

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202390293 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.07.31(22) Дата подачи заявки
2019.01.25(51) Int. Cl. *A61K 31/4375* (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
C07D 239/88 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КИНАЗОЗАВИСИМЫХ РАССТРОЙСТВ

(31) 62/622,626; 62/622,629

(32) 2018.01.26

(33) US

(62) 202091789; 2019.01.25

(71) Заявитель:
ЭКСЕЛИКСИС, ИНК. (US)

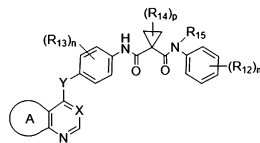
(72) Изобретатель:

Баннен Линн Канн, Буи Минна, Цзян
Фейминг, Ванг Йонг, Сюй Вей (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) В данном документе раскрыты соединения формулы I'



Соединения формулы I' ингибируют, регулируют и/или модулируют рецептор киназы, в частности пути передачи сигналов Ax1 и Meg, связанные с изменениями клеточной активности, как указано выше, композиции, которые содержат эти соединения, и способы их использования для лечения киназозависимых заболеваний и состояний. Настоящее изобретение также относится к способам получения соединений, упомянутых выше, и композициям, которые содержат эти соединения.

A1

202390293

202390293

A1

СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КИНАЗОЗАВИСИМЫХ РАССТРОЙСТВ

Область техники

[0001] Изобретение относится к соединениям для модуляции ферментативной активности протеинкиназы для модуляции клеточной активности, такой как пролиферация, дифференциация, запрограммированная гибель клеток, миграция и хемотаксис. Еще более конкретно, изобретение относится к соединениям, которые ингибируют, регулируют и/или модулируют рецепторные тирозинкиназы Ax1 и Met, композициям, которые содержат эти соединения, способам их применения для лечения киназозависимых заболеваний и состояний, синтезу соединений и способам составления препаративных форм соединений для фармацевтических целей.

Перекрестная ссылка на родственные заявки

[0002] Данная заявка испрашивает приоритет предварительной заявки США № 62/622 626, поданной 26 января 2018 г., и предварительной заявки США № 62/622 629, поданной 26 января 2018 г., содержание которых включено в данный документ в полном объеме посредством ссылки.

Уровень техники

[0003] Ax1 человека принадлежит к подсемейству TAM рецепторных тирозинкиназ, которое включает Met. TAM-киназы характеризуются внеклеточным лиганд-связывающим доменом, состоящим из двух иммуноглобулиноподобных доменов и двух доменов фибронектина типа III. Ax1 сверхэкспрессируется во многих типах опухолевых клеток и первоначально его клонировали от пациентов с хроническим миелогенным лейкозом. Ax1 проявляет трансформирующий потенциал в случае сверхэкспрессии. Считается, что передача сигналов Ax1 вызывает рост опухоли посредством активации пролиферативных и антиапоптотических сигнальных путей. Ax1 ассоциируется с такими видами рака, как рак легких, миелобластоз, рак матки, рак яичников, глиомы, меланома, рак щитовидной железы, почечно-клеточный рак, остеосаркома, рак желудка, рак предстательной железы и рак молочной железы. Сверхэкспрессия Ax1 приводит к плохому прогнозу у пациентов с указанным видом рака.

[0004] Активация Met, подобно Ax1, передает нисходящие сигнальные пути, которые вызывают рост и активацию опухоли. Met связывает лиганды, такие как растворимый белок Gas-6. Связывание Gas-6 с Met индуцирует аутофосфорилирование Met на его внутриклеточном домене, что приводит к активации нисходящего сигнала. Сверхэкспрессия Met в раковых клетках приводит к усилению метастазирования, скорее всего, путем образования растворимого белка внеклеточного домена Met в качестве

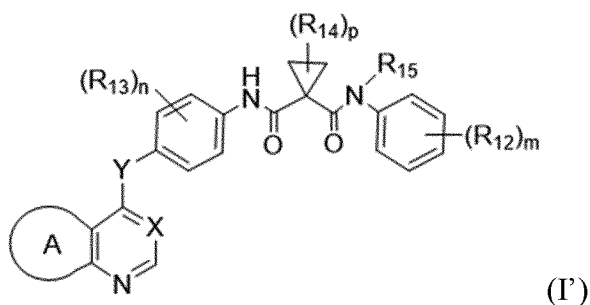
рецептора-ловушки. Опухолевые клетки секретируют растворимую форму внеклеточного рецептора Мег, которая снижает способность растворимого лиганда Gas-6 активировать Мег на эндотелиальных клетках, что приводит к прогрессированию рака.

[0005] Следовательно, существует потребность в соединениях, которые ингибируют рецепторные тирозинкиназы ТАМ, такие как Ax1 и Мег, для лечения отдельных видов рака.

Сущность изобретения

[0006] В одном аспекте данное изобретение включает соединение для модуляции активности киназы в соответствии с Формулой I', Формулой I или Формулой II.

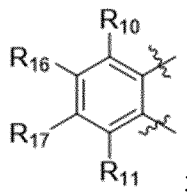
[0007] В одном аспекте изобретение включает соединение Формулы I':



или его фармацевтически приемлемую соль, где:

X представляет собой N или CH;

Y выбран из O, S, SO, SO₂, NH и -N(C₁₋₆ алкила)-;



(i) кольцо A представляет собой

R₁₆ выбран из группы, состоящей из (C₂-C₆) алкенила; (C₂-C₆) алкинила; (C₆-C₁₀) арила; (C₃-C₁₀) циклоалкила; 5-14-членного гетероарила; 4-14-членного гетероциклоалкила; -CN; -NHOH, -C(O)R^a; -C(O)NR^aR^a; -C(O)NHOR^a; -C(O)OR^a; -C(O)NR^aS(O)₂R^a; -OC(O)NR^aR^a; C(=NR^a)R^a; -C(=NOH)R^a; -C(=NOH)NR^a; -C(=NCN)NR^aR^a; -NR^aC(=NCN)NR^aR^a; -C(=NR^a)NR^aR^a; -S(O)NR^aR^a; -S(O)₂NR^aC(O)R^a; -P(O)R^aR^a; -P(O)(OR^a)(OR^a); -B(OH)₂; -B(OR^a)₂; и S(O)₂NR^aR^a; и

R₁₇ выбран из -H; галогена; (C₁-C₆) алкила; (C₂-C₆) алкенила; (C₂-C₆) алкинила; (C₁-C₆) галогеналкила; (C₁-C₆) галогеналкокси; (C₆-C₁₀) арил-(C₁-C₄) алкилена-; (C₃-C₁₀) циклоалкил-(C₁-C₄) алкилена-; (5-14-членный гетероарил)-(C₁-C₄) алкилена-; (4-14-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилена-; -CN; -NO₂; -OR^a; -SR^a; -NHOR^a; -C(O)R^a; -C(O)NR^aR^a; -C(O)NHOR^a; -C(O)OR^a; -C(O)NR^aS(O)₂R^a; -OC(O)R^a; -OC(O)NR^aR^a; -NHR^a; -NR^aR^a; -NR^aC(O)R^a; -NR^aC(=NR^a)R^a; -NR^aC(O)OR^a; -NR^aC(O)NR^aR^a; -C(=NR^a)R^a; -C(=NOH)R^a; -C(=NOH)NR^a; -C(=NCN)NR^aR^a; -NR^aC(=NCN)NR^aR^a; -C(=NR^a)NR^aR^a; -NR^aC(=NR^a)NR^aR^a; -

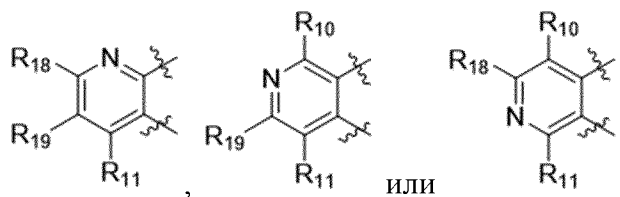
$\text{NR}^a\text{S}(\text{O})\text{R}^a$; $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$; $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$; $-\text{S}(\text{O})\text{R}^a$; $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$; $-\text{P}(\text{O})\text{R}^a\text{R}^a$; $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^a)(\text{OR}^a)$; $-\text{B}(\text{OH})_2$; $-\text{B}(\text{OR}^a)_2$; и $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$; где $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил; $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ алкенил; $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ алкинил; $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ арил- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкилен-; $(\text{C}_3\text{-C}_{10})$ циклоалкил- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкилен-; $(5\text{-}14\text{-членный гетероарил})\text{-}(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкилен-; и $(4\text{-}14\text{-членный гетероциклоалкил})\text{-}(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкилен- из R_{16} или R_{17} , каждый, необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b , при условии, что R_{16} или R_{17} представляет собой 5-членный гетероарил или 5-7-членный гетероциклоалкил, тогда 5-членный гетероарил или 5-7-членный гетероциклоалкил не соединяется с конденсированным фенильным кольцевым фрагментом через кольцевой атом азота; или

R_{16} выбран из $-\text{H}$; галогена; $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкила; $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ алкенила; $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ алкинила; $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ галогеналкила; $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ галогеналкокси; $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ арила; $(\text{C}_3\text{-C}_{10})$ циклоалкила; 5-14-членного гетероарила; 4-14-членного гетероциклоалкила; $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ арил- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкилена-; $(\text{C}_3\text{-C}_{10})$ циклоалкил- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкилена-; $(5\text{-}14\text{-членный гетероарил})\text{-}(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкилена-; $(4\text{-}14\text{-членный гетероциклоалкил})\text{-}(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкилена-; $-\text{CN}$; $-\text{NO}_2$; $-\text{OR}^a$; $-\text{SR}^a$; $-\text{NHOR}^a$; $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$; $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$; $-\text{C}(\text{O})\text{NHOR}^a$; $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$; $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$; $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$; $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$; $-\text{NHR}^a$; $-\text{NR}^a\text{R}^a$; $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$; $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{NR}^a)\text{R}^a$; $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$; $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$; $-\text{C}(=\text{NR}^a)\text{R}^a$; $-\text{C}(=\text{NOH})\text{R}^a$; $-\text{C}(=\text{NOH})\text{NR}^a$; $-\text{C}(=\text{NCN})\text{NR}^a\text{R}^a$; $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{NCN})\text{NR}^a\text{R}^a$; $-\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$; $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$; $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})\text{R}^a$; $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$; $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$; $-\text{S}(\text{O})\text{R}^a$; $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$; $-\text{P}(\text{O})\text{R}^a\text{R}^a$; $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^a)(\text{OR}^a)$; $-\text{B}(\text{OH})_2$; $-\text{B}(\text{OR}^a)_2$; и $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$; где $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил; $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ алкенил; $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ алкинил; $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ арил; $(\text{C}_3\text{-C}_{10})$ циклоалкил; 5-14-членный гетероарил; 4-14-членный гетероциклоалкил; $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ арил- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкилен-; $(\text{C}_3\text{-C}_{10})$ циклоалкил- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкилен-; $(5\text{-}14\text{-членный гетероарил})\text{-}(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкилен-; и $(4\text{-}14\text{-членный гетероциклоалкил})\text{-}(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкилен- из R_{16} каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b ; и

R_{17} выбран из группы, состоящей из $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ алкенила; $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ алкинила; $-\text{CN}$; $-\text{NHON}$; $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$; $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$; $-\text{C}(\text{O})\text{NHOR}^a$; $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$; $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$; $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$; $\text{C}(=\text{NR}^a)\text{R}^a$; $-\text{C}(=\text{NOH})\text{R}^a$; $-\text{C}(=\text{NOH})\text{NR}^a$; $-\text{C}(=\text{NCN})\text{NR}^a\text{R}^a$; $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{NCN})\text{NR}^a\text{R}^a$; $-\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$; $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$; $-\text{P}(\text{O})\text{R}^a\text{R}^a$; $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^a)(\text{OR}^a)$; $-\text{B}(\text{OH})_2$; $-\text{B}(\text{OR}^a)_2$; и $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$, при условии, что R_{16} или R_{17} представляет собой 5-членный гетероарил или 5-7-членный гетероциклоалкил, тогда 5-членный гетероарил или 5-7-членный гетероциклоалкил не соединяется с конденсированным фенильным кольцевым фрагментом через кольцевой атом азота; или

R_{16} и R_{17} , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированное C_{3-7} циклоалкильное кольцо или конденсированное 4-10-членное гетероциклоалкильное кольцо, где конденсированное C_{3-7} циклоалкильное кольцо и

конденсированное 4-10-членное гетероциклоалкильное кольцо, каждое, необязательно замещены 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^b ; или



(ii) кольцо А представляет собой

R_{18} и R_{19} , каждый независимо выбран из -H; галогена; (C_1 - C_6) алкила; (C_2 - C_6) алкенила; (C_2 - C_6) алкинила; (C_1 - C_6) галогеналкила; (C_1 - C_6) галогеналкокси; (C_6 - C_{10}) арила; (C_3 - C_{10}) циклоалкила; (C_6 - C_{10}) арил-(C_1 - C_4) алкилена-; (C_3 - C_{10}) циклоалкил-(C_1 - C_4) алкилена-; (5-14-членный гетероарил)-(C_1 - C_4) алкилена-; (4-14-членный гетероциклоалкил)-(C_1 - C_4) алкилена-; -CN; -NO₂; -OR^a; -SR^a; -NHOR^a; -C(O)R^a; -C(O)NR^aR^a; -C(O)NHOR^a; -C(O)OR^a; -C(O)NR^aS(O)₂R^a; -OC(O)R^a; -OC(O)NR^aR^a; -NHR^a; -NR^aR^a; -NR^aC(O)R^a; -NR^aC(=NR^a)R^a; -NR^aC(O)OR^a; -NR^aC(O)NR^aR^a; -C(=NR^a)R^a; -C(=NOH)R^a; -C(=NOH)NR^a; -C(=NCN)NR^aR^a; -NR^aC(=NCN)NR^aR^a; -C(=NR^a)NR^aR^a; -NR^aC(=NR^a)NR^aR^a; -NR^aS(O)R^a; -NR^aS(O)₂R^a; -NR^aS(O)₂NR^aR^a; -S(O)R^a; -S(O)NR^aR^a; -S(O)₂R^a; -S(O)₂NR^aC(O)R^a; -P(O)R^aR^a; -P(O)(OR^a)(OR^a); -B(OH)₂; -B(OR^a)₂; и -S(O)₂NR^aR^a; где (C_1 - C_6) алкил; (C_2 - C_6) алкенил; (C_2 - C_6) алкинил; (C_6 - C_{10}) арил; (C_3 - C_{10}) циклоалкил; (C_6 - C_{10}) арил-(C_1 - C_4) алкилен-; (C_3 - C_{10}) циклоалкил-(C_1 - C_4) алкилен-; (5-14-членный гетероарил)-(C_1 - C_4) алкилен-; и (4-14-членный гетероциклоалкил)-(C_1 - C_4) алкилен- из R_{18} или R_{19} , каждый, необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b ; или

R_{18} и R_{19} , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированное C_{3-7} циклоалкильное кольцо или конденсированное 4-10-членное гетероциклоалкильное кольцо, где конденсированное C_{3-7} циклоалкильное кольцо и конденсированное 4-10-членное гетероциклоалкильное кольцо, каждое, необязательно замещены 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^b ;

R_{10} и R_{11} , каждый независимо выбран из группы, состоящей из -H; галогена; (C_1 - C_6) алкила; (C_1 - C_6) галогеналкила; (C_1 - C_6) галогеналкокси; (C_6 - C_{10}) арила; (C_3 - C_{10}) циклоалкила; 5-14-членного гетероарила; 4-14-членного гетероциклоалкила; (C_6 - C_{10}) арил-(C_1 - C_4) алкилена-; (C_3 - C_{10}) циклоалкил-(C_1 - C_4) алкилена-; (5-14-членный гетероарил)-(C_1 - C_4) алкилена-; (4-14-членный гетероциклоалкил)-(C_1 - C_4) алкилена-; -CN; -NO₂; -OR^a; -SR^a; -NHOR^a; -C(O)R^a; -C(O)NR^aR^a; -C(O)OR^a; -C(O)NR^aS(O)₂R^a; -OC(O)R^a; -OC(O)NR^aR^a; -NHR^a; -NR^aR^a; -NR^aC(O)R^a; -NR^aC(=NR^a)R^a; -NR^aC(O)OR^a; -NR^aC(O)NR^aR^a; -C(=NR^a)R^a; -C(=NOH)R^a; -C(=NOH)NR^a; -C(=NCN)NR^aR^a; -NR^aC(=NCN)NR^aR^a; -C(=NR^a)NR^aR^a; -NR^aC(=NR^a)NR^aR^a; -NR^aS(O)R^a; -NR^aS(O)₂R^a; -NR^aS(O)₂NR^aR^a; -S(O)R^a; -S(O)NR^aR^a; -S(O)₂R^a; -S(O)₂NR^aC(O)R^a; -P(O)R^aR^a; -P(O)(OR^a)(OR^a); -B(OH)₂; -B(OR^a)₂; и S(O)₂NR^aR^a;

где (C₁-C₆) алкил; (C₆-C₁₀) арил; (C₃-C₁₀) циклоалкил; 5-14-членный гетероарил; 4-14-членный гетероциклоалкил; (C₆-C₁₀) арил-(C₁-C₄) алкилен-; (C₃-C₁₀) циклоалкил-(C₁-C₄) алкилен-; (5-14-членный гетероарил)-(C₁-C₄) алкилен-; и (4-14-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилен- из R₁ или R₂, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b;

каждый R₁₃ независимо выбран из группы, состоящей из -H, галогена, -OH, -CN, необязательно замещенного (C₁-C₆) алкила, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкокси, -NH₂, --NH(C₁-C₆)алкила, -N(C₁-C₆ алкила)₂, и (C₃-C₆) циклоалкила, где (C₁-C₆) алкокси, -NH(C₁-C₆)алкил, -N(C₁-C₆ алкил)₂, и (C₃-C₆) циклоалкил из R₃, каждый, необязательно замещены 1, 2, или 3 независимо выбранными заместителями R^g;

каждый R₁₄ независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -OH, -NH₂, -CN, (C₁-C₆) алкила, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкила, (C₁-C₆) галогеналкокси, -COOH, -NH(C₁-C₆)алкила, -N(C₁-C₆ алкила)₂, фенила, фенил-(C₁-C₂) алкилена, (C₃-C₆) циклоалкила, (C₃-C₆) циклоалкил-(C₁-C₄) алкилена-, 4-6-членного гетероциклоалкила, (4-6-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилена-, 5-6-членного гетероарила, (5-6-членный гетероарил)-(C₁-C₄) алкилена- и -OR^e, где (C₁-C₆) алкил, фенил, фенил-(C₁-C₂) алкилен, (C₃-C₆) циклоалкил, (C₃-C₆) циклоалкил-(C₁-C₄) алкилен-, 4-6-членный гетероциклоалкил, (4-6-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилен-, 5-6-членный гетероарил и (5-6-членный гетероарил)-(C₁-C₄) алкилен- из R₁₄, каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^g,

R₁₅ представляет собой H;

каждый R₁₂ независимо выбран из группы, состоящей из -H, галогена, -OH, -COOR^e, -CONR^eR^e, -CN, -NH₂, -NH((C₁-C₆) алкила), -N((C₁-C₆) алкила)₂, (C₁-C₆) алкила, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкила, (C₁-C₆) галогеналкокси, -CONR^aR^a, -NR^aCOR^a, -NR^aCONR^aR^a, -SO₂R^a, -NR^aS(O)₂R^a, -NR^aS(O)₂NR^aR^a, (C₃-C₆) циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, (C₃-C₆) циклоалкил-(C₁-C₄) алкилена-, (4-6-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилена-, фенил-(C₁-C₂) алкилена и (5- или 6-членный гетероарил)-(C₁-C₄) алкилена-, где (C₁-C₆) алкил, (C₃-C₆) циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, фенил, 5- или 6-членный гетероарил, (C₃-C₆) циклоалкил-(C₁-C₄) алкилен-, (4-6-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилен-, фенил-(C₁-C₂) алкилен и (5- или 6-членный гетероарил)-(C₁-C₄) алкилен- из R₄, каждый, необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^f;

каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из -H, -CN, (C₁-C₆) алкила, (C₁-C₆) галогеналкила, (C₂-C₆) алкенила, (C₂-C₆) алкинила, (C₆-C₁₀) арила, (C₃-C₁₀) циклоалкила, 5-14-членного гетероарила, 4-14-членного гетероциклоалкила, (C₆-C₁₀)

арила-(C₁-C₄) алкилена-, (C₃-C₁₀) циклоалкила-(C₁-C₄) алкилена-, (5-14-членный гетероарил)-(C₁-C₄) алкилена- и (4-14-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилена-, где (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₂-C₆) алкенил, (C₂-C₆) алкинил, (C₆-C₁₀) арил, (C₃-C₁₀) циклоалкил, 5-14-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, (C₆-C₁₀) арил-(C₁-C₄) алкилен-, (C₃-C₁₀) циклоалкил-(C₁-C₄) алкилен-, (5-14-членный гетероарил)-(C₁-C₄) алкилен- и (4-14-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилен-из R^a, каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^d;

каждый R^b независимо выбран из группы, состоящей из галогена; (C₁-C₆) алкила; (C₂-C₆) алкенила; (C₂-C₆) алкинила; (C₁-C₆) галогеналкила; (C₁-C₆) галогеналкокси; (C₆-C₁₀) арила; (C₃-C₁₀) циклоалкила; 5-10-членного гетероарила; 4-10-членного гетероциклоалкила; (C₆-C₁₀) арил-(C₁-C₄) алкилена-; (C₃-C₁₀) циклоалкил-(C₁-C₄) алкилена-; (5-10-членный гетероарил)-(C₁-C₄) алкилена-; (4-10-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилена-; -CN; -OH; -NH₂; -NO₂; -NHOR^c; -OR^c; -SR^c; -C(O)R^c; -C(O)NR^cR^c; -C(O)OR^c; -C(O)NR^cS(O)₂R^c; -OC(O)R^c; -OC(O)NR^cR^c; -C(=NOH)R^c; -C(=NOH)NR^c; -C(=NCN)NR^cR^c; -NR^cC(=NCN)NR^cR^c; -C(=NR^c)NR^cR^c; -NR^cC(=NR^c)NR^cR^c; -NHR^c; -NR^cR^c; -NR^cC(O)R^c; -NR^cC(=NR^c)R^c; -NR^cC(O)OR^c; -NR^cC(O)NR^cR^c; -NR^cS(O)R^c; -NR^cS(O)₂R^c; -NR^cS(O)₂NR^cR^c; -S(O)R^c; -S(O)NR^cR^c; -S(O)₂R^c; -S(O)₂NR^cC(O)R^c; -Si(R^c)₃; -P(O)R^cR^c; -P(O)(OR^c)(OR^c); -B(OH)₂; -B(OR^c)₂; и -S(O)₂NR^cR^c; где (C₁-C₆) алкил; (C₁-C₆) галогеналкил; (C₁-C₆) галогеналкокси; (C₂-C₆) алкенил; (C₂-C₆) алкинил; (C₆-C₁₀) арил; (C₃-C₁₀) циклоалкил; 5-10-членный гетероарил; 4-10-членный гетероциклоалкил; (C₆-C₁₀) арил-(C₁-C₄) алкилен-; (C₃-C₁₀) циклоалкил-(C₁-C₄) алкилен-; (5-10-членный гетероарил)-(C₁-C₄) алкилен-; и (4-10-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилен- из R^b, каждый, дополнительно необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^d;

каждый R^c независимо выбран из группы, состоящей из -H, (C₁-C₆) алкила, (C₁-C₆) галогеналкила, (C₂-C₆) алкенила, (C₂-C₆) алкинила, (C₆-C₁₀) арила, (C₃-C₁₀) циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, (C₆-C₁₀) арил-(C₁-C₄) алкилена-, (C₃-C₁₀) циклоалкил-(C₁-C₄) алкилена-, (5-10-членный гетероарил)-(C₁-C₄) алкилена- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилена-, где (C₁-C₆) алкил, (C₂-C₆) алкенил, (C₂-C₆) алкинил, (C₆-C₁₀) арил, (C₃-C₁₀) циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, (C₆-C₁₀) арил-(C₁-C₄) алкилен-, (C₃-C₁₀) циклоалкил-(C₁-C₄) алкилен-, (5-10-членный гетероарил)-(C₁-C₄) алкилен- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилен- из R^c, каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^f;

каждый R^d независимо выбран из группы, состоящей из (C₁-C₆) алкила, (C₁-C₆) галогеналкила, галогена, (C₆-C₁₀) арила, 5-10-членного гетероарила, (C₃-C₁₀) циклоалкила, 4-

10-членного гетероциклоалкила, (C₆-C₁₀) арил-(C₁-C₄) алкилена-, (C₃-C₁₀) циклоалкил-(C₁-C₄) алкилена-, (5-10-членный гетероарил)-(C₁-C₄) алкилена-, (4-10-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилена-, -CN, -NH₂, -NHOR^e, -OR^e, -SR^e, -C(O)R^e, -C(O)NR^eR^e, -C(O)OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)NR^eR^e, -NHR^e, -NR^eR^e, -NR^eC(O)R^e, -NR^eC(O)NR^eR^e, -NR^eC(O)OR^e, -C(=NR^e)NR^eR^e, -NR^eC(=NR^e)NR^eR^e, -NR^eC(=NOH)NR^eR^e, -NR^eC(=NCN)NR^eR^e, -S(O)R^e, -S(O)NR^eR^e, -S(O)₂R^e, -NR^eS(O)₂R^e, -NR^eS(O)₂NR^eR^e и -S(O)₂NR^eR^e, где (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₆-C₁₀) арил, 5-10-членный гетероарил, (C₃-C₁₀) циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, (C₆-C₁₀) арил-(C₁-C₄) алкилен-, (C₃-C₁₀) циклоалкил-(C₁-C₄) алкилен-, (5-10-членный гетероарил)-(C₁-C₄) алкилен- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилен- из R^d, каждый необязательно замещен 1, 2, и 3 независимо выбранными заместителями R^f;

каждый R^e независимо выбран из группы, состоящей из -H, (C₁-C₆) алкила, (C₃-C₆) циклоалкила, (C₃-C₆)циклоалкил-(C₁-C₄) алкилена-, (C₆-C₁₀) арила, (C₆-C₁₀) арил-(C₁-C₄) алкилена-, 5- или 6-членного гетероарила, (5- или 6-членный гетероарил)-(C₁-C₄) алкилена-, 4-7-членного гетероциклоалкила, (4-7-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилена-, (C₁-C₆) галогеналкила, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₂-C₄) алкенила и (C₂-C₄) алкинила, где (C₁-C₄) алкил, (C₃-C₆) циклоалкил, (C₆-C₁₀) арил, 5- или 6-членный гетероарил, 4-7-членный гетероциклоалкил, (C₆-C₁₀) арил-(C₁-C₄) алкилен-, (5- или 6-членный гетероарил)-(C₁-C₄) алкилен-, (4-7-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилен-, (C₂-C₄) алкенил и (C₂-C₄) алкинил из R^e, каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями R^f,

или любые два заместителя R^a вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членный гетероциклоалкил, каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^f;

или любые два заместителя R^c вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членный гетероциклоалкил, каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^f;

или любые два заместителя R^e вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членный гетероциклоалкил, каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^f;

каждый R^f независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -OH, -CN, -COOH, -NH₂, -NH-(C₁-C₆) алкила, -N((C₁-C₆) алкила)₂, (C₁-C₆) алкила, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) алкилтио, (C₁-C₆) галогеналкила, (C₁-C₆) галогеналкокси, фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкила и (C₃-C₆) циклоалкила, где (C₁-C₆) алкил, фенил, (C₃-C₆) циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил из R^f, каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из галогена, -OH, -CN, -

COOH, -NH₂, (C₁-C₄) алкила, (C₁-C₄) алкокси, (C₁-C₄) галогеналкила, (C₁-C₄) галогеналкокси, фенила, (C₃-C₁₀) циклоалкила, 5-6-членного гетероарила и 4-6-членного гетероциклоалкила;

каждый R^g независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -OH, -CN, -COOH, -COO-(C₁-C₄) алкила, -NH₂, -NH-(C₁-C₆) алкила, -N((C₁-C₆) алкила)₂, (C₁-C₆) алкила, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) алкилтио, (C₁-C₆) галогеналкила, (C₁-C₆) галогеналкокси, фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкила и (C₃-C₆) циклоалкила;

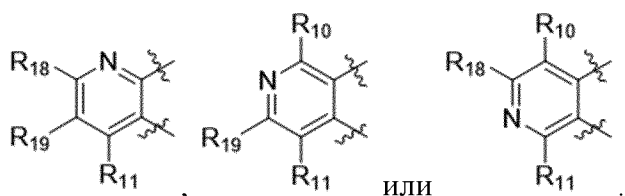
кольцевой атом азота в хинолиновом фрагменте формулы А необязательно окислен;

подстрочный индекс n равен целому числу 1, 2, 3 или 4;

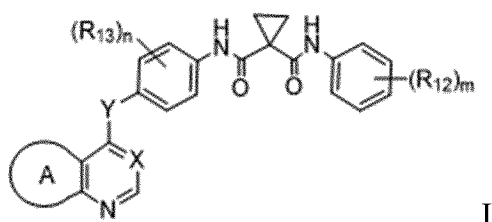
подстрочный индекс m равен целому числу 1, 2, 3, 4 или 5; и

подстрочный индекс р равен целому числу 0, 1, 2, 3 или 4;

при условии, что когда X представляет собой C-H, кольцо А представляет собой



[0008] В одном варианте осуществления соединение формулы Г представляет собой соединение формулы I:



где:

X выбран из N и C-H;

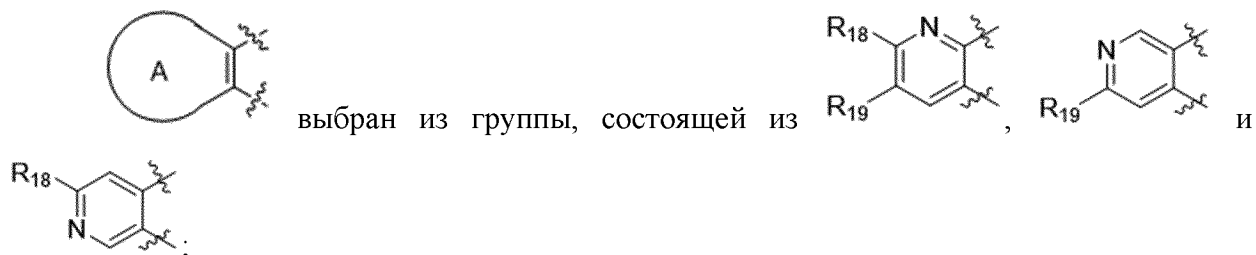
Y представляет собой O, S, SO, SO₂, NH или N-(C₁-C₆ алкил);

R₁₃ выбран из -H, галогена, -CN и необязательно замещенного C₁₋₆ алкила;

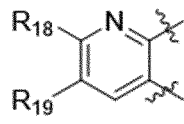
R₁₂ представляет собой -H или галоген;



необязательно замещен одной, двумя, тремя или четырьмя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена и C₁-C₆ алкила, где « wavy » указывает точки присоединения;



где R_{18} и R_{19} выбраны из группы, состоящей из H, галогена, -CN, необязательно замещенного C_1 - C_6 алкила, $C(O)NR_5R_6$, необязательно замещенного 5- или 6-членного гетероарила и необязательно замещенного C_1 - C_6 алкокси; или

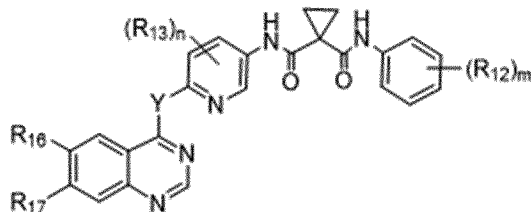
когда  представляет собой , R_{18} и R_{19} могут быть соединены вместе с образованием 5- или 6-членного необязательно замещенного циклоалкила или гетероциклоалкила;

R_5 и R_6 выбраны из группы, состоящей из H, необязательно замещенного C_{1-6} алкила или R_5 и R_6 , взятых вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 5- или 6-членного необязательно замещенного гетероцикла;

m и n , каждый независимо равен 1 или 2;

при условии, что когда  представляет собой , и X представляет собой C-H, R_{19} не является необязательно замещенным C_1 - C_6 алкилом, галогеном или необязательно замещенным C_1 - C_6 алкокси.

[0009] В одном варианте осуществления соединение формулы I представляет собой соединение формулы II:



II



или его фармацевтически приемлемую соль, где:

R_{16} выбран из группы, состоящей из -CN и -CO-NR₅R₆;

R_{17} выбран из H и необязательно замещенного C_1 - C_6 алкокси;

R_{13} выбран из группы, состоящей из -H, галогена, -CN или необязательно замещенного C_1 - C_6 алкила;

R_{12} представляет собой -H или галоген;

 необязательно замещен одной, двумя, тремя или четырьмя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена и C_1 - C_6 алкила, где «  » указывает точки присоединения;

R₅ и R₆, каждый независимо выбран из группы, состоящей из H, необязательно замещенного C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного C₃-C₆ гетероциклоалкила и необязательно замещенного C₁-C₆ циклоалкила;

Y представляет собой O, S, SO, SO₂, NH или N-(C₁-C₆ алкила); и

m и n, каждый независимо равен 1 или 2.

[00010] В одном аспекте изобретение включает фармацевтическую композицию, содержащую соединение, описанное в данном документе, и фармацевтически приемлемый носитель или наполнитель.

[00011] В другом аспекте изобретение включает способ лечения заболевания, расстройства или синдрома, опосредованного по меньшей мере частично, путем модуляции активности протеинкиназы *in vivo*, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе или его фармацевтической композиции.

Подробное описание сущности изобретения

[00012] Сокращения и определения

[00013] Следующие сокращения и термины имеют указанные значения по всему тексту данного документа:

Сокращение	Значение
Ac	Ацетил
Безводн.	Безводный
Водн.	Водный
Ar	Аргон
Вос	Трет-бутоксикарбонил
Уш.	Уширенный
°C	Градусов Цельсия
c-	Цикло
Рассч.	Расчитанный
CBZ	Карбобензоксип=бензилоксикарбонил
д	Дублет

Сокращение	Значение
дд	Дублет дублетов
ддд	Дублет дублетов дублетов
дт	Дублет триплетов
ДХМ	Дихлорметан
ДМФА	<i>N,N</i> -диметилформаид
ДМСО	Диметилсульфоксид
Dppf	1,1'-бис(дифенилфосфано)ферроцен
ЭА	Элементный анализ
ИЭУ	Ионизация электронным ударом
экв. или эквив.	Эквивалент
Fmoc	Фторенилметилоксикарбонил
г	Грамм(ы)
ч	Час(ы)
ВЭЖХ	Высокоэффективная жидкостная хроматография
H ₂	Водород
л	Литр(ы)
LiHMDS	Литий бис(триметилсилил)азид
М	Молярный или молярность
м	Мультиплет
МГц	Мегагерц (частота)
Мин.	Минута(ы)
мл	Миллилитр(ы)

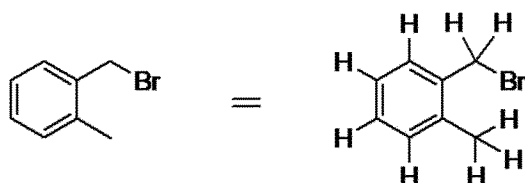
Сокращение	Значение
Т.пл.	температура плавления
м/з	Отношение массы к заряду
мкл	Микролитр(ы)
Мол	Моль(и)
МС	Масс-спектральный анализ
N ₂	Азот
N	Нормальный или нормальность
нМ	Наномолярный
ЯМР	Спектроскопия ядерного магнитного резонанса
Pd/C	Палладий на углеводе
Кв	Квартет
КТ	Комнатная температура
с	Синглет
раств.	Раствор
S/C	Соотношение субстрат/катализатор
т или тр	Триплет
ТГФ	тетрагидрофуран
ТСХ	Тонкослойная хроматография
об/об	Объем к объему

[00014] Символ «-» означает одинарную связь, а «=» означает двойную связь.

