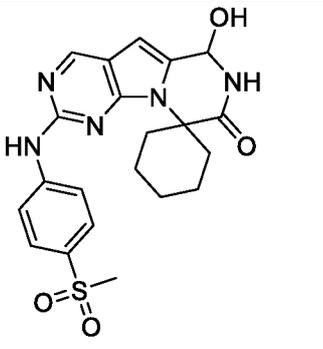
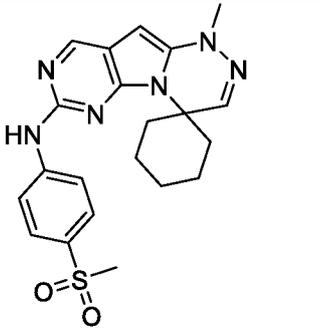
Таблица 1В

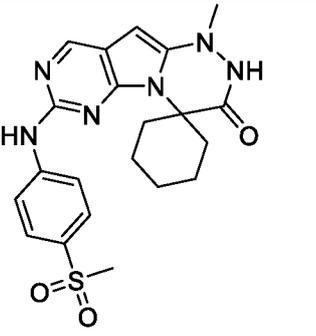
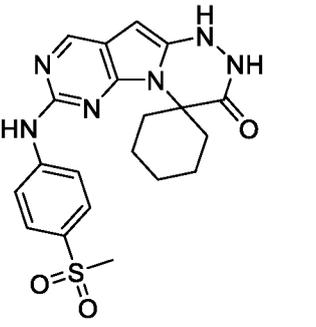
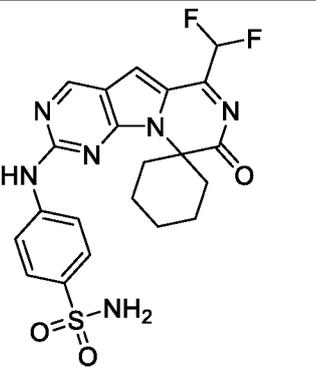
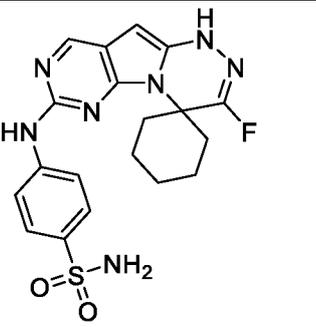
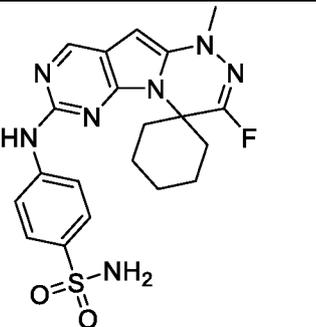
Номер	Структура соединения	Наименование
-------	----------------------	--------------

12		4-((1'-метил-3'-оксо-2',3'-дигидро-1'Н-спиро[циклогексан-1,4'-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,2,4]триазин]-7'-ил)амино)бензолсульфонамид
13		(R)-4-((6'-(фторметил)-6'Н-спиро[циклогексан-1,9'-пиразино[1',2':1,5]пирроло[2,3-d]пиримидин]-2'-ил)амино)бензолсульфонамид
14		(R)-4-((6'-(дифторметил)-8'-оксо-7',8'-дигидро-6'Н-спиро[циклогексан-1,9'-пиразино[1',2':1,5]пирроло[2,3-d]пиримидин]-2'-ил)амино)бензолсульфонамид
15		(R)-4-((8'-оксо-6'-(трифторметил)-7',8'-дигидро-6'Н-спиро[циклогексан-1,9'-пиразино[1',2':1,5]пирроло[2,3-d]пиримидин]-2'-ил)амино)бензолсульфонамид
16		4-((1'-(дифторметил)-3'-оксо-2',3'-дигидро-1'Н-спиро[циклогексан-1,4'-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,2,4]триазин]-7'-ил)амино)бензолсульфонамид

17		4-((3'-оксо-1'-(трифторметил)-2',3'-дигидро-1'H-спиро[циклогексан-1,4'-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,2,4]триазин]-7'-ил)амино)бензолсульфонамид
18		(R)-4-((6'-(фторметил)-8'-оксо-7',8'-дигидро-6'H-спиро[циклогексан-1,9'-пиразино[1',2':1,5]пирроло[2,3-d]пиримидин]-2'-ил)амино)бензолсульфонамид
19		(S)-4-((6'-метил-8'-оксо-7',8'-дигидро-6'H-спиро[циклогексан-1,9'-пиразино[1',2':1,5]пирроло[2,3-d]пиримидин]-2'-ил)амино)бензолсульфонамид
20		4-((6',6'-диметил-8'-оксо-7',8'-дигидро-6'H-спиро[циклогексан-1,9'-пиразино[1',2':1,5]пирроло[2,3-d]пиримидин]-2'-ил)амино)бензолсульфонамид
21		4-((6',6'-диметил-6'H-спиро[циклогексан-1,9'-пиразино[1',2':1,5]пирроло[2,3-d]пиримидин]-2'-ил)амино)бензолсульфонамид

22		(R)-4-((6'-метил-8'-оксо-7',8'-дигидро-6'H-спиро[циклогексан-1,9'-пиразино[1',2':1,5]пирроло[2,3-d]пиримидин]-2'-ил)амино)бензолсульфонамид
23		(S)-4-((6'-(фторметил)-8'-оксо-7',8'-дигидро-6'H-спиро[циклогексан-1,9'-пиразино[1',2':1,5]пирроло[2,3-d]пиримидин]-2'-ил)амино)бензолсульфонамид
24		2'-((4-(метилсульфонил)фенил)амино)-6'H-спиро[циклогексан-1,9'-пиразино[1',2':1,5]пирроло[2,3-d]пиримидин]-6'-ол
25		2'-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-6'H-спиро[циклогексан-1,9'-пиразино[1',2':1,5]пирроло[2,3-d]пиримидин]-6'-ол
26		4-((6'-хлор-6'H-спиро[циклогексан-1,9'-пиразино[1',2':1,5]пирроло[2,3-d]пиримидин]-2'-ил)амино)бензолсульфонамид

27		4-((6'-амино-6'Н-спиро[циклогексан-1,9'-пиразино[1',2':1,5]пирроло[2,3-d]пиримидин]-2'-ил)амино)бензолсульфонамид
28		4-((6'-хлор-8'-оксо-7',8'-дигидро-6'Н-спиро[циклогексан-1,9'-пиразино[1',2':1,5]пирроло[2,3-d]пиримидин]-2'-ил)амино)бензолсульфонамид
29		4-((6'-амино-8'-оксо-7',8'-дигидро-6'Н-спиро[циклогексан-1,9'-пиразино[1',2':1,5]пирроло[2,3-d]пиримидин]-2'-ил)амино)бензолсульфонамид
30		6'-гидрокси-2'-((4-(метилсульфонил)фенил)амино)-6',7'-дигидро-8'Н-спиро[циклогексан-1,9'-пиразино[1',2':1,5]пирроло[2,3-d]пиримидин]-8'-он
31		1'-метил-N-(4-(метилсульфонил)фенил)-1'Н-спиро[циклогексан-1,4'-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-c][1,2,4]триазин]-7'-амин

32		1'-метил-7'-((4-(метилсульфонил)фенил)амино)-1',2'-дигидро-3'H-спиро[циклогексан-1,4'-пириמידо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,2,4]триазин]-3'-он
33		7'-((4-(метилсульфонил)фенил)амино)-1',2'-дигидро-3'H-спиро[циклогексан-1,4'-пириמידо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,2,4]триазин]-3'-он
34		4-((6'-(дифторметил)-8'-оксо-8'H-спиро[циклогексан-1,9'-пиразино[1',2':1,5]пирроло[2,3-d]пириимидин]-2'-ил)амино)бензолсульфонамид
35		4-((3'-фтор-1'H-спиро[циклогексан-1,4'-пириמידо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,2,4]триазин]-7'-ил)амино)бензолсульфонамид
36		4-((3'-фтор-1'-метил-1'H-спиро[циклогексан-1,4'-пириמידо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,2,4]триазин]-7'-ил)амино)бензолсульфонамид

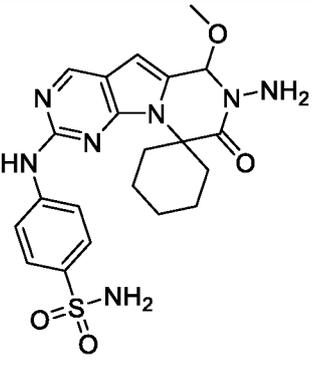
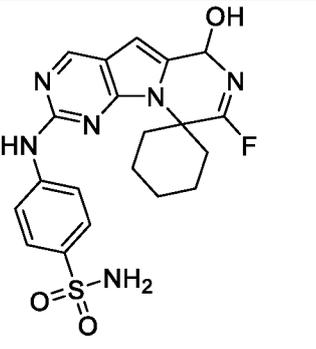
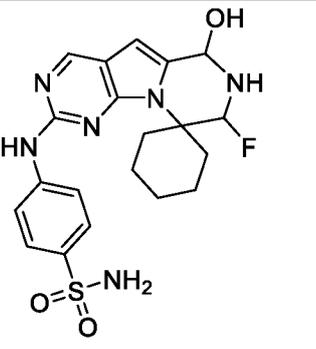
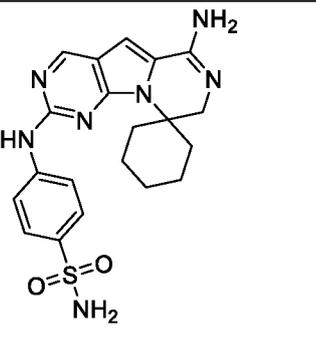
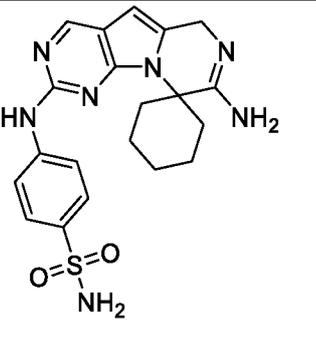
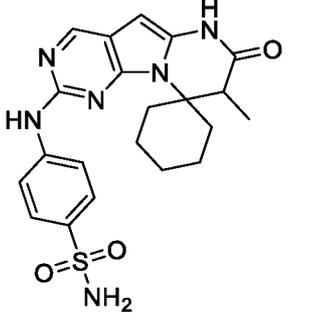
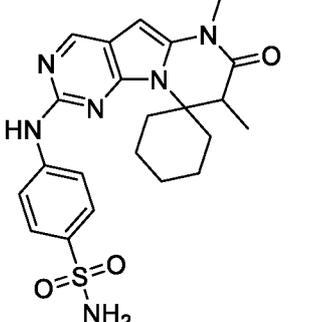
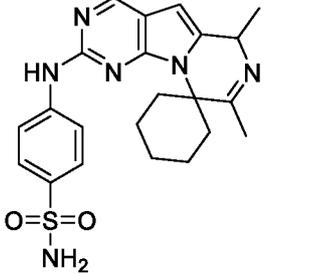
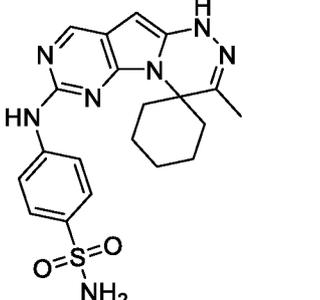
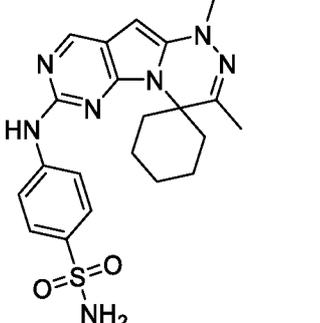
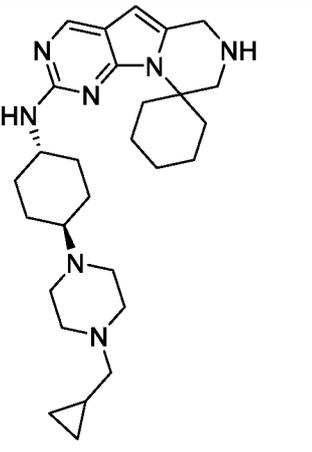
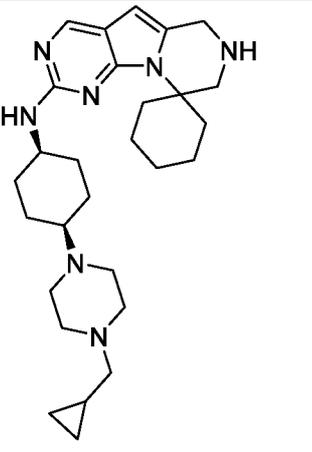
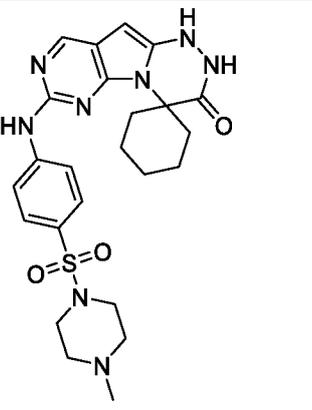
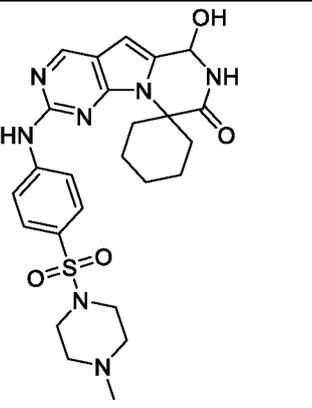
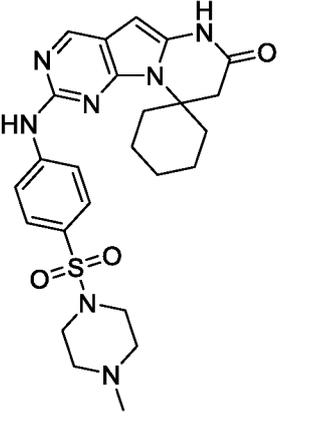
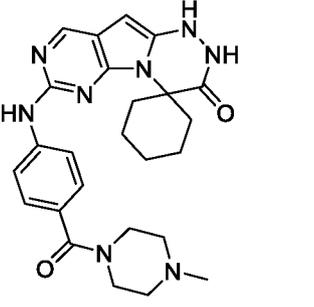
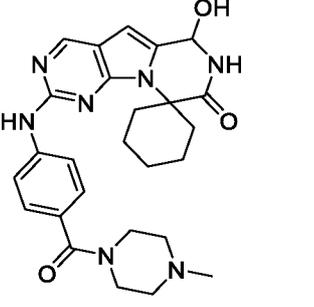
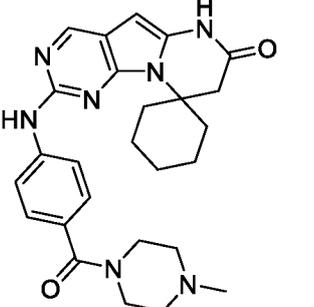
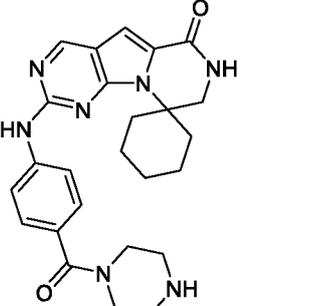
37		4-((7'-амино-6'-метокси-8'-оксо-7',8'-дигидро-6'Н-спиро[циклогексан-1,9'-пиразино[1',2':1,5]пирроло[2,3-d]пиримидин]-2'-ил)амино)бензолсульфонамид
38		4-((8'-фтор-6'-гидрокси-6'Н-спиро[циклогексан-1,9'-пиразино[1',2':1,5]пирроло[2,3-d]пиримидин]-2'-ил)амино)бензолсульфонамид
39		4-((8'-фтор-6'-гидрокси-7',8'-дигидро-6'Н-спиро[циклогексан-1,9'-пиразино[1',2':1,5]пирроло[2,3-d]пиримидин]-2'-ил)амино)бензолсульфонамид