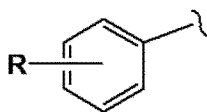
[00015] В контексте данного документа формы единственного числа включают ссылку на множественное число, если в контексте явно не указано иное.

[00016] Когда переменная определена в общем, с рядом возможных заместителей, каждый отдельный радикал может быть определен со связью или без нее. Например, если R^z может быть водородом, это может быть обозначено как «-H» или «H» в определении R^z .

[00017] При изображении или описании химических структур, если явно не указано иное, предполагается, что все атомы углерода имеют замещение водородом, чтобы соответствовать валентности, равной четырем. Например, в структуре с левой стороны схемы, приведенной ниже, подразумевается девять атомов водорода. Девять водородов изображены на структуре справа. Иногда конкретный атом в структуре описывается в текстовой формуле как имеющий водород или водороды в качестве замещения (четко определенный водород), например, $-CH_2CH_2-$. Специалисту в данной области техники понятно, что вышеупомянутые описательные методики являются общеизвестными в области химии для обеспечения краткости и простоты описания других сложных структур.

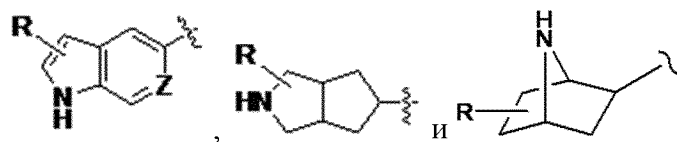


[00018] Если группа «R» изображается как «плавающая» в кольцевой системе, как например, в формуле:



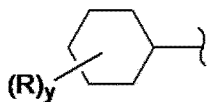
тогда, если не указано иное, заместитель «R» может находиться на любом атоме кольцевой системы, предполагая замену изображенного, подразумеваемого или явно определенного водорода одного из кольцевых атомов, до образования стабильной структуры.

[00019] Если группа «R» изображается как «плавающая» в конденсированной кольцевой системе, как например, в формуле:

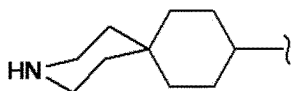


тогда, если не указано иное, заместитель «R» может находиться на любом атоме конденсированной кольцевой системы, предполагая замену изображенного водорода (например, $-NH-$ в приведенной выше формуле), подразумеваемого водорода (например, в приведенной выше формуле, где атомы водорода не показаны, но понимаются как присутствующие) или четко определенный водород (например, где в приведенной выше формуле «Z» равен $=CH-$) от одного из кольцевых атомов, до образования стабильной

структуры. В представленном примере «R» может находиться либо в 5-членном, либо в 6-членном кольце конденсированной кольцевой системы. Когда группа «R» изображается как существующая в кольцевой системе, содержащей насыщенные атомы углерода, например, в формуле:



где в этом примере «u» может быть больше одного, предполагая, что каждый из них заменяет изображенный в настоящее время, подразумеваемый или явно определенный водород в кольце; тогда, если не указано иное, где полученная структура является стабильной, два «R» могут находиться на одном и том же атоме углерода. Простой пример: когда R представляет собой метильную группу, на атоме углерода изображенного кольца («кольцевой» углерод) может существовать геминальный диметил. В другом примере два R на одном и том же атоме углерода, включая этот атом углерода, могут образовывать кольцо, создавая структуру спироциклического кольца («спироциклической группы») с изображенным кольцом, как например, в формуле:



[00020] «Галоген» или «гало» относится к фтору, хлору, бромю или иоду.

[00021] Термин «C_{n-m}» или «C_n-C_m» обозначает диапазон, который включает конечные точки, где n и m равны целым числам и указывают на число атомов углерода. Примеры включают C₁₋₄, C₁-C₄, C₁₋₆, C₁-C₆ и тому подобное.

[00022] «Алкил» относится к разветвленной или прямой углеводородной цепи с числом атомов углерода от одного до восьми, такой как метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, гексил и гептил. (C₁-C₆)алкил является предпочтительным. Термин «C_{n-m} алкил» или (C_n-C_m) алкил относится к алкильной группе, имеющей от n до m атомов углерода. При обязательном замещении один или более атомов водорода алкильной группы (например, от 1 до 4, от 1 до 2 или 1) могут быть заменены фрагментом, как описано ниже в разделе «Необязательное замещение». В некоторых аспектах алкильная группа является незамещенной или обязательно замещенной.

[00023] «Алкилен» относится к обязательно замещенному двухвалентному насыщенному алифатическому радикалу, имеющему от 1 до 10 атомов углерода, от 1 до 8 атомов углерода, от 1 до 6 атомов углерода, от 1 до 4 атомов углерода или от 1 до 2 атомов углерода. При обязательном замещении один или более атомов водорода алкиленовой группы (например, от 1 до 4, от 1 до 2 или 1) могут быть заменены фрагментом, как описано

ниже в разделе «Необязательное замещение». В некоторых аспектах алкиленовая группа представляет собой незамещенную или необязательно замещенную. Термин «C_n-m алкилен» относится к алкиленовой группе, имеющей от n до m атомов углерода. Примеры алкиленовых групп включают, но не ограничиваются ими, метилен, этан-1,2-диил, пропан-1,3-диил, пропан-1,2-диил, бутан-1,4-диил, бутан-1,3-диил, бутан-1,2-диил, 2-метилпропан-1,3-диил и тому подобное.

[00024] Термин «алкенил» относится к углеводородной группе с прямой или разветвленной цепью, соответствующей алкильной группе, имеющей одну или более двойных углерод-углеродных связей. Алкенильная группа формально соответствует алкену с одной C-H-связью, замещенной точкой присоединения алкенильной группы к остатку соединения. Термин «C_n-m алкенил» или (C_n-C_m) алкенил относится к алкенильной группе, имеющей от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления алкенильный фрагмент содержит от 2 до 6, от 2 до 4 или от 2 до 3 атомов углерода. Примеры алкенильных групп включают, но не ограничиваются ими, этенил, *n*-пропенил, изопропенил, *n*-бутенил, *втор*-бутенил и тому подобное.

[00025] Термин «алкинил» относится к углеводородной группе с прямой или разветвленной цепью, соответствующей алкильной группе, имеющей одну или более тройных углерод-углеродных связей. Алкинильная группа формально соответствует алкину с одной C-H-связью, замещенной точкой присоединения алкинильной группы к остатку соединения. Термин «C_n-m алкинил» или (C_n-C_m) алкинил относится к алкинильной группе, имеющей от n до m атомов углерода. Примеры алкинильных групп включают, но не ограничиваются ими, этинил, пропин-1-ил, пропин-2-ил и тому подобное. В некоторых вариантах осуществления алкинильный фрагмент содержит от 2 до 6, от 2 до 4 или от 2 до 3 атомов углерода.

[00026] «Алкокси» относится к фрагменту формулы -OR', где R' представляет собой (C₁-C₆) алкильный фрагмент, как определено в данном документе. Термин «C_n-m алкокси» или (C_n-C_m) алкокси относится к алкоксигруппе, алкильная группа которой имеет от n до m атомов углерода. Примеры алкоксифрагментов включают, но не ограничиваются ими, метокси, этокси, изопропокси и тому подобное.

[00027] Алкоксигруппа может быть незамещенной или необязательно замещенной. При необязательном замещении один или более атомов водорода алкоксигруппы (например, от 1 до 4, от 1 до 2 или 1) могут быть заменены фрагментом, как описано ниже в разделе «Необязательное замещение», при условии отсутствия замещения атома водорода альфа к эфирному кислороду гидрокси, амино или тиогруппой. В некоторых аспектах алкоксигруппа является незамещенной или необязательно замещенной.

[00028] «Алкоксикарбонил» относится к группе $-C(O)-R'$, где R' представляет собой (C_1-C_6) алкокси, как определено в данном документе.

[00029] Термин «амино» относится к группе формулы $-NH_2$.

[00030] Термин «карбамил» относится к группе формулы $-C(O)NH_2$.

[00031] Термин «карбонил», используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к группе $-C(=O)-$, которая также может быть записана как $C(O)$.

[00032] Термин «циано» или «нитрил» относится к группе формулы $-C\equiv N$, которая также может быть записана как $-CN$ или CN .

[00033] Термин «оксо» относится к атому кислорода в качестве двухвалентного заместителя, образующего карбонильную группу при присоединении к углероду или присоединении к гетероатому с образованием сульфоксидной или сульфоновой группы или *N*-оксидной группы. В некоторых вариантах осуществления гетероциклические группы могут быть необязательно замещены 1 или 2 оксо ($=O$) заместителями.

[00034] Термин «сульфид» относится к атому серы в качестве двухвалентного заместителя, образующего тиокарбонильную группу ($C=S$) при присоединении к углероду.

[00035] Термин «гетероатом» в контексте данного документа включает бор, фосфор, серу, кислород и азот.

[00036] Термин «галогеналкил» в контексте данного документа относится к алкильной группе, в которой один или более атомов водорода замещены атомом галогена. Термин « C_{n-m} галогеналкил» или (C_n-C_m) галогеналкил относится к C_{n-m} алкильной группе, имеющей от n до m атомов углерода и от по меньшей мере одного до $\{2(\text{от } n \text{ до } m)+1\}$ атомов галогена, которые могут быть одинаковыми или разными. В некоторых вариантах осуществления атомами галогена являются атомы фтора. В некоторых вариантах галогеналкильная группа содержит от 1 до 6 или от 1 до 4 атомов углерода. Примеры галогеналкильных групп включают CF_3 , C_2F_5 , CHF_2 , CCl_3 , $CHCl_2$, C_2Cl_5 и тому подобное. В некоторых вариантах осуществления галогеналкильная группа представляет собой фторалкильную группу.

[00037] Термин «галогеналкокси», используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к группе формулы $-O$ -галогеналкила, где галогеналкильная группа соответствует определениям выше. Термин « C_{n-m} галогеналкокси» или (C_n-C_m) галогеналкокси относится к галогеналкоксигруппе, галогеналкильной группе, которая имеет от n до m атомов углерода. Примеры галогеналкоксигрупп включают трифторметокси и тому подобное. В некоторых вариантах осуществления галогеналкоксигруппа имеет от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

[00038] «Арил» означает одновалентное 6-14-членное моно- или бикарбоциклическое кольцо (например, имеющее два конденсированных кольца), причем моноциклическое кольцо является ароматическим и по меньшей мере одно из колец в бициклическом кольце является ароматическим. Термин «C_{n-m} арил» или «(C_n-C_m) арил» относится к арильной группе, имеющей от *n* до *m* кольцевых атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления арильные группы имеют от 6 до около 10 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления арильные группы имеют 6 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления арильные группы имеют 10 атомов углерода. Если не указано иное, валентность группы может быть расположена на любом атоме любого кольца в пределах радикала, если позволяют правила валентности. Типичные примеры включают фенил, нафтил и инданил и тому подобное.

[00039] Арильная группа может быть незамещенной или необязательно замещенной. При необязательном замещении один или более атомов водорода арильной группы (например, от 1 до 5, от 1 до 2 или 1) могут быть заменены фрагментом, как описано ниже в разделе «Необязательное замещение». В некоторых аспектах алкоксигруппа является незамещенной или необязательно замещенной.

[00040] «Арилен» означает двухвалентное 6-14-членное моно- или бикарбоциклическое кольцо, причем моноциклическое кольцо является ароматическим и по меньшей мере одно из колец в бициклическом кольце является ароматическим. Типичные примеры включают фенилен, нафтилен и инданилен и тому подобное.

[00041] «Циклоалкил» относится к неароматической углеводородной кольцевой системе (моноциклической, бициклической или полициклической), включая циклизованные алкильные и алкенильные группы. Термин «C_{n-m} циклоалкил» или «(C_n-C_m) циклоалкил» относится к циклоалкилу, который имеет от *n* до *m* атомов углерода в качестве членов кольца. Циклоалкильные группы могут включать моно- или полициклические (например, имеющие 2, 3 или 4 конденсированных кольца) группы и спироциклы. Циклоалкильные группы могут иметь 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 14 кольцеобразующих атомов углерода (C₃₋₁₄). В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная группа имеет от 3 до 14 членов кольца, от 3 до 10 членов кольца, от 3 до 6 членов кольца, от 3 до 5 членов кольца или от 3 до 4 членов кольца. В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная группа является моноциклической. В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная группа является моноциклической или бициклической. В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная группа представляет собой моноциклическую C₃₋₆ циклоалкильную группу. Кольцеобразующие атомы углерода циклоалкильной группы могут быть необязательно окислены с образованием оксо или

сульфидогруппы. Циклоалкильные группы также включают циклоалкилиденy. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил. Примеры циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентенил, циклогексенил, циклогексаденил, циклогептатриенил, норборнил, норпинил, норкарнил, бицикло[1.1.1]пентанил, бицикло[2.1.1]гексанил и тому подобное. В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная группа представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил включает одно насыщенное карбоциклическое кольцо из трех-восьми кольцевых атомов углерода, таких как циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. Циклоалкил может быть необязательно замещен одним или более заместителями, такими как один, два или три заместителя. В некоторых вариантах осуществления циклоалкильный заместитель выбран из группы, состоящей из (C₁-C₆)алкила, гидроксигруппы, (C₁-C₆)алкокси, галоген(C₁-C₆)алкила, галоген(C₁-C₆)алкокси, галогена, амина, моно- и ди(C₁-C₆)алкиламино, гетеро(C₁-C₆)алкила, ацила, арила и гетероарила.

[00042] Циклоалкильная группа может быть незамещенной или необязательно замещенной. При необязательном замещении один или более атомов водорода циклоалкильной группы (например, от 1 до 4, от 1 до 2 или 1) могут быть заменены фрагментом, как описано ниже в разделе «Необязательное замещение». В некоторых аспектах замещенная циклоалкильная группа может включать экзо- или эндоциклический алкен (например, циклогекс-2-ен-1-ил). В некоторых аспектах циклоалкильная группа является незамещенной или необязательно замещенной.

[00043] «Циклоалкилоксикарбонил» означает группу -C(O)-OR', где R' представляет собой (C₃-C₆) циклоалкил, как определено в данном документе.

[00044] «Фенилоксикарбонил» относится к группе -C(O)-O фенил.

[00045] «Гетероарил» означает моноциклический, конденсированный бициклический или конденсированный трициклический одновалентный радикал с 5-14 кольцевыми атомами, содержащий один или более, предпочтительно один, два, три или четыре кольцевых гетероатома, независимо выбранных из -O-, -S(O)_n- (n равен 0, 1 или 2), -N- и -N(R')-, а остальные кольцевые атомы представляют собой углерод, причем кольцо, содержащее моноциклический радикал, является ароматическим и, причем по меньшей мере одно из конденсированных колец, содержащих бициклический или трициклический радикал, является ароматическим. Один или два кольцевых атома углерода любых неароматических колец, содержащих бициклический или трициклический радикал, могут быть заменены группой -C(O)-, -C(S)- или -C(=NH)-. R' представляет собой водород, алкил,

гидрокси, алкокси, ацил или алкилсульфонил. Если не указано иное, валентность может быть расположена на любом атоме любого кольца гетероарильной группы, если позволяют правила валентности. В частности, когда точка валентности находится на азоте, дополнительный азотный заместитель отсутствует. Более конкретно, термин гетероарил включает, но не ограничивается ими, 1,2,4-триазолил, 1,3,5-триазолил, фталимидил, пиридинил, пирролил, имидазолил, тиенил, фуранил, индолил, 2,3-дигидро-1*H*-индолил (включая, например, 2,3-дигидро-1*H*-индол-2-ил или 2,3-дигидро-1*H*-индол-5-ил и тому подобное), изоиндолил, индолинил, изоиндолинил, бензимидазолил, бензодиоксол-4-ил, бензофуранил, циннолинил, индолизинил, нафтиридин-3-ил, фталазин-3-ил, фталазин-4-ил, птеридинил, пуринил, хиназолинил, хиноксалинил, тетразолил, пиразолил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, бензоксазолил, хинолинил, изохинолинил, тетрагидроизохинолинил (включая, например, тетрагидроизохинолин-4-ил или тетрагидроизохинолин-6-ил и тому подобное), пирроло[3,2-с]пиридинил (включая, например, пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил или пирроло[3,2-с]пиридин-7-ил и тому подобное), бензопиранил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, бензотиазолил, бензотиенил и их производные, а также N-оксид или его защищенное производное.

[00046] Пятичленное гетероарильное кольцо представляет собой гетероарильную группу, имеющую пять кольцевых атомов, где один или более (например, 1, 2, 3 или 4) кольцевых атома независимо выбраны из N, O и S. Иллюстративные пятичленные кольцевые гетероарилы включают тиенил, фурил, пирролил, имидазолил, тиазолил, оксазолил, пиразолил, изотиазолил, изоксазолил, 1,2,3-триазолил, тетразолил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,3,4-триазолил, 1,3,4-тиадиазолил и 1,3,4-оксадиазолил.

[00047] Шестичленное гетероарильное кольцо представляет собой гетероарильную группу, имеющую шесть кольцевых атомов, где один или более (например, 1, 2, 3 или 4) кольцевых атомов независимо выбраны из N, O и S. Иллюстративными шестичленными кольцевыми гетероарилами являются пиридил, пиразинил, пиримидинил, триазинил и пиридазинил.

[00048] «Гетероарилен» означает моноциклический, конденсированный бициклический или конденсированный трициклический двухвалентный радикал с 5-14 кольцевыми атомами, содержащий один или более, предпочтительно один, два, три или четыре кольцевых гетероатома, независимо выбранные из -O-, -S(O)_n- (n равен 0, 1 или 2), -N- и -N(R¹⁹)-, а остальные кольцевые атомы представляют собой углерод, причем кольцо, содержащее моноциклический радикал, является ароматическим и, причем по меньшей

мере одно из конденсированных колец, содержащих бициклический или трициклический радикал, является ароматическим. Один или два кольцевых атома углерода любых неароматических колец, содержащих бициклический или трициклический радикал, могут быть заменены группой -C(O)-, -C(S)- или -C(=NH)-. R¹⁹ представляет собой водород, алкил или алкенил. Если не указано иное, валентности могут быть расположены на любом атоме любого кольца гетероариленовой группы, если позволяют правила валентности. В частности, когда точка валентности находится на азоте, дополнительный азотный заместитель отсутствует. Более конкретно, термин гетероарил включает, но не ограничивается ими, тиендиил, бензо[*d*]изоксазолдиил, бензо[*d*]изотиазолдиил, 1*H*-индазолдиил (необязательно замещенный R¹⁹ в положении N1), бензо[*d*]оксазолдиил, бензо[*d*]тиазолдиил, 1*H*-бензо[*d*]имидазолдиил (необязательно замещенный R¹⁹ в положении N1), 1*H*-бензо[*d*][1,2,3]триазолдиил (необязательно замещенный R¹⁹ в положении N1), имидазо[1,2-*a*]пиридиндиил, циннолиндиил, хинолиндиил, пиридин-диил, 1-оксидопиридиндиил, [1,2,4]триазоло[4,3-*a*] пиридиндиил и 2,3-дигидроимидазо[1,2-*a*]пиридиндиил и тому подобное.

[00049] В контексте данного документа «гетероциклоалкил» или «гетероцикло» относится к неароматическому кольцу или кольцевой системе, которая может необязательно содержать одну или несколько алкениленовых групп в качестве части кольцевой структуры, которая имеет по меньшей мере один гетероатомный член кольца, независимо выбранный из бора, азота, серы, кислорода и фосфора, и который имеет 4-14 кольцевых членов, 4-10 кольцевых членов, 4-7 кольцевых членов или 4-6 кольцевых членов. В термин «гетероциклоалкил» включены моноциклические 4-, 5-, 6- и 7-членные гетероциклоалкильные группы. Гетероциклоалкильные группы могут включать моно- или бициклические или полициклические (например, имеющие два или три конденсированных или мостиковых кольца) кольцевые системы или спироциклы. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкильная группа представляет собой моноциклическую группу, имеющую 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из азота, серы и кислорода. Кольцевые атомы углерода и гетероатомы гетероциклоалкильной группы могут быть необязательно окислены с образованием оксо или сульфидогруппы или другой окисленной связи (например, C(O), S(O), C(S), S(O)₂, N-оксида и тому подобного) или атом азота может быть кватернизован. Гетероциклоалкильная группа может быть присоединена через кольцообразующий атом углерода или кольцообразующий гетероатом. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкильная группа содержит от 0 до 3 двойных связей. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкильная группа содержит от 0 до 2 двойных связей. Также в определение гетероциклоалкила включены фрагменты, которые

имеют одно или более ароматических колец, конденсированных (то есть имеющих общую связь) с гетероциклоалкильным кольцом, например, бензо или тиенильные производные пиперидина, морфолина, азепина и тому подобное. Гетероциклоалкильная группа, содержащая конденсированное ароматическое кольцо, может быть присоединена через любой кольцеобразующий атом, включая кольцеобразующий атом конденсированного ароматического кольца. Примеры гетероциклоалкильных групп включают азетидинил, азепанил, дигидробензофуранил, дигидрофуранил, дигидропиранил, морфолино, 3-окса-9-азаспиро[5.5]ундеканил, 1-окса-8-азаспиро[4.5]деканил, пиперидинил, пиперазинил, оксопиперазинил, пиранил, пирролидинил, хинуклидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил, тропанил, 4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридинил и тиоморфолино.

[00050] «Гетероциклоалкил» или «гетероцикло» может быть незамещенным или необязательно замещенным. При необязательном замещении один или более атомов водорода в группе (например, от 1 до 4, от 1 до 2 или 1) могут быть заменены группой, независимо выбранной из фтора, гидроксидной, алкоксидной, амино-, алкиламино-, ациламино-, тио- и алкилтио-. В некоторых аспектах замещенная гетероциклоалкильная группа может включать экзо- или эндоциклический алкен (например, циклогекс-2-ен-1-ил). В некоторых аспектах гетероциклоалкильная группа является незамещенной или необязательно замещенной.

[00051] **Необязательное замещение**

[00052] В контексте данного документа группа необязательно замещена, если специально не указано иное. Термин «необязательно замещенный» относится к замещенному или незамещенному элементу. В некоторых вариантах осуществления алкильные, алкенильные, алкинильные, карбоциклоалкильные, гетероциклоалкильные, арильные и гетероарильные группы представляют собой необязательно замещенные. «Необязательно замещенный» относится к группе, которая может быть замещенной или незамещенной (например, «замещенная» или «незамещенная» алкильная, «замещенная» или «незамещенная» алкенильная, «замещенная» или «незамещенная» алкинильная, «замещенная» или «незамещенная» циклоалкильная, «замещенная» или «незамещенная» гетероциклоалкильная, «замещенная» или «незамещенная» арильная или «замещенная» или «незамещенная» гетероарильная группа). В общем, термин «замещенный» означает, что по меньшей мере один водород, присутствующий в группе, заменен допустимым заместителем, например, заместителем, который при замещении приводит к стабильному соединению, например, к соединению, которое самопроизвольно не подвергается трансформации, такой как перегруппировка, циклизация, элиминирование или другая реакция. Если не указано иное, «замещенная» группа имеет заместитель в одном или более

замещаемых положениях группы и когда замещено более одного положения в любой данной структуре, заместитель является либо одинаковым, либо различным в каждой позиции. Предполагается, что термин «замещенный» включает замещение всеми допустимыми заместителями органических соединений и включает любой из заместителей, описанных в данном документе, что приводит к образованию стабильного соединения. В данном изобретении рассматриваются любые и все такие комбинации, чтобы получить стабильное соединение. Для целей данного изобретения гетероатомы, такие как азот, могут иметь водородные заместители и/или любой подходящий заместитель, как описано в данном документе, которые удовлетворяют валентности гетероатомов и приводят к образованию стабильного фрагмента. Изобретение не предназначено для ограничения каким-либо образом иллюстративными заместителями, описанными в данном документе.

[00053] Иллюстративные заместители атома углерода, включают, но не ограничиваются ими, галоген, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{SO}_2\text{H}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{ON}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_3^+\text{X}^-$, $-\text{N}(\text{OR}^{\text{cc}})\text{R}^{\text{bb}}$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{SSR}^{\text{cc}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CHO}$, $-\text{C}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OCO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{OSO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OS}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{Si}(\text{R}^{\text{aa}})_3$, $-\text{OSi}(\text{R}^{\text{aa}})_3$, $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{SC}(=\text{S})\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{SC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{SC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{SC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{P}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OP}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $-\text{P}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{OP}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{bb}})_2$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{bb}})_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{bb}})_2$, $-\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_3$, $-\text{B}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $-\text{BR}^{\text{aa}}(\text{OR}^{\text{cc}})$, C_{1-10} алкил, C_{1-10} пергалогеналкил, C_{2-10} алкенил, C_{2-10} алкинил, $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ карбоциклоалкил, 3-14-членный гетероциклоалкил, $(\text{C}_6-\text{C}_{14})$ арил и 5-14-членный гетероарил, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{dd} ,

или два геминальных водорода на атоме углерода заменены группой $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{NN}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $=\text{NNR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $=\text{NNR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{aa}}$, $=\text{NNR}^{\text{bb}}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$, $=\text{NR}^{\text{bb}}$ или $=\text{NOR}^{\text{cc}}$;

каждый пример R^{aa} независимо выбран из $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ алкила, $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ пергалогеналкила, $(\text{C}_2-\text{C}_{10})$ алкенила, $(\text{C}_2-\text{C}_{10})$ алкинила, $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ циклоалкила, 3-14-членного гетероциклоалкила, $(\text{C}_6-\text{C}_{14})$ арила и 5-14-членного гетероарила или две группы R^{aa} объединяются с образованием 3-14-членного гетероциклоалкильного или 5-14-членного гетероарильного кольца, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{dd} ,

каждый пример R^{bb} независимо выбран из водорода, (C_1-C_{10}) пергалогеналкила, (C_2-C_{10}) алкенила, (C_2-C_{10}) алкинила, (C_3-C_{10}) циклоалкила, C_{6-14} арила и 5-14-членного гетероарила или две группы R^{bb} объединяются с образованием 3-14-членного гетероциклоалкильного или 5-14-членного гетероарильного кольца, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{dd} ,

каждый пример R^{cc} независимо выбран из водорода, (C_1-C_{10}) алкила, (C_1-C_{10}) пергалогеналкила, (C_2-C_{10}) алкенила, (C_2-C_{10}) алкинила, (C_3-C_{10}) циклоалкила, 3-14-членного гетероциклоалкила, (C_6-C_{14}) арила и 5-14-членного гетероарила или две группы R^{cc} объединяются с образованием 3-14-членного гетероциклоалкильного или 5-14-членного гетероарильного кольца, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{dd} ,

каждый пример R^{dd} независимо выбран из галогена, $-CN$, $-NO_2$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, $-OH$, $-OR^{cc}$, $-ON(R^{ff})_2$, $-N(R^{ff})_2$, $-N(R^{ff})_3^+X^-$, $-N(OR^{cc})R^{ff}$, $-SH$, $-SR^{cc}$, $-SSR^{cc}$, $-C(=O)R^{cc}$, $-CO_2H$, $-CO_2R^{cc}$, $-OC(=O)R^{cc}$, $-OCO_2R^{cc}$, $-C(=O)N(R^{ff})_2$, $-OC(=O)N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}C(=O)R^{cc}$, $-NR^{ff}CO_2R^{cc}$, $-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})_2$, $-C(=NR^{ff})OR^{cc}$, $-OC(=NR^{ff})R^{cc}$, $-OC(=NR^{ff})OR^{cc}$, $-C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}SO_2R^{cc}$, $-SO_2N(R^{ff})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-OSO_2R^{cc}$, $-S(=O)R^{cc}$, $-Si(R^{cc})_3$, $-OSi(R^{cc})_3$, $-C(=S)N(R^{ff})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$, $-SC(=S)SR^{cc}$, $-P(=O)_2R^{cc}$, $-P(=O)(R^{cc})_2$, $-OP(=O)(R^{cc})_2$, $-OP(=O)(OR^{cc})_2$, (C_1-C_{10}) алкила, (C_1-C_{10}) пергалогеналкила, (C_2-C_{10}) алкенила, (C_2-C_{10}) алкинила, (C_3-C_{10}) циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, (C_6-C_{10}) арила, 5-10-членного гетероарила, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{gg} или два геминальных заместителя R^{dd} могут быть соединены с образованием $=O$ или $=S$;

каждый пример R^{cc} независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) пергалогеналкила, (C_2-C_6) алкенила, (C_2-C_6) алкинила, (C_3-C_{10}) циклоалкила, (C_6-C_{10}) арила и 3-10-членного гетероциклоалкила и 3-10-членного гетероарила, где каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{gg} ,

каждый пример R^{ff} независимо выбран из водорода, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) пергалогеналкила, (C_2-C_6) алкенила, (C_2-C_6) алкинила, (C_3-C_{10}) циклоалкила, (C_6-C_{10}) арила и 5-10-членного гетероарила или две группы R^{ff} объединяются с образованием 3-10-членного гетероциклоалкильного или 5-10-членного гетероарильного кольца, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{gg} ; и

каждый пример R^{gg} независимо представляет собой галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, $-OH$, $-OC_{1-6}$ алкил, $-ON(C_{1-6}$ алкил) $_2$, $-N(C_{1-6}$ алкил) $_2$, $-N(C_{1-6}$ алкил) $_3^+X^-$, $-NH(C_{1-6}$ алкил) $_2^+X^-$, $-NH_2(C_{1-6}$ алкил) $^+X^-$, $-NH_3^+X^-$, $-N(OC_{1-6}$ алкил)(C_{1-6} алкил), $-N(OH)(C_{1-6}$ алкил), $-NH(OH)$, $-SH$, $-SC_{1-6}$ алкил, $-SS(C_{1-6}$ алкил), $-C(=O)(C_{1-6}$ алкил), $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-6}$ алкил), $-OC(=O)(C_{1-6}$ алкил), $-OCO_2(C_{1-6}$ алкил), $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(C_{1-6}$ алкил) $_2$, $-OC(=O)NH(C_{1-6}$ алкил), $-NHC(=O)(C_{1-6}$ алкил), $-N(C_{1-6}$ алкил) $C(=O)(C_{1-6}$ алкил), $-NHCO_2(C_{1-6}$ алкил), $-NHC(=O)N(C_{1-6}$ алкил) $_2$, $-NHC(=O)NH(C_{1-6}$ алкил), $-NHC(=O)NH_2$, $-C(=NH)O(C_{1-6}$ алкил), $-OC(=NH)(C_{1-6}$ алкил), $-OC(=NH)OC_{1-6}$ алкил, $-C(=NH)N(C_{1-6}$ алкил) $_2$, $-C(=NH)NH(C_{1-6}$ алкил), $-C(=NH)NH_2$, $-OC(=NH)N(C_{1-6}$ алкил) $_2$, $-OC(NH)NH(C_{1-6}$ алкил), $-OC(NH)NH_2$, $-NHC(NH)N(C_{1-6}$ алкил) $_2$, $-NHC(=NH)NH_2$, $-NHSO_2(C_{1-6}$ алкил), $-SO_2N(C_{1-6}$ алкил) $_2$, $-SO_2NH(C_{1-6}$ алкил), $-SO_2NH_2$, $-SO_2C_{1-6}$ алкил, $-SO_2OC_{1-6}$ алкил, $-OSO_2C_{1-6}$ алкил, $-SOC_{1-6}$ алкил, $-Si(C_{1-6}$ алкил) $_3$, $-OSi(C_{1-6}$ алкил) $_3$ $-C(=S)N(C_{1-6}$ алкил) $_2$, $C(=S)NH(C_{1-6}$ алкил), $C(=S)NH_2$, $-C(=O)S(C_{1-6}$ алкил), $-C(=S)SC_{1-6}$ алкил, $-SC(=S)SC_{1-6}$ алкил, $-P(=O)_2(C_{1-6}$ алкил), $-P(=O)(C_{1-6}$ алкил) $_2$, $-OP(=O)(C_{1-6}$ алкил) $_2$, $-OP(=O)(OC_{1-6}$ алкил) $_2$, (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) пергалогеналкил, (C_2-C_6) алкенил, (C_2-C_6) алкинил, (C_3-C_{10}) циклоалкил, (C_6-C_{10}) арил, 3-10-членный гетероциклоалкил, 5-10-членный гетероарил; или два геминальных заместителя R^{gg} могут быть соединены с образованием $=O$ или $=S$; где X^- представляет собой противоион.

[00054] Как было отмечено ранее, атомы азота могут быть замещенными или незамещенными, если позволяет валентность, и включают первичные, вторичные, третичные и четвертичные атомы азота. Иллюстративные заместители атома азота включают, но не ограничиваются ими, водород, $-OH$, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, $-CN$, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)_2N(R^{cc})_2$, $-P(=O)(NR^{cc})_2$, (C_1-C_{10}) алкил, (C_1-C_{10}) пергалогеналкил, (C_2-C_{10}) алкенил, (C_2-C_{10}) алкинил, (C_3-C_{10}) циклоалкил, 3-14-членный гетероциклоалкил, (C_6-C_{14}) арил и 5-14-членный гетероарил, или две группы R^{cc} , присоединенные к атому N, соединены с образованием 3-14-членного гетероциклоалкила или 5-14-членного гетероарильного кольца, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{dd} , и где R^{aa} , R^{bb} , R^{cc} и R^{dd} соответствуют определениям выше.

[00055] В некоторых вариантах осуществления заместитель, присутствующий на атоме азота, представляет собой азотозащитную группу (также называемую в данном документе «аминозащитной группой»). Азотозащитные группы включают, но не ограничиваются ими, $-OH$, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$,

$-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{cc}}$, $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{cc}}$, $-\text{SOR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{cc}}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{cc}}$, ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$) алкил (например, аралкил, гетероаралкил), ($\text{C}_2\text{-C}_{10}$) алкенил, ($\text{C}_2\text{-C}_{10}$) алкинил, ($\text{C}_3\text{-C}_{10}$) циклоалкил, 3-14-членный гетероциклоалкил, ($\text{C}_6\text{-C}_{14}$) арил и 5-14-членные гетероарильные группы, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{dd} и, где R^{aa} , R^{bb} , R^{cc} и R^{dd} соответствуют определениям выше. Азотозащитные группы хорошо известны в данной области техники и включают группы, подробно описанные в публикации *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999, включенной в данный документ посредством ссылки.

[00056] Например, азотозащитные группы, такие как амидные группы (например, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$), включают, но не ограничиваются ими, формамид, ацетамид, хлорацетамид, трихлорацетамид, трифторацетамид, фенилацетамид, 3-фенилпропанамид, пиколинамид, 3-пиридилкарбоксамид, производное *N*-бензоилфенилаланила, бензамид, *n*-фенилбензамид, *o*-нитрофенилацетамид, *o*-нитрофеноксиацетамид, ацетоацетамид, (*N*'-дитиобензилоксиациламино)ацетамид, 3-(*n*-гидроксифенил)пропанамид, 3-(*o*-нитрофенил)пропанамид, 2-метил-2-(*o*-фенилазофенокси)пропанамид, 2-метил-2-(*o*-нитрофенокси)пропанамид, 4-хлорбутанамид, 3-метил-3-нитробутанамид, *o*-нитроциннамид, производное *N*-ацетилметионина, *o*-нитробензамид и *o*-(бензоилоксиметил)бензамид.