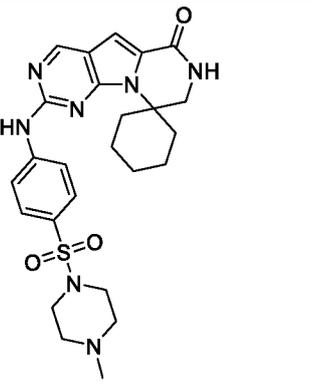
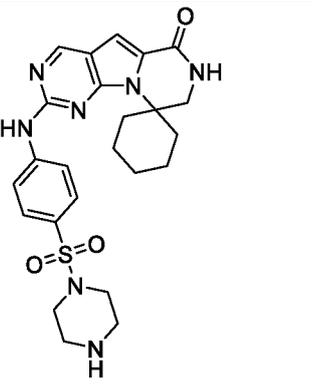
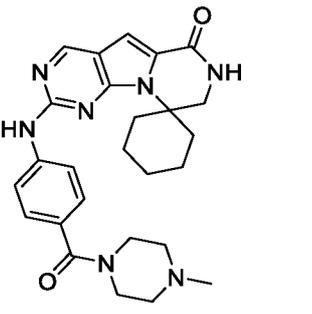
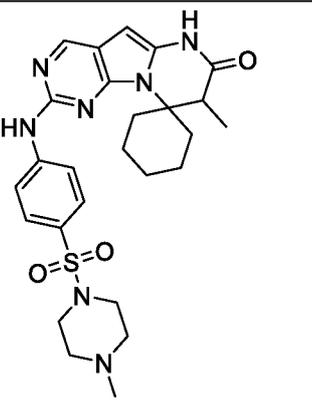
Таблица 1С

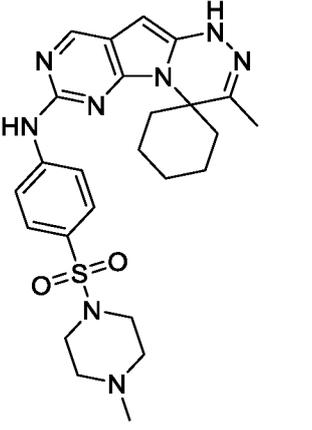
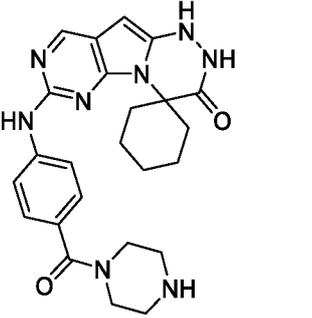
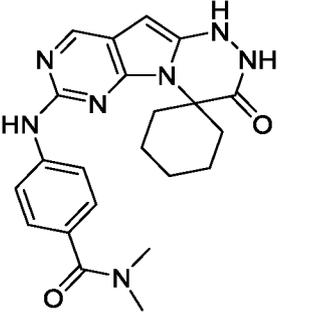
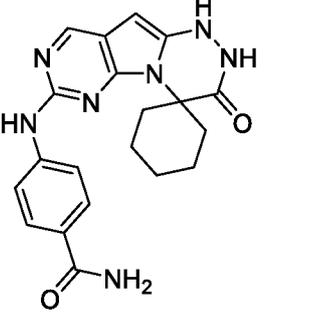
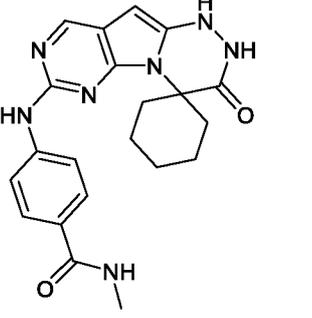
Номер	Структура соединения	Наименование
40		4-((6'-амино-8'Н-спиро[циклогексан-1,9'-пиразино[1',2':1,5]пирроло[2,3-d]пиримидин]-2'-ил)амино)бензолсульфонамид
41		4-((8'-амино-6'Н-спиро[циклогексан-1,9'-пиразино[1',2':1,5]пирроло[2,3-d]пиримидин]-2'-ил)амино)бензолсульфонамид

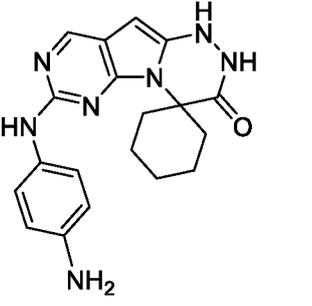
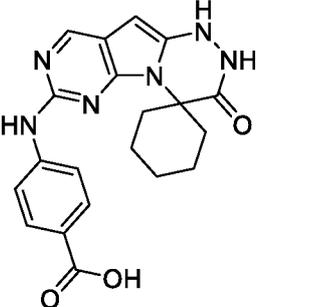
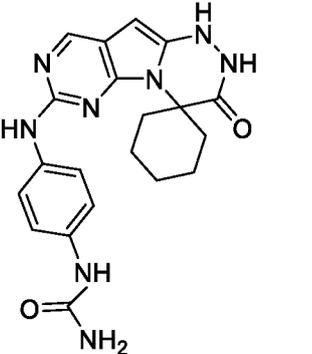
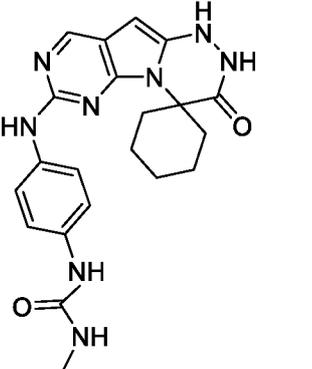
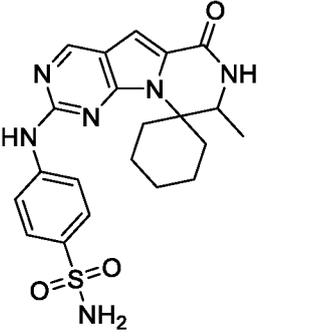
42		4-((8'-метил-7'-оксо-7',8'-дигидро-6'H-спиро[циклогексан-1,9'-пирроло[1,5-а:2,3-д']дипиримидин]-2'-ил)амино)бензолсульфонамид
43		4-((6',8'-диметил-7'-оксо-7',8'-дигидро-6'H-спиро[циклогексан-1,9'-пирроло[1,5-а:2,3-д']дипиримидин]-2'-ил)амино)бензолсульфонамид
44		4-((6',8'-диметил-6'H-спиро[циклогексан-1,9'-пиразино[1',2':1,5]пирроло[2,3-д]пиримидин]-2'-ил)амино)бензолсульфонамид
45		4-((3'-метил-1'H-спиро[циклогексан-1,4'-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,2,4]триазин]-7'-ил)амино)бензолсульфонамид
46		4-((1',3'-диметил-1'H-спиро[циклогексан-1,4'-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,2,4]триазин]-7'-ил)амино)бензолсульфонамид

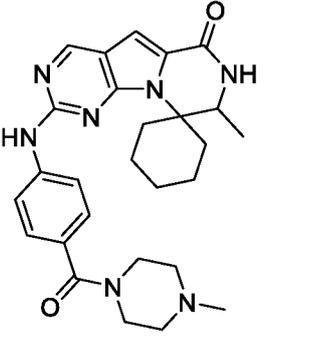
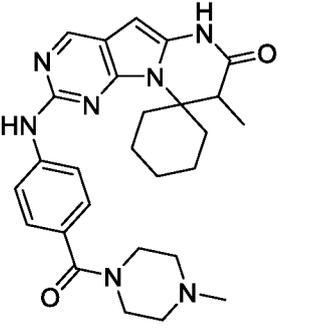
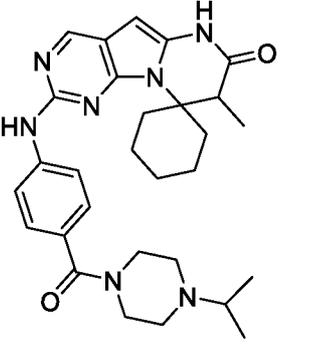
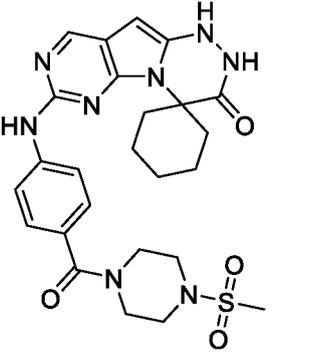
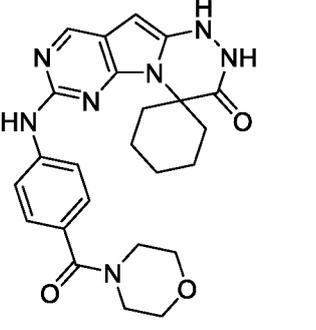
47		N-((1r,4r)-4-(4-(циклопропилметил)пиперазин-1-ил)циклогексил)-7',8'-дигидро-6'Н-спиро[циклогексан-1,9'-пиразино[1',2':1,5]пирроло[2,3-d]пиримидин]-2'-амин
48		N-((1s,4s)-4-(4-(циклопропилметил)пиперазин-1-ил)циклогексил)-7',8'-дигидро-6'Н-спиро[циклогексан-1,9'-пиразино[1',2':1,5]пирроло[2,3-d]пиримидин]-2'-амин
49		7'-((4-((4-метилпиперазин-1-ил)сульфонил)фенил)амино)-1',2'-дигидро-3'Н-спиро[циклогексан-1,4'-пириמידо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,2,4]триазин]-3'-он
50		6'-гидрокси-2'-((4-((4-метилпиперазин-1-ил)сульфонил)фенил)амино)-6',7'-дигидро-8'Н-спиро[циклогексан-1,9'-пиразино[1',2':1,5]пирроло[2,3-d]пиримидин]-8'-он