[00057] Азотозащитные группы, такие как карбаматные группы (например, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{aa}}$), включают, но не ограничиваются ими, метилкарбамат, этилкарбамат, 9-флуоренилметилкарбамат (Fmoc), 9-(2-сульфо)флуоренилметилкарбамат, 9-(2,7-дибром)флуоренилметилкарбамат, 2,7-ди-*трет*-бутил-[9-(10,10-диоксо-10,10,10,10-тетрагидротиоксантил)]метилкарбамат (DBD-Tmoc), 4-метоксифенацилкарбамат (Phenc), 2,2,2-трихлорэтилкарбамат (Troc), 2-триметилсилилэтилкарбамат (Teoc), 2-фенилэтилкарбамат (hZ), 1-(1-адамантил)-1-метилэтилкарбамат (Adroc), 1,1-диметил-2-галогенэтилкарбамат, 1,1-диметил-2,2-дибромэтилкарбамат (DB-*трет*-BOC), 1,1-диметил-2,2,2-трихлорэтилкарбамат (TCBOC), 1-метил-1-(4-бифенилил)этилкарбамат (Vroc), 1-(3,5-ди-*трет*-бутилфенил)-1-метилэтилкарбамат (*трет*-Bumeoc), 2-(2'- и 4'-пиридил)этилкарбамат (Pyoc), 2-(*N,N*-дициклогексилкарбоксамидо)этилкарбамат, *трет*-бутилкарбамат (BOC или Voc), 1-адамантилкарбамат (Adoc), винилкарбамат (Voc), аллилкарбамат (Alloc), 1-изопропилаллилкарбамат (Ipaoc), циннамилкарбамат (Coc), 4-нитроциннамилкарбамат (Noc), 8-хинолилкарбамат, *N*-гидроксипиперидинилкарбамат, алкилдитиокарбамат, бензилкарбамат (Cbz), *n*-метоксибензилкарбамат (Moz), *n*-

нитробензилкарбамат, *n*-бромбензилкарбамат, *n*-хлорбензилкарбамат, 2,4-дихлорбензилкарбамат, 4-метилсульфинилбензилкарбамат (Msz), 9-антриметилкарбамат, дифенилметилкарбамат, 2-метилтиоэтилкарбамат, 2-метилсульфонилэтилкарбамат, 2-(*n*-толуолсульфонил)этилкарбамат, [2-(1,3-дитианил)]метилкарбамат (Dmoc), 4-метилтиофенилкарбамат (Mtrc), 2,4-диметилтиофенилкарбамат (Bmrc), 2-фосфониоэтилкарбамат (Pеос), 2-трифенилфосфониоизопропилкарбамат (Ppoc), 1,1-диметил-2-цианоэтилкарбамат, *m*-хлор-*n*-ацилоксибензилкарбамат, *n*-(дигидроксборил)бензилкарбамат, 5-бензизоксазолилметилкарбамат, 2-(трифторметил)-6-хромонилметилкарбамат (Tсгос), *m*-нитрофенилкарбамат, 3,5-диметоксибензилкарбамат, *o*-нитробензилкарбамат, 3,4-диметокси-6-нитробензилкарбамат, фенил (*o*-нитрофенил)метилкарбамат, *трет*-амилкарбамат, *S*-бензилтиокарбамат, *n*-цианобензилкарбамат, циклобутилкарбамат, циклогексилкарбамат, циклопентилкарбамат, циклопропилметилкарбамат, *n*-децилоксибензилкарбамат, 2,2-диметоксиацилвинилкарбамат, *o*-(*N,N*-диметилкарбоксамидо)бензилкарбамат, 1,1-диметил-3-(*N,N*-диметилкарбоксамидо)пропилкарбамат, 1,1-диметилпропинилкарбамат, ди(2-пиридил)метилкарбамат, 2-фуранилметилкарбамат, 2-иодэтилкарбамат, изоборинилкарбамат, изобутилкарбамат, изоникотинилкарбамат, *n*-(*n*'-метоксифенилазо)бензилкарбамат, 1-метилциклобутилкарбамат, 1-метилциклогексилкарбамат, 1-метил-1-циклопропилметилкарбамат, 1-метил-1-(3,5-диметоксифенил)этилкарбамат, 1-метил-1-(*n*-фенилазофенил)этилкарбамат, 1-метил-1-фенилэтилкарбамат, 1-метил-1-(4-пиридил)этилкарбамат, фенилкарбамат, *n*-(фенилазо)бензилкарбамат, 2,4,6-три-*трет*-бутилфенилкарбамат, 4-(триметиламмоний)бензилкарбамат и 2,4,6-триметилбензилкарбамат.

[00058] Азотозащитные группы, такие как сульфонамидные группы (например, $-S(=O)_2R^{aa}$), включают, но не ограничиваются ими, *n*-толуолсульфонамид (Ts), бензолсульфонамид, 2,3,6-триметил-4-метоксибензолсульфонамид (Mtr), 2,4,6-триметоксибензолсульфонамид (Mtb), 2,6-диметил-4-метоксибензолсульфонамид (Pme), 2,3,5,6-тетраметил-4-метоксибензолсульфонамид (Mte), 4-метоксибензолсульфонамид (Mbs), 2,4,6-триметилбензолсульфонамид (Mts), 2,6-диметокси-4-метилбензолсульфонамид (iMds), 2,2,5,7,8-пентаметилхроман-6-сульфонамид (Pmc), метансульфонамид (Ms), β -триметилсилилэтансульфонамид (SES), 9-антраценсульфонамид, 4-(4',8'-диметоксинафтилметил)бензолсульфонамид (DNMBS), бензилсульфонамид, трифторметилсульфонамид и фенацилсульфонамид.

[00059] Другие защитные группы азота включают, но не ограничиваются ими, производное фенотиазинил-(10)-ацила, производное *N*'-*n*-толуолсульфониламиноацила,

производное *N'*-фениламинотиоацила, производное *N*-бензоилфенилаланила, производное *N*-ацетилметионина, 4,5-дифенил-3-оксазолин-2-он, *N*-фталимид, *N*-дитиасукцинимид (Dts), *N*-2,3-дифенилмалеимид, *N*-2,5-диметилпиррол, *N*-1,1,4,4-тетраметилдисулилазациклопентановый аддукт (STABASE), 5-замещенный 1,3-диметил-1,3,5-триазациклогексан-2-он, 5-замещенный 1,3-добензил-1,3,5-триазациклогексан-2-он, 1-замещенный 3,5-динитро-4-пиридон, *N*-метиламин, *N*-аллиламин, *N*-[2-(триметилсилил)этокси]метиламин (SEM), *N*-3-ацетоксипропиламин, *N*-(1-изопропил-4-нитро-2-оксо-3-пироолин-3-ил)амин, четвертичные аммониевые соли, *N*-бензиламин, *N*-ди(4-метоксифенил)метиламин, *N*-5-добензосубериламин, *N*-трифенилметиламин (Tr), *N*-[(4-метоксифенил)дифенилметил]амин (MMTr), *N*-9-фенилфлуорениламин (PhF), *N*-2,7-дихлор-9-флуоренилметиленамин, *N*-ферроценилметиламино (Fcm), *N*-2-пиколиламино *N'*-оксид, *N*-1,1-диметилтиометиленамин, *N*-бензилиденамин, *N*-*p*-метоксибензилиденамин, *N*-дифенилметиленамин, *N*-[(2-пиридил)мезитил]метиленамин, *N*-(*N'*,*N'*-диметиламинометиленамин), *N,N'*-изопропилидендиамин, *N*-*p*-нитробензилиденамин, *N*-салицилиденамин, *N*-5-хлорсалицилиденамин, *N*-(5-хлор-2-гидроксифенил)фенилметиленамин, *N*-циклогексилиденамин, *N*-(5,5-диметил-3-оксо-1-циклогексенил)амин, производное *N*-борана, производное *N*-дифенилбориновой кислоты, *N*-[фенил(пентаацилхром- или вольфрам)ацил]амин, хелат *N*-меди, хелат *N*-цинка, *N*-нитроамин, *N*-нитрозоамин, *N*-оксид амина, дифенилфосфинамид (Dpp), диметилтиофосфинамид (Mpt), дифенилтиофосфинамид (Ppt), диалкилфосфорамидаты, дибензилфосфорамидат, дифенилфосфорамидат, бензолсульфенамид, *o*-нитробензолсульфенамид (Nps), 2,4-динитробензолсульфенамид, пентахлорбензолсульфенамид, 2-нитро-4-метоксибензолсульфенамид, трифенилметилсульфенамид и 3-нитропиридинсульфенамид (Npys).

[00060] В некоторых вариантах осуществления заместитель, присутствующий на атоме кислорода, представляет собой защитную группу кислорода (также называемую в данном документе «гидроксил-защитной группой»). Защитные группы кислорода включают, но не ограничиваются ими, $-R^{aa}$, $-N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-S(=O)R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ и $-P(=O)(NR^{bb})_2$, где R^{aa} , R^{bb} и R^{cc} соответствуют определениям выше. Защитные группы кислорода хорошо известны в данной области техники и включают группы, подробно описанные в публикации *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999, включенной в данный документ посредством ссылки.

[00061] Иллюстративные защитные группы кислорода включают, но не ограничиваются ими, метил, метоксиметил (MOM), метилтиометил (MTM), *трет*-бутилтиометил, (фенилдиметилсилил)метоксиметил (SMOM), бензилоксиметил (BOM), *n*-метоксибензилоксиметил (PMBM), (4-метоксифеноксид)метил (*n*-AOM), гваяколметил (GUM), *трет*-бутоксиметил, 4-пентенилоксиметил (POM), силоксиметил, 2-метоксиэтоксиметил (MEM), 2,2,2-трихлорэтоксиметил, бис (2-хлорэтоксид)метил, 2-(триметилсилил)этоксиметил (SEMOR), тетрагидропиранил (THP), 3-бромтетрагидропиранил, тетрагидротииопиранил, 1-метоксициклогексил, 4-метокситетрагидропиранил (MTHP), 4-метокситетрагидротииопиранил, 4-метокситетрагидротииопиранил S, S-диоксид, 1-[(2-хлор-4-метил)фенил]-4-метоксипиперидин-4-ил (CTMP), 1,4-диоксан-2-ил, тетрагидрофуранил, тетрагидротииофуранил, 2,3,3а,4,5,6,7,7а-октагидро-7,8,8-триметил-4,7-метанобензофуран-2-ил, 1-этоксидэтил, 1-(2-хлорэтоксид)этил, 1-метил-1-метоксиэтил, 1-метил-1-бензилоксидэтил, 1-метил-1-бензилоксид-2-фторэтил, 2,2,2-трихлорэтил, 2-триметилсилилэтил, 2-(фенилселенил)этил, *трет*-бутил, аллил, *n*-хлорфенил, *n*-метоксифенил, 2,4-динитрофенил, бензил (Bn), *n*-метоксибензил, 3,4-диметоксибензил, *o*-нитробензил, *n*-нитробензил, *n*-галогенбензил, 2,6-дихлорбензил, *n*-цианобензил, *n*-фенилбензил, 2-пиколил, 4-пиколил, 3-метил-2-пиколил *N*-оксид, дифенилметил, *n*, *n*'-динитробензгидрил, 5-добензосуберил, трифенилметил, α -нафтилдифенилметил, *n*-метоксифенилдифенилметил, ди(*n*-метоксифенил)фенилметил, три(*n*-метоксифенил)метил, 4-(4'-бромфенацилоксифенил)дифенилметил, 4,4',4''-трис(4,5-дихлорфталимидофенил)метил, 4,4',4''-трис(левулиноилоксифенил)метил, 4,4',4''-трис(бензоилоксифенил)метил, 3-(имидазол-1-ил)бис(4',4''-диметоксифенил)метил, 1,1-бис(4-метоксифенил)-1'-пиренилметил, 9-антрин, 9-(9-фенил)ксантенил, 9-(9-фенил-10-оксо)антрин, 1,3-бензодитиолан-2-ил, бензизотиазолил S, S-диоксид, триметилсилил (TMS), триэтилсилил (TES), триизопропилсилил (TIPS), диметилизопропилсилил (IPDMS), диэтилизопропилсилил (DEIPS), диметилтексилсилил, *трет*-бутилдиметилсилил (TBDMS), *трет*-бутилдифенилсилил (TBDPS), трибензилсилил, три-*n*-ксилилсилил, трифенилсилил, дифенилметилсилил (DPMS), *трет*-бутилметоксифенилсилил (TBMPS), формиат, бензоилформиат, ацетат, хлорацетат, дихлорацетат, трихлорацетат, трифторацетат, метоксиацетат, трифенилметоксиацетат, феноксиацетат, *n*-хлорфеноксиацетат, 3-фенилпропионат, 4-оксопентаноат (левулинат), 4,4-(этилендитио)пентаноат (левулиноилдитиоацеталь), пивалоат, адамантоат, кротонат, 4-метоксикротонат, бензоат, *p*-фенилбензоат, 2,4,6-триметилбензоат (мезитоат), метилкарбонат, 9-флуоренилметилкарбонат (Fmoc), этилкарбонат, 2,2,2-

трихлорэтилкарбонат (Трос), 2- (триметилсилил)этилкарбонат (ТМSEC), 2- (фенилсульфонил)этилкарбонат (Рsec), 2- (трифенилфосфонио)этилкарбонат (Реос), изобутилкарбонат, винилкарбонат, аллилкарбонат, *трет*-бутилкарбонат (Вос или Вос), *n*-нитрофенилкарбонат, бензилкарбонат, *n*-метоксибензилкарбонат, 3,4-диметоксибензилкарбонат, *o*-нитробензилкарбонат, *n*-нитробензилкарбонат, *S*-бензилтиокарбонат, 4-этоксид-1-нафтилкарбонат, метилдитиокарбонат, 2-иодобензоат, 4-азидобутират, 4-нитро-4-метилпентаноат, *o*-(дибромметил)бензоат, 2-формилбензолсульфонат, 2-(метилтиометокси)этил, 4-(метилтиометокси)бутират, 2-(метилтиометоксиметил)бензоат, 2,6-дихлор-4-метилфеноксиацетат, 2,6-дихлор-4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)феноксиацетат, 2,4-бис(1,1-диметилпропил)феноксиацетат, хлордифенилацетат, изобутират, моносукциноат, (*E*)-2-метил-2-бутеноат, *o*-(метоксиацил)бензоат, α -нафтоат, нитрат, алкил-*N,N,N',N'*-тетраметилфосфородиамидат, алкил *N*-фенилкарбамат, борат, диметилфосфинотиоил, алкил 2,4-динитрофенилсульфенат, сульфат, метансульфонат (мезилат), бензилсульфонат и тозилат (Ts).

[00062] В некоторых вариантах осуществления заместитель, присутствующий на атоме серы, представляет собой серозащитную группу (также называемую «тиолозащитной группой»). Защитные группы серы включают, но не ограничиваются ими, $-R^{aa}$, $-N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-S(=O)R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ и $-P(=O)(NR^{bb})_2$, где R^{aa} , R^{bb} и R^{cc} соответствуют определениям выше. Серозащитные группы хорошо известны в данной области техники и включают группы, подробно описанные в публикации *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999, включенной в данный документ посредством ссылки.

[00063] В контексте данного документа термин «уходящая группа» (LG) - это термин, понятный в данной области техники, относящийся к молекулярному фрагменту, который отходит с парой электронов при расщеплении гетеролитической связи, причем молекулярный фрагмент представляет собой анион или нейтральную молекулу. В контексте данного документа уходящая группа может представлять собой атом или группу, способную к замещению нуклеофилом. См., например, Smith, March *Advanced Organic Chemistry* 6th ed. (501-502). Иллюстративные уходящие группы включают, но не ограничиваются ими, галоген (например, хлор, бром, иод), $-OR^{aa}$ (когда атом O присоединен к карбонильной группе, где R^{aa} соответствует определению выше), $-O(C=O)R^{LG}$ или $-O(SO)_2R^{LG}$ (например, тозил, мезил, безил), где R^{LG} представляет собой необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный арил или необязательно

замещенный гетероарил. В определенных вариантах осуществления уходящая группа представляет собой галоген.

[00064] Термины, для которых приведены определения выше, конкретно приведены в Примерах.

[00065] «Выход» для каждой из реакций, описанных в данном документе, выражается в процентах от теоретического выхода.

[00066] «Пациент» для целей данного изобретения включает людей и любые других животных, в частности млекопитающих, а также другие организмы. Таким образом, способы применимы как для лечения человека, так и для применения в ветеринарии. В предпочтительном варианте осуществления пациент является млекопитающим, а в наиболее предпочтительном варианте осуществления пациент является человеком. Примеры предпочтительных млекопитающих включают мышей, крыс, других грызунов, кроликов, собак, кошек, свиней, крупный рогатый скот, овец, лошадей и приматов.

[00067] «Киназозависимые заболевания или состояния» относятся к патологическим состояниям, которые зависят от активности одной или более киназ. Киназы прямо или косвенно участвуют в путях трансдукции сигналов различных клеточных активностей, включая пролиферацию, адгезию, миграцию, дифференцировку и инвазию. Заболевания, ассоциированные с киназной активностью, включают рост опухоли, патологическую неоваскуляризацию, которая поддерживает рост солидной опухоли, и ассоциированы с другими заболеваниями, в которые вовлечена чрезмерная местная васкуляризация, такими как глазные заболевания (диабетическая ретинопатия, возрастная дегенерация желтого пятна и тому подобное) и воспалительные заболевания (псориаз, ревматоидный артрит и тому подобное).

[00068] «Терапевтически эффективное количество» представляет собой количество соединения по изобретению, которое при введении пациенту ослабляет симптом заболевания. Количество соединения по изобретению, которое составляет «терапевтически эффективное количество», будет варьироваться в зависимости от соединения, болезненного состояния и его тяжести, возраста пациента, подлежащего лечению и тому подобного. Терапевтически эффективное количество может быть определено обычно специалистом в данной области с учетом его собственных знаний и данного раскрытия.

[00069] «Рак» относится к клеточно-пролиферативным заболеваниям, включающим: сердечные: саркома (ангиосаркома, фибросаркома, рабдомиосаркома, липосаркома), миксома, рабдомиома, фиброма, липома и тератома; головы и шеи: плоскоклеточный рак головы и шеи, рак гортани и гортаноглотки, рак полости носа и околоносовых пазух, рак носоглотки, рак слюнной железы, рак ротовой полости и ротоглотки; легочные:

бронхогенная карцинома (плоскоклеточная, недифференцированная мелкоклеточная, недифференцированная крупноклеточная, аденокарцинома, немелкоклеточный рак легкого), альвеолярная (бронхиолярная) карцинома, бронхиальная аденома, саркома, лимфома, хондроматозная гамартома, мезотелиома; толстой кишки: колоректальный рак, аденокарцинома, гастроинтестинальные стромальные опухоли, лимфома, нейроэндокринные опухоли, синдром Туркота; гастроинтестинальные: рак желудка, аденокарцинома желудочно-пищеводного перехода, пищевода (плоскоклеточная карцинома, аденокарцинома, лейомиосаркома, лимфома), желудка (карцинома, лимфома, лейомиосаркома), поджелудочной железы (протоковая аденокарцинома, инсулинома, глюкагонома, ульцерогенная аденома поджелудочной железы, карциноидная опухоль, випома), тонкой кишки (аденокарцинома, лимфома, карциноидные опухоли, саркома Капоши, лейомиома, гемангиома, липома, нейрофиброма, фиброма), толстой кишки (аденокарцинома, трубчатая аденома, ворсинчатая аденома, гамартома, лейомиома); молочной железы: метастатический рак молочной железы, протоковая карцинома in situ, инвазивная протоковая карцинома, трубчатая карцинома, медуллярная карцинома, слизистая карцинома, лобулярная карцинома in situ, тройной негативный рак молочной железы; мочеполовых путей: почки (аденокарцинома, опухоль Вильма [нефробластома], лимфома, лейкоз, почечно-клеточная карцинома), мочевого пузыря и уретры (плоскоклеточный рак, карцинома переходных клеток, аденокарцинома, уротелиальная карцинома), предстательной железы (аденокарцинома, саркома, кастрационно-резистентный рак предстательной железы), яичек (семинома, тератома, эмбриональная карцинома, тератоканцинома, хориокарцинома, саркома, интерстициально-клеточный рак, фиброма, фиброаденома, аденоматоидные опухоли, липома), светлоклеточная карцинома, папиллярная карцинома; печени: гепатома (гепатоцеллюлярная карцинома), холангиокарцинома, гепатобластома, ангиосаркома, гепатоцеллюлярная аденома, гемангиома; костные: остеогенная саркома (остеосаркома), фибросаркомы, злокачественная фиброзная гистиоцитома, хондросаркома, саркома Юинга, злокачественная лимфома (саркома клеток ретикулула), множественная миелома, злокачественная гигантская хордома опухолевых клеток, остеохондрома (костно-хрящевые экзостозы), доброкачественная хондрома, хондробластома, хондромиксофиброма, остеоидная остеома и гигантоклеточные опухоли; щитовидной железы: медуллярный рак щитовидной железы, дифференцированный рак щитовидной железы, папиллярный рак щитовидной железы, фолликулярный рак щитовидной железы, гюртле-клеточный рак и анапластический рак щитовидной железы; нервной системы: черепа (остеома, гемангиома, гранулема, ксантома, деформирующий остоз), мозговой

оболочки (менингиома, менингиосаркома, глиоматоз), мозга (астроцитомы, медуллобластома, глиома, эпендимомы, герминома [пинеалома], полиморфная глиобластома, олигодендроглиома, шваннома, ретинобластома, врожденные опухоли), нейрофиброма спинного мозга, менингиома, глиома, саркома); гинекологические: матки (рак эндометрия), шейки матки (рак шейки матки, предопухоловая -дисплазия шейки матки), яичников (рак яичника [серозная цистаденокарцинома, слизистая цистаденокарцинома, неклассифицированный рак], гранулезно-текальные клеточные опухоли, опухоль из сертоли-лейдиговских клеток, дисгерминома, злокачественная тератома), вульвы (плоскоклеточная карцинома, интраэпителиальная карцинома, аденокарцинома, фибросаркома, меланома), влагалища (прозрачная клеточная карцинома, плоскоклеточная карцинома, ботриоидная саркома (эмбриональная рабдомиосаркома), фаллопиевых труб (карцинома); гематологические заболевания: кровь (миелоидный лейкоз [острый и хронический], острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфолейкоз, миелопролиферативные заболевания, множественная миелома, миелодиспластический синдром), болезнь Ходжкина, не-ходжкинская лимфома [злокачественная лимфома]; кожи: злокачественная меланома, базальноклеточный рак, плоскоклеточный рак, саркома Капоши, дисплазия родинок, липома, ангиома, дерматофиброма, келоиды, псориаз; и надпочечников: нейробластома. Таким образом, термин «раковая клетка» в данном документе включает клетку, пораженную любым из указанных выше- состояний.

[00070] «Фармацевтически приемлемые соли» включают «фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты» и «фармацевтически приемлемые соли присоединения основания». «Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты» относятся к тем солям, которые сохраняют биологическую эффективность свободных оснований и которые не являются биологически или иным образом нежелательными, образованными с неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, и тому подобное, а также с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, трифторуксусная кислота, пропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, салициловая кислота и тому подобное.

[00071] «Фармацевтически приемлемые соли присоединения оснований» включают соли, полученные из неорганических оснований, такие как соли натрия, калия, лития, аммония, кальция, магния, железа, цинка, меди, марганца, алюминия и тому подобное.

Примерами солей являются соли аммония, калия, натрия, кальция и магния. Соли, полученные из фармацевтически приемлемых органических нетоксичных оснований, включают, но не ограничиваются ими, соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, включая природные замещенные амины, циклические амины и основные ионообменные смолы, такие как изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин, этаноламин, 2-диметиламиноэтанол, 2-диэтиламиноэтанол, дициклогексиламин, лизин, аргинин, гистидин, кофеин, прокаин, гидрабамин, холин, бетаин, этилендиамин, глюкозамин, метилглюкамин, теобромин, пурины, пиперазин, пиперидин, N-этилпиперидин, полиаминные смолы и тому подобное. Примерами органических оснований являются изопропиламин, диэтиламин, этаноламин, триметиламин, дициклогексиламин, холин и кофеин. (См., например, публикацию S. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977;66:1-19, которая включена в данный документ посредством ссылки.)

[00072] В контексте данного документа термин «соединение» означает все стереоизомеры, геометрические изомеры, таутомеры и изотопы изображенных структур. Термин также относится к соединениям по изобретению независимо от способа их получения, например, синтетически, посредством биологического процесса (например, метаболизма или превращения фермента) или их комбинации.

[00073] Соединения по изобретению также могут включать все изотопы атомов, присутствующих в промежуточных или конечных соединениях. Изотопы включают те атомы, которые имеют одинаковый атомный номер, но разные массовые значения. Например, изотопы водорода включают тритий и дейтерий.

[00074] Любая из стадий или последовательностей способа, раскрытых в данном документе и/или заявленных в формуле изобретения, может быть выполнена в атмосфере инертного газа, более конкретно в атмосфере аргона или азота. Кроме того, способы по данному изобретению могут осуществляться в виде полунепрерывных или непрерывных процессов, более предпочтительно в виде непрерывных процессов.

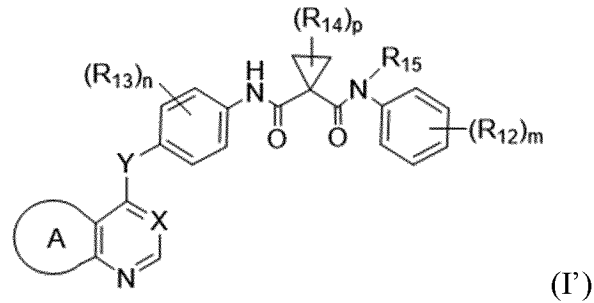
[00075] Кроме того, многие из стадий и последовательностей способа, которые описаны в данном документе, могут быть телескопированными.

[00076] В целом, номенклатура, используемая в данной заявке, основана на соглашениях по присвоению имен, принятых Международным союзом теоретической и прикладной химии (IUPAC). Химические структуры, показанные в данном документе, были получены с использованием CHEMDRAW®. Любая открытая валентность, присутствующая на атоме углерода, кислорода или азота в структурах, приведенных в данном документе, указывает на присутствие атома водорода.

Варианты осуществления данного изобретения

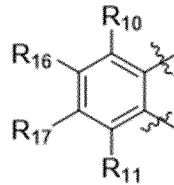
[00077] В одном аспекте данное изобретение включает соединение для модуляции активности киназы в соответствии с Формулой I', Формулой I или Формулой II.

[00078] В одном аспекте изобретение включает соединение Формулы I':



или его фармацевтически приемлемую соль, где:

Y выбран из O, S, SO, SO₂, NH и -N(C₁₋₆ алкила)-;



(i) кольцо A представляет собой , и X представляет собой N;

R₁₆ выбран из группы, состоящей из (C₂-C₆) алкенила; (C₂-C₆) алкинила; (C₆-C₁₀) арила; (C₃-C₁₀) циклоалкила; 5-14-членного гетероарила; 4-14-членного гетероциклоалкила; -CN; -NHOH, -C(O)R^a; -C(O)NR^aR^a; -C(O)NHOR^a; -C(O)OR^a; -C(O)NR^aS(O)₂R^a; -OC(O)NR^aR^a; C(=NR^a)R^a; -C(=NOH)R^a; -C(=NOH)NR^a; -C(=NCN)NR^aR^a; -NR^aC(=NCN)NR^aR^a; -C(=NR^a)NR^aR^a; -S(O)NR^aR^a; -S(O)₂NR^aC(O)R^a; -P(O)R^aR^a; -P(O)(OR^a)(OR^a); -B(OH)₂; -B(OR^a)₂; и S(O)₂NR^aR^a; и

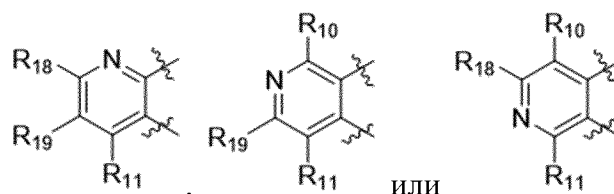
R₁₇ выбран из -H; галогена; (C₁-C₆) алкила; (C₂-C₆) алкенила; (C₂-C₆) алкинила; (C₁-C₆) галогеналкила; (C₁-C₆) галогеналкокси; (C₆-C₁₀) арил-(C₁-C₄) алкилена-; (C₃-C₁₀) циклоалкил-(C₁-C₄) алкилена-; (5-14-членный гетероарил)-(C₁-C₄) алкилена-; (4-14-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилена-; -CN; -NO₂; -OR^a; -SR^a; -NHOR^a; -C(O)R^a; -C(O)NR^aR^a; -C(O)NHOR^a; -C(O)OR^a; -C(O)NR^aS(O)₂R^a; -OC(O)R^a; -OC(O)NR^aR^a; -NHR^a; -NR^aR^a; -NR^aC(O)R^a; -NR^aC(=NR^a)R^a; -NR^aC(O)OR^a; -NR^aC(O)NR^aR^a; -C(=NR^a)R^a; -C(=NOH)R^a; -C(=NOH)NR^a; -C(=NCN)NR^aR^a; -NR^aC(=NCN)NR^aR^a; -C(=NR^a)NR^aR^a; -NR^aC(=NR^a)NR^aR^a; -NR^aS(O)R^a; -NR^aS(O)₂R^a; -NR^aS(O)₂NR^aR^a; -S(O)R^a; -S(O)NR^aR^a; -S(O)₂R^a; -S(O)₂NR^aC(O)R^a; -P(O)R^aR^a; -P(O)(OR^a)(OR^a); -B(OH)₂; -B(OR^a)₂; и -S(O)₂NR^aR^a; где (C₁-C₆) алкил; (C₂-C₆) алкенил; (C₂-C₆) алкинил; (C₆-C₁₀) арил-(C₁-C₄) алкилен-; (C₃-C₁₀) циклоалкил-(C₁-C₄) алкилен-; (5-14-членный гетероарил)-(C₁-C₄) алкилен-; и (4-14-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилен- из R₁₆ или R₁₇, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b, при условии, что R₁₆ или R₁₇ представляет собой 5-членный

гетероарил или 5-7-членный гетероциклоалкил, тогда 5-членный гетероарил или 5-7-членный гетероциклоалкил не соединяется с конденсированным фенильным кольцевым фрагментом через кольцевой атом азота; или

R_{16} выбран из -H; галогена; (C_1 - C_6) алкила; (C_2 - C_6) алкенила; (C_2 - C_6) алкинила; (C_1 - C_6) галогеналкила; (C_1 - C_6) галогеналкокси; (C_6 - C_{10}) арила; (C_3 - C_{10}) циклоалкила; 5-14-членного гетероарила; 4-14-членного гетероциклоалкила; (C_6 - C_{10}) арил-(C_1 - C_4) алкилена-; (C_3 - C_{10}) циклоалкил-(C_1 - C_4) алкилена-; (5-14-членный гетероарил)-(C_1 - C_4) алкилена-; (4-14-членный гетероциклоалкил)-(C_1 - C_4) алкилена-; -CN; -NO₂; -OR^a; -SR^a; -NHOR^a; -C(O)R^a; -C(O)NR^aR^a; -C(O)NHOR^a; -C(O)OR^a; -C(O)NR^aS(O)₂R^a; -OC(O)R^a; -OC(O)NR^aR^a; -NHR^a; -NR^aR^a; -NR^aC(O)R^a; -NR^aC(=NR^a)R^a; -NR^aC(O)OR^a; -NR^aC(O)NR^aR^a; -C(=NR^a)R^a; -C(=NOH)R^a; -C(=NOH)NR^a; -C(=NCN)NR^aR^a; -NR^aC(=NCN)NR^aR^a; -C(=NR^a)NR^aR^a; -NR^aC(=NR^a)NR^aR^a; -NR^aS(O)R^a; -NR^aS(O)₂R^a; -NR^aS(O)₂NR^aR^a; -S(O)R^a; -S(O)NR^aR^a; -S(O)₂R^a; -S(O)₂NR^aC(O)R^a; -P(O)R^aR^a; -P(O)(OR^a)(OR^a); -B(OH)₂; -B(OR^a)₂; и -S(O)₂NR^aR^a; где (C_1 - C_6) алкил; (C_2 - C_6) алкенил; (C_2 - C_6) алкинил; (C_6 - C_{10}) арил; (C_3 - C_{10}) циклоалкил; 5-14-членный гетероарил; 4-14-членный гетероциклоалкил; (C_6 - C_{10}) арил-(C_1 - C_4) алкилен-; (C_3 - C_{10}) циклоалкил-(C_1 - C_4) алкилен-; (5-14-членный гетероарил)-(C_1 - C_4) алкилен-; и (4-14-членный гетероциклоалкил)-(C_1 - C_4) алкилен- из R_{16} каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b ; и

R_{17} выбран из группы, состоящей из (C_2 - C_6) алкенила; (C_2 - C_6) алкинила; -CN; -NHON, -C(O)R^a; -C(O)NR^aR^a; -C(O)NHOR^a; -C(O)OR^a; -C(O)NR^aS(O)₂R^a; -OC(O)NR^aR^a; C(=NR^a)R^a; -C(=NOH)R^a; -C(=NOH)NR^a; -C(=NCN)NR^aR^a; -NR^aC(=NCN)NR^aR^a; -C(=NR^a)NR^aR^a; -S(O)NR^aR^a; -S(O)₂NR^aC(O)R^a; -P(O)R^aR^a; -P(O)(OR^a)(OR^a); -B(OH)₂; -B(OR^a)₂; и S(O)₂NR^aR^a, при условии, что R_{16} или R_{17} представляет собой 5-членный гетероарил или 5-7-членный гетероциклоалкил, тогда 5-членный гетероарил или 5-7-членный гетероциклоалкил не соединяется с конденсированным фенильным кольцевым фрагментом через кольцевой атом азота; или

R_{16} и R_{17} , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированное C_{3-7} циклоалкильное кольцо или конденсированное 4-10-членное гетероциклоалкильное кольцо, где конденсированное C_{3-7} циклоалкильное кольцо и конденсированное 4-10-членное гетероциклоалкильное кольцо, каждое, необязательно замещены 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^b ; или



(ii) кольцо А представляет собой ,  или , и X представляет собой N или CH, где

R_{18} и R_{19} , каждый независимо выбран из -H; галогена; (C₁-C₆) алкила; (C₂-C₆) алкенила; (C₂-C₆) алкинила; (C₁-C₆) галогеналкила; (C₁-C₆) галогеналкокси; (C₆-C₁₀) арила; (C₃-C₁₀) циклоалкила; (C₆-C₁₀) арил-(C₁-C₄) алкилена-; (C₃-C₁₀) циклоалкил-(C₁-C₄) алкилена-; (5-14-членный гетероарил)-(C₁-C₄) алкилена-; (4-14-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилена-; -CN; -NO₂; -OR^a; -SR^a; -NHOR^a; -C(O)R^a; -C(O)NR^aR^a; -C(O)NHOR^a; -C(O)OR^a; -C(O)NR^aS(O)₂R^a; -OC(O)R^a; -OC(O)NR^aR^a; -NHR^a; -NR^aR^a; -NR^aC(O)R^a; -NR^aC(=NR^a)R^a; -NR^aC(O)OR^a; -NR^aC(O)NR^aR^a; -C(=NR^a)R^a; -C(=NOH)R^a; -C(=NOH)NR^a; -C(=NCN)NR^aR^a; -NR^aC(=NCN)NR^aR^a; -C(=NR^a)NR^aR^a; -NR^aC(=NR^a)NR^aR^a; -NR^aS(O)R^a; -NR^aS(O)₂R^a; -NR^aS(O)₂NR^aR^a; -S(O)R^a; -S(O)NR^aR^a; -S(O)₂R^a; -S(O)₂NR^aC(O)R^a; -P(O)R^aR^a; -P(O)(OR^a)(OR^a); -B(OH)₂; -B(OR^a)₂; и -S(O)₂NR^aR^a; где (C₁-C₆) алкил; (C₂-C₆) алкенил; (C₂-C₆) алкинил; (C₆-C₁₀) арил; (C₃-C₁₀) циклоалкил; (C₆-C₁₀) арил-(C₁-C₄) алкилен-; (C₃-C₁₀) циклоалкил-(C₁-C₄) алкилен-; (5-14-членный гетероарил)-(C₁-C₄) алкилен-; и (4-14-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилен- из R_{18} или R_{19} , каждый, необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b ; или

R_{18} и R_{19} , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированное C₃₋₇ циклоалкильное кольцо или конденсированное 4-10-членное гетероциклоалкильное кольцо, где конденсированное C₃₋₇ циклоалкильное кольцо и конденсированное 4-10-членное гетероциклоалкильное кольцо, каждое, необязательно замещены 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^b ;

R_{10} и R_{11} , каждый независимо выбран из группы, состоящей из -H; галогена; (C₁-C₆) алкила; (C₁-C₆) галогеналкила; (C₁-C₆) галогеналкокси; (C₆-C₁₀) арила; (C₃-C₁₀) циклоалкила; 5-14-членного гетероарила; 4-14-членного гетероциклоалкила; (C₆-C₁₀) арил-(C₁-C₄) алкилена-; (C₃-C₁₀) циклоалкил-(C₁-C₄) алкилена-; (5-14-членный гетероарил)-(C₁-C₄) алкилена-; (4-14-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилена-; -CN; -NO₂; -OR^a; -SR^a; -NHOR^a; -C(O)R^a; -C(O)NR^aR^a; -C(O)OR^a; -C(O)NR^aS(O)₂R^a; -OC(O)R^a; -OC(O)NR^aR^a; -NHR^a; -NR^aR^a; -NR^aC(O)R^a; -NR^aC(=NR^a)R^a; -NR^aC(O)OR^a; -NR^aC(O)NR^aR^a; -C(=NR^a)R^a; -C(=NOH)R^a; -C(=NOH)NR^a; -C(=NCN)NR^aR^a; -NR^aC(=NCN)NR^aR^a; -C(=NR^a)NR^aR^a; -NR^aC(=NR^a)NR^aR^a; -NR^aS(O)R^a; -NR^aS(O)₂R^a; -NR^aS(O)₂NR^aR^a; -S(O)R^a; -S(O)NR^aR^a; -S(O)₂R^a; -S(O)₂NR^aC(O)R^a; -P(O)R^aR^a; -P(O)(OR^a)(OR^a); -B(OH)₂; -B(OR^a)₂; и S(O)₂NR^aR^a; где (C₁-C₆) алкил; (C₆-C₁₀) арил; (C₃-C₁₀) циклоалкил; 5-14-членный гетероарил; 4-14-

членный гетероциклоалкил; (C₆-C₁₀) арил-(C₁-C₄) алкилен-; (C₃-C₁₀) циклоалкил-(C₁-C₄) алкилен-; (5-14-членный гетероарил)-(C₁-C₄) алкилен-; и (4-14-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилен- из R₁ или R₂, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b;

каждый R₁₃ независимо выбран из группы, состоящей из -H, галогена, -OH, -CN, необязательно замещенного (C₁-C₆) алкила, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкокси, -NH₂, --NH(C₁-C₆)алкила, -N(C₁-C₆ алкила)₂, и (C₃-C₆) циклоалкила, где (C₁-C₆) алкокси, -NH(C₁-C₆)алкил, -N(C₁-C₆ алкил)₂, и (C₃-C₆) циклоалкил из R₃, каждый, необязательно замещены 1, 2, или 3 независимо выбранными заместителями R^g;

каждый R₁₄ независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -OH, -NH₂, -CN, (C₁-C₆) алкила, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкила, (C₁-C₆) галогеналкокси, -COOH, -NH(C₁-C₆)алкила, -N(C₁-C₆ алкила)₂, фенила, фенил-(C₁-C₂) алкилена, (C₃-C₆) циклоалкила, (C₃-C₆) циклоалкил-(C₁-C₄) алкилена-, 4-6-членного гетероциклоалкила, (4-6-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилена-, 5-6-членного гетероарила, (5-6-членный гетероарил)-(C₁-C₄) алкилена- и -OR^e, где (C₁-C₆) алкил, фенил, фенил-(C₁-C₂) алкилен, (C₃-C₆) циклоалкил, (C₃-C₆) циклоалкил-(C₁-C₄) алкилен-, 4-6-членный гетероциклоалкил, (4-6-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилен-, 5-6-членный гетероарил и (5-6-членный гетероарил)-(C₁-C₄) алкилен- из R₁₄, каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^g,

R₁₅ представляет собой H;

каждый R₁₂ независимо выбран из группы, состоящей из -H, галогена, -OH, -COOR^e, -CONR^eR^e, -CN, -NH₂, -NH((C₁-C₆) алкила), -N((C₁-C₆) алкила)₂, (C₁-C₆) алкила, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкила, (C₁-C₆) галогеналкокси, -CONR^aR^a, -NR^aCOR^a, -NR^aCONR^aR^a, -SO₂R^a, -NR^aS(O)₂R^a, -NR^aS(O)₂NR^aR^a, (C₃-C₆) циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, (C₃-C₆) циклоалкил-(C₁-C₄) алкилена-, (4-6-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилена-, фенил-(C₁-C₂) алкилена и (5- или 6-членный гетероарил)-(C₁-C₄) алкилена-, где (C₁-C₆) алкил, (C₃-C₆) циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, фенил, 5- или 6-членный гетероарил, (C₃-C₆) циклоалкил-(C₁-C₄) алкилен-, (4-6-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилен-, фенил-(C₁-C₂) алкилен и (5- или 6-членный гетероарил)-(C₁-C₄) алкилен- из R₄, каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^f;

каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из -H, -CN, (C₁-C₆) алкила, (C₁-C₆) галогеналкила, (C₂-C₆) алкенила, (C₂-C₆) алкинила, (C₆-C₁₀) арила, (C₃-C₁₀) циклоалкила, 5-14-членного гетероарила, 4-14-членного гетероциклоалкила, (C₆-C₁₀) арила-(C₁-C₄) алкилена-, (C₃-C₁₀) циклоалкила-(C₁-C₄) алкилена-, (5-14-членный

гетероарил)-(C₁-C₄) алкилена- и (4-14-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилена-, где (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₂-C₆) алкенил, (C₂-C₆) алкинил, (C₆-C₁₀) арил, (C₃-C₁₀) циклоалкил, 5-14-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, (C₆-C₁₀) арил-(C₁-C₄) алкилен-, (C₃-C₁₀) циклоалкил-(C₁-C₄) алкилен-, (5-14-членный гетероарил)-(C₁-C₄) алкилен- и (4-14-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилен-из R^a, каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^d;

каждый R^b независимо выбран из группы, состоящей из галогена; (C₁-C₆) алкила; (C₂-C₆) алкенила; (C₂-C₆) алкинила; (C₁-C₆) галогеналкила; (C₁-C₆) галогеналкокси; (C₆-C₁₀) арила; (C₃-C₁₀) циклоалкила; 5-10-членного гетероарила; 4-10-членного гетероциклоалкила; (C₆-C₁₀) арил-(C₁-C₄) алкилена-; (C₃-C₁₀) циклоалкил-(C₁-C₄) алкилена-; (5-10-членный гетероарил)-(C₁-C₄) алкилена-; (4-10-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилена-; -CN; -OH; -NH₂; -NO₂; -NHOR^c; -OR^c; -SR^c; -C(O)R^c; -C(O)NR^cR^c; -C(O)OR^c; -C(O)NR^cS(O)₂R^c; -OC(O)R^c; -OC(O)NR^cR^c; -C(=NOH)R^c; -C(=NOH)NR^c; -C(=NCN)NR^cR^c; -NR^cC(=NCN)NR^cR^c; -C(=NR^c)NR^cR^c; -NR^cC(=NR^c)NR^cR^c; -NHR^c; -NR^cR^c; -NR^cC(O)R^c; -NR^cC(=NR^c)R^c; -NR^cC(O)OR^c; -NR^cC(O)NR^cR^c; -NR^cS(O)R^c; -NR^cS(O)₂R^c; -NR^cS(O)₂NR^cR^c; -S(O)R^c; -S(O)NR^cR^c; -S(O)₂R^c; -S(O)₂NR^cC(O)R^c; -Si(R^c)₃; -P(O)R^cR^c; -P(O)(OR^c)(OR^c); -B(OH)₂; -B(OR^c)₂; и -S(O)₂NR^cR^c; где (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси; (C₂-C₆) алкенил; (C₂-C₆) алкинил; (C₆-C₁₀) арил; (C₃-C₁₀) циклоалкил; 5-10-членный гетероарил; 4-10-членный гетероциклоалкил; (C₆-C₁₀) арил-(C₁-C₄) алкилен-; (C₃-C₁₀) циклоалкил-(C₁-C₄) алкилен-; (5-10-членный гетероарил)-(C₁-C₄) алкилен-; и (4-10-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилен- из R^b, каждый, дополнительно необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^d;

каждый R^c независимо выбран из группы, состоящей из -H, (C₁-C₆) алкила, (C₁-C₆) галогеналкила, (C₂-C₆) алкенила, (C₂-C₆) алкинила, (C₆-C₁₀) арила, (C₃-C₁₀) циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, (C₆-C₁₀) арил-(C₁-C₄) алкилена-, (C₃-C₁₀) циклоалкил-(C₁-C₄) алкилена-, (5-10-членный гетероарил)-(C₁-C₄) алкилена- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилена-, где (C₁-C₆) алкил, (C₂-C₆) алкенил, (C₂-C₆) алкинил, (C₆-C₁₀) арил, (C₃-C₁₀) циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, (C₆-C₁₀) арил-(C₁-C₄) алкилен-, (C₃-C₁₀) циклоалкил-(C₁-C₄) алкилен-, (5-10-членный гетероарил)-(C₁-C₄) алкилен- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилен- из R^c, каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^f;

каждый R^d независимо выбран из группы, состоящей из (C₁-C₆) алкила, (C₁-C₆) галогеналкила, галогена, (C₆-C₁₀) арила, 5-10-членного гетероарила, (C₃-C₁₀) циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, (C₆-C₁₀) арил-(C₁-C₄) алкилена-, (C₃-C₁₀) циклоалкил-(C₁-

C₄) алкилена-, (5-10-членный гетероарил)-(C₁-C₄) алкилена-, (4-10-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилена-, -CN, -NH₂, -NHOR^e, -OR^e, -SR^e, -C(O)R^e, -C(O)NR^eR^e, -C(O)OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)NR^eR^e, -NHR^e, -NR^eR^e, -NR^eC(O)R^e, -NR^eC(O)NR^eR^e, -NR^eC(O)OR^e, -C(=NR^e)NR^eR^e, -NR^eC(=NR^e)NR^eR^e, -NR^eC(=NOH)NR^eR^e, -NR^eC(=NCN)NR^eR^e, -S(O)R^e, -S(O)NR^eR^e, -S(O)₂R^e, -NR^eS(O)₂R^e, -NR^eS(O)₂NR^eR^e и -S(O)₂NR^eR^e, где (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₆-C₁₀) арил, 5-10-членный гетероарил, (C₃-C₁₀) циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, (C₆-C₁₀) арил-(C₁-C₄) алкилен-, (C₃-C₁₀) циклоалкил-(C₁-C₄) алкилен-, (5-10-членный гетероарил)-(C₁-C₄) алкилен- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилен- из R^d, каждый необязательно замещен 1, 2, и 3 независимо выбранными заместителями R^f;

каждый R^e независимо выбран из группы, состоящей из -H, (C₁-C₆) алкила, (C₃-C₆) циклоалкила, (C₃-C₆)циклоалкил-(C₁-C₄) алкилена-, (C₆-C₁₀) арила, (C₆-C₁₀) арил-(C₁-C₄) алкилена-, 5- или 6-членного гетероарила, (5- или 6-членный гетероарил)-(C₁-C₄) алкилена-, 4-7-членного гетероциклоалкила, (4-7-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилена-, (C₁-C₆) галогеналкила, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₂-C₄) алкенила и (C₂-C₄) алкинила, где (C₁-C₄) алкил, (C₃-C₆) циклоалкил, (C₆-C₁₀) арил, 5- или 6-членный гетероарил, 4-7-членный гетероциклоалкил, (C₆-C₁₀) арил-(C₁-C₄) алкилен-, (5- или 6-членный гетероарил)-(C₁-C₄) алкилен-, (4-7-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилен-, (C₂-C₄) алкенил и (C₂-C₄) алкинил из R^e, каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями R^f,

или любые два заместителя R^a вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членный гетероциклоалкил, каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^f;

или любые два заместителя R^c вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членный гетероциклоалкил, каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^f;

или любые два заместителя R^e вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членный гетероциклоалкил, каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^f;

каждый R^f независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -OH, -CN, -COOH, -NH₂, -NH-(C₁-C₆) алкила, -N((C₁-C₆) алкила)₂, (C₁-C₆) алкила, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) алкилтио, (C₁-C₆) галогеналкила, (C₁-C₆) галогеналкокси, фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкила и (C₃-C₆) циклоалкила, где (C₁-C₆) алкил, фенил, (C₃-C₆) циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил из R^f, каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из галогена, -OH, -CN, -

COOH, -NH₂, (C₁-C₄) алкила, (C₁-C₄) алкокси, (C₁-C₄) галогеналкила, (C₁-C₄) галогеналкокси, фенила, (C₃-C₁₀) циклоалкила, 5-6-членного гетероарила и 4-6-членного гетероциклоалкила;

каждый R^g независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -OH, -CN, -COOH, -COO-(C₁-C₄) алкила, -NH₂, -NH-(C₁-C₆) алкила, -N((C₁-C₆) алкила)₂, (C₁-C₆) алкила, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) алкилтио, (C₁-C₆) галогеналкила, (C₁-C₆) галогеналкокси, фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкила и (C₃-C₆) циклоалкила;

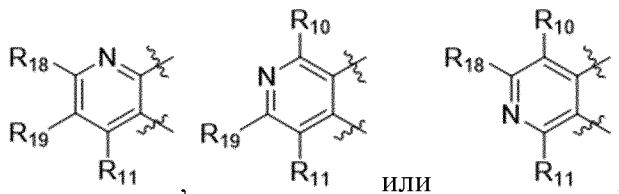
кольцевой атом азота в хинолиновом фрагменте формулы А необязательно окислен;

подстрочный индекс n равен целому числу 1, 2, 3 или 4;

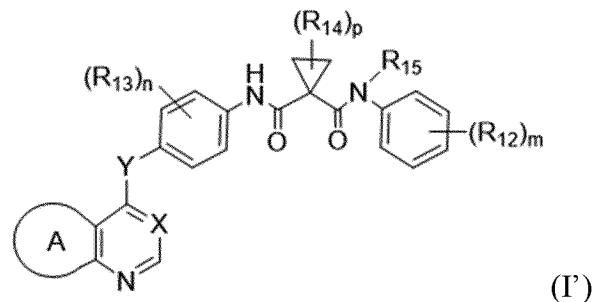
подстрочный индекс m равен целому числу 1, 2, 3, 4 или 5; и

подстрочный индекс p равен целому числу 0, 1, 2, 3 или 4;

при условии, что когда X представляет собой C-H, кольцо А представляет собой



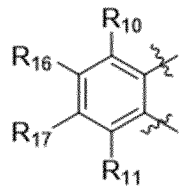
[00079] В одном аспекте изобретение включает соединение Формулы I':



или его фармацевтически приемлемую соль, где:

X представляет собой N или CH;

Y выбран из O, S, SO, SO₂, NH и -N(C₁₋₆ алкила)-;



(i) кольцо А представляет собой

R₁₆ выбран из группы, состоящей из (C₂-C₆) алкенила; (C₂-C₆) алкинила; (C₆-C₁₀) арила; (C₃-C₁₀) циклоалкила; 5-14-членного гетероарила; 4-14-членного гетероциклоалкила; -CN; -NHOH, -C(O)R^a; -C(O)NR^aR^a; -C(O)NHOR^a; -C(O)OR^a; -C(O)NR^aS(O)₂R^a; -OC(O)NR^aR^a; C(=NR^a)R^a; -C(=NOH)R^a; -C(=NOH)NR^a; -C(=NCN)NR^aR^a; -NR^aC(=NCN)NR^aR^a; -C(=NR^a)NR^aR^a; -S(O)NR^aR^a; -S(O)₂NR^aC(O)R^a; -P(O)R^aR^a; -P(O)(OR^a)(OR^a); -B(OH)₂; -B(OR^a)₂; и S(O)₂NR^aR^a; и

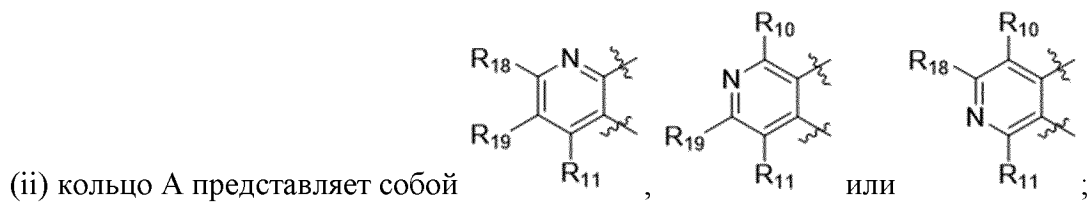
R_{17} выбран из -H; галогена; (C₁-C₆) алкила; (C₂-C₆) алкенила; (C₂-C₆) алкинила; (C₁-C₆) галогеналкила; (C₁-C₆) галогеналкокси; (C₆-C₁₀) арил-(C₁-C₄) алкилена-; (C₃-C₁₀) циклоалкил-(C₁-C₄) алкилена-; (5-14-членный гетероарил)-(C₁-C₄) алкилена-; (4-14-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилена-; -CN; -NO₂; -OR^a; -SR^a; -NHOR^a; -C(O)R^a; -C(O)NR^aR^a; -C(O)NHOR^a; -C(O)OR^a; -C(O)NR^aS(O)₂R^a; -OC(O)R^a; -OC(O)NR^aR^a; -NHR^a; -NR^aR^a; -NR^aC(O)R^a; -NR^aC(=NR^a)R^a; -NR^aC(O)OR^a; -NR^aC(O)NR^aR^a; -C(=NR^a)R^a; -C(=NOH)R^a; -C(=NOH)NR^a; -C(=NCN)NR^aR^a; -NR^aC(=NCN)NR^aR^a; -C(=NR^a)NR^aR^a; -NR^aC(=NR^a)NR^aR^a; -NR^aS(O)R^a; -NR^aS(O)₂R^a; -NR^aS(O)₂NR^aR^a; -S(O)R^a; -S(O)NR^aR^a; -S(O)₂R^a; -S(O)₂NR^aC(O)R^a; -P(O)R^aR^a; -P(O)(OR^a)(OR^a); -B(OH)₂; -B(OR^a)₂; и -S(O)₂NR^aR^a; где (C₁-C₆) алкил; (C₂-C₆) алкенил; (C₂-C₆) алкинил; (C₆-C₁₀) арил-(C₁-C₄) алкилен-; (C₃-C₁₀) циклоалкил-(C₁-C₄) алкилен-; (5-14-членный гетероарил)-(C₁-C₄) алкилен-; и (4-14-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилен- из R_{16} или R_{17} , каждый, необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b , при условии, что R_{16} или R_{17} представляет собой 5-членный гетероарил или 5-7-членный гетероциклоалкил, тогда 5-членный гетероарил или 5-7-членный гетероциклоалкил не соединяется с конденсированным фенильным кольцевым фрагментом через кольцевой атом азота; или

R_{16} выбран из -H; галогена; (C₁-C₆) алкила; (C₂-C₆) алкенила; (C₂-C₆) алкинила; (C₁-C₆) галогеналкила; (C₁-C₆) галогеналкокси; (C₆-C₁₀) арила; (C₃-C₁₀) циклоалкила; 5-14-членного гетероарила; 4-14-членного гетероциклоалкила; (C₆-C₁₀) арил-(C₁-C₄) алкилена-; (C₃-C₁₀) циклоалкил-(C₁-C₄) алкилена-; (5-14-членный гетероарил)-(C₁-C₄) алкилена-; (4-14-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилена-; -CN; -NO₂; -OR^a; -SR^a; -NHOR^a; -C(O)R^a; -C(O)NR^aR^a; -C(O)NHOR^a; -C(O)OR^a; -C(O)NR^aS(O)₂R^a; -OC(O)R^a; -OC(O)NR^aR^a; -NHR^a; -NR^aR^a; -NR^aC(O)R^a; -NR^aC(=NR^a)R^a; -NR^aC(O)OR^a; -NR^aC(O)NR^aR^a; -C(=NR^a)R^a; -C(=NOH)R^a; -C(=NOH)NR^a; -C(=NCN)NR^aR^a; -NR^aC(=NCN)NR^aR^a; -C(=NR^a)NR^aR^a; -NR^aC(=NR^a)NR^aR^a; -NR^aS(O)R^a; -NR^aS(O)₂R^a; -NR^aS(O)₂NR^aR^a; -S(O)R^a; -S(O)NR^aR^a; -S(O)₂R^a; -S(O)₂NR^aC(O)R^a; -P(O)R^aR^a; -P(O)(OR^a)(OR^a); -B(OH)₂; -B(OR^a)₂; и -S(O)₂NR^aR^a; где (C₁-C₆) алкил; (C₂-C₆) алкенил; (C₂-C₆) алкинил; (C₆-C₁₀) арил; (C₃-C₁₀) циклоалкил; 5-14-членный гетероарил; 4-14-членный гетероциклоалкил; (C₆-C₁₀) арил-(C₁-C₄) алкилен-; (C₃-C₁₀) циклоалкил-(C₁-C₄) алкилен-; (5-14-членный гетероарил)-(C₁-C₄) алкилен-; и (4-14-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилен- из R_{16} каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b ; и

R_{17} выбран из группы, состоящей из (C₂-C₆) алкенила; (C₂-C₆) алкинила; -CN; -NHON, -C(O)R^a; -C(O)NR^aR^a; -C(O)NHOR^a; -C(O)OR^a; -C(O)NR^aS(O)₂R^a; -OC(O)NR^aR^a; C(=NR^a)R^a; -C(=NOH)R^a; -C(=NOH)NR^a; -C(=NCN)NR^aR^a; -NR^aC(=NCN)NR^aR^a; -C(=NR^a)NR^aR^a; -S(O)NR^aR^a; -S(O)₂NR^aC(O)R^a; -P(O)R^aR^a; -P(O)(OR^a)(OR^a); -B(OH)₂; -

$B(OR^a)_2$; и $S(O)_2NR^aR^a$, при условии, что R_{16} или R_{17} представляет собой 5-членный гетероарил или 5-7-членный гетероциклоалкил, тогда 5-членный гетероарил или 5-7-членный гетероциклоалкил не соединяется с конденсированным фенильным кольцевым фрагментом через кольцевой атом азота; или

R_{16} и R_{17} , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированное C_{3-7} циклоалкильное кольцо или конденсированное 4-10-членное гетероциклоалкильное кольцо, где конденсированное C_{3-7} циклоалкильное кольцо и конденсированное 4-10-членное гетероциклоалкильное кольцо, каждое, необязательно замещены 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^b ; или



R_{18} и R_{19} , каждый независимо выбран из -H; галогена; (C_1-C_6) алкила; (C_2-C_6) алкенила; (C_2-C_6) алкинила; (C_1-C_6) галогеналкила; (C_1-C_6) галогеналкокси; (C_6-C_{10}) арила; (C_3-C_{10}) циклоалкила; (C_6-C_{10}) арил- (C_1-C_4) алкилена-; (C_3-C_{10}) циклоалкил- (C_1-C_4) алкилена-; (5-14-членный гетероарил)- (C_1-C_4) алкилена-; (4-14-членный гетероциклоалкил)- (C_1-C_4) алкилена-; -CN; -NO₂; -OR^a; -SR^a; -NHOR^a; -C(O)R^a; -C(O)NR^aR^a; -C(O)NHOR^a; -C(O)OR^a; -C(O)NR^aS(O)₂R^a; -OC(O)R^a; -OC(O)NR^aR^a; -NHR^a; -NR^aR^a; -NR^aC(O)R^a; -NR^aC(=NR^a)R^a; -NR^aC(O)OR^a; -NR^aC(O)NR^aR^a; -C(=NR^a)R^a; -C(=NOH)R^a; -C(=NOH)NR^a; -C(=NCN)NR^aR^a; -NR^aC(=NCN)NR^aR^a; -C(=NR^a)NR^aR^a; -NR^aC(=NR^a)NR^aR^a; -NR^aS(O)R^a; -NR^aS(O)₂R^a; -NR^aS(O)₂NR^aR^a; -S(O)R^a; -S(O)NR^aR^a; -S(O)₂R^a; -S(O)₂NR^aC(O)R^a; -P(O)R^aR^a; -P(O)(OR^a)(OR^a); -B(OH)₂; -B(OR^a)₂; и -S(O)₂NR^aR^a; где (C_1-C_6) алкил; (C_2-C_6) алкенил; (C_2-C_6) алкинил; (C_6-C_{10}) арил; (C_3-C_{10}) циклоалкил; (C_6-C_{10}) арил- (C_1-C_4) алкилен-; (C_3-C_{10}) циклоалкил- (C_1-C_4) алкилен-; (5-14-членный гетероарил)- (C_1-C_4) алкилен-; и (4-14-членный гетероциклоалкил)- (C_1-C_4) алкилен- из R_{18} или R_{19} , каждый, необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b ; или

R_{18} и R_{19} , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированное C_{3-7} циклоалкильное кольцо или конденсированное 4-10-членное гетероциклоалкильное кольцо, где конденсированное C_{3-7} циклоалкильное кольцо и конденсированное 4-10-членное гетероциклоалкильное кольцо, каждое, необязательно замещены 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^b ;

R_{10} и R_{11} , каждый независимо выбран из группы, состоящей из -H; галогена; (C_1-C_6) алкила; (C_1-C_6) галогеналкила; (C_1-C_6) галогеналкокси; (C_6-C_{10}) арила; (C_3-C_{10}) циклоалкила; 5-14-членного гетероарила; 4-14-членного гетероциклоалкила; (C_6-C_{10}) арил- (C_1-C_4)

алкилена-; (C₃-C₁₀) циклоалкил-(C₁-C₄) алкилена-; (5-14-членный гетероарил)-(C₁-C₄) алкилена-; (4-14-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилена-; -CN; -NO₂; -OR^a; -SR^a; -NHOR^a; -C(O)R^a; -C(O)NR^aR^a; -C(O)OR^a; -C(O)NR^aS(O)₂R^a; -OC(O)R^a; -OC(O)NR^aR^a; -NHR^a; -NR^aR^a; -NR^aC(O)R^a; -NR^aC(=NR^a)R^a; -NR^aC(O)OR^a; -NR^aC(O)NR^aR^a; -C(=NR^a)R^a; -C(=NOH)R^a; -C(=NOH)NR^a; -C(=NCN)NR^aR^a; -NR^aC(=NCN)NR^aR^a; -C(=NR^a)NR^aR^a; -NR^aC(=NR^a)NR^aR^a; -NR^aS(O)R^a; -NR^aS(O)₂R^a; -NR^aS(O)₂NR^aR^a; -S(O)R^a; -S(O)NR^aR^a; -S(O)₂R^a; -S(O)₂NR^aC(O)R^a; -P(O)R^aR^a; -P(O)(OR^a)(OR^a); -B(OH)₂; -B(OR^a)₂; и S(O)₂NR^aR^a; где (C₁-C₆) алкил; (C₆-C₁₀) арил; (C₃-C₁₀) циклоалкил; 5-14-членный гетероарил; 4-14-членный гетероциклоалкил; (C₆-C₁₀) арил-(C₁-C₄) алкилен-; (C₃-C₁₀) циклоалкил-(C₁-C₄) алкилен-; (5-14-членный гетероарил)-(C₁-C₄) алкилен-; и (4-14-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилен- из R₁ или R₂, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b;

каждый R₃ независимо выбран из группы, состоящей из -H, галогена, -OH, -CN, необязательно замещенного (C₁-C₆) алкила, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкокси, -NH₂, --NH(C₁-C₆)алкила, -N(C₁-C₆ алкила)₂, и (C₃-C₆) циклоалкила, где (C₁-C₆) алкокси, -NH(C₁-C₆)алкил, -N(C₁-C₆ алкил)₂, и (C₃-C₆) циклоалкил из R₃,каждый, необязательно замещены 1, 2, или 3 независимо выбранными заместителями R^g;

каждый R₁₄ независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -OH, -NH₂, -CN, (C₁-C₆) алкила, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкила, (C₁-C₆) галогеналкокси, -COOH, -NH(C₁-C₆)алкила, -N(C₁-C₆ алкила)₂, фенила, фенил-(C₁-C₂) алкилена, (C₃-C₆) циклоалкила, (C₃-C₆) циклоалкил-(C₁-C₄) алкилена-, 4-6-членного гетероциклоалкила, (4-6-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилена-, 5-6-членного гетероарила, (5-6-членный гетероарил)-(C₁-C₄) алкилена- и -OR^e, где (C₁-C₆) алкил, фенил, фенил-(C₁-C₂) алкилен, (C₃-C₆) циклоалкил, (C₃-C₆) циклоалкил-(C₁-C₄) алкилен-, 4-6-членный гетероциклоалкил, (4-6-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилен-, 5-6-членный гетероарил и (5-6-членный гетероарил)-(C₁-C₄) алкилен- из R₁₄, каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^g,

R₁₅ представляет собой H;

каждый R₁₂ независимо выбран из группы, состоящей из -H, галогена, -OH, -COOR^e, -CONR^eR^e, -CN, -NH₂, -NH((C₁-C₆) алкила), -N((C₁-C₆) алкила)₂, (C₁-C₆) алкила, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкила, (C₁-C₆) галогеналкокси, -CONR^aR^a, -NR^aCOR^a, -NR^aCONR^aR^a, -SO₂R^a, -NR^aS(O)₂R^a, -NR^aS(O)₂NR^aR^a, (C₃-C₆) циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, (C₃-C₆) циклоалкил-(C₁-C₄) алкилена-, (4-6-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилена-, фенил-(C₁-C₂) алкилена и (5-или 6-членный гетероарил)-(C₁-C₄) алкилена-, где (C₁-C₆) алкил, (C₃-C₆) циклоалкил, 4-6-

членный гетероциклоалкил, фенил, 5- или 6-членный гетероарил, (C₃-C₆) циклоалкил-(C₁-C₄) алкилен-, (4-6-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилен-, фенил-(C₁-C₂) алкилен и (5- или 6-членный гетероарил)-(C₁-C₄) алкилен- из R₄, каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^f;

каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из -H, -CN, (C₁-C₆) алкила, (C₁-C₆) галогеналкила, (C₂-C₆) алкенила, (C₂-C₆) алкинила, (C₆-C₁₀) арила, (C₃-C₁₀) циклоалкила, 5-14-членного гетероарила, 4-14-членного гетероциклоалкила, (C₆-C₁₀) арила-(C₁-C₄) алкилена-, (C₃-C₁₀) циклоалкила-(C₁-C₄) алкилена-, (5-14-членный гетероарил)-(C₁-C₄) алкилена- и (4-14-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилена-, где (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₂-C₆) алкенил, (C₂-C₆) алкинил, (C₆-C₁₀) арил, (C₃-C₁₀) циклоалкил, 5-14-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, (C₆-C₁₀) арил-(C₁-C₄) алкилен-, (C₃-C₁₀) циклоалкил-(C₁-C₄) алкилен-, (5-14-членный гетероарил)-(C₁-C₄) алкилен- и (4-14-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилен-из R^a, каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^d;

каждый R^b независимо выбран из группы, состоящей из галогена; (C₁-C₆) алкила; (C₂-C₆) алкенила; (C₂-C₆) алкинила; (C₁-C₆) галогеналкила; (C₁-C₆) галогеналкокси; (C₆-C₁₀) арила; (C₃-C₁₀) циклоалкила; 5-10-членного гетероарила; 4-10-членного гетероциклоалкила; (C₆-C₁₀) арил-(C₁-C₄) алкилена-; (C₃-C₁₀) циклоалкил-(C₁-C₄) алкилена-; (5-10-членный гетероарил)-(C₁-C₄) алкилена-; (4-10-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилена-; -CN; -OH; -NH₂; -NO₂; -NHOR^c; -OR^c; -SR^c; -C(O)R^c; -C(O)NR^cR^c; -C(O)OR^c; -C(O)NR^cS(O)₂R^c; -OC(O)R^c; -OC(O)NR^cR^c; -C(=NOH)R^c; -C(=NOH)NR^c; -C(=NCN)NR^cR^c; -NR^cC(=NCN)NR^cR^c; -C(=NR^c)NR^cR^c; -NR^cC(=NR^c)NR^cR^c; -NHR^c; -NR^cR^c; -NR^cC(O)R^c; -NR^cC(=NR^c)R^c; -NR^cC(O)OR^c; -NR^cC(O)NR^cR^c; -NR^cS(O)R^c; -NR^cS(O)₂R^c; -NR^cS(O)₂NR^cR^c; -S(O)R^c; -S(O)NR^cR^c; -S(O)₂R^c; -S(O)₂NR^cC(O)R^c; -Si(R^c)₃; -P(O)R^cR^c; -P(O)(OR^c)(OR^c); -B(OH)₂; -B(OR^c)₂; и -S(O)₂NR^cR^c; где (C₁-C₆) алкил; (C₁-C₆) галогеналкил; (C₁-C₆) галогеналкокси; (C₂-C₆) алкенил; (C₂-C₆) алкинил; (C₆-C₁₀) арил; (C₃-C₁₀) циклоалкил; 5-10-членный гетероарил; 4-10-членный гетероциклоалкил; (C₆-C₁₀) арил-(C₁-C₄) алкилен-; (C₃-C₁₀) циклоалкил-(C₁-C₄) алкилен-; (5-10-членный гетероарил)-(C₁-C₄) алкилен-; и (4-10-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилен- из R^b, каждый, дополнительно необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^d;

каждый R^c независимо выбран из группы, состоящей из -H, (C₁-C₆) алкила, (C₁-C₆) галогеналкила, (C₂-C₆) алкенила, (C₂-C₆) алкинила, (C₆-C₁₀) арила, (C₃-C₁₀) циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, (C₆-C₁₀) арил-(C₁-C₄) алкилена-, (C₃-C₁₀) циклоалкил-(C₁-C₄) алкилена-, (5-10-членный гетероарил)-(C₁-C₄) алкилена- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилена-, где (C₁-C₆) алкил, (C₂-C₆)

алкенил, (C₂-C₆) алкинил, (C₆-C₁₀) арил, (C₃-C₁₀) циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, (C₆-C₁₀) арил-(C₁-C₄) алкилен-, (C₃-C₁₀) циклоалкил-(C₁-C₄) алкилен-, (5-10-членный гетероарил)-(C₁-C₄) алкилен- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилен- из R^c, каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^f;

каждый R^d независимо выбран из группы, состоящей из (C₁-C₆) алкила, (C₁-C₆) галогеналкила, галогена, (C₆-C₁₀) арила, 5-10-членного гетероарила, (C₃-C₁₀) циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, (C₆-C₁₀) арил-(C₁-C₄) алкилена-, (C₃-C₁₀) циклоалкил-(C₁-C₄) алкилена-, (5-10-членный гетероарил)-(C₁-C₄) алкилена-, (4-10-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилена-, -CN, -NH₂, -NHOR^e, -OR^e, -SR^e, -C(O)R^e, -C(O)NR^eR^e, -C(O)OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)NR^eR^e, -NHR^e, -NR^eR^e, -NR^eC(O)R^e, -NR^eC(O)NR^eR^e, -NR^eC(O)OR^e, -C(=NR^e)NR^eR^e, -NR^eC(=NR^e)NR^eR^e, -NR^eC(=NOH)NR^eR^e, -NR^eC(=NCN)NR^eR^e, -S(O)R^e, -S(O)NR^eR^e, -S(O)₂R^e, -NR^eS(O)₂R^e, -NR^eS(O)₂NR^eR^e и -S(O)₂NR^eR^e, где (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₆-C₁₀) арил, 5-10-членный гетероарил, (C₃-C₁₀) циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, (C₆-C₁₀) арил-(C₁-C₄) алкилен-, (C₃-C₁₀) циклоалкил-(C₁-C₄) алкилен-, (5-10-членный гетероарил)-(C₁-C₄) алкилен- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилен- из R^d, каждый необязательно замещен 1, 2, и 3 независимо выбранными заместителями R^f;

каждый R^e независимо выбран из группы, состоящей из -H, (C₁-C₆) алкила, (C₃-C₆) циклоалкила, (C₃-C₆) циклоалкил-(C₁-C₄) алкилена-, (C₆-C₁₀) арила, (C₆-C₁₀) арил-(C₁-C₄) алкилена-, 5- или 6-членного гетероарила, (5- или 6-членный гетероарил)-(C₁-C₄) алкилена-, 4-7-членного гетероциклоалкила, (4-7-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилена-, (C₁-C₆) галогеналкила, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₂-C₄) алкенила и (C₂-C₄) алкинила, где (C₁-C₄) алкил, (C₃-C₆) циклоалкил, (C₆-C₁₀) арил, 5- или 6-членный гетероарил, 4-7-членный гетероциклоалкил, (C₆-C₁₀) арил-(C₁-C₄) алкилен-, (5- или 6-членный гетероарил)-(C₁-C₄) алкилен-, (4-7-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилен-, (C₂-C₄) алкенил и (C₂-C₄) алкинил из R^e, каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями R^f,

или любые два заместителя R^a вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членный гетероциклоалкил, каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^f;

или любые два заместителя R^c вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членный гетероциклоалкил, каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^f;

или любые два заместителя R^e вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членный гетероциклоалкил, каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^f ;

каждый R^f независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -ОН, -СN, -СООН, -NH₂, -NH-(C₁-C₆) алкила, -N((C₁-C₆) алкила)₂, (C₁-C₆) алкила, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) алкилтио, (C₁-C₆) галогеналкила, (C₁-C₆) галогеналкокси, фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкила и (C₃-C₆) циклоалкила, где (C₁-C₆) алкил, фенил, (C₃-C₆) циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил из R^f , каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из галогена, -ОН, -СN, -СООН, -NH₂, (C₁-C₄) алкила, (C₁-C₄) алкокси, (C₁-C₄) галогеналкила, (C₁-C₄) галогеналкокси, фенила, (C₃-C₁₀) циклоалкила, 5-6-членного гетероарила и 4-6-членного гетероциклоалкила;

каждый R^g независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -ОН, -СN, -СООН, -СОО-(C₁-C₄) алкила, -NH₂, -NH-(C₁-C₆) алкила, -N((C₁-C₆) алкила)₂, (C₁-C₆) алкила, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) алкилтио, (C₁-C₆) галогеналкила, (C₁-C₆) галогеналкокси, фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкила и (C₃-C₆) циклоалкила;

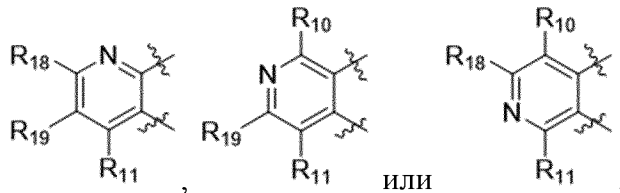
кольцевой атом азота в хинолиновом фрагменте формулы А необязательно окислен;

подстрочный индекс n равен целому числу 1, 2, 3 или 4;

подстрочный индекс m равен целому числу 1, 2, 3, 4 или 5; и

подстрочный индекс p равен целому числу 0, 1, 2, 3 или 4;

при условии, что когда X представляет собой С-Н, кольцо А представляет собой



[00080] В одном варианте осуществления данного аспекта X представляет собой N. В другом варианте X представляет собой СН;

[00081] В одном варианте данного аспекта Y выбран из О, -N(C₁₋₆ алкила)-. В дополнительном аспекте Y представляет собой О.