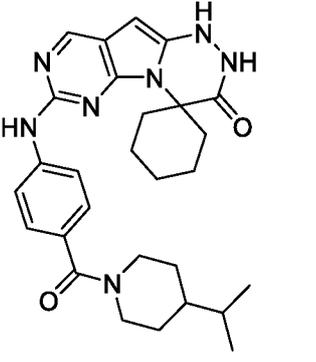
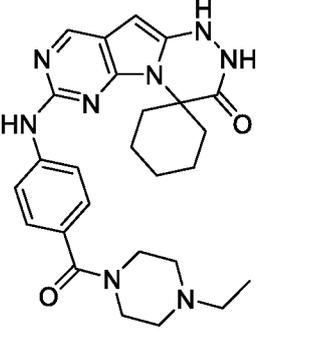
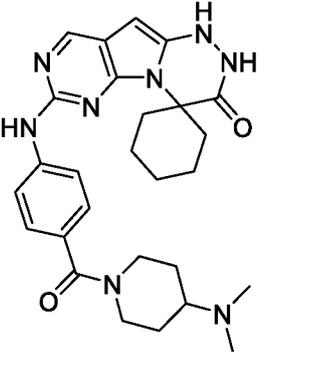
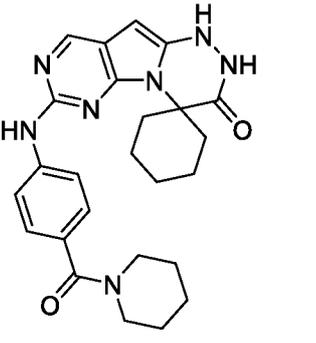
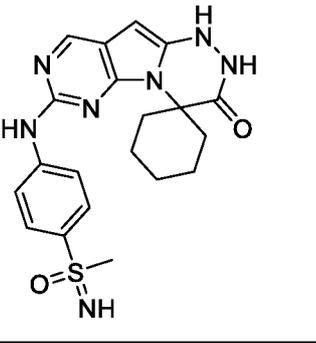
51		2'-((4-((4-метилпиперазин-1-ил)сульфонил)фенил)амино)-6'Н-спиро[циклогексан-1,9'-пирроло[1,5-а:2,3-д']дипиримидин]-7'(8'Н)-он
52		7'-((4-(4-метилпиперазин-1-карбонил)фенил)амино)-1',2'-дигидро-3'Н-спиро[циклогексан-1,4'-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,2,4]триазин]-3'-он
53		6'-гидрокси-2'-((4-(4-метилпиперазин-1-карбонил)фенил)амино)-6',7'-дигидро-8'Н-спиро[циклогексан-1,9'-пиразино[1',2':1,5]пирроло[2,3-д]пиримидин]-8'-он
54		2'-((4-(4-метилпиперазин-1-карбонил)фенил)амино)-6'Н-спиро[циклогексан-1,9'-пирроло[1,5-а:2,3-д']дипиримидин]-7'(8'Н)-он
55		2'-((4-(пиперазин-1-карбонил)фенил)амино)-7',8'-дигидро-6'Н-спиро[циклогексан-1,9'-пиразино[1',2':1,5]пирроло[2,3-д]пиримидин]-6'-он

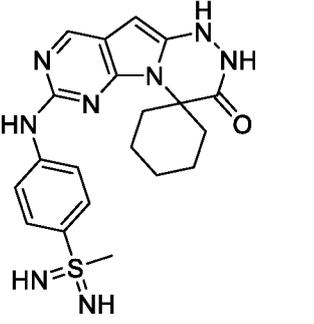
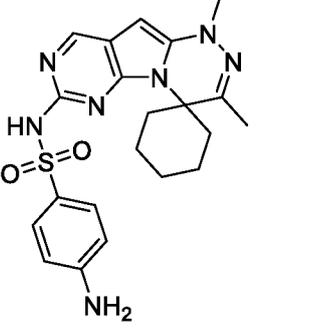
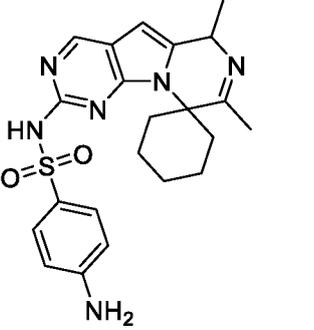
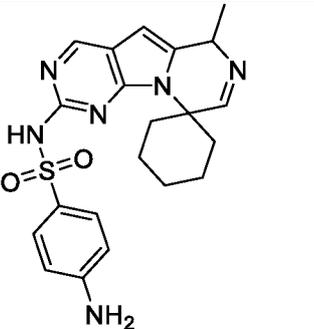
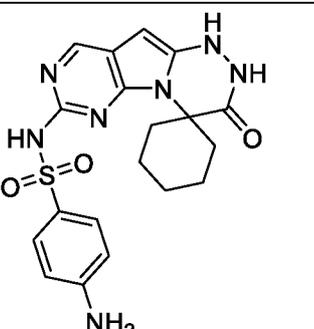
56		2'-((4-((4-метилпиперазин-1-ил)сульфонил)фенил)амино)-7',8'-дигидро-6'Н-спиро[циклогексан-1,9'-пиразино[1',2':1,5]пирроло[2,3-d]пиримидин]-6'-он
57		2'-((4-(пиперазин-1-илсульфонил)фенил)амино)-7',8'-дигидро-6'Н-спиро[циклогексан-1,9'-пиразино[1',2':1,5]пирроло[2,3-d]пиримидин]-6'-он
58		2'-((4-(4-метилпиперазин-1-карбонил)фенил)амино)-7',8'-дигидро-6'Н-спиро[циклогексан-1,9'-пиразино[1',2':1,5]пирроло[2,3-d]пиримидин]-6'-он
59		8'-метил-2'-((4-((4-метилпиперазин-1-ил)сульфонил)фенил)амино)-6'Н-спиро[циклогексан-1,9'-пирроло[1,5-а:2,3-d']дипиримидин]-7'(8'Н)-он

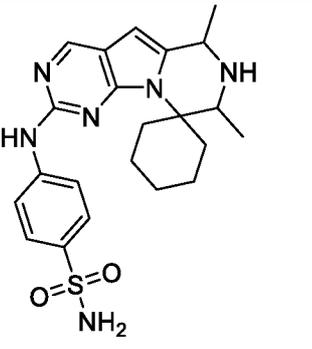
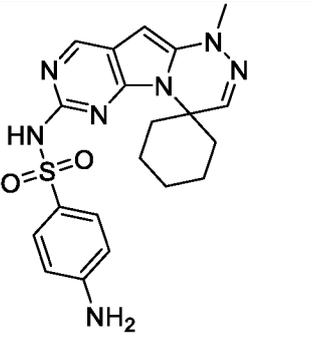
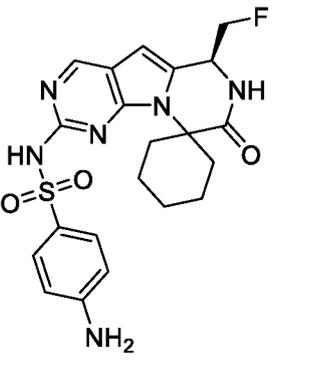
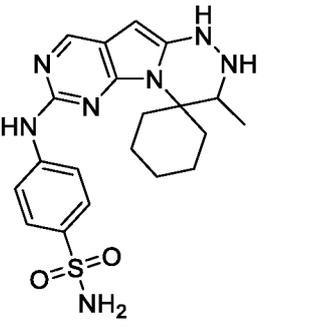
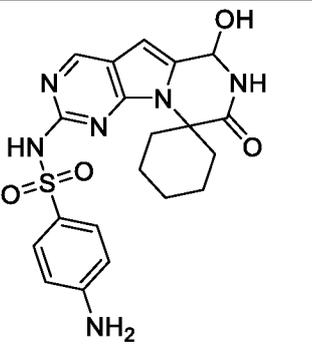
60		3'-метил-N-(4-((4-метилпиперазин-1-ил)сульфонил)фенил)-1'Н-спиро[циклогексан-1,4'-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,2,4]триазин]-7'-амин
61		7'-((4-(пиперазин-1-карбонил)фенил)амино)-1',2'-дигидро-3'Н-спиро[циклогексан-1,4'-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,2,4]триазин]-3'-он
62		N,N-диметил-4-((3'-оксо-2',3'-дигидро-1'Н-спиро[циклогексан-1,4'-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,2,4]триазин]-7'-ил)амино)бензамид
63		4-((3'-оксо-2',3'-дигидро-1'Н-спиро[циклогексан-1,4'-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,2,4]триазин]-7'-ил)амино)бензамид
64		N-метил-4-((3'-оксо-2',3'-дигидро-1'Н-спиро[циклогексан-1,4'-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,2,4]триазин]-7'-ил)амино)бензамид

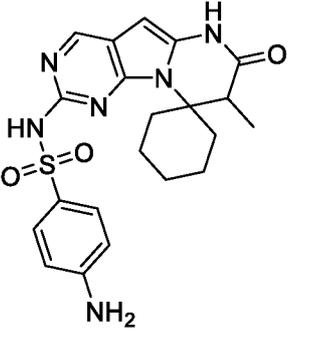
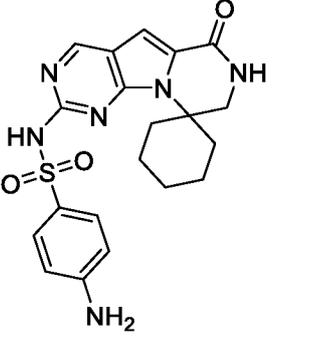
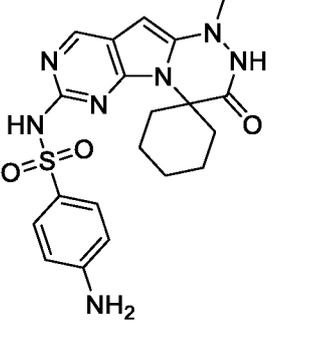
65		7'-((4-аминофенил)амино)-1',2'-дигидро-3'H-спиро[циклогексан-1,4'-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,2,4]триазин]-3'-он
66		4-((3'-оксо-2',3'-дигидро-1'H-спиро[циклогексан-1,4'-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,2,4]триазин]-7'-ил)амино)бензойная кислота
67		1-(4-((3'-оксо-2',3'-дигидро-1'H-спиро[циклогексан-1,4'-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,2,4]триазин]-7'-ил)амино)фенил)карбамид
68		1-метил-3-(4-((3'-оксо-2',3'-дигидро-1'H-спиро[циклогексан-1,4'-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,2,4]триазин]-7'-ил)амино)фенил)карбамид
69		4-((8'-метил-6'-оксо-7',8'-дигидро-6'H-спиро[циклогексан-1,9'-пиразино[1',2':1,5]пирроло[2,3-d]пиримидин]-2'-ил)амино)бензолсульфонамид

70		8'-метил-2'-((4-(4-метилпиперазин-1-карбонил)фенил)амино)-7',8'-дигидро-6'Н-спиро[циклогексан-1,9'-пиразино[1',2':1,5]пирроло[2,3-d]пиримидин]-6'-он
71		8'-метил-2'-((4-(4-метилпиперазин-1-карбонил)фенил)амино)-6'Н-спиро[циклогексан-1,9'-пирроло[1,5-а:2,3-d']дипиримидин]-7'(8'Н)-он
72		2'-((4-(4-изопропилпиперазин-1-карбонил)фенил)амино)-8'-метил-6'Н-спиро[циклогексан-1,9'-пирроло[1,5-а:2,3-d']дипиримидин]-7'(8'Н)-он
73		7'-((4-(4-(метилсульфонил)пиперазин-1-карбонил)фенил)амино)-1',2'-дигидро-3'Н-спиро[циклогексан-1,4'-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,2,4]триазин]-3'-он
74		7'-((4-(морфолин-4-карбонил)фенил)амино)-1',2'-дигидро-3'Н-спиро[циклогексан-1,4'-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,2,4]триазин]-3'-он