[00082] В одном варианте осуществления данного аспекта R₁₆ выбран из -Н, галогена, -СN, (C₁-C₆) алкила, (C₆-C₁₀) арила, (C₃-C₁₀) циклоалкила, 5-14-членного гетероарила, 4-14-членного гетероциклоалкила, -СN, -NO₂, -OR^a, -SR^a, -NHOR^a, -C(O)R^a, -C(O)NR^aR^a, -C(O)NHOR^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aS(O)₂R^a, -OC(O)R^a, -OC(O)NR^aR^a, -NHR^a, -NR^aR^a и -NR^aC(O)R^a. В дополнительном варианте осуществления R₁₆ выбран из -Н, галогена, -СN, (C₁-C₆) алкила, 5-14-членного гетероарила, -O(C₁-C₆), -C(O)(C₁-C₆ алкила), -C(O)N(C₁-C₆ алкила)₂, -C(O)NH(C₁-C₆ алкила), -C(O)NH₂, -C(O)NH(4-6-членного

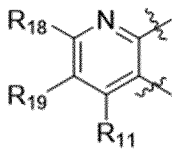
гетероциклоалкила), $-C(O)NH(C_3-C_{10}$ циклоалкила), $-C(O)NH(C_1-C_4$ алкилен-(4-6-членного гетероциклоалкила)), $-C(O)NH(C_1-C_4$ алкилен-(C_3-C_{10} циклоалкила)), $-C(O)O(C_1-C_6$ алкила), $-NH(C_1-C_6$ алкила), $-N(C_1-C_6$ алкила)₂ и $-NHC(O)(C_1-C_6$ алкила). В еще одном дополнительном варианте осуществления R_{16} выбран из $-H$, $-CN$, 5-14-членного гетероарила, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(4-6-членного гетероциклоалкила)$, $-C(O)NH(C_3-C_{10}$ циклоалкила), $-C(O)NH(C_1-C_4$ алкилен-(4-6-членного гетероциклоалкила)), $-C(O)O(C_1-C_6$ алкила), $-NH(C_1-C_6$ алкила), $-N(C_1-C_6$ алкила)₂ и $-NHC(O)(C_1-C_6$ алкила).

[00083] В некоторых вариантах осуществления каждый (C_1-C_6) алкил, (C_6-C_{10}) арил, (C_3-C_{10}) циклоалкил, 5-14-членный гетероарил или 4-14-членный гетероциклоалкил из R_{16} необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из галогена, (C_1-C_6) алкила, $-CN$, $-NO_2$, фенила, (C_1-C_6) алкокси и оксо. В дополнительном варианте осуществления каждый (C_1-C_6) алкил, (C_6-C_{10}) арил, (C_3-C_{10}) циклоалкил, 5-14-членный гетероарил или 4-14-членный гетероциклоалкил из R_{16} необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 (C_1-C_6) алкильными заместителями.

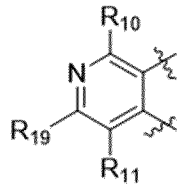
[00084] В одном варианте осуществления R_{16} выбран из H , $-CN$, (оксетан-3-ил)карбамоила, циклопропилкарбамоила, карбамоила, 2-(пирролидин-1-ил)этилкарбамоила, 1-(трет-бутоксикарбонилпирролидин-2-ил)метилкарбамоила, 1-(пирролидин-2-ил)метилкарбамоила, пиразол-4-ила, 1-метилпиразол-4-ила.

[00085] В некоторых вариантах осуществления R_{17} выбран из группы, состоящей из $-H$, галогена, (C_1-C_6) алкила, (C_2-C_6) алкенила, (C_2-C_6) алкинила, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NHOH$, $-C(O)R^a$, $-C(O)NR^aR^a$, $-C(O)NHOR^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aS(O)_2R^a$, $-OC(O)NR^aR^a$, $C(=NR^a)R^a$, $-C(=NOH)R^a$, $-C(=NOH)NR^a$, $-C(=NCN)NR^aR^a$, $-NR^aC(=NCN)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-S(O)NR^aR^a$, $-S(O)_2NR^aC(O)R^a$, $-P(O)R^aR^a$, $-P(O)(OR^a)(OR^a)$, $-B(OH)_2$, $-B(OR^a)_2$ и $S(O)_2NR^aR^a$. В дополнительном варианте осуществления R_{17} выбран из группы, состоящей из $-H$, галогена, (C_1-C_6) алкила, $-CN$, $-NO_2$, $-O(C_1-C_6)$ алкила, $-C(O)(C_1-C_6)$ алкила, $-C(O)NH(C_1-C_6)$ алкила, $-C(O)N((C_1-C_6)$ алкила)₂ и $-C(O)O(C_1-C_6)$ алкила. В еще одном дополнительном варианте осуществления, R_{17} выбран из группы, состоящей из $-H$, галогена, (C_1-C_6) алкила, $-CN$, $-NO_2$ и $-O(C_1-C_6)$ алкила. В еще одном дополнительном варианте осуществления, R_{17} выбран из группы, состоящей из $-H$, галогена, (C_1-C_6) алкила и $-O(C_1-C_6)$ алкила. В еще одном дополнительном варианте осуществления R_{17} выбран из группы, состоящей из $-H$ и метокси.

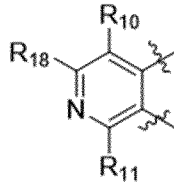
[00086] В одном варианте осуществления данного аспекта кольцо А представляет



собой . В другом варианте осуществления данного аспекта кольцо А



представляет собой . В еще одном варианте осуществления данного аспекта



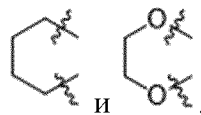
кольцо А представляет собой .

[00087] В одном варианте осуществления данного аспекта R_{18} и R_{19} , каждый независимо выбран из -H, галогена, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) галогеналкила, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_6-C_{10}) арила, (C_3-C_{10}) циклоалкила, 4-14-членного гетероциклоалкила, фенила, 5-14-членного гетероарила, (C_6-C_{10}) арил- (C_1-C_4) алкилена-, (C_3-C_{10}) циклоалкил- (C_1-C_4) алкилена-, (5-14-членный гетероарил)- (C_1-C_4) алкилена-, (5-14-членный гетероарил)- (C_1-C_4) алкилена-, -CN, -NO₂, -OR^a, -SR^a, -NHR^a, -C(O)R^a, -C(O)NR^aR^a, -C(O)NHR^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aS(O)₂R^a, -OC(O)R^a, -OC(O)NR^aR^a, -NHR^a, -NR^aR^a, -NR^aC(O)R^a, -NR^aC(=NR^a)R^a, -NR^aC(O)OR^a и -NR^aC(O)NR^aR^a. В другом варианте осуществления R_{18} и R_{19} , каждый независимо выбран из -H, галогена, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) галогеналкила, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_6-C_{10}) арила, (C_3-C_{10}) циклоалкила, 4-14-членного гетероциклоалкила, фенила, 5-14-членного гетероарила, -CN, -NO₂, -OR^a, -SR^a, -C(O)R^a, -C(O)NR^aR^a, -C(O)OR^a, -NHR^a, -NR^aR^a и -NR^aC(O)R^a. В дополнительном варианте осуществления R_{18} и R_{19} , каждый независимо выбран из -H, галогена, (C_1-C_6) алкила, фенила, (C_3-C_{10}) циклоалкила, 4-14-членного гетероциклоалкила, 5-14-членного гетероарила, -CN, -O(C₁-C₆) алкила, -C(O)(C₁-C₆) алкила, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆) алкила, -C(O)N((C₁-C₆) алкила)₂, -C(O)O(C₁-C₆) алкила, -NH(C₁-C₆) алкила, -N((C₁-C₆) алкила)₂, и -NHC(O)(C₁-C₆) алкила. В дополнительном варианте осуществления R_{18} и R_{19} , каждый независимо выбран из -H, галогена, (C_1-C_6) алкила, 5-14-членного гетероарила, -CN, -O(C₁-C₄ алкилен-(4-14-членный гетероциклоалкил)), O(C₁-C₆ алкокси-C₁-C₆ алкила)), -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆) алкила, -C(O)N((C₁-C₆) алкила)₂ и -NH₂.

[00088] В одном варианте осуществления (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_6-C_{10}) арил, (C_3-C_{10}) циклоалкил, 4-14-членный гетероциклоалкил, фенил, 5-14-членный гетероарил, (C_6-C_{10}) арил- (C_1-C_4) алкилен-, (C_3-C_{10}) циклоалкил- (C_1-C_4) алкилен-, (5-14-членный гетероарил)- (C_1-C_4) алкилен- или (4-14-членный гетероциклоалкил)- (C_1-C_4) алкилен- из R_{18} или R_{19} , каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из галогена (C_1-C_6) алкила, -CN, -OH и -C(O)OR_x, где R_x представляет собой (C_1-C_6) алкил, фенил или бензил. В дополнительном

варианте осуществления (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₆-C₁₀) арил, (C₃-C₁₀) циклоалкил, 4-14-членный гетероциклоалкил, фенил, 5-14-членный гетероарил, (C₆-C₁₀) арил-(C₁-C₄) алкилен-, (C₃-C₁₀) циклоалкил-(C₁-C₄) алкилен-, (5-14-членный гетероарил)-(C₁-C₄) алкилен- или (4-14-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилен- из R₁₈ или R₁₉, каждый необязательно замещен -C(O)OR_x, где R_x представляет собой (C₁-C₆) алкил, фенил или бензил.

[00089] В другом варианте осуществления R₁₈ и R₁₉, взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированное C₃-C₇ циклоалкильное кольцо или конденсированное 4-10-членное гетероциклоалкильное кольцо, где конденсированное C₃-C₇ циклоалкильное кольцо и конденсированное 4-10-членное гетероциклоалкильное кольцо, каждое, необязательно замещено 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^b. В дополнительном варианте осуществления R₁₈ и R₁₉, взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированное C₃-C₇ циклоалкильное кольцо или конденсированное 4-10-членное гетероциклоалкильное кольцо, где конденсированное C₃-C₇ циклоалкильное кольцо и конденсированное 4-10-членное гетероциклоалкильное кольцо, каждое, необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, -CN, -NO₂, -OH, оксо, (C₁-C₆) алкила, -O(C₁-C₆) алкила, -C(O)(C₁-C₆) алкила, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆) алкила, -C(O)N((C₁-C₆) алкила)₂, -C(O)O(C₁-C₆) алкила, -NH(C₁-C₆) алкила, -N((C₁-C₆) алкила)₂, и -NHC(O)(C₁-C₆) алкила. В еще одном дополнительном варианте осуществления R₁₈ и R₁₉, взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированное C₃-C₇ циклоалкильное кольцо или конденсированное 4-10-членное гетероциклоалкильное кольцо, где конденсированное C₃-C₇ циклоалкильное кольцо и конденсированное 4-10-членное гетероциклоалкильное кольцо, каждое, необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, (C₁-C₆) алкила и -O(C₁-C₆) алкила. В еще одном варианте осуществления R₁₈ и R₁₉, взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют



конденсированное кольцо, выбранное из

[00090] В одном варианте осуществления R₁₈ выбран из H, галогена, NH₂, метокси, метила, -CN, карбамоила, диметилкарбамоила, метилкарбамоила, пиразол-4-ила, 1-метилпиразол-4-ила и 2-метилпиразол-3-ила.

[00091] В одном варианте осуществления R₁₉ выбран из H, галогена, метокси, метила, 3-морфолинопропокси, 2-метоксиэтокси, 1-метилпиразол-4-ила.

[00092] В одном варианте осуществления данного аспекта каждый R₁₃ независимо выбран из группы, состоящей из -H, галогена, -OH, -CN, необязательно замещенного (C₁-

C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкокси, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6)$ алкила, $-N(C_1-C_6)$ алкила) $_2$ и (C_3-C_6) циклоалкила, где (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, $-NH(C_1-C_6)$ алкил, $-N(C_1-C_6)$ алкил) $_2$ и (C_3-C_6) циклоалкил из R_3 , каждый, необязательно замещен 1, 2, или 3 независимо выбранными заместителями R^g . В дополнительном варианте данного аспекта каждый R_{13} независимо выбран из группы, состоящей из $-H$, галогена, $-OH$, $-CN$, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6)$ алкила и $-N(C_1-C_6)$ алкила) $_2$, где (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, $-NH(C_1-C_6)$ алкил и $-N(C_1-C_6)$ алкил) $_2$ из R_3 , каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OH$, $-CN$, (C_1-C_6) алкила и $-NH_2$. В еще одном варианте осуществления данного аспекта каждый R_{13} независимо выбран из группы, состоящей из $-H$, галогена, (C_1-C_6) алкила и (C_1-C_6) алкокси.

[00093] В одном варианте осуществления данного аспекта каждый R_{14} независимо выбран из группы, состоящей из H , галогена, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкила, (C_1-C_6) галогеналкокси, $-COOH$, $-NH(C_1-C_6)$ алкила, $-N(C_1-C_6)$ алкила) $_2$, фенила, фенил- (C_1-C_2) алкилена, (C_3-C_6) циклоалкила, (C_3-C_6) циклоалкил- (C_1-C_4) алкилена- и 4-6-членного гетероциклоалкила. В дополнительном варианте осуществления каждый R_{14} независимо выбран из группы, состоящей из H , галогена, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, $-COOH$, $-NH(C_1-C_6)$ алкила, $-N(C_1-C_6)$ алкила) $_2$ и фенила. В еще одном дополнительном варианте осуществления каждый R_{14} независимо выбран из группы, состоящей из H , галогена и (C_1-C_6) алкила. В еще одном дополнительном варианте осуществления R_{14} представляет собой H .

[00094] В одном варианте осуществления данного аспекта каждый R_{12} независимо выбран из группы, состоящей из $-H$, галогена, $-OH$, $-COO(C_1-C_6)$ алкила, $-CN$, $-NH_2$, $-NH((C_1-C_6)$ алкила), $-N((C_1-C_6)$ алкила) $_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH((C_1-C_6)$ алкила), $-C(O)N((C_1-C_6)$ алкила) $_2$, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, (C_3-C_6) циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенила, 5- или 6-членного гетероарила. В дополнительном варианте осуществления каждый R_{12} независимо выбран из группы, состоящей из $-H$, галогена, $-OH$, $-CN$, $-NH_2$, $-NH((C_1-C_6)$ алкила), $-N((C_1-C_6)$ алкила) $_2$, (C_1-C_6) алкила и (C_1-C_6) алкокси. В еще одном дополнительном варианте осуществления каждый R_{12} независимо выбран из группы, состоящей из $-H$ и галогена. В еще одном дополнительном варианте осуществления m равно единице, а R_{12} представляет собой F . В еще одном дополнительном варианте осуществления m равно единице, а R_{12} представляет собой F , который является пара-заместителем амина на фенильном кольце.

[00095] В одном варианте осуществления данного аспекта каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из $-H$, $-CN$, (C_1-C_6) алкила, (C_3-C_{10}) циклоалкила, 5-14-членного гетероарила, 4-14-членного гетероциклоалкила, (C_3-C_{10}) циклоалкил- (C_1-C_4)

алкилена- и (4-14-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилена-, где (C₁-C₆) алкил, (C₃-C₁₀) циклоалкил, 5-14-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, (C₃-C₁₀) циклоалкил-(C₁-C₄) алкилен- и (4-14-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилен- из R^a, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^d. В одном варианте осуществления данного аспекта каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из -H, (C₁-C₆) алкил, (C₃-C₁₀) циклоалкил, 4-14-членный гетероциклоалкил и (4-14-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилен-, где (C₁-C₆) алкил, (C₃-C₁₀) циклоалкил, 4-14-членный гетероциклоалкил и (4-14-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилен- из R^a, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из (C₁-C₆) алкила, (C₁-C₆) алкокси и -C(O)O(C₁-C₄) алкила.

[00096] В одном варианте осуществления данного аспекта каждый R^b независимо выбран из группы, состоящей из галогена, (C₁-C₆) алкила, -CN, -OH, -NH₂, -NO₂ и -C(O)O(C₁-C₄) алкила. В дополнительном варианте осуществления каждый R^b независимо выбран из группы, состоящей из (C₁-C₆) алкила и -C(O)O(C₁-C₄) алкила.

[00097] В одном варианте осуществления данного аспекта каждый R^c представляет собой -H или (C₁-C₆) алкил.

[00098] В одном варианте осуществления данного аспекта каждый R^d независимо выбран из группы, состоящей из (C₁-C₆) алкила, галогена, фенила, 5-10-членного гетероарила, (C₃-C₁₀) циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкил, (4-10-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилена-, -CN и -C(O)O(C₁-C₄) алкила.

[00099] В одном варианте осуществления данного аспекта каждый R^e представляет собой -H или (C₁-C₆) алкил.

[000100] В другом варианте осуществления любые два заместителя R^a, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членный гетероциклоалкил.

[000101] В другом варианте осуществления любые два заместителя R^c, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членный гетероциклоалкил.

[000102] В другом варианте осуществления любые два заместителя R^e, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членный гетероциклоалкил.

[000103] В одном варианте осуществления каждый R^f независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -OH, -CN, -COOH, -NH₂, (C₁-C₆) алкила и (C₁-C₆) алкокси.

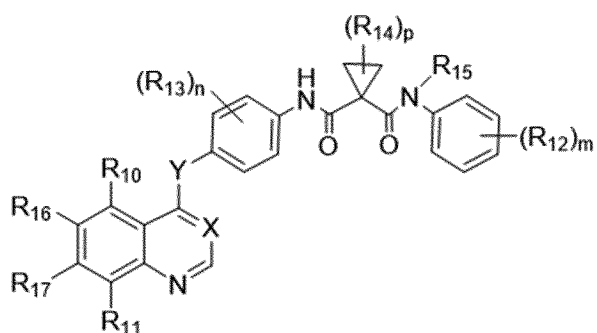
[000104] В одном варианте осуществления каждый R^g независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -OH, -CN, -COOH, (C₁-C₆) алкила, (C₁-C₆) алкокси и -C(O)O(C₁-C₄) алкила.

[000105] В одном варианте осуществления n равен 1 или 2.

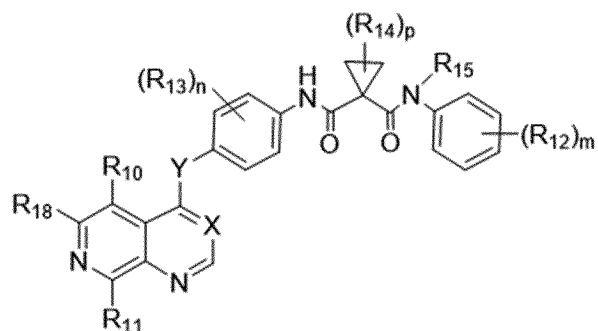
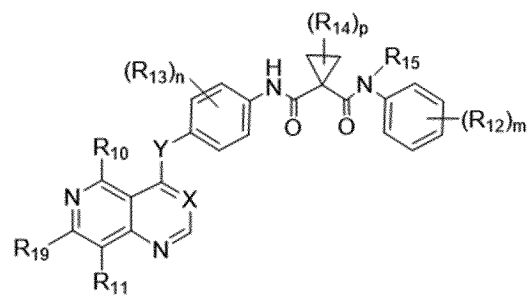
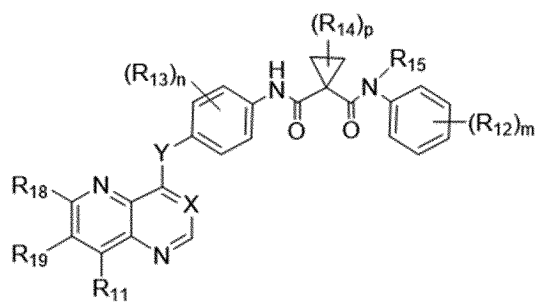
[000106] В одном варианте осуществления m равен 1 или 2. В дополнительном варианте осуществления m равен 1.

[000107] В одном варианте осуществления p равен 1 или 2.

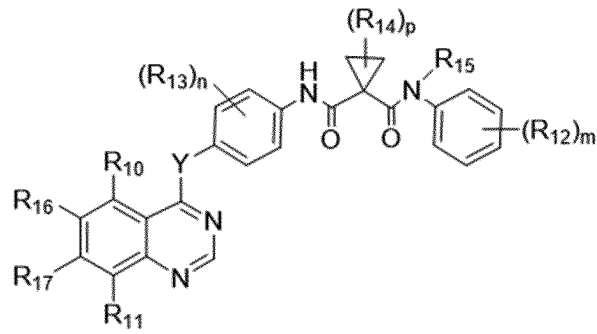
[000108] В одном варианте осуществления данного аспекта соединение формулы I' представляет собой соединение формулы I'a, где переменные R₁₀-R₁₇ определены в данном документе:



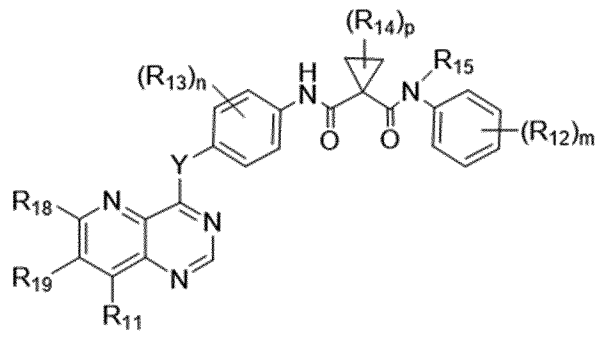
[000109] В другом варианте осуществления данного аспекта соединение формулы I' представляет собой соединение формулы I'b, I'c или I'd, где переменные R₁₀-R₁₉ определены в данном документе:



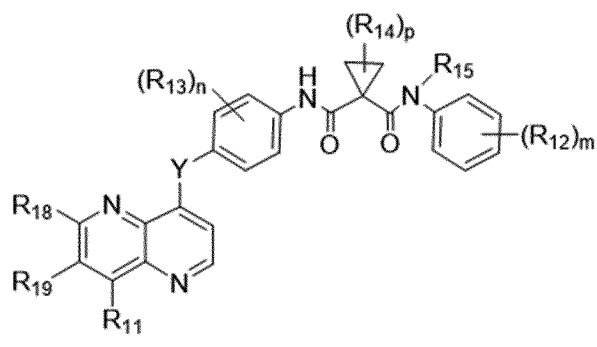
[000110] В другом варианте осуществления данного аспекта соединение формулы I представляет собой соединение формулы (I'a-1), где переменные R₁₀-R₁₇ определены в данном документе:



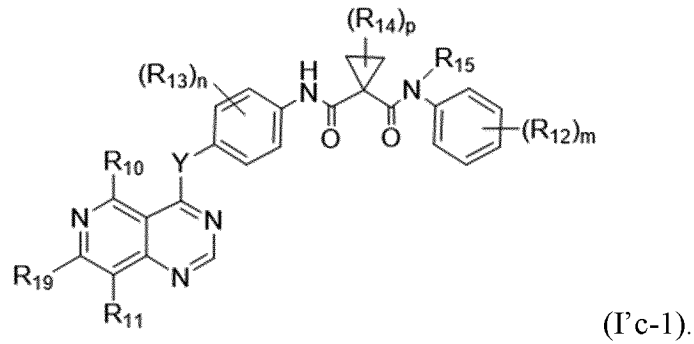
[000111] В другом варианте осуществления данного аспекта соединение формулы I представляет собой соединение формулы (I'b-1), где переменные R₁₀-R₁₉ определены в данном документе:



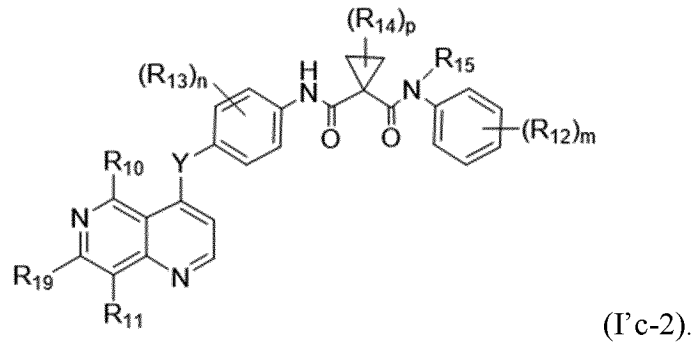
[000112] В другом варианте осуществления данного аспекта соединение формулы I представляет собой соединение формулы (I'b-2), где переменные R₁₀-R₁₉ определены в данном документе:



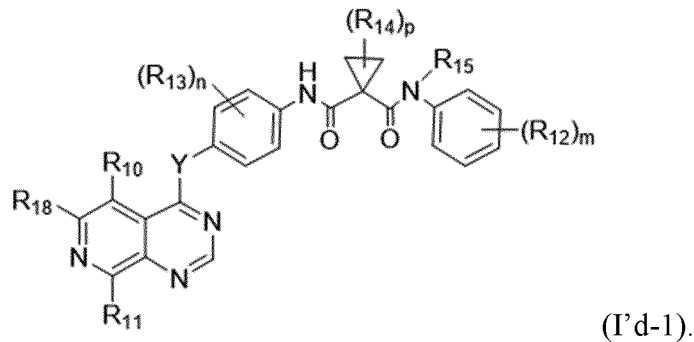
[000113] В другом варианте осуществления данного аспекта соединение формулы I представляет собой соединение формулы (I'c-1), где переменные R₁₀-R₁₉ определены в данном документе:



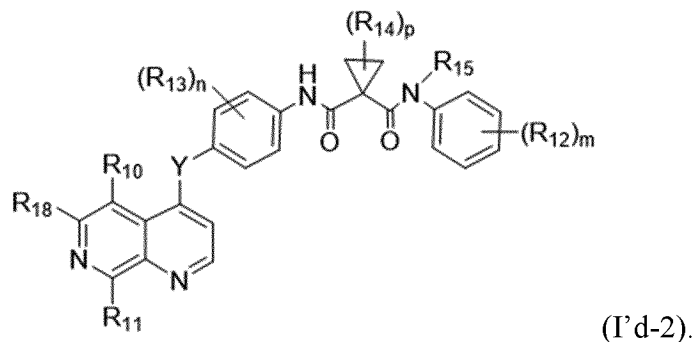
[000114] В другом варианте осуществления данного аспекта соединение формулы I' представляет собой соединение формулы (I'c-2), где переменные R₁₀-R₁₉ определены в данном документе:



[000115] В другом варианте осуществления данного аспекта соединение формулы I' представляет собой соединение формулы (I'd-1), где переменные R₁₀-R₁₈ определены в данном документе:



[000116] В другом варианте осуществления данного аспекта соединение формулы I' представляет собой соединение формулы (I'd-2), где переменные R₁₀-R₁₈ определены в данном документе:



[000117] В одном варианте осуществления R_{16} выбран из -H, (C_1-C_6) алкила, (C_2-C_6) алкенила, (C_2-C_6) алкинил, $-C(=NO-(C_1-C_6)$ алкила) R^a ; галогена, -CN, OR^a , $-C(O)OR^a$; $-C(O)NR^aR^a$, $-C(O)NHOR^a$, $-S(O)_2NR^aR^a$, фенила, 5-6-членного гетероарила, (C_3-C_6) циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, где (C_1-C_6) алкил; (C_2-C_6) алкенил, (C_2-C_6) алкинил, фенил, 5-6-членный гетероарил, (C_3-C_6) циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил из R_{16} , каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями R^g .

[000118] В одном варианте осуществления R_{17} выбран из -H, (C_1-C_6) алкила, (C_2-C_6) алкенила, (C_2-C_6) алкинил, $-C(=NO-(C_1-C_6)$ алкила) R^a , галогена, -CN, OR^a , $-C(O)OR^a$; $-C(O)NR^aR^a$, $-C(O)NHOR^a$, $-S(O)_2NR^aR^a$, фенила, 5-6-членного гетероарила, (C_3-C_6) циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, где (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_6) алкенил, (C_2-C_6) алкинил, фенил, 5-6-членный гетероарил, (C_3-C_6) циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил из R_{17} , каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями R^g .

[000119] В одном варианте осуществления R_{18} и R_{19} , каждый независимо выбран из -H, (C_1-C_6) алкила, (C_2-C_6) алкенила, (C_2-C_6) алкинил, $-C(=NO-(C_1-C_6)$ алкила) R^a ; галогена, -CN, OR^a , $-C(O)OR^a$; $-C(O)NR^aR^a$, $-C(O)NHOR^a$, $-S(O)_2NR^aR^a$, фенила, 5-6-членного гетероарила, (C_3-C_6) циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, где (C_1-C_6) алкил; (C_2-C_6) алкенил, (C_2-C_6) алкинил, фенил, 5-6-членный гетероарил, (C_3-C_6) циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил из R_{18} или R_{19} , каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями R^b .

[000120] В одном варианте осуществления R_{16} выбран из H, галогена, NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкила), $N(C_{1-6}$ алкила), метокси, метила, CN, 3-морфолинопропокси, 2-метоксиэтокси, (оксетан-3-илокси)карбамоила, циклопропилкарбамоила, карбамоила, 2-(пирролидин-1-ил)этилкарбамоила, 1-(трет-бутоксикарбонилпирролидин-2-ил)метилкарбамоила, 1-(пирролидин-2-ил)метилкарбамоила, 2-метоксиэтиламино, азетидин-1-ила, диметилкарбамоила, метиламино, 3-морфолинопропокси, 2-метоксиэтокси, 2-гидроксиэтокси, пропокси, 2-гидроксипропокси, метоксикарбонила, карбокси, метилкарбамоила, 2-оксазолила, пиразол-3-ила, пиразол-4-ила, 4-изоксазолила, 3,5-диметилизоксазол-4-ила, 1-метилпиразол-4-ила, 2-метилпиразол-3-ила, 2-этилпиразол-3-ила, 2-(2-гидроксиэтил)пиразол-3-ила, 2-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-3-ила, 2-(2-фторэтил)пиразол-3-ила, 2-(2,2-дифторэтил)пиразол-3-ила, 2-трифторметилпиразол-3-ила, 2-дифторметилпиразол-3-ила, 1-метилимидазол-4-ила, 1-метилимидазол-2-ила, 1H-имидазол-2-ила, (2-гидроксиэтокси)карбамоила, (2,2-дигидроксиэтокси)карбамоила, (оксетан-3-ил)карбамоила, метоксикарбамоила, 2-триметилсилилэтинила, этинила, 1,3,4-оксадиазол-3-ила, 1H-1,2,3-триазол-5-ила, сульфамоида, ацетила и $-C(=NOCH_3)CH_3$.

[000121] В одном варианте осуществления R_{18} и R_{19} , каждый независимо выбран из H, галогена, NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкила), $N(C_{1-6}$ алкила), метокси, метила, CN, 3-морфолинопропокси, 2-метоксиэтокси, (оксетан-3-илокси)карбамоила, циклопропилкарбамоила, карбамоила, 2-(пирролидин-1-ил)этилкарбамоила, 1-(трет-бутоксикарбонилпирролидин-2-ил)метилкарбамоила, 1-(пирролидин-2-ил)метилкарбамоила, азетидин-1-ила, диметилкарбамоила, метиламино, 3-морфолинопропокси, 2-метоксиэтокси, 2-гидроксиэтокси, пропокси, 2-гидроксипропокси, метоксикарбонила, карбокси, метилкарбамоила, 2-оксазолила, пиразол-3-ила, пиразол-4-ила, 4-изоксазолила, 3,5-диметилизоксазол-4-ила, 1-метилпиразол-4-ила, 2-метилпиразол-3-ила, 2-этилпиразол-3-ила, 2-(2-гидроксиэтил)пиразол-3-ила, 2-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-3-ила, 2-(2-фторэтил)пиразол-3-ила, 2-(2,2-дифторэтил)пиразол-3-ила, 2-трифторметилпиразол-3-ила, 2-дифторметилпиразол-3-ила, 1-метилимидазол-4-ила, 1-метилимидазол-2-ила, 1H-имидазол-2-ила, (2-гидроксиэтокси)карбамоила, (2,2-дигидроксиэтокси)карбамоила, (оксетан-3-ил)карбамоила, метоксикарбамоила, 2-триметилсилилэтинила, этинила, 1,3,4-оксадиазол-3-ила, 1H-1,2,3-триазол-5-ила, сульфоамила, ацетила и $-C(=NOCH_3)CH_3$.