75		7'-((4-(4-изопропилпиперидин-1-карбонил)фенил)амино)-1',2'-дигидро-3'Н-спиро[циклогексан-1,4'-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,2,4]триазин]-3'-он
76		7'-((4-(4-этилпиперазин-1-карбонил)фенил)амино)-1',2'-дигидро-3'Н-спиро[циклогексан-1,4'-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,2,4]триазин]-3'-он
77		7'-((4-(4-(диметиламино)пиперидин-1-карбонил)фенил)амино)-1',2'-дигидро-3'Н-спиро[циклогексан-1,4'-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,2,4]триазин]-3'-он
78		7'-((4-(пиперидин-1-карбонил)фенил)амино)-1',2'-дигидро-3'Н-спиро[циклогексан-1,4'-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,2,4]триазин]-3'-он
79		7'-((4-(S-метилсульфонимидоил)фенил)амино)-1',2'-дигидро-3'Н-спиро[циклогексан-1,4'-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,2,4]триазин]-3'-он

80		
81		4-амино-N-(1',3'-диметил-1'H-спиро[циклогексан-1,4'-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,2,4]триазин]-7'-ил)бензолсульфонамид
82		4-амино-N-(6',8'-диметил-6'H-спиро[циклогексан-1,9'-пиразино[1',2':1,5]пирроло[2,3-d]пиримидин]-2'-ил)бензолсульфонамид
83		4-амино-N-(6'-метил-6'H-спиро[циклогексан-1,9'-пиразино[1',2':1,5]пирроло[2,3-d]пиримидин]-2'-ил)бензолсульфонамид
84		4-амино-N-(3'-оксо-2',3'-дигидро-1'H-спиро[циклогексан-1,4'-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,2,4]триазин]-7'-ил)бензолсульфонамид

85		4-((6',8'-диметил-7',8'-дигидро-6'H-спиро[циклогексан-1,9'-пиразино[1',2':1,5]пирроло[2,3-d]пиримидин]-2'-ил)амино)бензолсульфонамид
86		4-амино-N-(1'-метил-1'H-спиро[циклогексан-1,4'-пиридино[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,2,4]триазин]-7'-ил)бензолсульфонамид
87		(S)-4-амино-N-(6'-(фторметил)-8'-оксо-7',8'-дигидро-6'H-спиро[циклогексан-1,9'-пиразино[1',2':1,5]пирроло[2,3-d]пиримидин]-2'-ил)бензолсульфонамид
88		4-((3'-метил-2',3'-дигидро-1'H-спиро[циклогексан-1,4'-пиридино[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,2,4]триазин]-7'-ил)амино)бензолсульфонамид
89		4-амино-N-(6'-гидрокси-8'-оксо-7',8'-дигидро-6'H-спиро[циклогексан-1,9'-пиразино[1',2':1,5]пирроло[2,3-d]пиримидин]-2'-ил)бензолсульфонамид

90		4-амино-N-(8'-метил-7'-оксо-7',8'-дигидро-6'H-спиро[циклогексан-1,9'-пирроло[1,5-а:2,3-d']дипириимидин]-2'-ил)бензолсульфонамид
91		4-амино-N-(6'-оксо-7',8'-дигидро-6'H-спиро[циклогексан-1,9'-пиразино[1',2':1,5]пирроло[2,3-d]пиримидин]-2'-ил)бензолсульфонамид
92		4-амино-N-(1'-метил-3'-оксо-2',3'-дигидро-1'H-спиро[циклогексан-1,4'-пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-с][1,2,4]триазин]-7'-ил)бензолсульфонамид

Пример 3. Исследования ингибирования CDK в лабораторных условиях

Выбранные соединения, которые описаны в настоящем документе, были исследованы посредством анализа с киназами компании Nanosyn (Санта-Клара, штат Калифорния, США) в целях определения их ингибирующего воздействия на указанные CDK. Эти исследования были осуществлены с применением микрофлюидной технологии обнаружения киназ (аналитическая платформа Caliper). Соединения были исследованы в 12-точечном формате зависимости отклика от дозы в одной повторности при K_m (константа Михаэлиса) для азенозинтрифосфата (АТФ). Конкретные условия каждого исследования являются такими, как описано ниже:

CDK1/циклин В1: концентрация фермента: 0,08 нМ; концентрация АТФ: 40 мкМ; продолжительность инкубации: 3 часа

CDK2/циклин А: концентрация фермента: 0,1 нМ; концентрация АТФ: 50 мкМ; продолжительность инкубации: 3 часа

CDK2/циклин Е: концентрация фермента: 0,15 нМ; концентрация АТФ: 100 мкМ; продолжительность инкубации: 3 часа

CDK4/циклин D1: концентрация фермента: 1 нМ; концентрация АТФ: 200 мкМ;
продолжительность инкубации: 3 часа

CDK6/циклин D3: концентрация фермента: 2 нМ; концентрация АТФ: 300 мкМ;
продолжительность инкубации: 3 часа

CDK9/циклин T1: концентрация фермента: 5 нМ; концентрация АТФ: 10 мкМ;
продолжительность инкубации: 17 часов

Таблица 2А. Биологические данные

Соединение	CDK2- циклин-А IC ₅₀ (мкМ)	CDK2- циклин-Е IC ₅₀ (мкМ)	CDK4- циклин-D1 IC ₅₀ (мкМ)	CDK6- циклин-D3 IC ₅₀ (мкМ)	CDK9- циклин-T1 IC ₅₀ (мкМ)
1	0,00016	0,00034	0,0031	0,0075	0,0014
2	0,0004	0,0005	0,041	0,098	0,0045
3	0,0025	0,00056	0,130	0,35	0,062
4	0,001	0,001	0,053	0,17	0,011
12	0,0092	0,013	0,028	0,16	0,18
18	0,0017	0,0027	0,033	0,15	0,010
19	0,0043	0,0048	0,040	0,21	0,022

Таблица 2В. Биологические данные

Соединение	CDK2- циклин-А IC ₅₀ (нМ)	CDK2- циклин-Е IC ₅₀ (нМ)	CDK4- циклин-D1 IC ₅₀ (нМ)	CDK6- циклин-D3 IC ₅₀ (нМ)	CDK9- циклин-T1 IC ₅₀ (нМ)
5	2	3	41	231	26
23	1	1	19	45	11
42	1	1	57	147	6
43	4	4	69	186	21
45	16	19	436	>1000	240
46	2	2	22	83	9
49	45	10	253	480	199
50	2	4	113	51	2
51	4	5	41	63	5
52	18	4,5	27	75	318
53	2	4	2	5	10
54	2	1	3	7	7
55	0,6	1	0,3	0,4	1

59	5	3	137	123	5
61	17	4	17	40	190
62	61	14	82	216	398
63	81	33	253	578	118
64	85	23	132	417	85
68	841	349	595	>1000	284
71	4	3	9	15	9
74	29	8	60	137	653
79	16	5	172	291	89
84	571	207	>1000	>1000	>1000
91	322	287	361	920	183

Таблица 3А. Биологические данные

Соединение	CDK1 IC ₅₀ (мкМ)	CDK3- циклин-Е IC ₅₀ (мкМ)	CDK5 IC ₅₀ (мкМ)	CDK5-p25 IC ₅₀ (мкМ)	CDK7 IC ₅₀ (мкМ)
1	0,0022	0,00094	0,00068	0,00080	0,56
2	0,0037	0,0028	0,0014	0,0013	0,20
3	0,033	0,0099	0,017	0,014	>1
4	0,089	0,005	0,006		0,23
12	0,088	0,059	0,12	0,14	>1
18	0,02	0,018	0,016	0,017	0,84
19	0,04	0,034	0,05	0,062	0,80

Таблица 3В. Биологические данные

Соединение	CDK1 IC ₅₀ (нМ)	CDK3-циклин-Е IC ₅₀ (нМ)	CDK5 IC ₅₀ (нМ)	CDK7 IC ₅₀ (нМ)
5	11	23	30	875
23	20	6	12	682
42	7	10	2	83
43	33	29	15	250
45	108	73	48	>1000
46	14	13	11	723
49	478	115	105	242
50	78	28	71	118
51	31	23	7	66

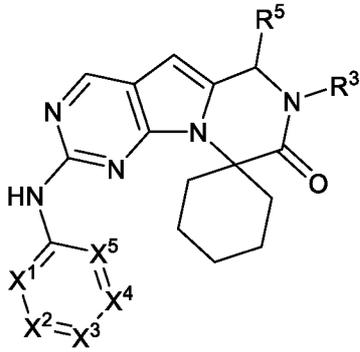
52	242	75	84	>1000
53	27	10	4	615
54	12	8	3	144
55	5	6	1	27
59	42	57	6	16
61	133	58	72	>1000
62	727	187	131	>1000
63	574	96	78	579
64	505	105	65	>1000
68	>1000			
71	15			
74	258	106	92	>1000
79	146			
84	>1000			
91	>1000			

Все публикации и патентные заявки, которые процитированы в данном описании изобретения, включены в настоящий документ посредством ссылки, как если бы каждая индивидуальная публикация или патентная заявка была конкретно и индивидуально указана в качестве включенной посредством ссылки.

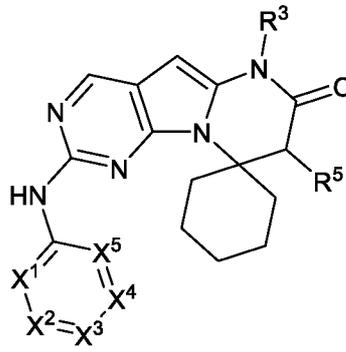
Описания в настоящем документе представлены в качестве иллюстрации и примера исключительно для целей ясности понимания вариантов осуществления. Для обычного специалиста в данной области техники в свете описания настоящего изобретения должно быть вполне очевидным, что в него могут быть внесены определенные изменения и модификации без отклонения от идеи или выхода за пределы объема настоящего изобретения, определенного в прилагаемой формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

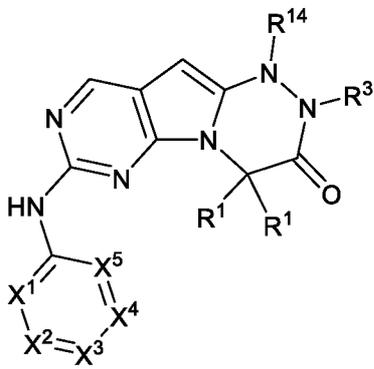
1. Соединение формулы:



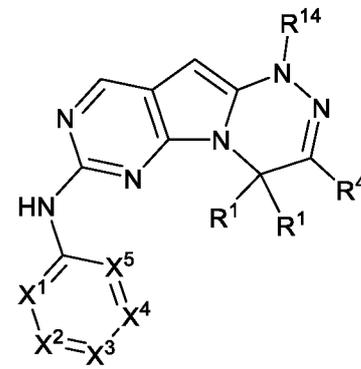
(I),



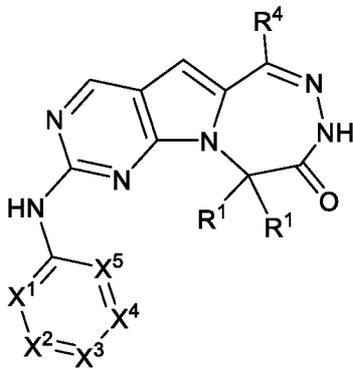
(II),



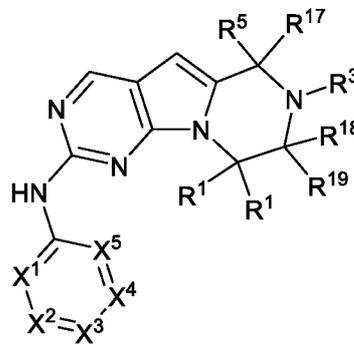
(III),



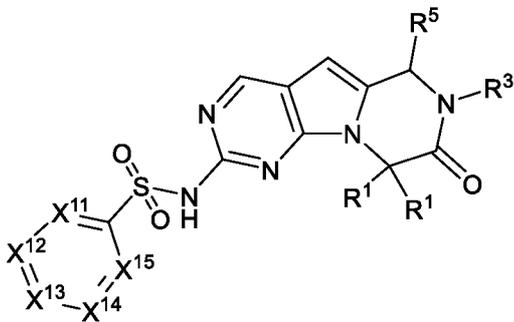
(IV),



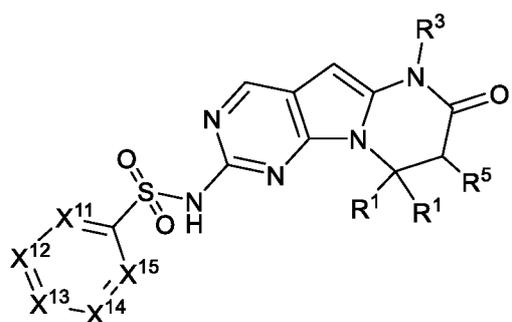
(V)



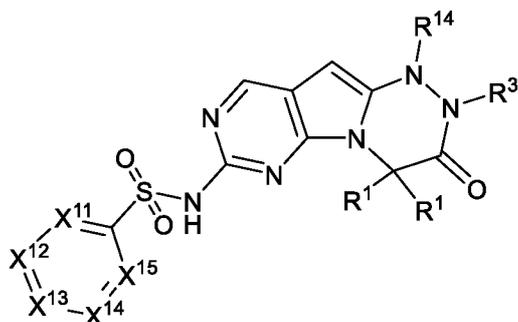
(VI)



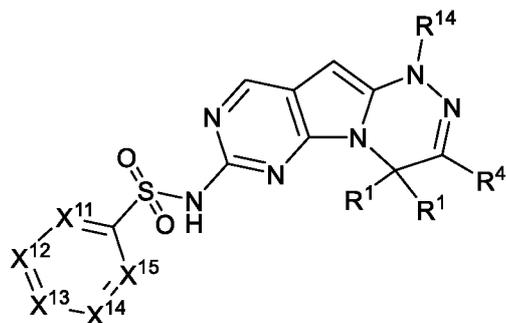
(VII)



(VIII)



(IX) или



(X);

или его фармацевтически приемлемая соль, N-оксид, изотопный аналог и/или фармацевтически приемлемая композиция;

причем:

X^1 , X^2 , X^3 , X^4 и X^5 независимо выбраны из N, CH, CR^2 и CR^4 ; причем по меньшей мере один из X^1 , X^2 , X^3 , X^4 и X^5 представляет собой CR^2 ; и при этом не более чем два из X^1 , X^2 , X^3 , X^4 и X^5 выбраны так, что они представляют собой N;

X^{11} , X^{12} , X^{13} , X^{14} и X^{15} независимо выбраны из N, CH, CR^2 и CR^4 ; причем не более чем два из X^{11} , X^{12} , X^{13} , X^{14} и X^{15} выбраны так, что они представляют собой N;

каждый R^1 независимо выбран из группы, которую составляют водород, галоген, -OR¹⁴, NR¹⁴R¹⁵, алкил, арил, циклоалкил, галогеналкил, гетероарил, алкил-гидроксил и гетероцикл, причем два R^1 могут вместе с кольцевым атомом, к которому они присоединены, необязательно составлять 3, 4, 5, 6, 7 или 8-членный циклоалкил или 4, 5, 6, 7 или 8-членный гетероцикл, который содержит 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S; причем циклоалкил или гетероцикл, образованный в результате объединения двух R^1 с атомом, к которому они присоединены, могут быть необязательно замещенными с 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R⁵⁰;

каждый R^2 независимо выбран из группы, которую составляют -NR¹⁴C(O)R⁶, -NR¹⁴S(O)R⁶, -NR¹⁴S(O)₂R⁶, -NR¹⁴C(S)R⁶, -OC(O)R⁶, -OS(O)R⁶, -OS(O)₂R⁶, -OC(S)R⁶, -C(O)R⁶, -C(S)R⁶, -S(O)R⁶, -S(=NR¹⁴)₂R⁶, -S(=NR¹⁴)(O)R⁶ и -S(O)₂R⁶;

R^3 выбран из группы, которую составляют водород, -OR¹⁴, -NR¹⁴R¹⁵, алкил, алкенил, алкинил, -C(O)R⁶, -C(O)алкил, -C(S)алкил, арил, -SO₂алкил, гетероарил, гетероцикл, -алкил-арил и -алкил-гетероарил;

каждый R^4 независимо выбран из группы, которую составляют водород, алкил, арил, циклоалкил, галогеналкил, гетероарил, гетероцикл, галоген, циано, $-OR^{14}$, $-NR^{14}R^{15}$, $-NR^{14}C(O)R^6$, $-NR^{14}S(O)R^6$, $-NR^{14}S(O)_2R^6$, $-NR^{14}C(S)R^6$, $-OC(O)R^6$, $-OS(O)R^6$, $-OS(O)_2R^6$, $-OC(S)R^6$, $-C(O)R^6$; $-C(S)R^6$, $-S(O)R^6$ и $-S(O)_2R^6$;

R^5 представляет собой водород, алкил, галогеналкил, галоген, циано, $-OR^{14}$ или $-NR^{14}R^{15}$;

каждый R^6 независимо выбран из группы, которую составляют водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, NR^7R^7 и OR^7 , причем каждый из R^6 , за исключением водорода, NR^7R^7 и OR^7 , необязательно является замещенным с 1, 2, 3 или 4 группами R^8 ;

каждый R^7 независимо выбран из группы, которую составляют водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероцикл, арил, алкил-арил, алкил-гетероарил и гетероарил, причем каждый из R^7 , за исключением водорода, необязательно является замещенным с 1, 2, 3 или 4 группами R^8 ;

каждый R^8 независимо выбран из группы, которую составляют водород, галоген, галогеналкил, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, $-S(O)_2$ алкил, $NR^{12}R^{13}$, алкил-гетероарил, алкил-арил и OR^{12} ;

каждый R^{12} и R^{13} независимо выбраны из группы, которую составляют водород, алкил, алкенил, алкинил, $-C(O)$ алкил, $-C(S)$ алкил, арил, $-SO_2$ алкил, $-S(O)$ алкил, гетероарил, алкил-арил, циклоалкил, гетероцикл и алкил-гетероарил;

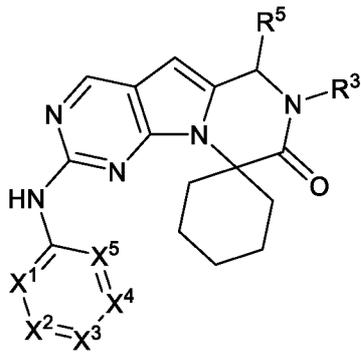
каждый R^{14} и R^{15} независимо выбраны из группы, которую составляют водород, алкил, алкенил, алкинил, $-C(O)R^6$, $-C(O)$ алкил, $-C(S)$ алкил, арил, $-SO_2$ алкил, гетероарил, гетероцикл, -алкил-арил и -алкил-гетероарил;

R^{17} и R^{18} независимо выбраны из группы, которую составляют водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероцикл, арил, алкил-арил, алкил-гетероарил и гетероарил, причем каждый из них за исключением водорода, необязательно является замещенным с 1, 2, 3 или 4 группами R^8 ; и

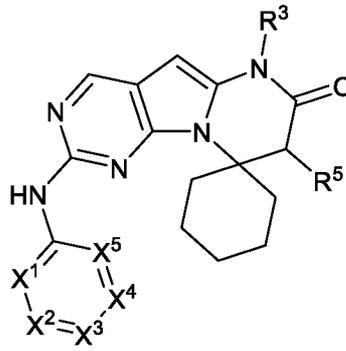
R^{19} представляет собой водород, алкил, галогеналкил, галоген, циано, $-OR^{14}$ или $-NR^{14}R^{15}$; и

каждый R^{50} независимо выбран из группы, которую составляют водород, $-NR^{14}R^{15}$, OR^{14} и R^4 .

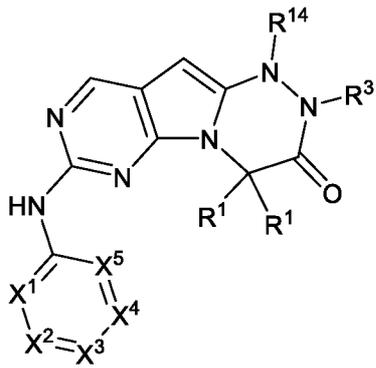
2. Соединение по п. 1 формулы:



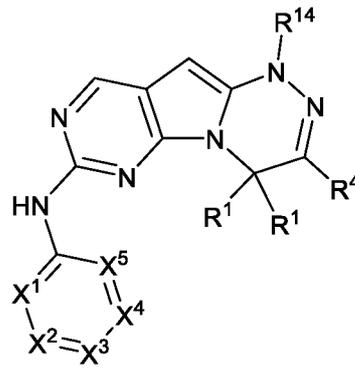
(I),



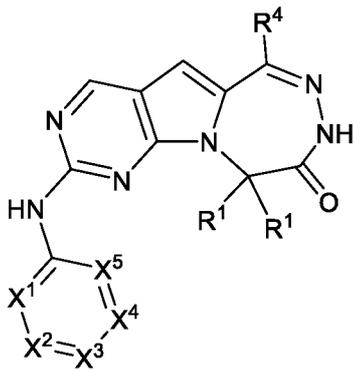
(II),



(III),



(IV) или

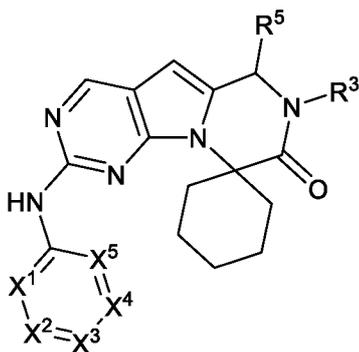


(V);

или его фармацевтически приемлемая соль, N-оксид, изотопный аналог и/или фармацевтически приемлемая композиция;

причем каждый R^2 независимо выбран из группы, которую составляют $-NR^{14}C(O)R^6$, $-NR^{14}S(O)R^6$, $-NR^{14}S(O)_2R^6$, $-NR^{14}C(S)R^6$, $-OC(O)R^6$, $-OS(O)R^6$, $-OS(O)_2R^6$, $-OC(S)R^6$, $-C(O)R^6$, $-C(S)R^6$, $-S(O)R^6$ и $-S(O)_2R^6$.

3. Соединение по п. 1 формулы:

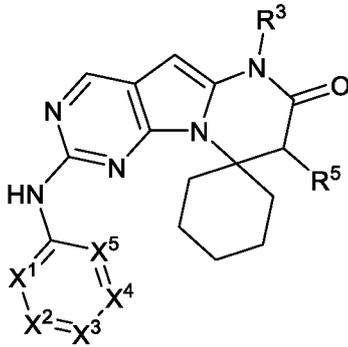


(I),

или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по п. 1, в котором R^5 представляет собой гидроксил.

5. Соединение по п. 1 формулы:



(II),

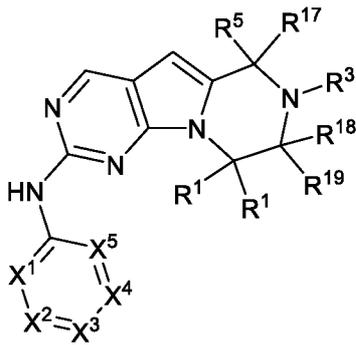
или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по п. 1, в котором один R^1 представляет собой водород.

7. Соединение по п. 1, в котором оба R^1 представляют собой водород.

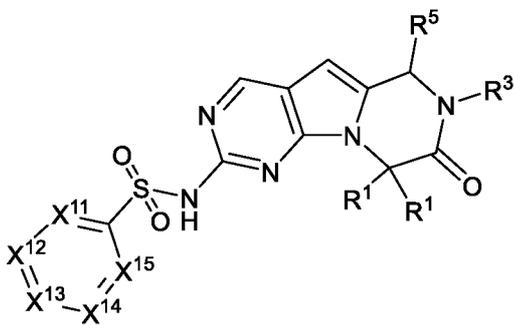
8. Соединение по п. 1, в котором ни один R^1 не является водородом.

9. Соединение по п. 1 формулы:



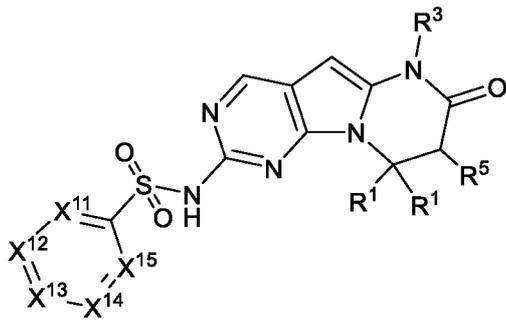
или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Соединение по п. 1 формулы:



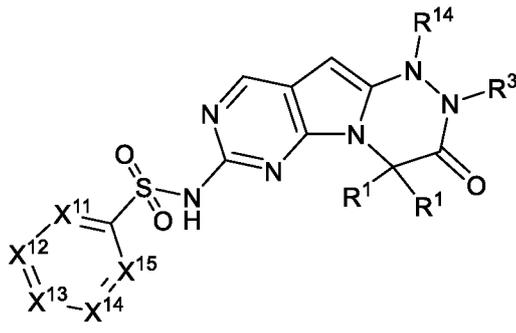
или его фармацевтически приемлемая соль.

11. Соединение по п. 1 формулы:



или его фармацевтически приемлемая соль.

12. Соединение по п. 1 формулы:



или его фармацевтически приемлемая соль.

13. Соединение по любому из пп. 10-12, в котором X^{11} представляет собой СН.

14. Соединение по любому из пп. 10-12, в котором X^{11} представляет собой N.

15. Соединение по любому из пп. 10-12, в котором X^{11} представляет собой CR^4 .

16. Соединение по любому из пп. 10-15, в котором X^{12} представляет собой СН.

17. Соединение по любому из пп. 10-15, в котором X^{12} представляет собой N.

18. Соединение по любому из пп. 10-15, в котором X^{12} представляет собой CR^4 .

19. Соединение по любому из пп. 10-18, в котором X^{13} представляет собой СН.

20. Соединение по любому из пп. 10-18, в котором X^{13} представляет собой N.

21. Соединение по любому из пп. 10-18, в котором X^{13} представляет собой CR^4 .

22. Соединение по любому из пп. 10-21, в котором X^{14} представляет собой СН.

23. Соединение по любому из пп. 10-21, в котором X^{14} представляет собой N.

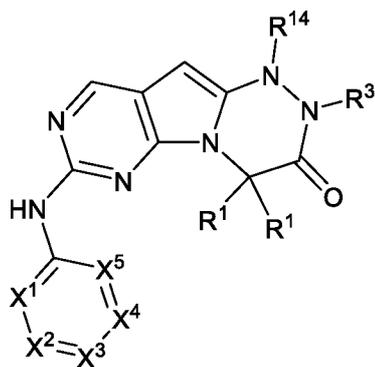
24. Соединение по любому из пп. 10-21, в котором X^{14} представляет собой CR^4 .

25. Соединение по любому из пп. 10-24, в котором X^{15} представляет собой СН.

26. Соединение по любому из пп. 10-24, в котором X^{15} представляет собой N.

27. Соединение по любому из пп. 10-24, в котором X^{15} представляет собой CR^4 .

28. Соединение по п. 1 формулы:



или его фармацевтически приемлемая соль.

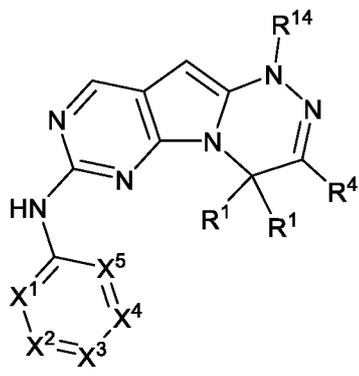
29. Соединение по любому из пп. 1-28, в котором R^3 представляет собой водород.

30. Соединение по любому из пп. 1-28, в котором R^3 представляет собой алкил.

31. Соединение по любому из пп. 1-28, в котором R^3 представляет собой $-NR^{14}R^{15}$.

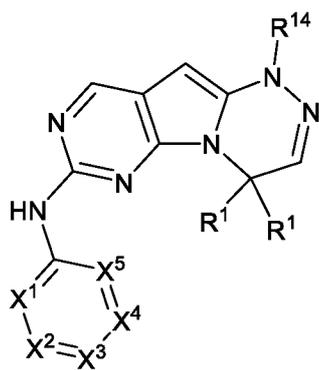
32. Соединение по любому из пп. 1-28, в котором R^3 представляет собой $-NH_2$.

33. Соединение по п. 1 формулы:



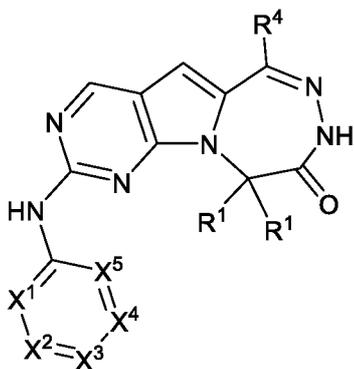
или его фармацевтически приемлемая соль.

34. Соединение по п. 1 формулы:



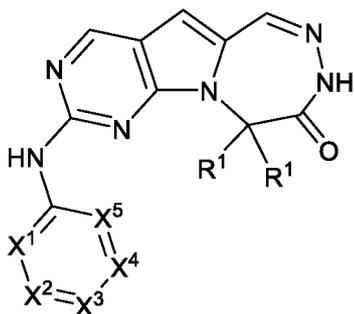
или его фармацевтически приемлемая соль.

35. Соединение по п. 1 формулы:



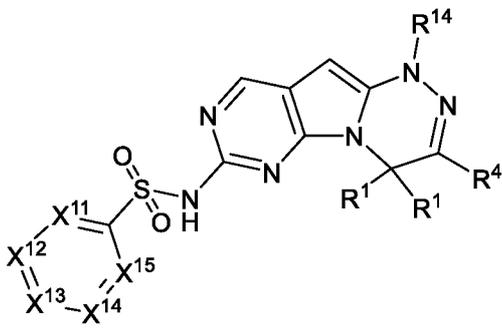
или его фармацевтически приемлемая соль.

36. Соединение по п. 1 формулы:



или его фармацевтически приемлемая соль.

37. Соединение по п. 1 формулы:



или его фармацевтически приемлемая соль.

38. Соединение по п. 1 или по любому из пп. 33-37, в котором два R^1 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-8-членный цикл.

39. Соединение по п. 1 или по любому из пп. 33-37, в котором два R^1 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 6-членный карбоцикл.

40. Соединение по п. 1 или по любому из пп. 33-37, в котором один R^1 представляет собой галоген.

41. Соединение по п. 1 или по любому из пп. 33-37, в котором один R^1 представляет собой галогеналкил.

42. Соединение по п. 1 или по любому из пп. 33-37, в котором один R^1 представляет собой гидроксил.

43. Соединение по п. 1 или по любому из пп. 33-37, в котором R^1 выбран из алкила, арила, циклоалкила и галогеналкила.

44. Соединение по любому из пп. 1-43, в котором R^2 представляет собой $-C(O)R^6$, $-C(S)R^6$, $-S(O)R^6$ или $-S(O)_2R^6$.

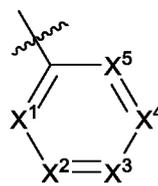
45. Соединение по любому из пп. 1-43, в котором R^2 представляет собой $-C(O)R^6$.

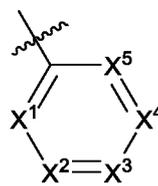
46. Соединение по любому из пп. 1-43, в котором R^2 представляет собой $-S(O)_2R^6$.

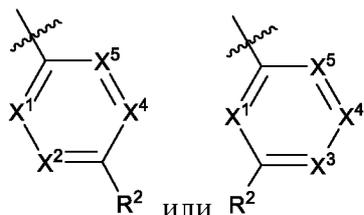
47. Соединение по любому из пп. 1-46, в котором каждый R^6 независимо выбран из водорода, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, гетероцикла, арила и гетероарила.

48. Соединение по любому из пп. 1-46, в котором каждый R^6 независимо выбран из NR^7R^7 и OR^7 .

49. Соединение по любому из пп. 1-43, в котором R^2 представляет собой $-S(O)_2NH_2$.



50. Соединение по любому из пп. 1-49, в котором  представляет собой



51. Соединение по любому из пп. 1-50, в котором X^1 представляет собой CH .

52. Соединение по любому из пп. 1-50, в котором X^1 представляет собой N .

53. Соединение по любому из пп. 1-50, в котором X^1 представляет собой CR^2 .

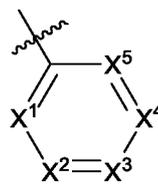
54. Соединение по любому из пп. 1-50, в котором X^1 представляет собой CR^4 .

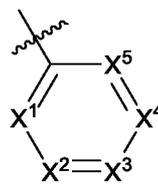
55. Соединение по любому из пп. 1-54, в котором X^2 представляет собой CH .

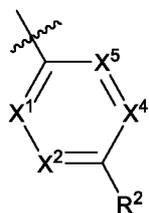
56. Соединение по любому из пп. 1-54, в котором X^2 представляет собой N .

57. Соединение по любому из пп. 1-54, в котором X^2 представляет собой CR^2 .

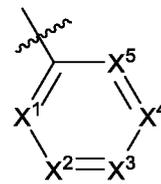
58. Соединение по любому из пп. 1-54, в котором X^2 представляет собой CR^4 .



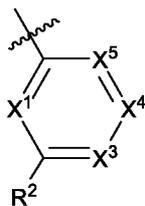
59. Соединение по любому из пп. 1-58, в котором  представляет собой



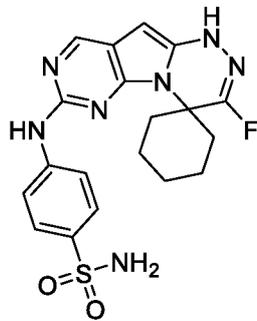
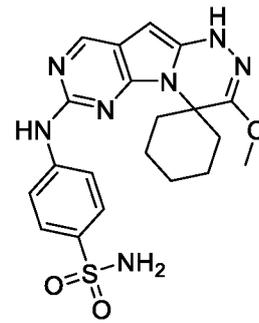
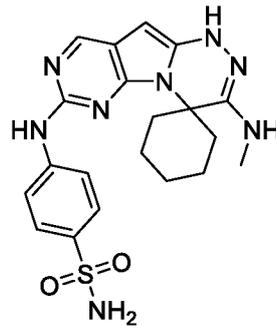
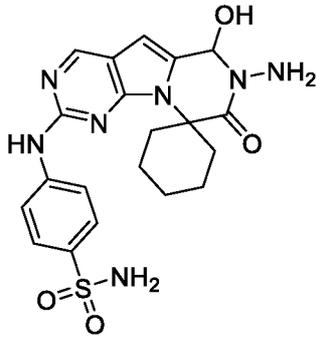
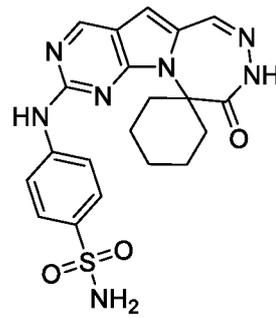
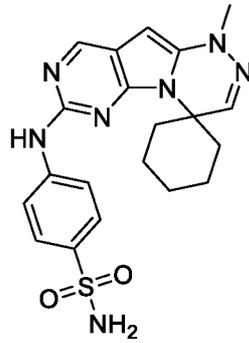
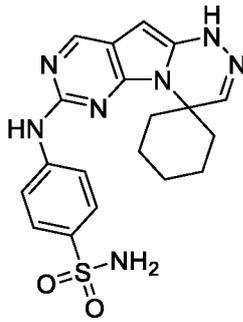
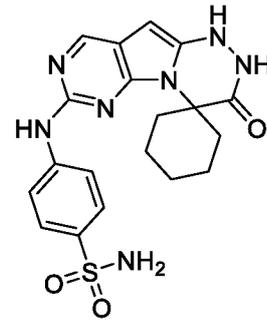
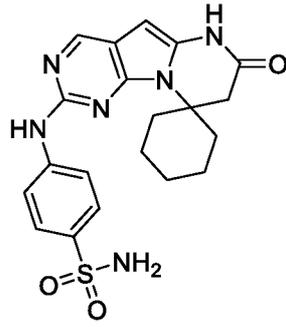
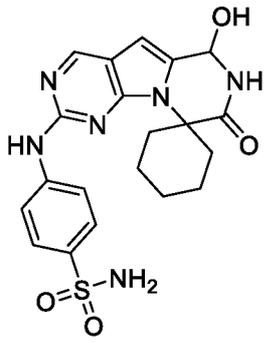
60. Соединение по любому из пп. 1-58, в котором X^3 представляет собой СН.
 61. Соединение по любому из пп. 1-58, в котором X^3 представляет собой N.
 62. Соединение по любому из пп. 1-58, в котором X^3 представляет собой CR^2 .
 63. Соединение по любому из пп. 1-58, в котором X^3 представляет собой CR^4 .



64. Соединение по любому из пп. 60-63, в котором X^3 представляет собой



65. Соединение по любому из пп. 1-64, в котором X^4 представляет собой СН.
 66. Соединение по любому из пп. 1-64, в котором X^4 представляет собой N.
 67. Соединение по любому из пп. 1-64, в котором X^4 представляет собой CR^2 .
 68. Соединение по любому из пп. 1-64, в котором X^4 представляет собой CR^4 .
 69. Соединение по любому из пп. 1-68, в котором X^5 представляет собой СН.
 70. Соединение по любому из пп. 1-68, в котором X^5 представляет собой N.
 71. Соединение по любому из пп. 1-68, в котором X^5 представляет собой CR^2 .
 72. Соединение по любому из пп. 1-68, в котором X^5 представляет собой CR^4 .
 73. Соединение по любому из пп. 1-72, в котором по меньшей мере один R^4 представляет собой OR^{14} .
 74. Соединение по любому из пп. 1-72, в котором по меньшей мере один R^4 представляет собой галоген.
 75. Соединение по любому из пп. 1-72, в котором по меньшей мере один R^4 представляет собой алкил.
 76. Соединение по любому из пп. 1-72, в котором по меньшей мере один R^3 представляет собой алкил.
 77. Соединение по определенным пунктам, выбранное из:

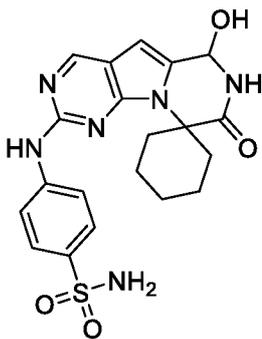


и

;

или его фармацевтически приемлемая соль.

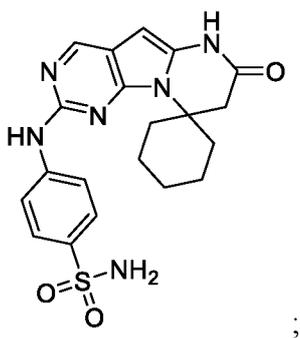
78. Соединение по п. 77, имеющее структуру:



;

или его фармацевтически приемлемая соль.

79. Соединение по п. 77, имеющее структуру:



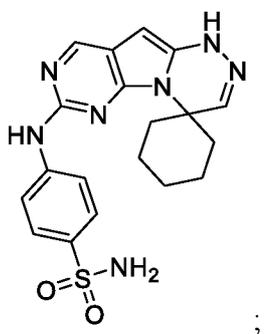
или его фармацевтически приемлемая соль.

80. Соединение по п. 77, имеющее структуру:



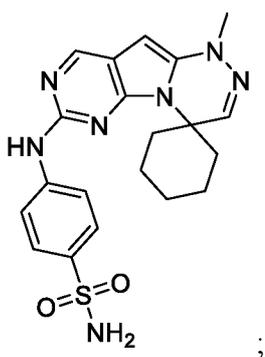
или его фармацевтически приемлемая соль.

81. Соединение по п. 77, имеющее структуру:



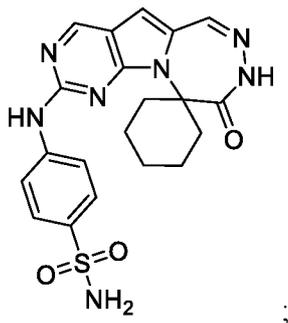
или его фармацевтически приемлемая соль.

82. Соединение по п. 77, имеющее структуру:



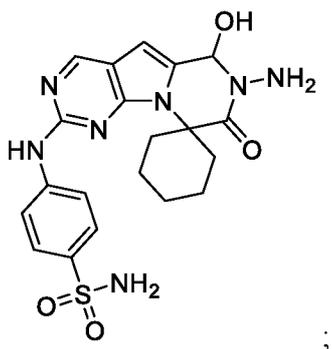
или его фармацевтически приемлемая соль.

83. Соединение по п. 77, имеющее структуру:



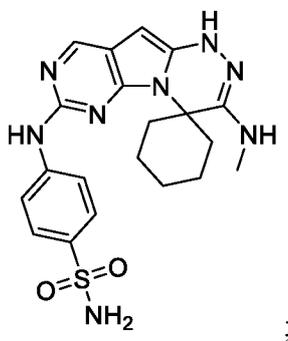
или его фармацевтически приемлемая соль.

84. Соединение по п. 77, имеющее структуру:



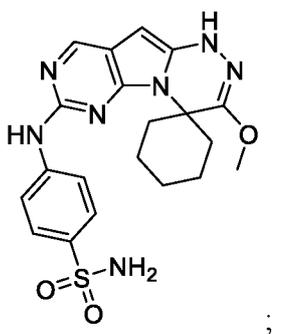
или его фармацевтически приемлемая соль.

85. Соединение по п. 77, имеющее структуру:



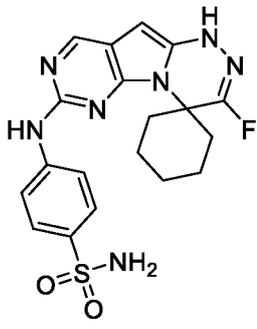
или его фармацевтически приемлемая соль.

86. Соединение по п. 77, имеющее структуру:



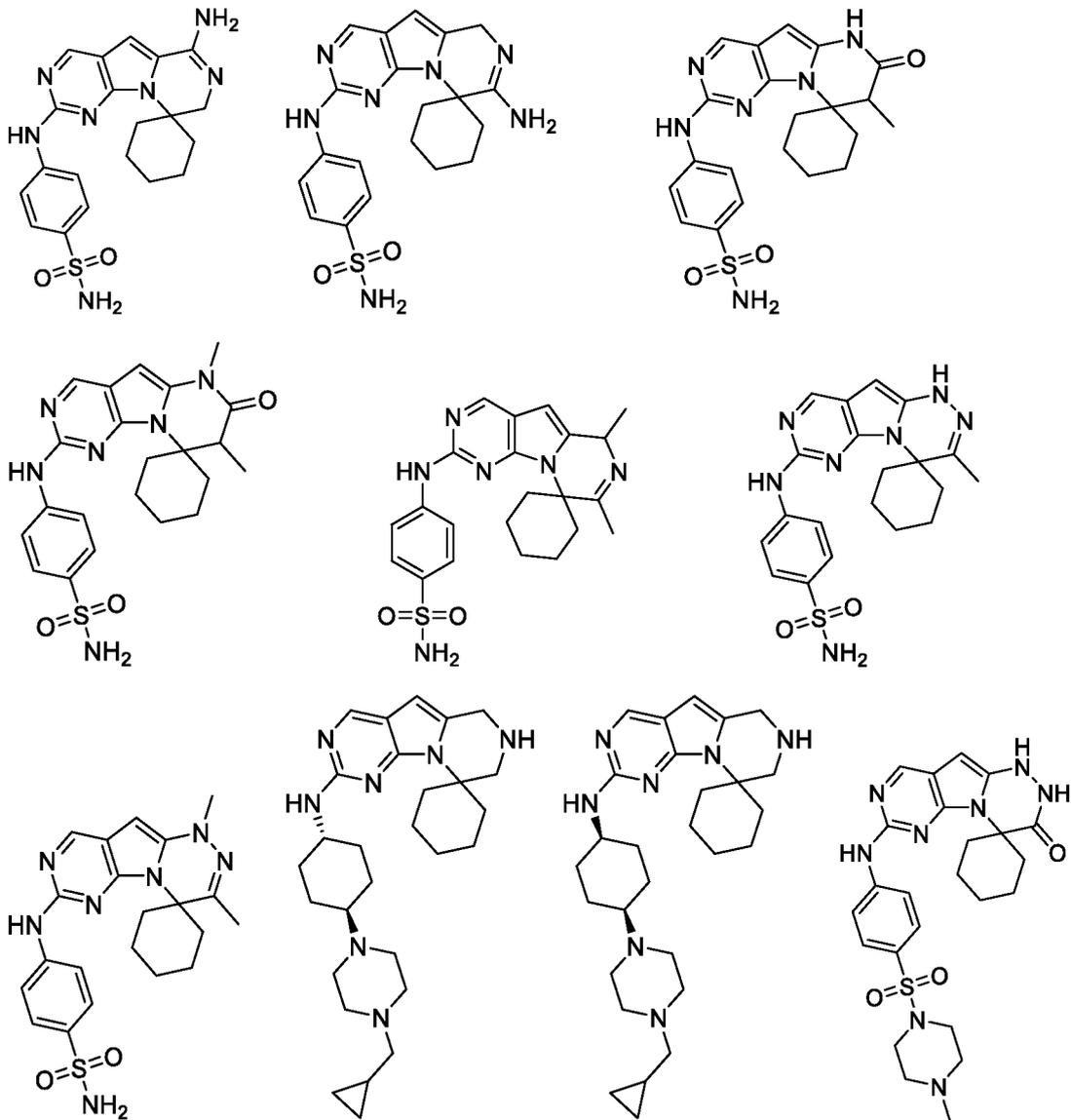
или его фармацевтически приемлемая соль.

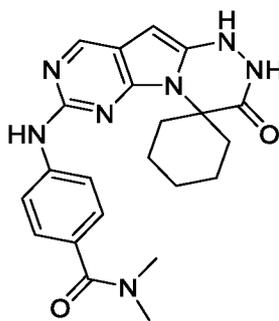
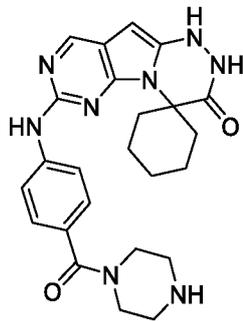
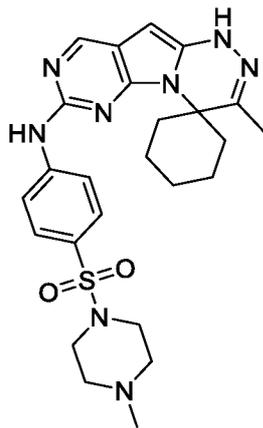
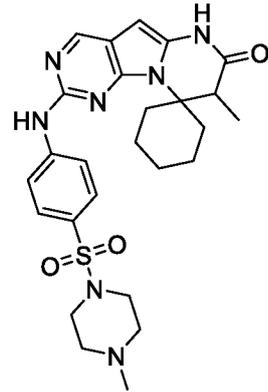
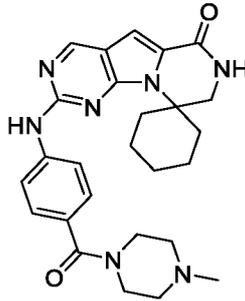
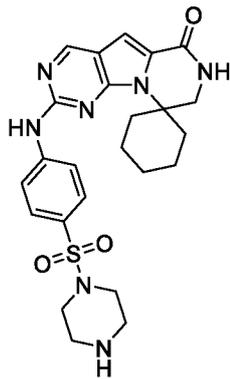
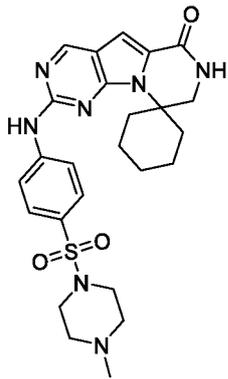
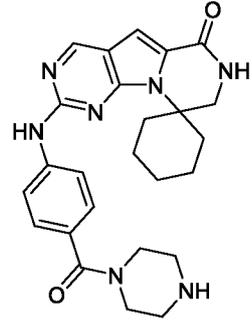
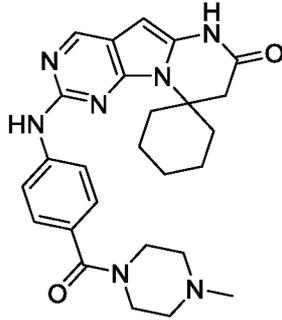
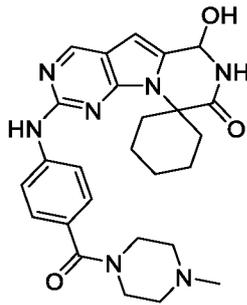
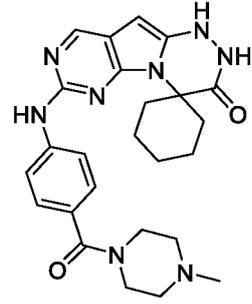
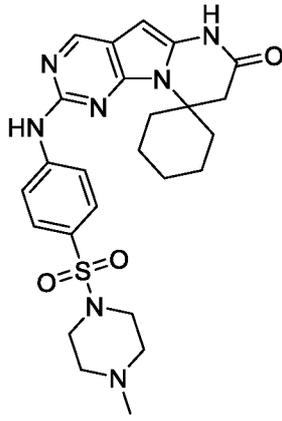
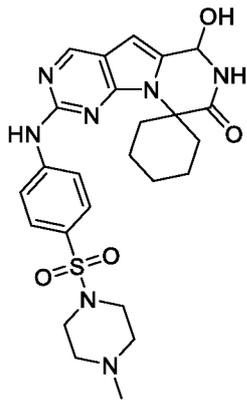
87. Соединение по п. 77, имеющее структуру:

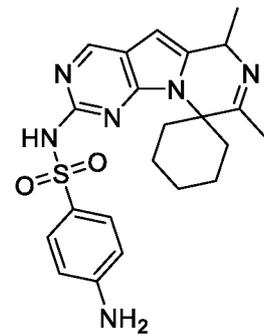
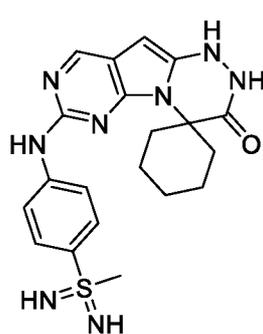
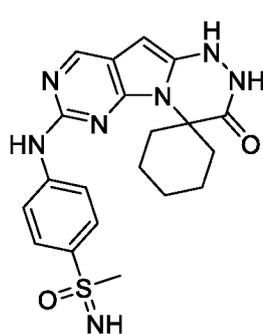
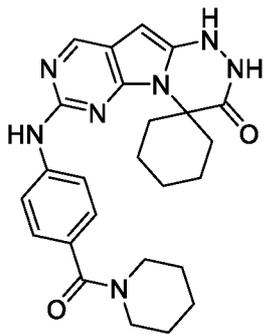
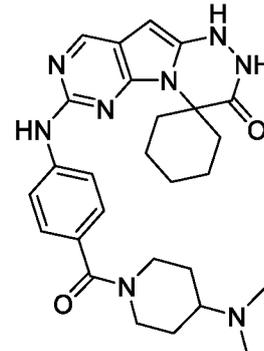
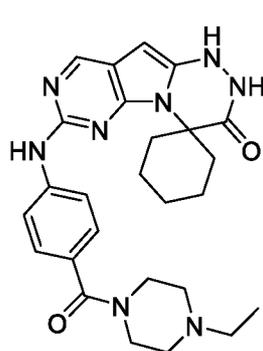
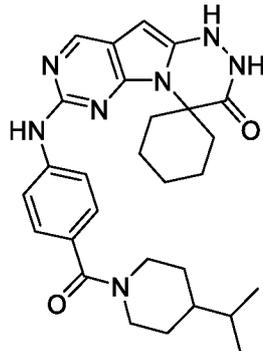
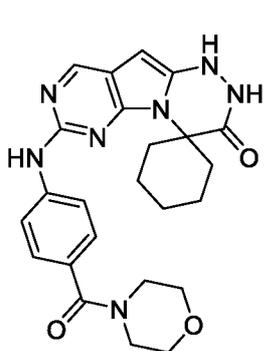
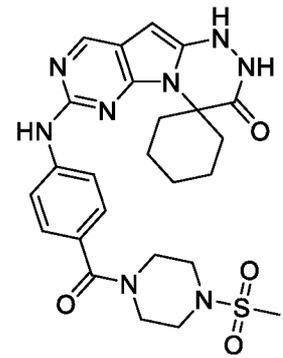
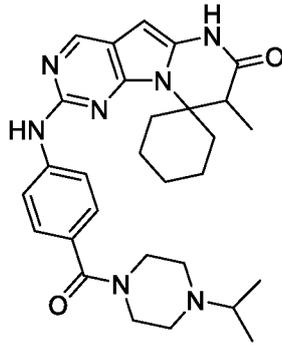
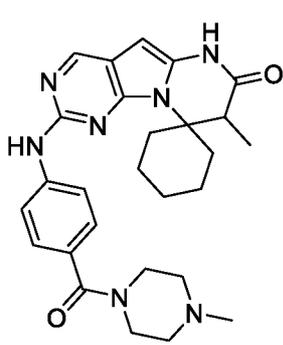
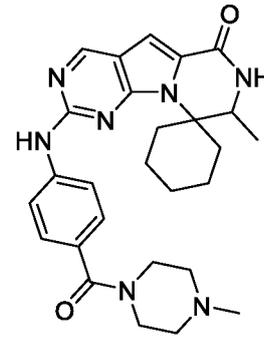
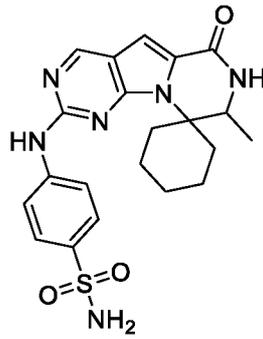
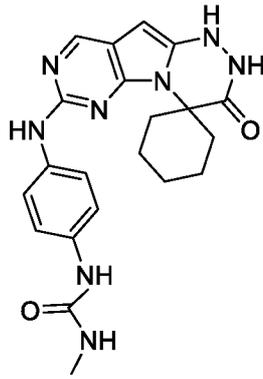
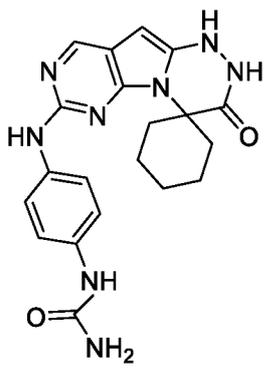
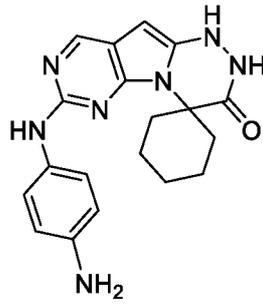
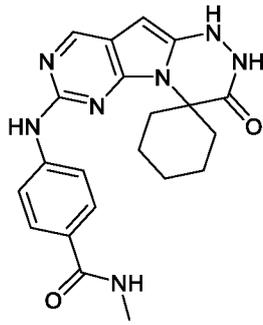
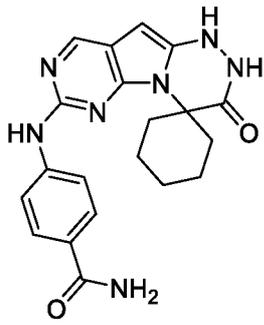


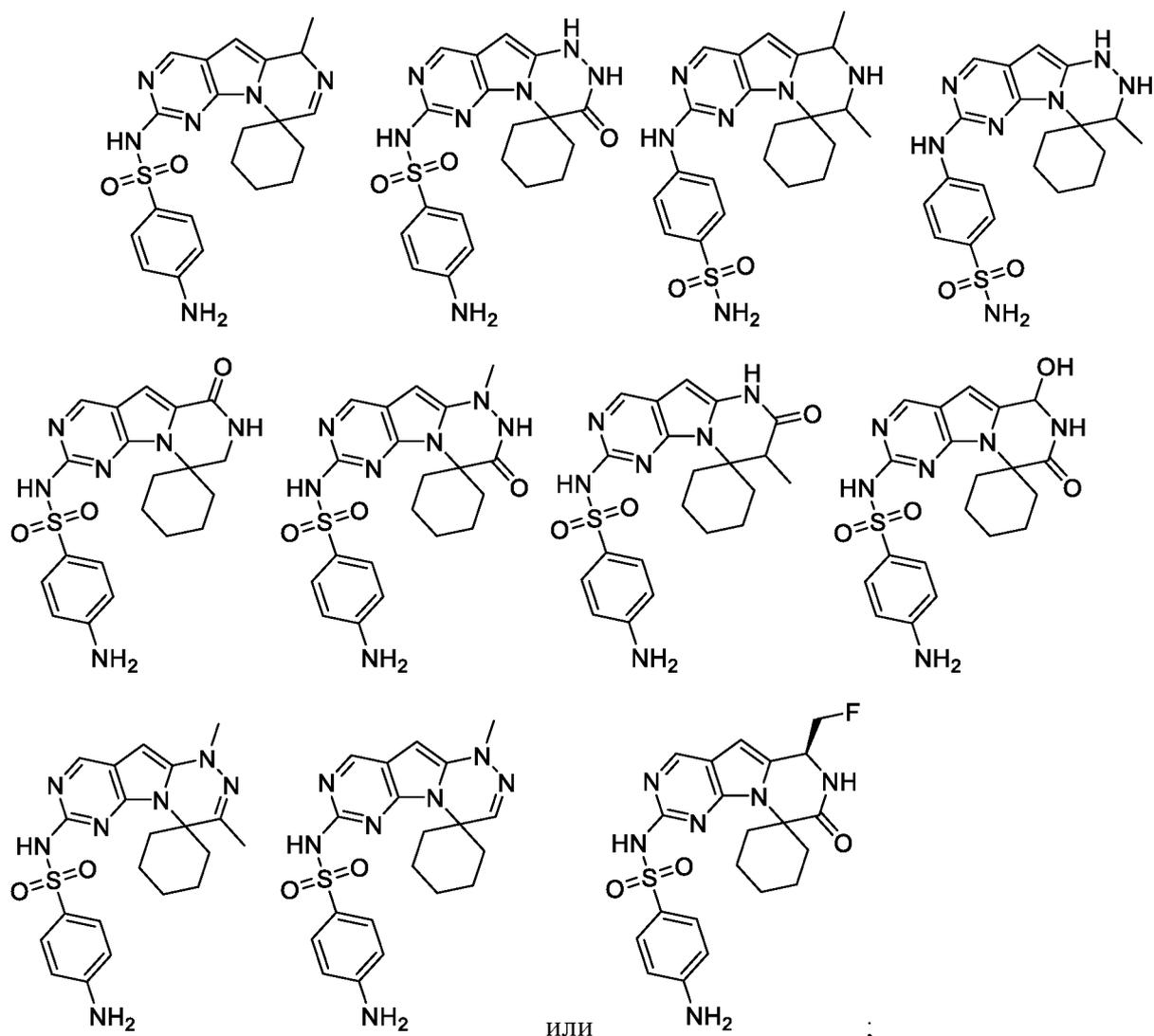
или его фармацевтически приемлемая соль.

88. Соединение по п. 1, имеющее структуру:









или его фармацевтически приемлемая соль.

89. Способ лечения нарушения, связанного с аномальной клеточной пролиферацией, включающий введение эффективного количества соединения по любому из пп. 1-88 нуждающемуся в этом пациенту, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе.

90. Способ по п. 89, в котором пациент является человеком.

91. Способ по п. 89 или 90, в котором нарушение представляет собой воспалительное нарушение.

92. Способ по п. 89 или 90, в котором нарушение представляет собой фиброзное нарушение.

93. Способ по п. 89 или 90, в котором нарушение представляет собой аутоиммунное нарушение.

94. Способ по п. 89 или 90, в котором нарушение представляет собой опухоль.

95. Способ по п. 89 или 90, в котором нарушение представляет собой рак.

96. Способ по п. 89 или 90, в котором нарушение представляет собой ревматоидный артрит.

97. Способ уменьшения воздействия химиотерапии на здоровые клетки человека, подвергающегося лечению рака или аномальной клеточной пролиферации, причем указанные здоровые клетки представляют собой гематопозитические стволовые клетки или гематопозитические клетки-предшественники, при этом способ включает введение человеку эффективного количества соединения по любому из пп. 1-88 или его фармацевтически приемлемой соли, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе.

98. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-88 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

99. Фармацевтическая композиция по п. 98 для лечения нарушения, связанного с аномальной клеточной пролиферацией.

100. Фармацевтическая композиция по п. 99, причем нарушение представляет собой воспалительное нарушение.

101. Фармацевтическая композиция по п. 99, причем нарушение представляет собой фиброзное нарушение.

102. Фармацевтическая композиция по п. 99, причем нарушение представляет собой аутоиммунное нарушение.

103. Фармацевтическая композиция по п. 99, причем нарушение представляет собой опухоль.

104. Фармацевтическая композиция по п. 99, причем нарушение представляет собой рак.

105. Фармацевтическая композиция по п. 99, причем нарушение представляет собой ревматоидный артрит.

106. Фармацевтическая композиция по п. 98 для уменьшения воздействия химиотерапии на здоровые клетки человека, подвергающегося лечению рака или аномальной клеточной пролиферации, причем вышеупомянутые здоровые клетки представляют собой гематопозитические стволовые клетки или гематопозитические клетки-предшественники.

107. Соединение по любому из пп. 1-88 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в производстве лекарственного средства для лечения нарушения, связанного с аномальной клеточной пролиферацией.

108. Соединение по п. 107, причем нарушение представляет собой воспалительное нарушение.

109. Соединение по п. 107, причем нарушение представляет собой фиброзное нарушение.

110. Соединение по п. 107, причем нарушение представляет собой аутоиммунное нарушение.

111. Соединение по п. 107, причем нарушение представляет собой опухоль.

112. Соединение по п. 107, причем нарушение представляет собой рак.

113. Соединение по п. 107, причем нарушение представляет собой ревматоидный артрит.

114. Применение соединения по любому из пп. 1-88 или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для уменьшения воздействия химиотерапии на здоровые клетки человека, подвергающегося лечению рака или аномальной клеточной пролиферации, причем вышеупомянутые здоровые клетки представляют собой гематопозитические стволовые клетки или гематопозитические клетки-предшественники.

115. Применение соединения по любому из пп. 1-88 или его фармацевтически приемлемой соли в лечении нарушения, связанного с аномальной клеточной пролиферацией.

116. Применение по п. 115, в котором нарушение представляет собой воспалительное нарушение.

117. Применение по п. 115, в котором нарушение представляет собой фиброзное нарушение.

118. Применение по п. 115, в котором нарушение представляет собой аутоиммунное нарушение.

119. Применение по п. 115, в котором нарушение представляет собой опухоль.

120. Применение по п. 115, в котором нарушение представляет собой рак.

121. Применение по п. 115, в котором нарушение представляет собой ревматоидный артрит.

122. Применение соединения по любому из пп. 1-88 или его фармацевтически приемлемой соли в уменьшении воздействия химиотерапии на здоровые клетки человека, подвергающегося лечению рака или аномальной клеточной пролиферации, причем вышеупомянутые здоровые клетки представляют собой гематопозитические стволовые клетки или гематопозитические клетки-предшественники.