[000122] В одном варианте осуществления R_{16} представляет собой $R^aNHC(O)-$, а R_{17} представляет собой H или $-OR^a$.

[000123] В другом варианте осуществления R_{16} представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^b , и R_{17} представляет собой H.

[000124] В другом варианте осуществления R_{16} представляет собой H, а R_{17} представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^b .

[000125] В другом варианте осуществления R_{18} и R_{19} , каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, $R^aNHC(O)-$, $-OR^a$ или 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными заместителями R^b .

[000126] В другом варианте осуществления R_{18} представляет собой H, а R_{19} представляет собой $-OR^a$.

[000127] В другом варианте осуществления R_{19} представляет собой, а R_{18} представляет собой $-OR^a$.

[000128] В другом варианте осуществления R_{18} и R_{19} , каждый независимо представляет собой $-OR^a$.

[000129] В другом варианте осуществления R_{18} представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными заместителями R^b , и R_{19} представляет собой H или $-OR^a$.

[000130] В другом варианте осуществления R_{18} представляет собой H или $-OR^a$, а R_{19} представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными заместителями R^b .

[000131] В другом варианте осуществления R_{18} представляет собой $R^aNHC(O)-$, а R_{19} представляет собой H или $-OR^a$.

[000132] В другом варианте осуществления R_{19} представляет собой $R^aNHC(O)-$, а R_{18} представляет собой H или $-OR^a$.

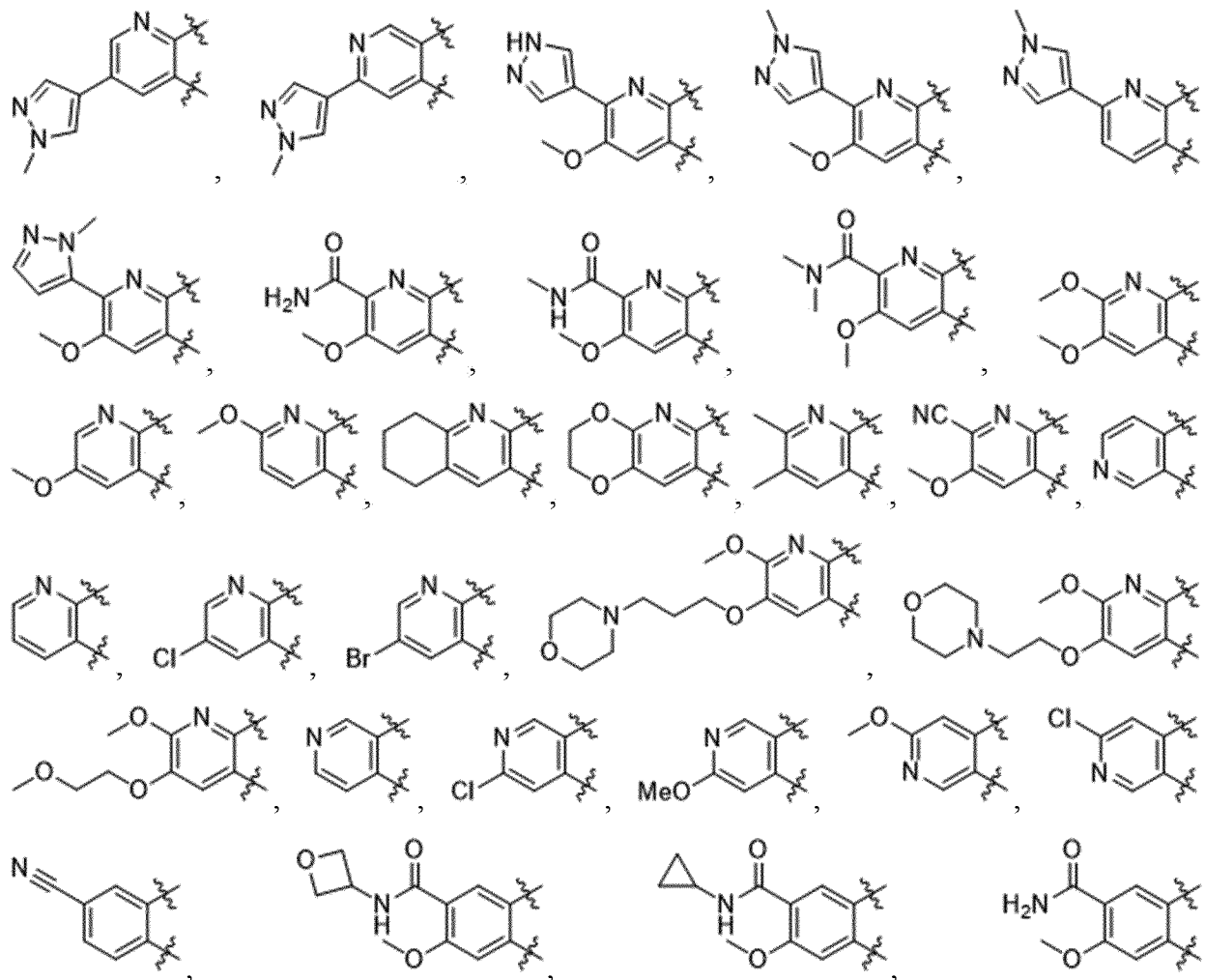
[000133] В одном варианте осуществления R_{10} и R_{11} , каждый представляет собой H.

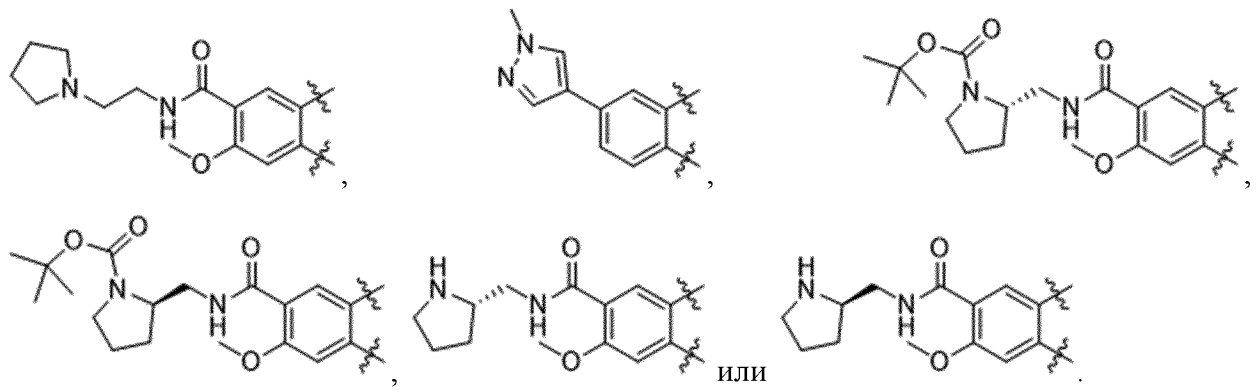
[000134] В одном варианте осуществления подстрочный индекс m равен 1.

[000135] В другом варианте осуществления подстрочный индекс n равен 1.

[000136] В другом варианте осуществления подстрочный индекс p равен 1.

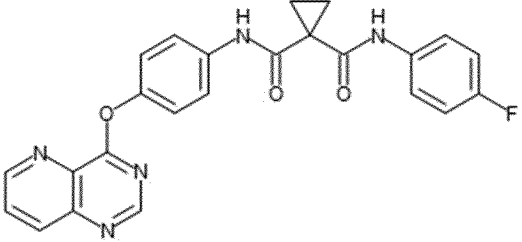
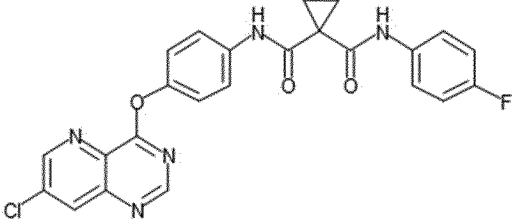
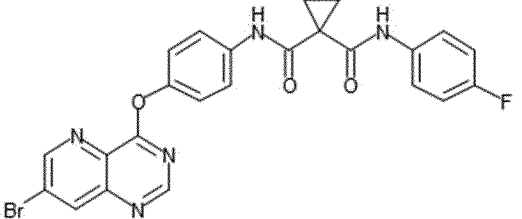
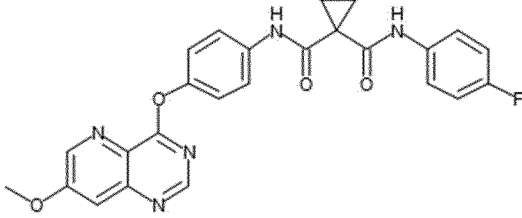
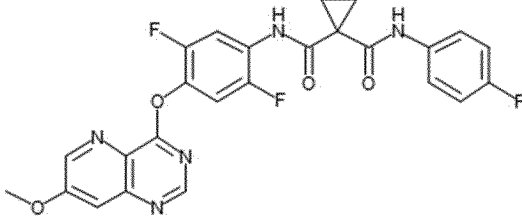
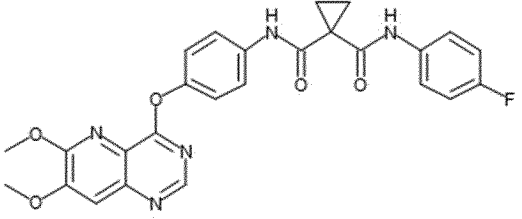
[000137] В некоторых вариантах осуществления  представляет собой

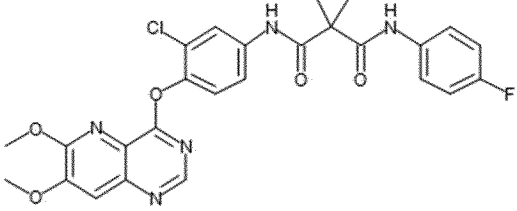
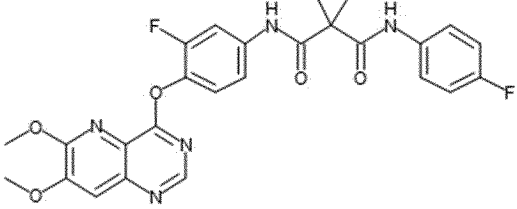
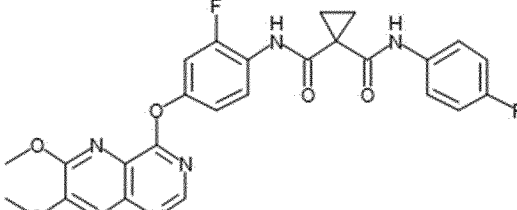
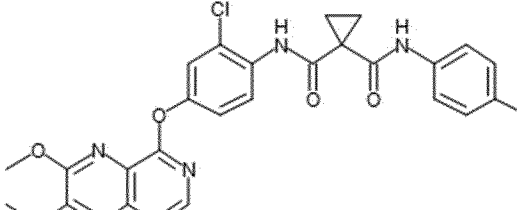
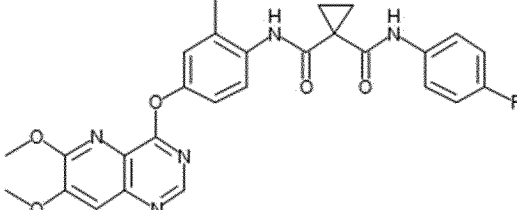
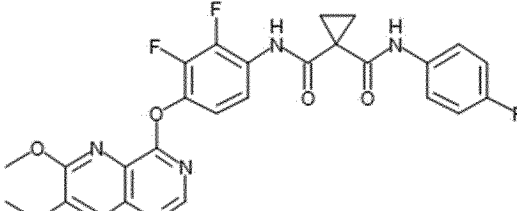


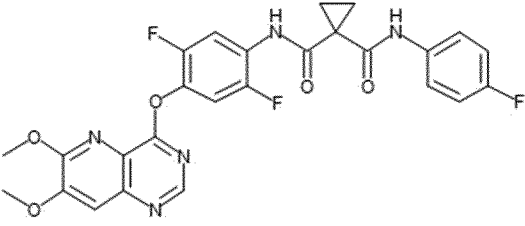
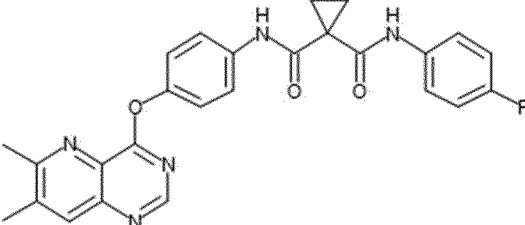
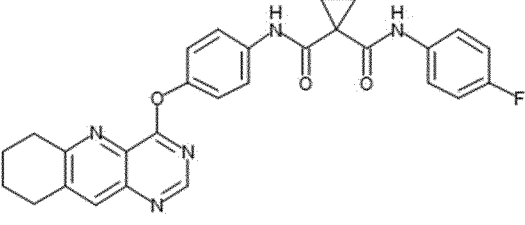
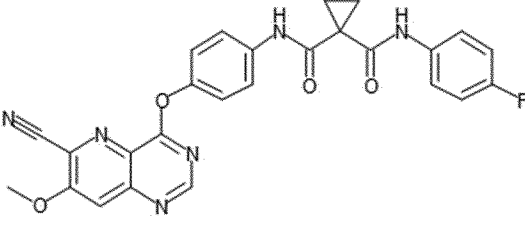
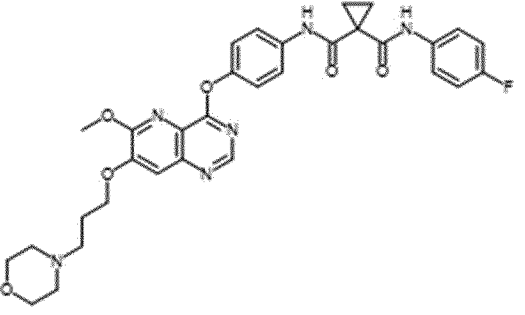
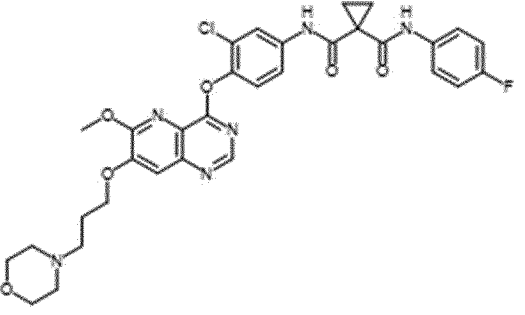


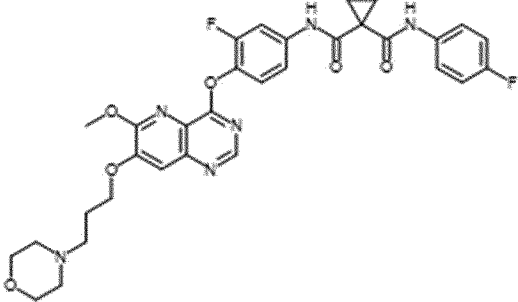
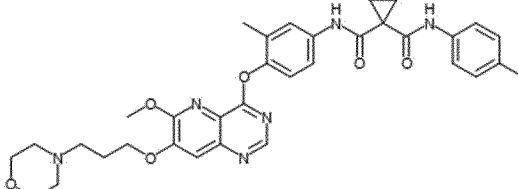
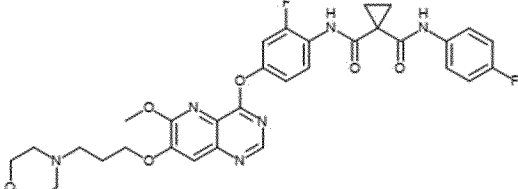
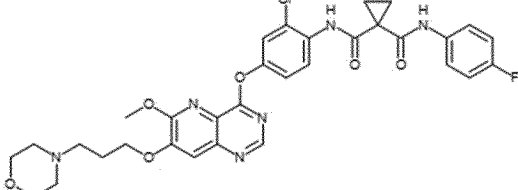
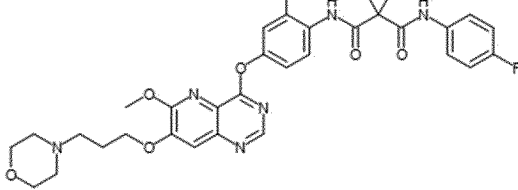
[000138] В некоторых вариантах осуществления соединение Формулы I' или его фармацевтически приемлемая соль выбраны из соединений, перечисленных в Таблице 1, или их фармацевтически приемлемой соли.

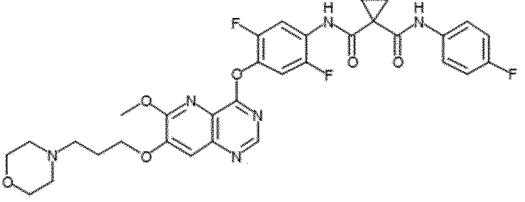
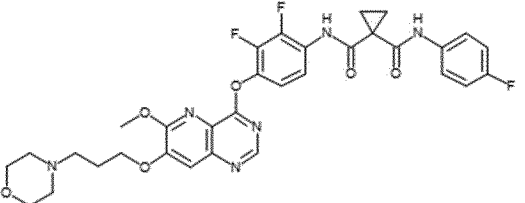
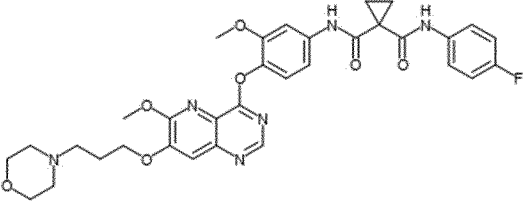
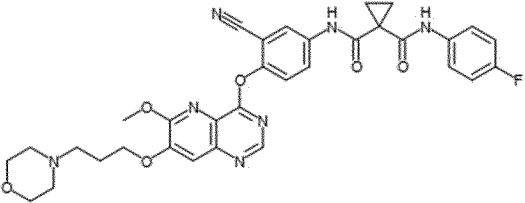
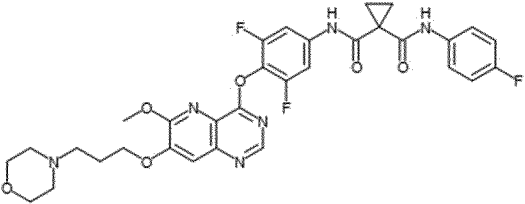
[000139] **Таблица 1: Соединения формулы I'**

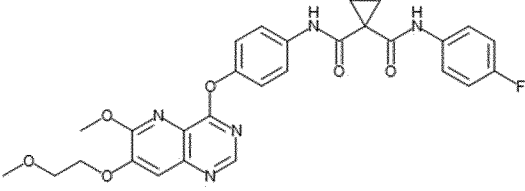
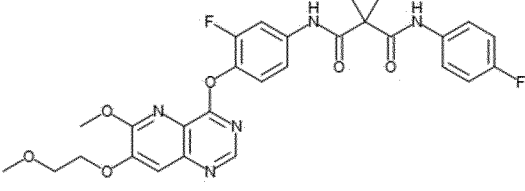
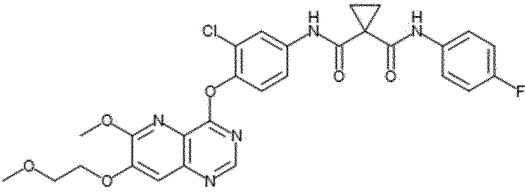
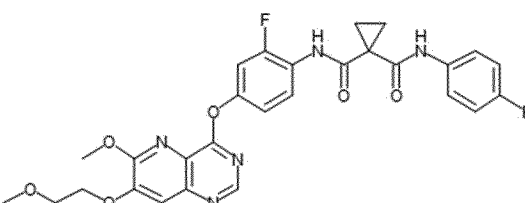
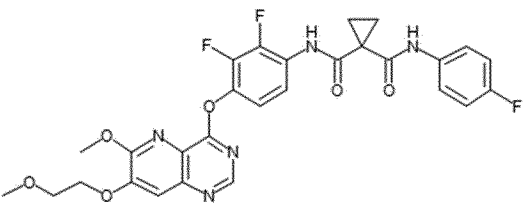
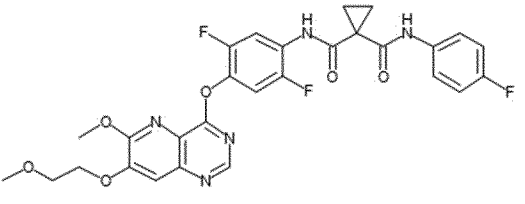
Соед.	Структура	Название по IUPAC
7		1-N'-(4-фторфенил)-1-N-(4-пиридо[3,2-d]пиримидин-4-илоксифенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид
12		1-N-[4-(7-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)оксифенил]-1-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид
13		1-N-[4-(7-бромпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)оксифенил]-1-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид
16		1-N'-(4-фторфенил)-1-N-[4-(7-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)оксифенил]циклопропан-1,1-дикарбоксамид
19		1-N'-[2,5-дифтор-4-(7-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)оксифенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид
28		1-N-[4-(6,7-диметоксипиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)оксифенил]-1-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид

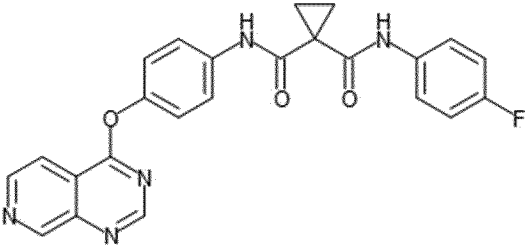
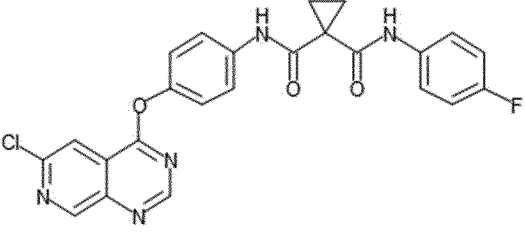
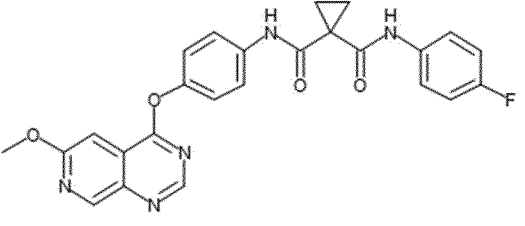
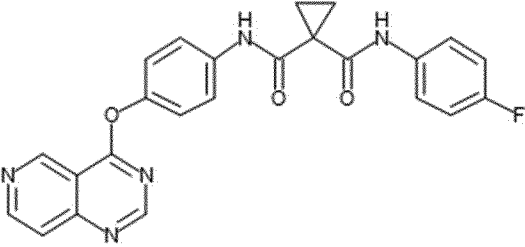
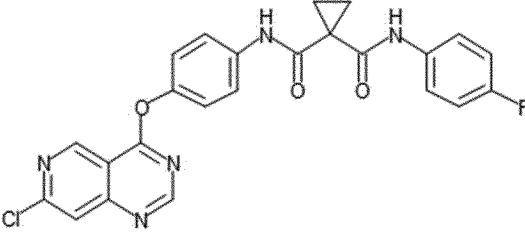
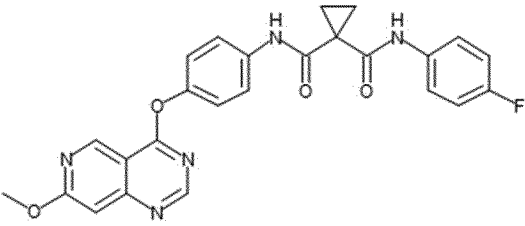
29		1-N'-[3-хлор-4-(6,7-диметоксипиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)оксифенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид
30		1-N'-[4-(6,7-диметоксипиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)окси-3-фторфенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид
31		1-N'-[4-(6,7-диметоксипиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)окси-2-фторфенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид
32		1-N'-[2-хлор-4-(6,7-диметоксипиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)оксифенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид
33		1-N'-[4-(6,7-диметоксипиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)окси-2-метилфенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид
34		1-N'-[4-(6,7-диметоксипиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)окси-2,3-дифторфенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид

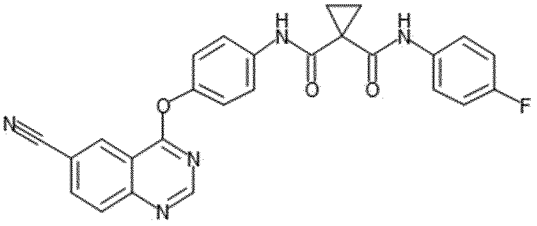
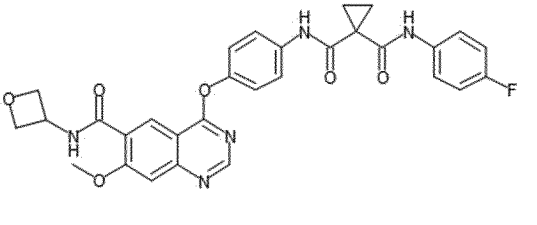
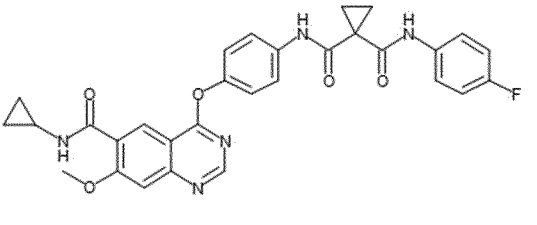
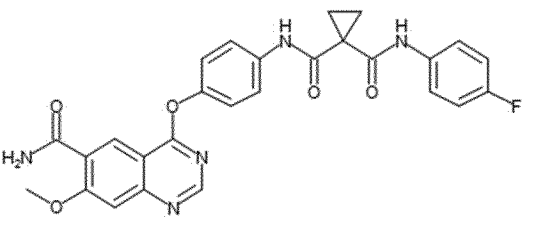
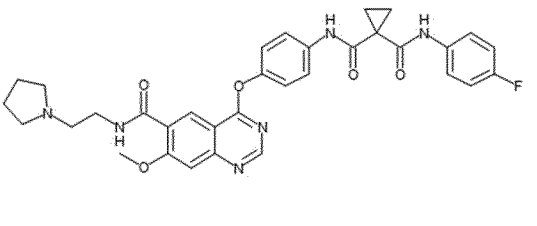
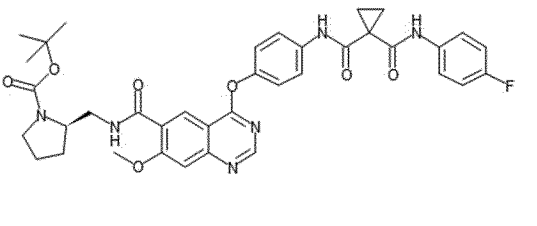
35		1-N'-[4-(6,7-диметоксипиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)окси-2,5-дифторфенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид
43		1-N-[4-(6,7-диметилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)оксифенил]-1-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид
52		1-N'-(4-фторфенил)-1-N-[4-(6,7,8,9-тетрагидропиридино[5,4-b]хиолин-4-илокси)фенил]циклопропан-1,1-дикарбоксамид
57		1-N-[4-(6-циано-7-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)оксифенил]-1-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид
65		1-N'-(4-фторфенил)-1-N-[4-[6-метокси-7-(3-морфолин-4-илпропокси)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил]оксифенил]циклопропан-1,1-дикарбоксамид
66		1-N'-[3-хлор-4-[6-метокси-7-(3-морфолин-4-илпропокси)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил]оксифенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид

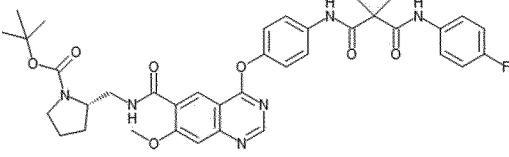
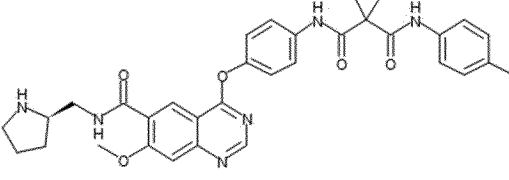
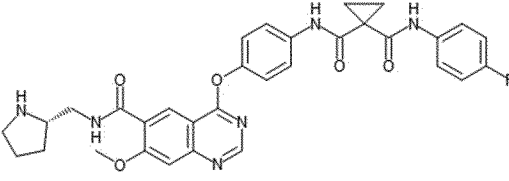
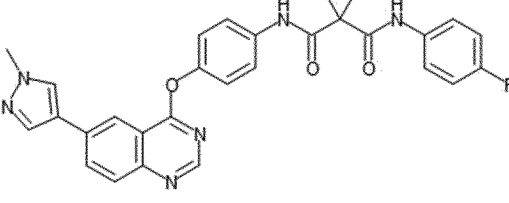
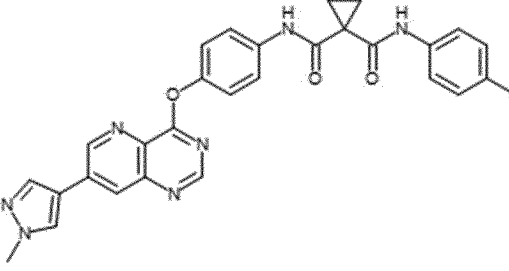
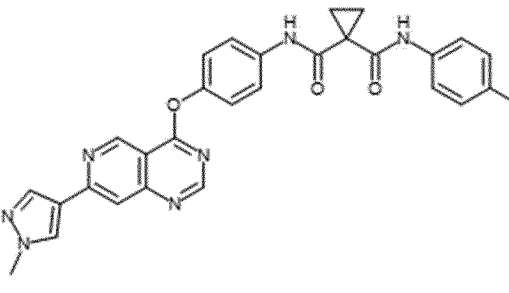
67		1-N'-[3-фтор-4-[6-метокси-7-(3-морфолин-4-илпропокси)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил]оксифенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид
68		1-N-(4-фторфенил)-1-N'-[4-[6-метокси-7-(3-морфолин-4-илпропокси)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил]окси-3-метилфенил]циклопропан-1,1-дикарбоксамид
69		1-N'-[2-фтор-4-[6-метокси-7-(3-морфолин-4-илпропокси)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил]оксифенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид
70		1-N'-[2-хлор-4-[6-метокси-7-(3-морфолин-4-илпропокси)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил]оксифенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид
71		1-N-(4-фторфенил)-1-N'-[4-[6-метокси-7-(3-морфолин-4-илпропокси)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил]окси-2-метилфенил]циклопропан-1,1-дикарбоксамид

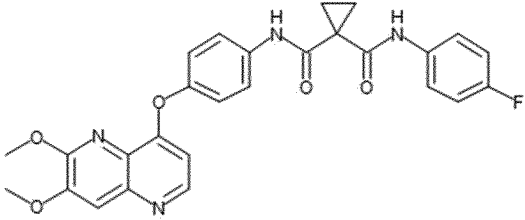
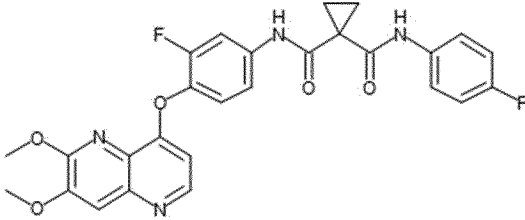
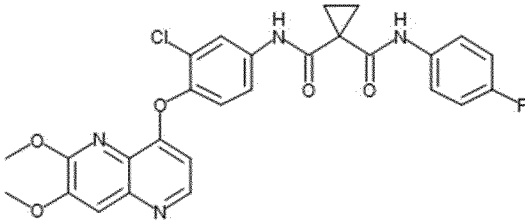
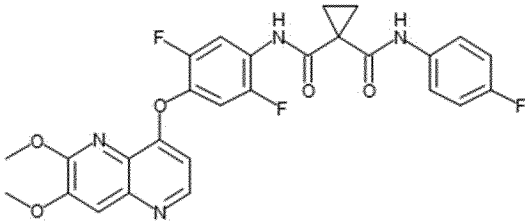
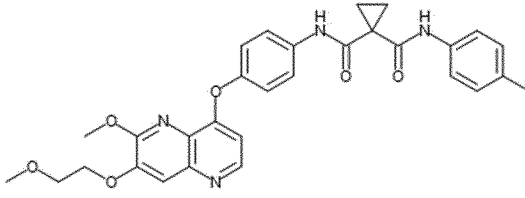
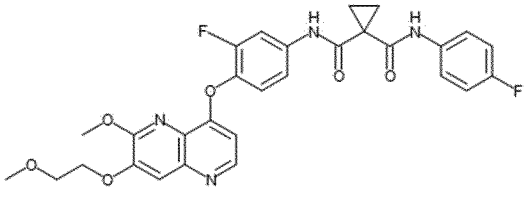
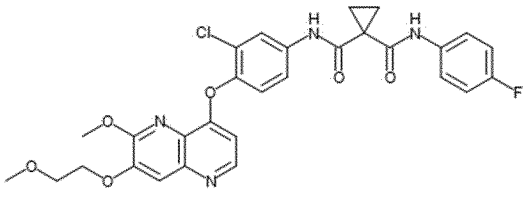
72		1-N'-[2,5-дифтор-4-[6-метокси-7-(3-морфолин-4-илпропокси)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил]оксифенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид
73		1-N'-[2,3-дифтор-4-[6-метокси-7-(3-морфолин-4-илпропокси)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил]оксифенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид
74		1-N-(4-фторфенил)-1-N'-[3-метокси-4-[6-метокси-7-(3-морфолин-4-илпропокси)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил]оксифенил]циклопропан-1,1-дикарбоксамид
75		1-N'-[3-циано-4-[6-метокси-7-(3-морфолин-4-илпропокси)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил]оксифенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид
76		1-N'-[3,5-дифтор-4-[6-метокси-7-(3-морфолин-4-илпропокси)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил]оксифенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид

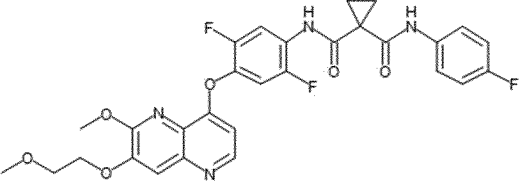
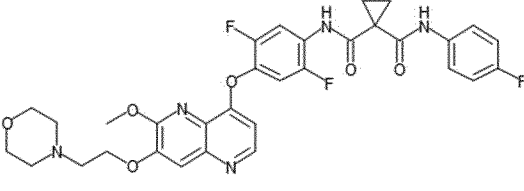
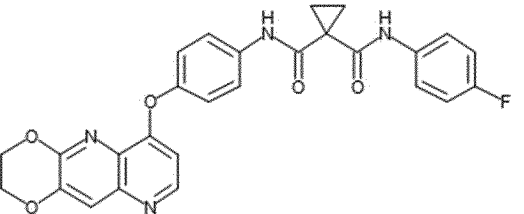
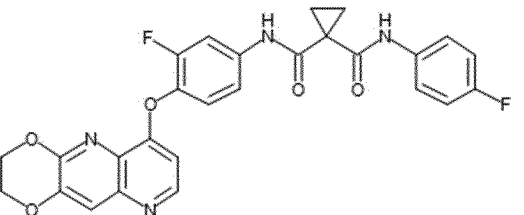
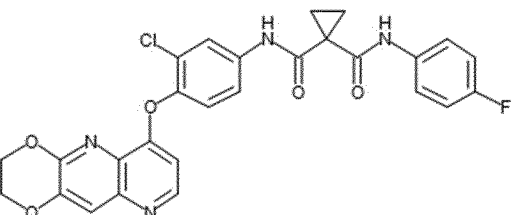
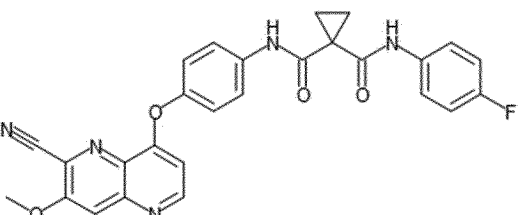
78		1-N'-(4-фторфенил)-1-N-[4-[6-метокси-7-(2-метоксиэтокси)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил]оксифенил]циклопропан-1,1-дикарбоксамид
79		1-N'-[3-фтор-4-[6-метокси-7-(2-метоксиэтокси)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил]оксифенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид
80		1-N'-[3-хлор-4-[6-метокси-7-(2-метоксиэтокси)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил]оксифенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид
81		1-N'-(2-фтор-4-[6-метокси-7-(2-метоксиэтокси)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил]оксифенил)-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид
82		1-N'-(2,3-дифтор-4-[6-метокси-7-(2-метоксиэтокси)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил]оксифенил)-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид
83		1-N'-(2,5-дифтор-4-[6-метокси-7-(2-метоксиэтокси)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил]оксифенил)-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид

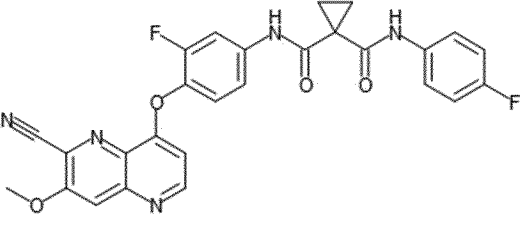
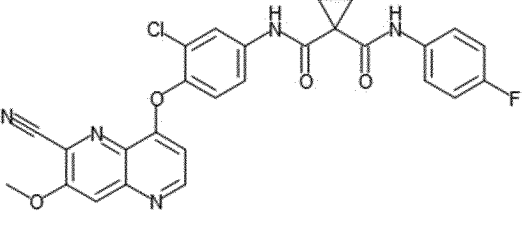
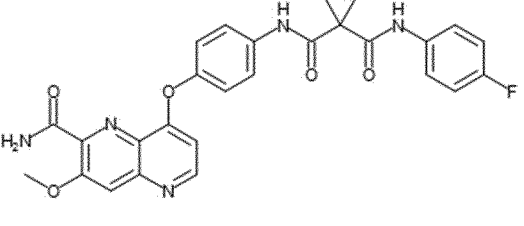
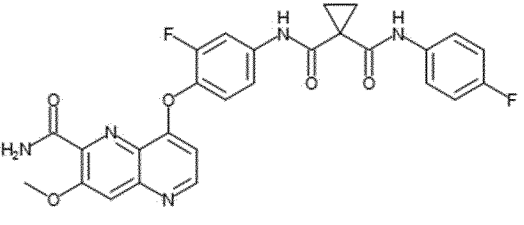
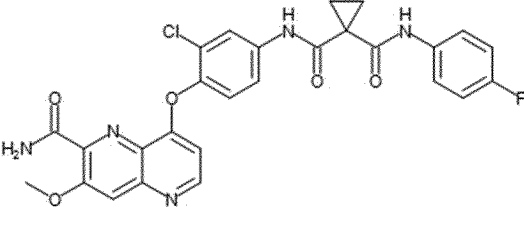
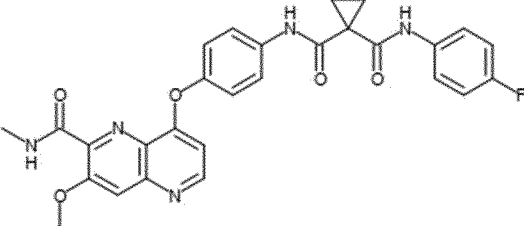
85		1-N'-(4-фторфенил)-1-N-(4-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-илоксифенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид
88		1-N-[4-(6-хлорпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)оксифенил]-1-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид
91		1-N'-(4-фторфенил)-1-N-[4-(6-метоксипиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)оксифенил]циклопропан-1,1-дикарбоксамид
95		1-N'-(4-фторфенил)-1-N-(4-пиридо[4,3-d]пиримидин-4-илоксифенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид
101		1-N-[4-(7-хлорпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)оксифенил]-1-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид
104		1-N'-(4-фторфенил)-1-N-[4-(7-метоксипиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)оксифенил]циклопропан-1,1-дикарбоксамид

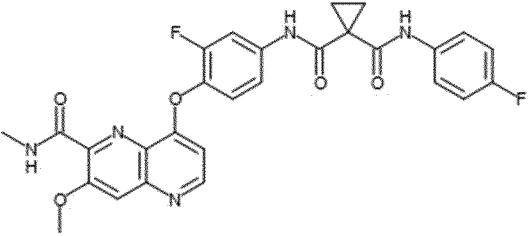
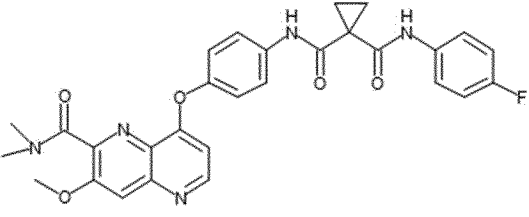
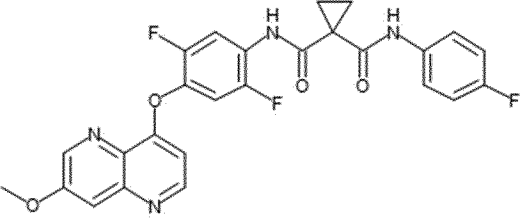
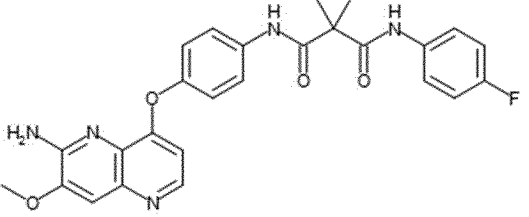
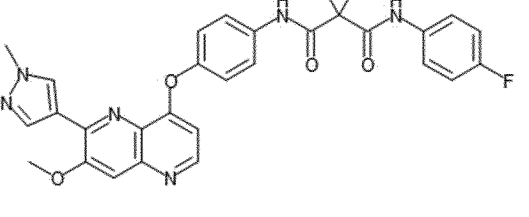
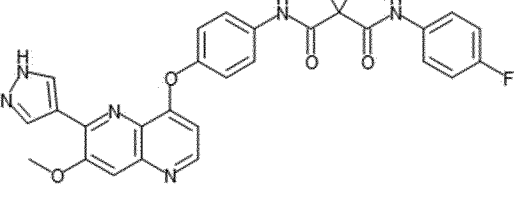
106		1-N-[4-(6-цианохиназолин-4-ил)оксифенил]-1-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид
115		1-N'-(4-фторфенил)-1-N-[4-[7-метокси-6-(оксетан-3-илкарбамоил)хиназолин-4-ил]оксифенил]циклопропан-1,1-дикарбоксамид;
116		1-N-[4-[6-(циклопропилкарбамоил)-7-метоксихиназолин-4-ил]оксифенил]-1-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид
117		1-N-[4-(6-карбамоил-7-метоксихиназолин-4-ил)оксифенил]-1-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид
118		1-N'-(4-фторфенил)-1-N-[4-[7-метокси-6-(2-пирролидин-1-илэтилкарбамоил)хиназолин-4-ил]оксифенил]циклопропан-1,1-дикарбоксамид
119		трет-бутил-(2R)-2-[[[4-[4-[[1-[(4-фторфенил)карбамоил]циклопропанкарбонил]амино]фенокси]-7-метоксихиназолин-6-карбонил]амино]метил]пирролидин-1-карбоксилат

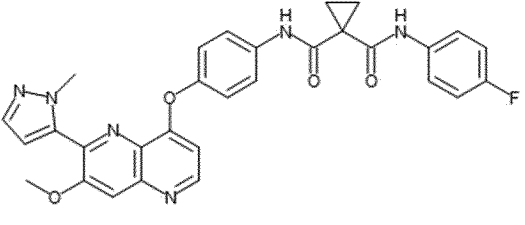
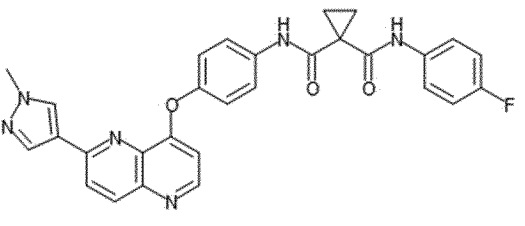
120		трет-бутил-(2S)-2-[[[4-[4-[[1-[(4-фторфенил)карбамоил]циклопропанкарбонил]амино]фенокси]-7-метоксихиназолин-6-карбонил]амино]метил]пирролидин-1-карбоксилат
121		1-N'-(4-фторфенил)-1-N-[4-[7-метокси-6-[[2R]-пирролидин-2-ил]метилкарбамоил]хиназолин-4-ил]оксифенил]циклопропан-1,1-дикарбоксамид;
122		1-N'-(4-фторфенил)-1-N-[4-[7-метокси-6-[[2S]-пирролидин-2-ил]метилкарбамоил]хиназолин-4-ил]оксифенил]циклопропан-1,1-дикарбоксамид;
126		1-N'-(4-фторфенил)-1-N-[4-[6-(1-метилпиразол-4-ил)хиназолин-4-ил]оксифенил]циклопропан-1,1-дикарбоксамид
129		1-N'-(4-фторфенил)-1-N-[4-[7-(1-метилпиразол-4-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил]оксифенил]циклопропан-1,1-дикарбоксамид
130		1-N'-(4-фторфенил)-1-N-[4-[7-(1-метилпиразол-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил]оксифенил]циклопропан-1,1-дикарбоксамид

139		1-N-[4-[(6,7-диметокси-1,5-нафтиридин-4-ил)окси]фенил]-1-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид
140		1-N'-[4-[(6,7-диметокси-1,5-нафтиридин-4-ил)окси]-3-фторфенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид
141		1-N'-[3-хлор-4-[(6,7-диметокси-1,5-нафтиридин-4-ил)окси]фенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид
142		1-N'-[4-[(6,7-диметокси-1,5-нафтиридин-4-ил)окси]-2,5-дифторфенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид
149		1-N'-(4-фторфенил)-1-N-[4-[[6-метокси-7-(2-метоксиэтокси)-1,5-нафтиридин-4-ил]окси]фенил]циклопропан-1,1-дикарбоксамид
150		1-N'-[3-фтор-4-[[6-метокси-7-(2-метоксиэтокси)-1,5-нафтиридин-4-ил]окси]фенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид
151		1-N'-[3-хлор-4-[[6-метокси-7-(2-метоксиэтокси)-1,5-нафтиридин-4-ил]окси]фенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид

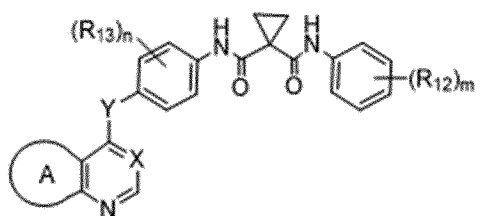
152		1-N'-[2,5-дифтор-4-[[6-метокси-7-(2-метоксиэтокси)-1,5-нафтиридин-4-ил]окси]фенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид
153		1-N'-[2,5-дифтор-4-[[6-метокси-7-(2-морфолин-4-илэтокси)-1,5-нафтиридин-4-ил]окси]фенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид
157		1-N-[4-(2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-в][1,5]нафтиридин-6-илокси)фенил]-1-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид
158		1-N'-[4-(2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-в][1,5]нафтиридин-6-илокси)-3-фторфенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид
159		1-N'-[3-хлор-4-(2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-в][1,5]нафтиридин-6-илокси)фенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид
164		1-N-[4-[[6-циано-7-метокси-1,5-нафтиридин-4-ил]окси]фенил]-1-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид

165		1-N'-[4-[(6-циано-7-метокси-1,5-нафтиридин-4-ил)окси]-3-фторфенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид
166		1-N'-[3-хлор-4-[(6-циано-7-метокси-1,5-нафтиридин-4-ил)окси]фенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид
167		1-N-[4-[(6-карбамоил-7-метокси-1,5-нафтиридин-4-ил)окси]фенил]-1-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид
168		1-N'-[4-[(6-карбамоил-7-метокси-1,5-нафтиридин-4-ил)окси]-3-фторфенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид
169		1-N'-[4-[(6-карбамоил-7-метокси-1,5-нафтиридин-4-ил)окси]-3-хлорфенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид
172		1-N'-(4-фторфенил)-1-N-[4-[[7-метокси-6-(метилкарбамоил)-1,5-нафтиридин-4-ил]окси]фенил]циклопропан-1,1-дикарбоксамид

173		1-N'-[3-фтор-4-[[7-метокси-6-(метилкарбамоил)-1,5-нафтиридин-4-ил]окси]фенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид
174		1-N-[4-[[6-(диметилкарбамоил)-7-метокси-1,5-нафтиридин-4-ил]окси]фенил]-1-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид
176		1-N'-[2,5-дифтор-4-[[7-метокси-1,5-нафтиридин-4-ил]окси]фенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид
181		1-N-[4-[[6-амино-7-метокси-1,5-нафтиридин-4-ил]окси]фенил]-1-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид
182		1-N'-(4-фторфенил)-1-N-[4-[[7-метокси-6-(1-метилпиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-4-ил]окси]фенил]циклопропан-1,1-дикарбоксамид
183		1-N'-(4-фторфенил)-1-N-[4-[[7-метокси-6-(1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-4-ил]окси]фенил]циклопропан-1,1-дикарбоксамид

184		1-N'-(4-фторфенил)-1-N-[4-[[7-метокси-6-(2-метилпиразол-3-ил)-1,5-нафтиридин-4-ил]окси]фенил]циклопропан-1,1-дикарбоксамид
189		1-N'-(4-фторфенил)-1-N-[4-[[6-(1-метилпиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-4-ил]окси]фенил]циклопропан-1,1-дикарбоксамид

[000140] В одном варианте осуществления соединение формулы I' представляет собой соединение формулы I:



I

где:

X выбран из N и C-H;

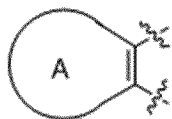
Y представляет собой O, S, SO, SO₂, NH или N-(C₁-C₆ алкил);

R₁₃ выбран из -H, галогена, -CN и необязательно замещенного C₁₋₆ алкила;

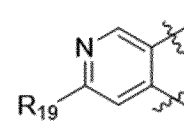
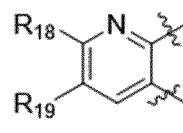
R₁₂ представляет собой -H или галоген;



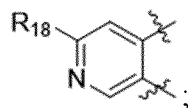
необязательно замещен одной, двумя, тремя или четырьмя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена и C₁-C₆ алкила, где « wavy » указывает точки присоединения;



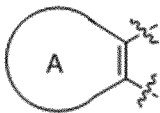
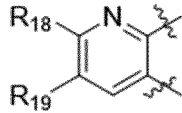
выбран из группы, состоящей из



и



где R₁₈ и R₁₉ выбраны из группы, состоящей из H, галогена, -CN, необязательно замещенного C₁-C₆ алкила, C(O)NR₅R₆, необязательно замещенного 5- или 6-членного гетероарила и необязательно замещенного C₁-C₆ алкокси; или

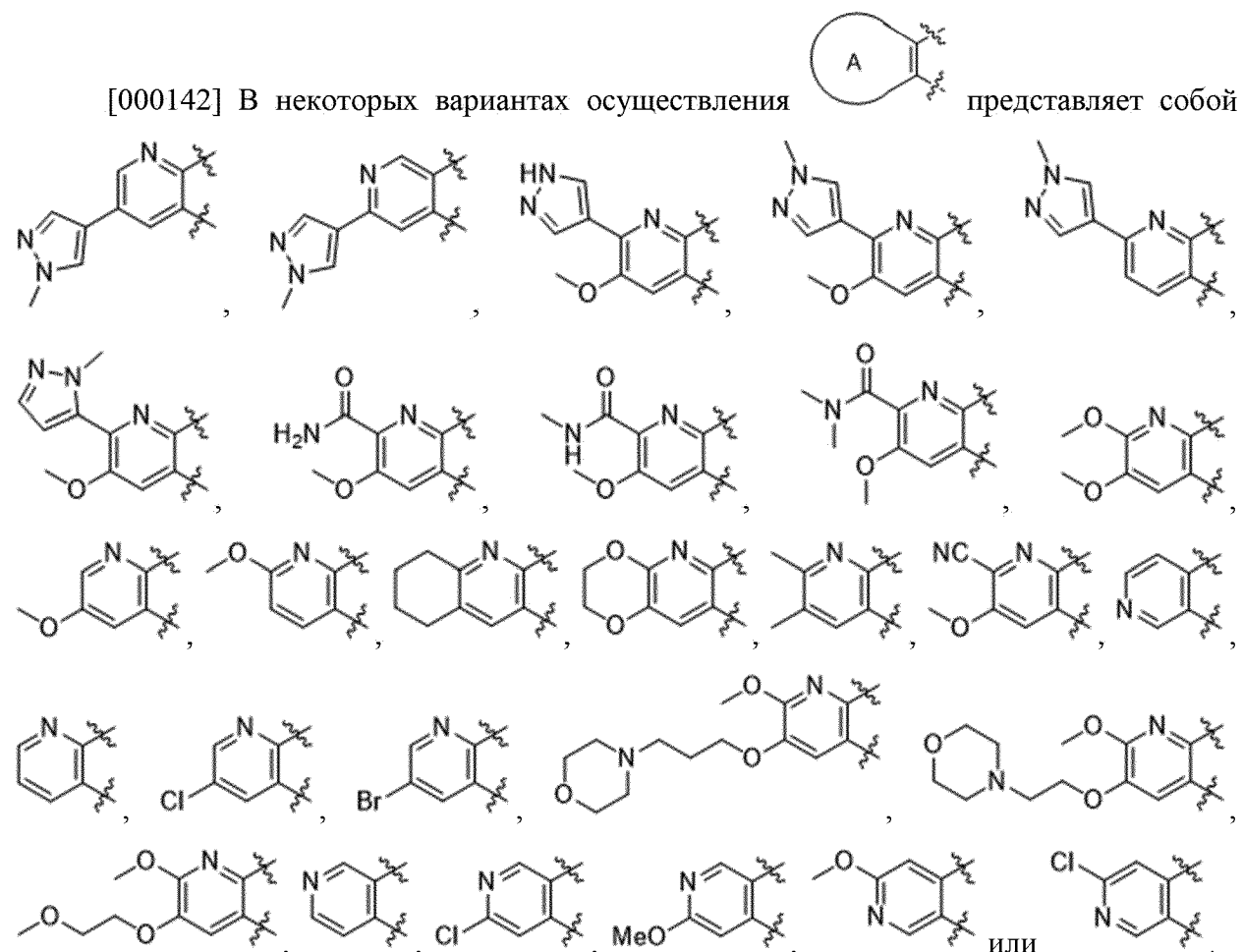
когда  представляет собой , R₁₈ и R₁₉ могут быть соединены вместе с образованием 5- или 6-членного необязательно замещенного циклоалкила или гетероциклоалкила;

R₅ и R₆ выбраны из группы, состоящей из H, необязательно замещенного C₁₋₆ алкила или R₅ и R₆, взятых вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 5- или 6-членного необязательно замещенного гетероцикла;

m и n, каждый независимо равен 1 или 2;

при условии, что когда  представляет собой , и X представляет собой C-H, R₁₉ не является необязательно замещенным C₁₋₆ алкилом, галогеном или необязательно замещенным C₁₋₆ алкокси.

[000141] В одном варианте осуществления R₁₉ выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного C₁₋₆ алкокси и -CN. В другом варианте осуществления C₁₋₆ алкокси необязательно замещен алкокси или гетероциклоалкилом.

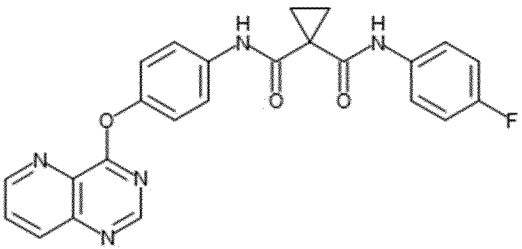
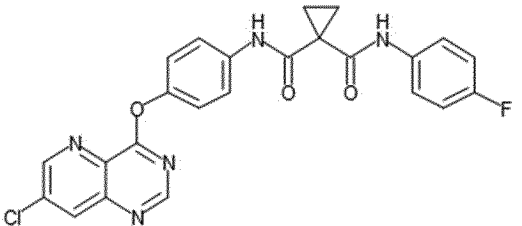
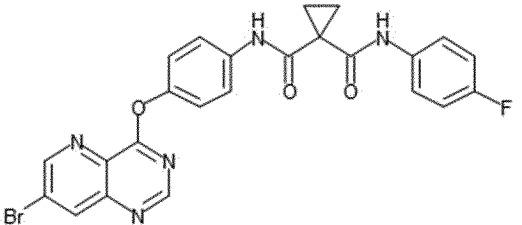
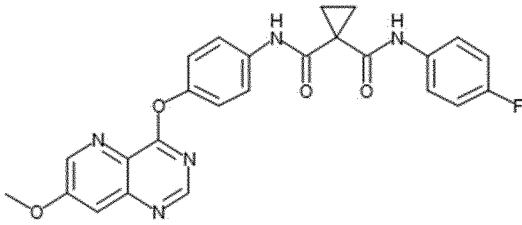
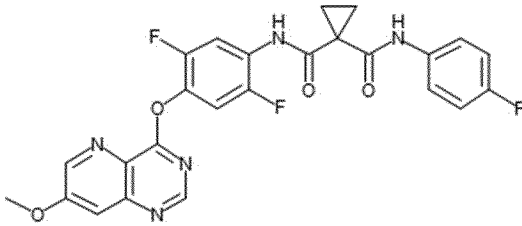
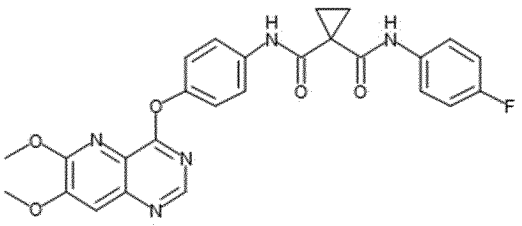


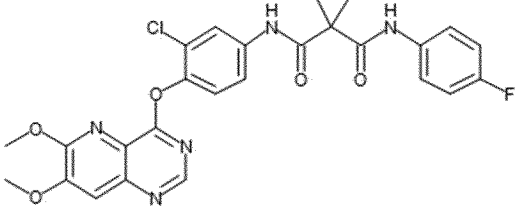
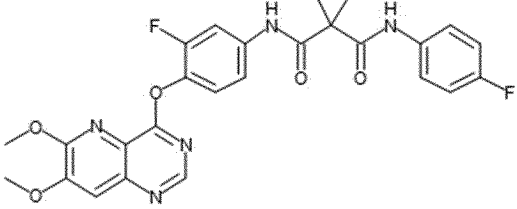
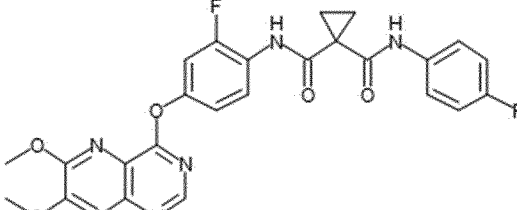
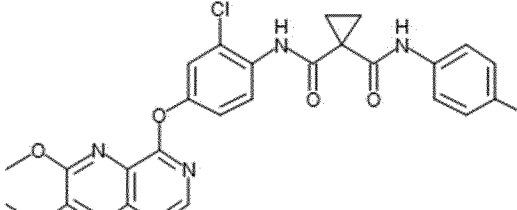
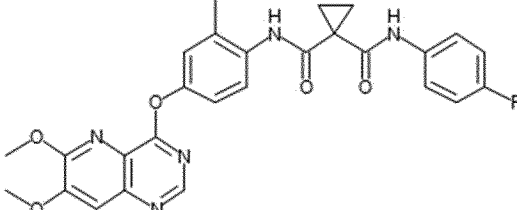
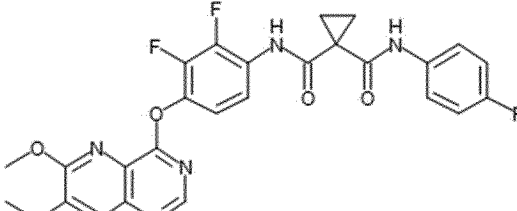
[000143] В одном варианте осуществления X представляет собой N.

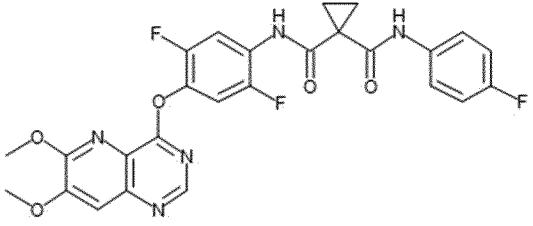
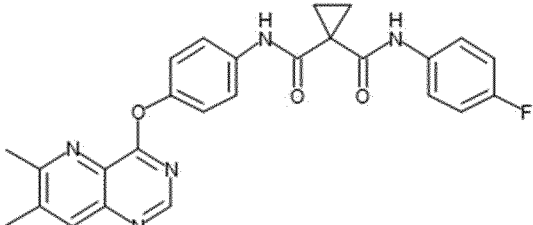
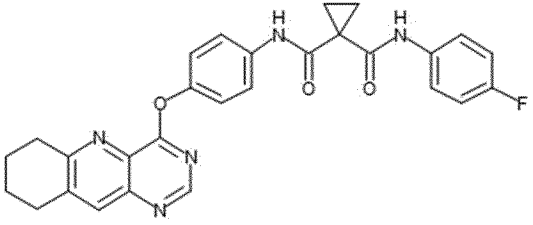
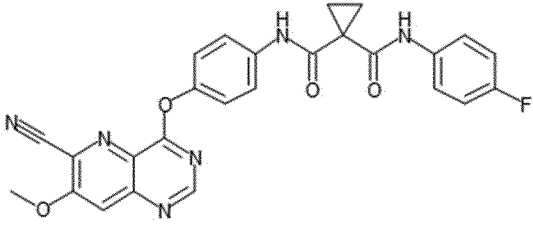
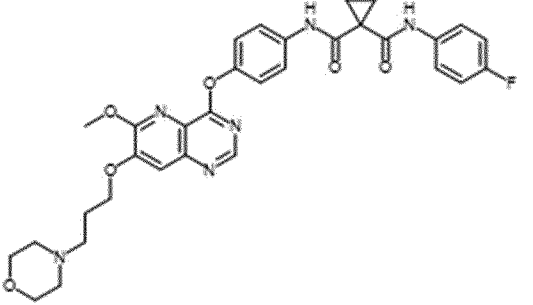
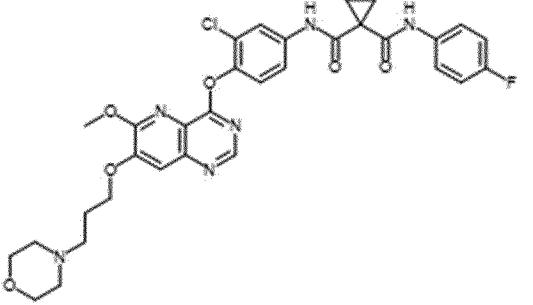
[000144] В другом варианте осуществления R_{13} представляет собой Н.

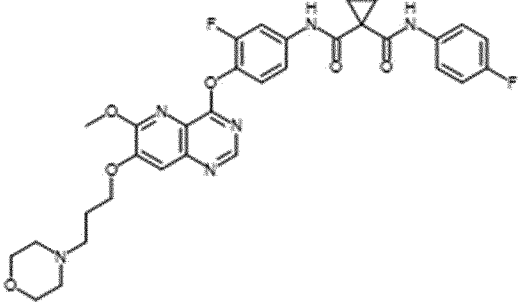
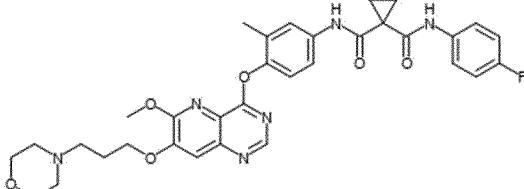
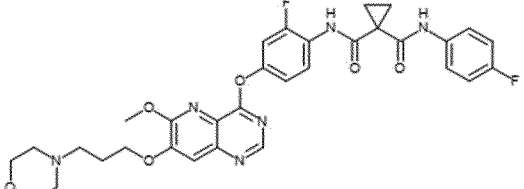
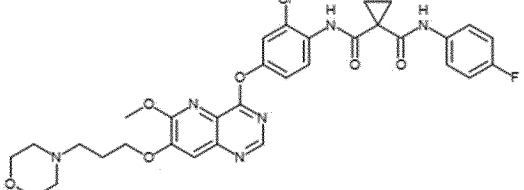
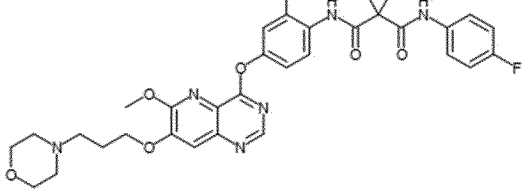
[000145] В одном варианте осуществления соединение Формулы I или его фармацевтически приемлемая соль выбраны из соединений, перечисленных в Таблице 2, или их фармацевтически приемлемой соли.

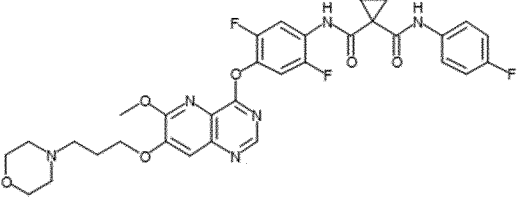
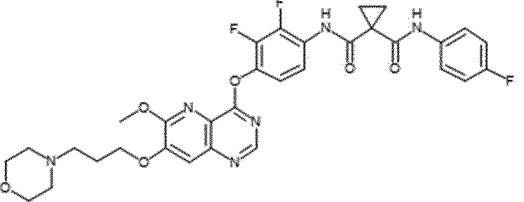
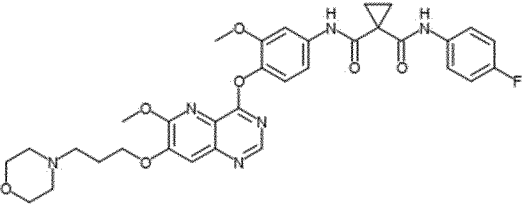
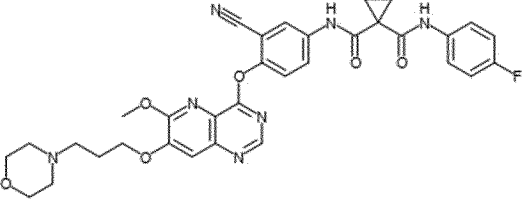
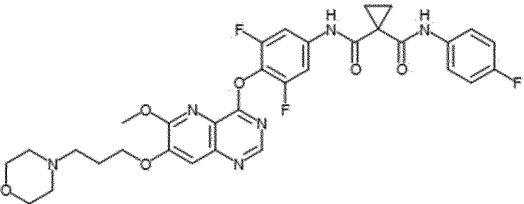
[000146] **Таблица 2: Соединения формулы I**

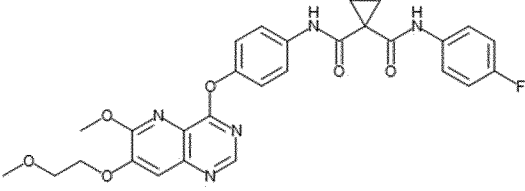
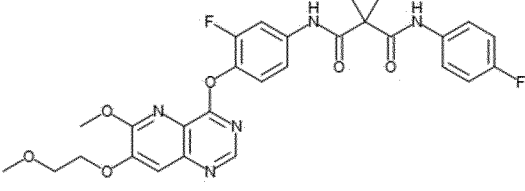
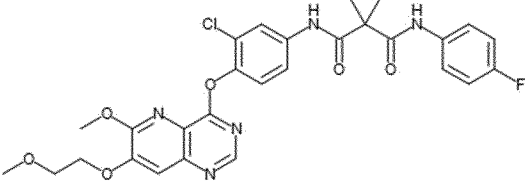
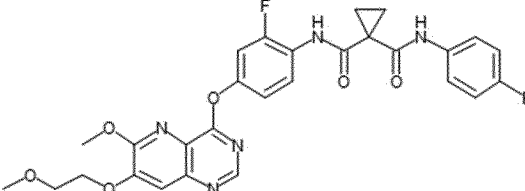
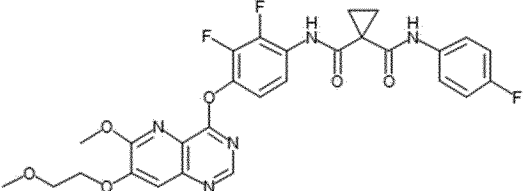
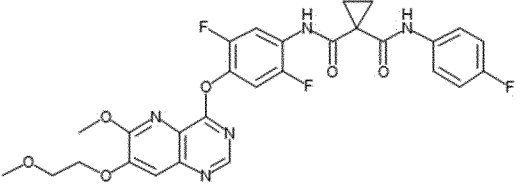
Соед.	Структура	Название по IUPAC
7		1-N'-(4-фторфенил)-1-N-(4-пиридо[3,2-d]пиримидин-4-илоксифенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид
12		1-N-[4-(7-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)оксифенил]-1-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид
13		1-N-[4-(7-бромпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)оксифенил]-1-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид
16		1-N'-(4-фторфенил)-1-N-[4-(7-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)оксифенил]циклопропан-1,1-дикарбоксамид
19		1-N'-[2,5-дифтор-4-(7-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)оксифенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид
28		1-N-[4-(6,7-диметоксипиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)оксифенил]-1-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид

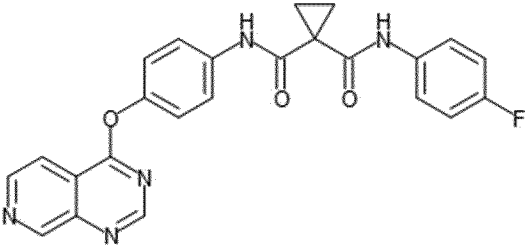
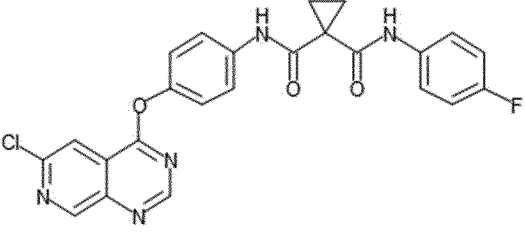
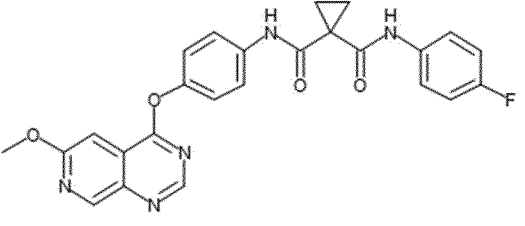
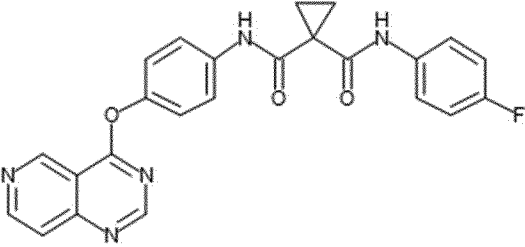
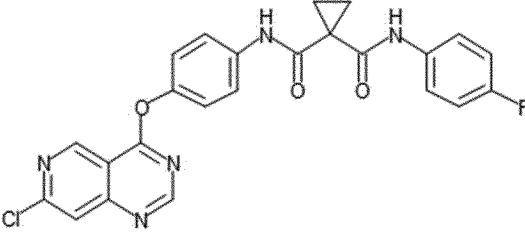
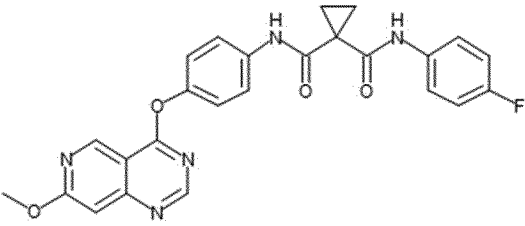
29		1-N'-[3-хлор-4-(6,7-диметоксипиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)оксифенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид
30		1-N'-[4-(6,7-диметоксипиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)окси-3-фторфенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид
31		1-N'-[4-(6,7-диметоксипиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)окси-2-фторфенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид
32		1-N'-[2-хлор-4-(6,7-диметоксипиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)оксифенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид
33		1-N'-[4-(6,7-диметоксипиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)окси-2-метилфенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид
34		1-N'-[4-(6,7-диметоксипиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)окси-2,3-дифторфенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид

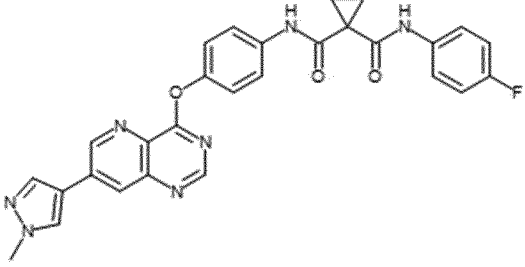
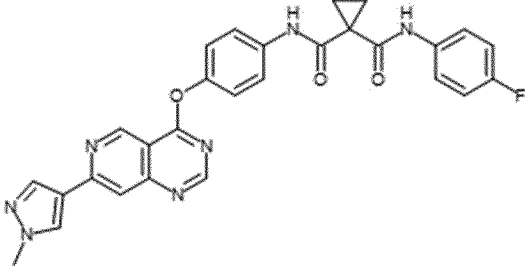
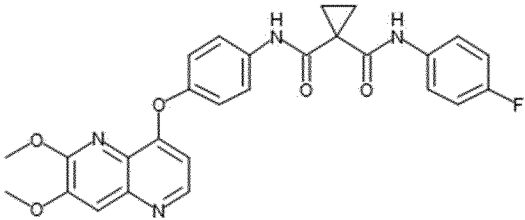
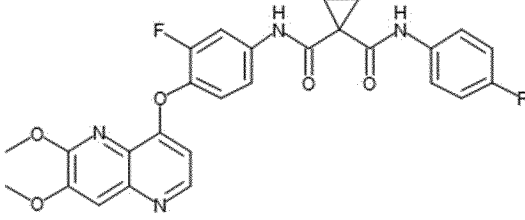
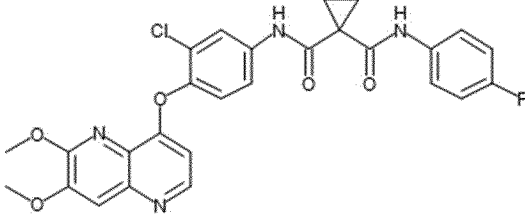
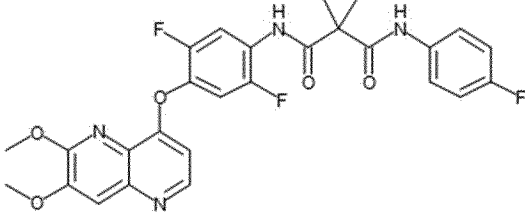
35		1-N'-[4-(6,7-диметоксипиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)окси-2,5-дифторфенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид
43		1-N-[4-(6,7-диметилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)оксифенил]-1-N'(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид
52		1-N'-(4-фторфенил)-1-N-[4-(6,7,8,9-тетрагидропиридо[5,4-b]хиолин-4-илокси)фенил]циклопропан-1,1-дикарбоксамид
57		1-N-[4-(6-циано-7-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)оксифенил]-1-N'(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид
65		1-N'-(4-фторфенил)-1-N-[4-[6-метокси-7-(3-морфолин-4-илпропокси)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил]оксифенил]циклопропан-1,1-дикарбоксамид
66		1-N'-[3-хлор-4-[6-метокси-7-(3-морфолин-4-илпропокси)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил]оксифенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид

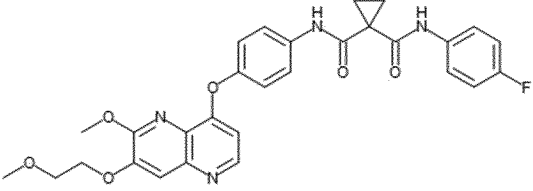
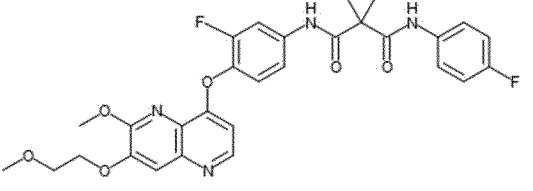
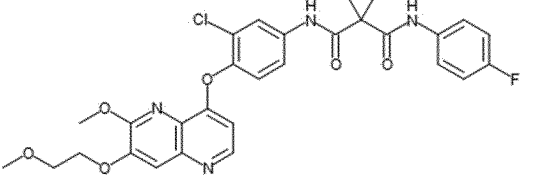
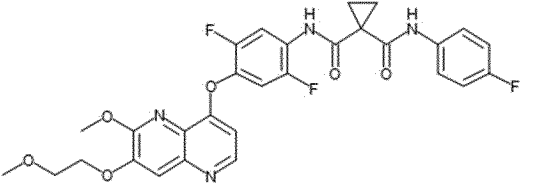
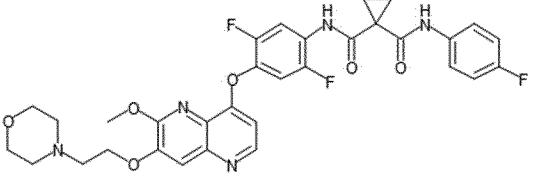
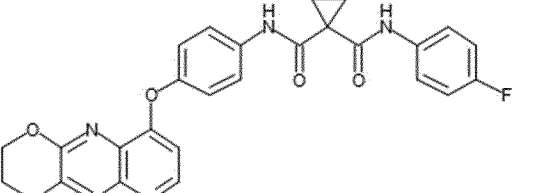
67		1-N'-[3-фтор-4-[6-метокси-7-(3-морфолин-4-илпропокси)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил]оксифенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид
68		1-N-(4-фторфенил)-1-N'-[4-[6-метокси-7-(3-морфолин-4-илпропокси)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил]окси-3-метилфенил]циклопропан-1,1-дикарбоксамид
69		1-N'-[2-фтор-4-[6-метокси-7-(3-морфолин-4-илпропокси)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил]оксифенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид
70		1-N'-[2-хлор-4-[6-метокси-7-(3-морфолин-4-илпропокси)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил]оксифенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид
71		1-N-(4-фторфенил)-1-N'-[4-[6-метокси-7-(3-морфолин-4-илпропокси)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил]окси-2-метилфенил]циклопропан-1,1-дикарбоксамид

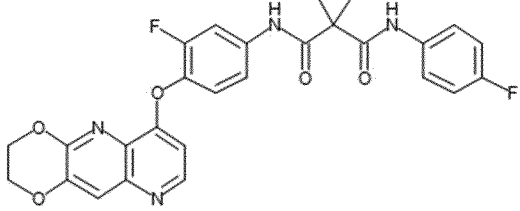
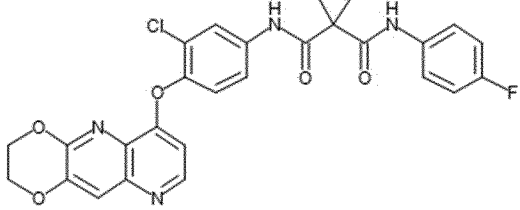
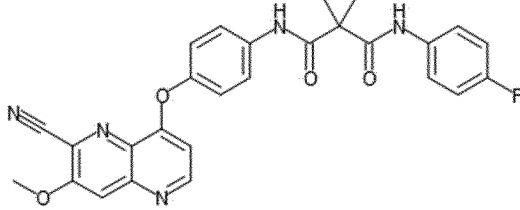
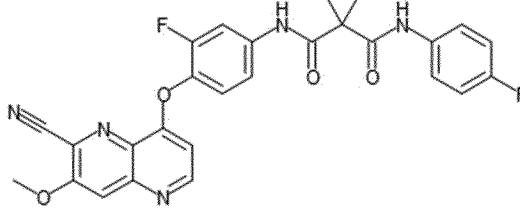
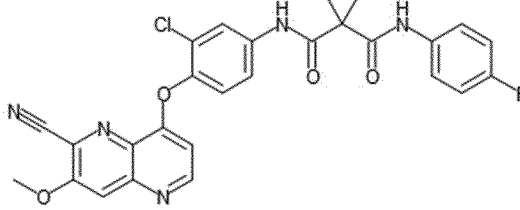
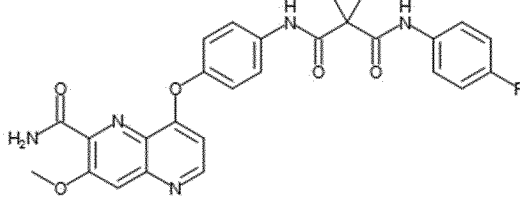
72		1-N'-[2,5-дифтор-4-[6-метокси-7-(3-морфолин-4-илпропокси)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил]оксифенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид
73		1-N'-[2,3-дифтор-4-[6-метокси-7-(3-морфолин-4-илпропокси)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил]оксифенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид
74		1-N-(4-фторфенил)-1-N'-[3-метокси-4-[6-метокси-7-(3-морфолин-4-илпропокси)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил]оксифенил]циклопропан-1,1-дикарбоксамид
75		1-N'-[3-циано-4-[6-метокси-7-(3-морфолин-4-илпропокси)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил]оксифенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид
76		1-N'-[3,5-дифтор-4-[6-метокси-7-(3-морфолин-4-илпропокси)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил]оксифенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид

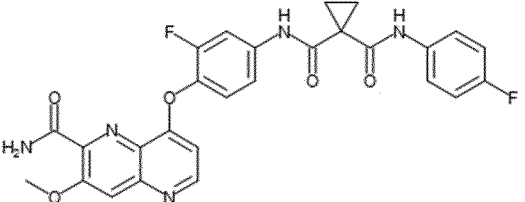
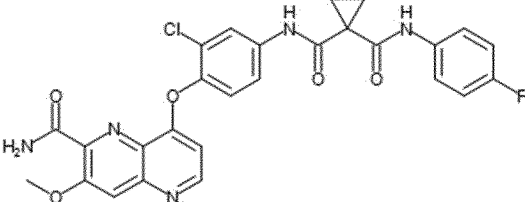
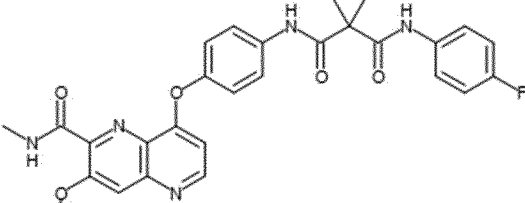
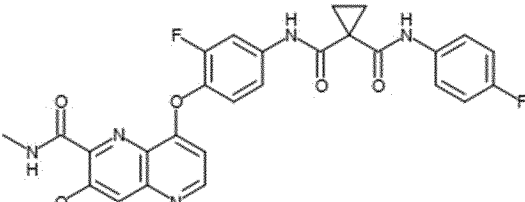
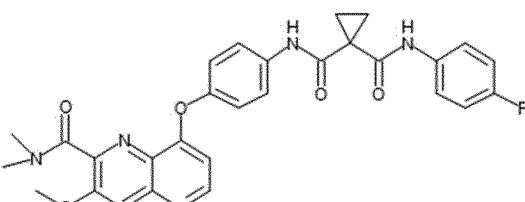
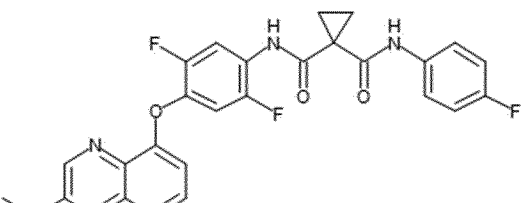
78		1-N'-(4-фторфенил)-1-N-[4-[6-метокси-7-(2-метоксиэтокси)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил]оксифенил]циклопропан-1,1-дикарбоксамид
79		1-N'-[3-фтор-4-[6-метокси-7-(2-метоксиэтокси)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил]оксифенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид
80		1-N'-[3-хлор-4-[6-метокси-7-(2-метоксиэтокси)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил]оксифенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид
81		1-N'-[2-фтор-4-[6-метокси-7-(2-метоксиэтокси)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил]оксифенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид
82		1-N'-[2,3-дифтор-4-[6-метокси-7-(2-метоксиэтокси)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил]оксифенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид
83		1-N'-[2,5-дифтор-4-[6-метокси-7-(2-метоксиэтокси)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил]оксифенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид

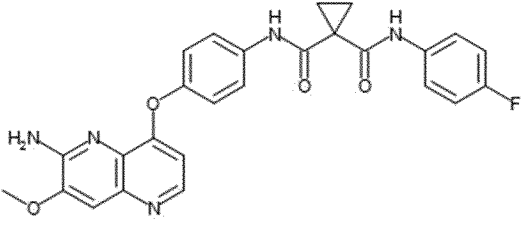
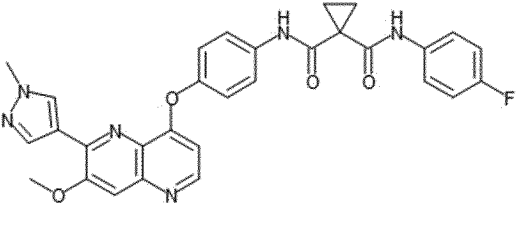
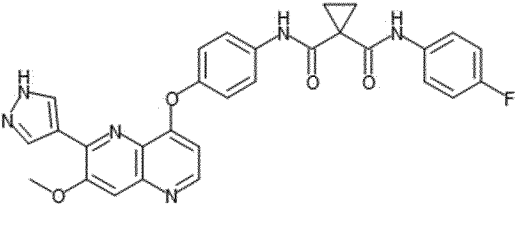
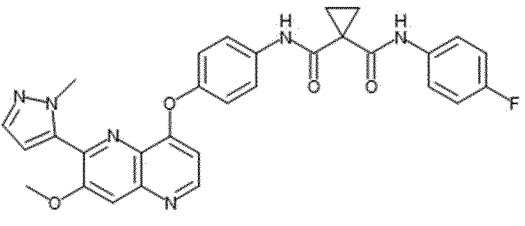
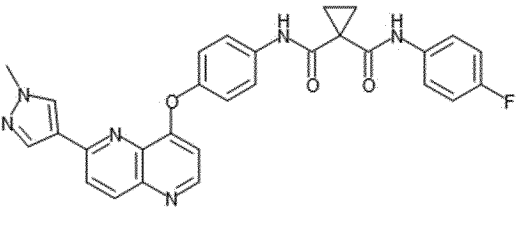
85		1-N'-(4-фторфенил)-1-N-(4-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-илоксифенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид
88		1-N-[4-(6-хлорпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)оксифенил]-1-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид
91		1-N'-(4-фторфенил)-1-N-[4-(6-метоксипиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)оксифенил]циклопропан-1,1-дикарбоксамид
95		1-N'-(4-фторфенил)-1-N-(4-пиридо[4,3-d]пиримидин-4-илоксифенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид
101		1-N-[4-(7-хлорпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)оксифенил]-1-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид
104		1-N'-(4-фторфенил)-1-N-[4-(7-метоксипиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)оксифенил]циклопропан-1,1-дикарбоксамид

129		1-N'-(4-фторфенил)-1-N-[4-[7-(1-метилпиразол-4-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил]оксифенил]циклопропан-1,1-дикарбоксамид
130		1-N'-(4-фторфенил)-1-N-[4-[7-(1-метилпиразол-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил]оксифенил]циклопропан-1,1-дикарбоксамид
139		1-N-[4-[(6,7-диметокси-1,5-нафтиридин-4-ил)окси]фенил]-1-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид
140		1-N'-[4-[(6,7-диметокси-1,5-нафтиридин-4-ил)окси]-3-фторфенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид
141		1-N'-[3-хлор-4-[(6,7-диметокси-1,5-нафтиридин-4-ил)окси]фенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид
142		1-N'-[4-[(6,7-диметокси-1,5-нафтиридин-4-ил)окси]-2,5-дифторфенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид

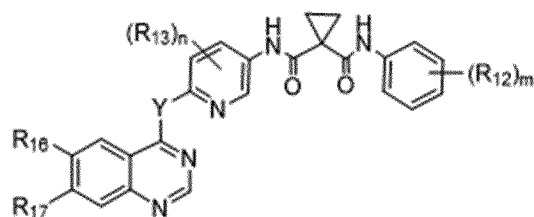
149		1-N'-(4-фторфенил)-1-N-[4-[[6-метокси-7-(2-метоксиэтокси)-1,5-нафтиридин-4-ил]окси]фенил]циклопропан-1,1-дикарбоксамид
150		1-N'-[3-фтор-4-[[6-метокси-7-(2-метоксиэтокси)-1,5-нафтиридин-4-ил]окси]фенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид
151		1-N'-[3-хлор-4-[[6-метокси-7-(2-метоксиэтокси)-1,5-нафтиридин-4-ил]окси]фенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид
152		1-N'-[2,5-дифтор-4-[[6-метокси-7-(2-метоксиэтокси)-1,5-нафтиридин-4-ил]окси]фенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид
153		1-N'-[2,5-дифтор-4-[[6-метокси-7-(2-морфолин-4-илэтокси)-1,5-нафтиридин-4-ил]окси]фенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид
157		1-N-[4-(2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b][1,5]нафтиридин-6-илокси)фенил]-1-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид

158		1-N'-[4-(2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3- b][1,5]нафтиридин-6-илокси)-3- фторфенил]-1-N-(4- фторфенил)циклопропан-1,1- дикарбоксамид
159		1-N'-[3-хлор-4-(2,3-дигидро- [1,4]диоксино[2,3- b][1,5]нафтиридин-6- илокси)фенил]-1-N-(4- фторфенил)циклопропан-1,1- дикарбоксамид
164		1-N-[4-[(6-циано-7-метокси-1,5- нафтиридин-4-ил)окси]фенил]-1- N'-(4-фторфенил)циклопропан- 1,1-дикарбоксамид
165		1-N'-[4-[(6-циано-7-метокси-1,5- нафтиридин-4-ил)окси]-3- фторфенил]-1-N-(4- фторфенил)циклопропан-1,1- дикарбоксамид
166		1-N'-[3-хлор-4-[(6-циано-7- метокси-1,5-нафтиридин-4- ил)окси]фенил]-1-N-(4- фторфенил)циклопропан-1,1- дикарбоксамид
167		1-N-[4-[(6-карбамоил-7-метокси- 1,5-нафтиридин-4- ил)окси]фенил]-1-N'-(4- фторфенил)циклопропан-1,1- дикарбоксамид

168		1-N'-[4-[(6-карбамоил-7-метокси-1,5-нафтиридин-4-ил)окси]-3-фторфенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид
169		1-N'-[4-[(6-карбамоил-7-метокси-1,5-нафтиридин-4-ил)окси]-3-хлорфенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид
172		1-N'-(4-фторфенил)-1-N-[4-[[7-метокси-6-(метилкарбамоил)-1,5-нафтиридин-4-ил]окси]фенил]циклопропан-1,1-дикарбоксамид
173		1-N'-[3-фтор-4-[[7-метокси-6-(метилкарбамоил)-1,5-нафтиридин-4-ил]окси]фенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид
174		1-N-[4-[[6-(диметилкарбамоил)-7-метокси-1,5-нафтиридин-4-ил]окси]фенил]-1-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид
176		1-N'-[2,5-дифтор-4-[[7-метокси-1,5-нафтиридин-4-ил]окси]фенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид

181		1-N-[4-[(6-амино-7-метокси-1,5-нафтиридин-4-ил)окси]фенил]-1-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид
182		1-N'-(4-фторфенил)-1-N-[4-[[7-метокси-6-(1-метилпиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-4-ил]окси]фенил]циклопропан-1,1-дикарбоксамид
183		1-N'-(4-фторфенил)-1-N-[4-[[7-метокси-6-(1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-4-ил]окси]фенил]циклопропан-1,1-дикарбоксамид
184		1-N'-(4-фторфенил)-1-N-[4-[[7-метокси-6-(2-метилпиразол-3-ил)-1,5-нафтиридин-4-ил]окси]фенил]циклопропан-1,1-дикарбоксамид
189		1-N'-(4-фторфенил)-1-N-[4-[[6-(1-метилпиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-4-ил]окси]фенил]циклопропан-1,1-дикарбоксамид

[000147] В одном варианте осуществления соединение формулы I представляет собой соединение формулы II:



II

или его фармацевтически приемлемую соль, где:


R₁₆ выбран из группы, состоящей из -CN и -CO-NR₅R₆;

R₁₇ выбран из H и необязательно замещенного C₁-C₆ алкокси;

R_{13} выбран из группы, состоящей из -H, галогена, -CN или необязательно замещенного C_{1-6} алкила;

R_{12} представляет собой -H или галоген;




необязательно замещен одной, двумя, тремя или четырьмя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена и C_{1-6} алкила, где «  » указывает точки присоединения;

R_5 и R_6 , каждый независимо выбран из группы, состоящей из H, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_3-C_6 гетероциклоалкила и необязательно замещенного C_{1-6} циклоалкила;

Y представляет собой O, S, SO, SO₂, NH или N-(C_{1-6} алкила); и

m и n, каждый независимо равен 1 или 2.

[000148] В одном варианте осуществления R_{17} представляет собой H.

[000149] В другом варианте осуществления  представляет собой незамещенный.

[000150] В другом варианте осуществления R_{12} представляет собой галоген.

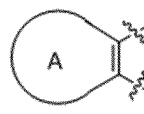
[000151] В дополнительном варианте осуществления R_{12} представляет собой парфтор.

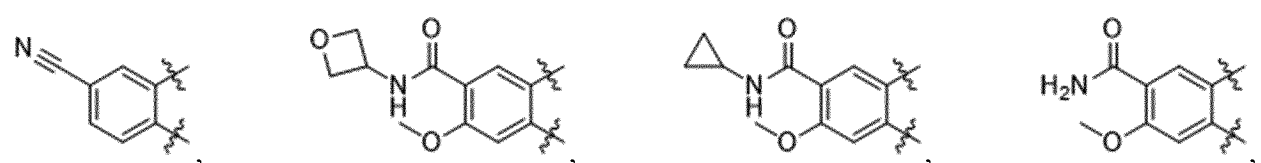
[000152] В одном варианте осуществления R_{16} представляет собой -CN или -CO-NR₅R₆.

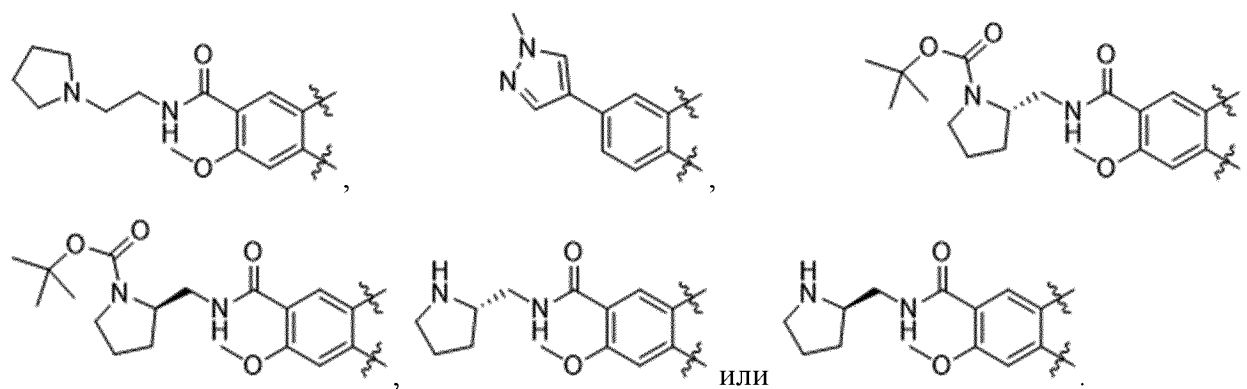
[000153] В дополнительном варианте осуществления R_{16} представляет собой -CO-NH₂.

[000154] В одном варианте осуществления R_{16} и R_{17} объединены вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием 5- или 6-членного необязательно замещенного гетероциклоалкила.

[000155] В одном варианте осуществления Y представляет собой O.

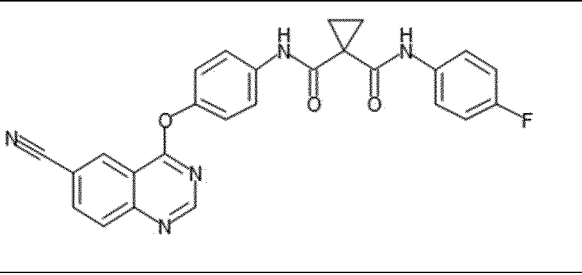
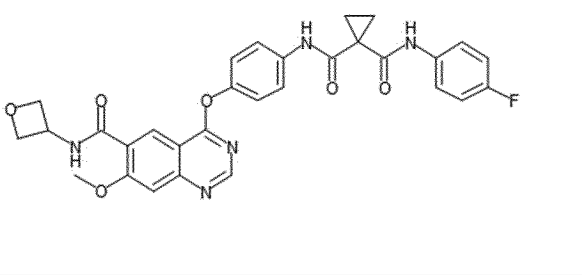
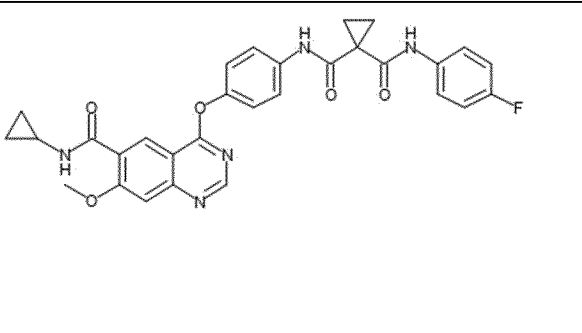
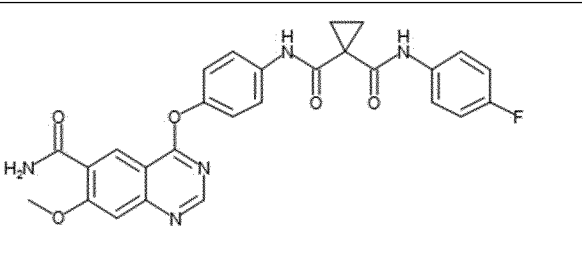
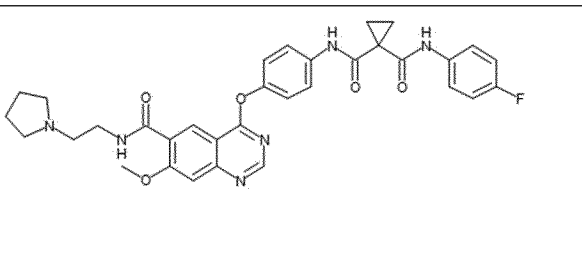
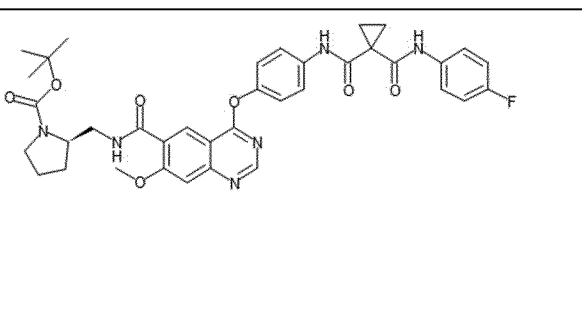
[000156] В некоторых вариантах осуществления  представляет собой

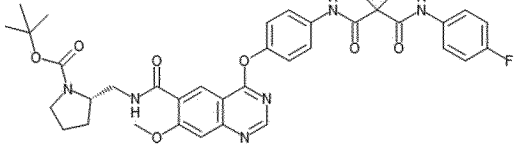
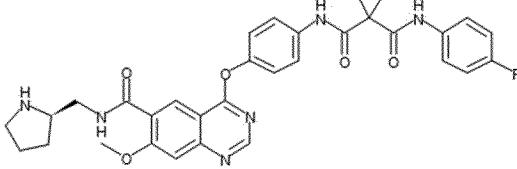
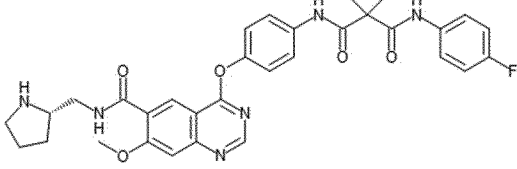
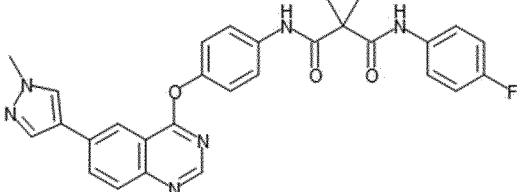




[000157] В одном варианте осуществления соединение Формулы II или его фармацевтически приемлемая соль выбраны из соединений, перечисленных в Таблице 3, или их фармацевтически приемлемой соли.

[000158] **Таблица 3: Соединения формулы II**

Соед.	Структура	Название по IUPAC
106		1-N-[4-(6-цианохиназолин-4-ил)оксифенил]-1-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид
115		1-N'-(4-фторфенил)-1-N-[4-[7-метокси-6-(оксетан-3-илкарбамоил)хиназолин-4-ил]оксифенил]циклопропан-1,1-дикарбоксамид;
116		1-N-[4-[6-(циклопропилкарбамоил)-7-метоксихиназолин-4-ил]оксифенил]-1-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид
117		1-N-[4-(6-карбамоил-7-метоксихиназолин-4-ил)оксифенил]-1-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид
118		1-N'-(4-фторфенил)-1-N-[4-[7-метокси-6-(2-пирролидин-1-илэтилкарбамоил)хиназолин-4-ил]оксифенил]циклопропан-1,1-дикарбоксамид
119		трет-бутил-(2R)-2-[[[4-[4-[[1-[(4-фторфенил)карбамоил]циклопропанкарбонил]амино]фенокси]-7-метоксихиназолин-6-карбонил]амино]метил]пирролидин-1-карбоксилат

120		трет-бутил-(2S)-2-[[[4-[4-[[1-[(4-фторфенил)карбамоил]циклопропанкарбонил]амино]фенокси]-7-метоксихиназолин-6-карбонил]амино]метил]пирролидин-1-карбоксилат
121		1-N'-(4-фторфенил)-1-N-[4-[7-метокси-6-[[[(2R)-пирролидин-2-ил]метилкарбамоил]хиназолин-4-ил]оксифенил]циклопропан-1,1-дикарбоксамид;
122		1-N'-(4-фторфенил)-1-N-[4-[7-метокси-6-[[[(2S)-пирролидин-2-ил]метилкарбамоил]хиназолин-4-ил]оксифенил]циклопропан-1,1-дикарбоксамид;
126		1-N'-(4-фторфенил)-1-N-[4-[6-(1-метилпиразол-4-ил)хиназолин-4-ил]оксифенил]циклопропан-1,1-дикарбоксамид

[000159] В одном аспекте изобретение включает фармацевтическую композицию, содержащую соединение, описанное в данном документе, и фармацевтически приемлемый носитель или наполнитель.

[000160] В другом аспекте изобретение включает способ лечения заболевания, расстройства или синдрома, опосредованного по меньшей мере частично, путем модуляции активности протеинкиназы *in vivo*, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе или его фармацевтической композиции.

[000161] **Общая информация по способам введения**

[000162] Введение соединений по изобретению или их фармацевтически приемлемых солей в чистом виде или в подходящей фармацевтической композиции может быть проведено с помощью любого из принятых способов введения или агентов, предназначенных для использования в аналогичных целях. Таким образом, введение может быть проведено, например, перорально, назально, парентерально (внутривенно,

внутримышечно или подкожно), местно, трансдермально, интравагинально, внутривульварно, интрацистемально или ректально, в форме твердого, полутвердого, лиофилизированного порошка или жидкой дозированной формы, такой как, например, таблетки, суппозитории, пилюли, мягкие эластичные и твердые желатиновые капсулы, порошки, растворы, суспензии, аэрозоли и тому подобное, предпочтительно в единичных дозированных формах, подходящих для простого введения точных дозировок.

[000163] Композиции будут включать обычный фармацевтический носитель или наполнитель и соединение по изобретению в качестве действующего вещества и, кроме того, могут включать другие лекарственные агенты, фармацевтические агенты, носители, адъюванты и тому подобное. Композиции по изобретению можно использовать в комбинации с противораковыми или другими агентами, которые обычно вводят пациенту, проходящему лечение от рака. Адъюванты включают консервирующие, смачивающие, суспендирующие, подслащивающие, ароматизирующие, вкусовые, эмульгирующие и дозирующие агенты. Предотвращение действия микроорганизмов может быть обеспечено различными антибактериальными и противогрибковыми средствами, например, парабенами, хлорбутанолом, фенолом, сорбиновой кислотой и тому подобным. Также может быть желательным включить изотонические агенты, например, сахара, хлорид натрия и тому подобное. Кроме того, продленное всасывание инъекционной фармацевтической формы может быть обеспечено путем использования агентов, замедляющих всасывание, например, моностеарата алюминия и желатина.

[000164] При желании фармацевтическая композиция по изобретению может также содержать незначительные количества вспомогательных веществ, таких как смачивающие или эмульгирующие агенты, рН-буферные агенты, антиоксиданты и тому подобное, такие как, например, лимонная кислота, сорбитанмонолаурат, триэтаноламинолеат, бутилированный гидрокситолуол и тому подобное.

[000165] Композиции, подходящие для парентерального введения, могут содержать физиологически приемлемые стерильные водные или неводные растворы, дисперсии, суспензии или эмульсии, а также стерильные порошки для восстановления в стерильные инъекционные растворы или дисперсии. Примеры подходящих водных и неводных носителей, разбавителей, растворителей или базовых растворов включают воду, этанол, полиолы (пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, глицерин и тому подобное), их подходящие смеси, растительные масла (такие как оливковое масло) и инъеклируемые органические сложные эфиры, такие как этилолеат. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, путем применения материалов для покрытия, таких как лецитин,

путем поддержания необходимого размера частиц в случае дисперсий и путем применения поверхностно-активных веществ.

[000166] Одним предпочтительным путем введения является пероральное введение с использованием удобного суточного режима дозирования, который можно регулировать в зависимости от степени тяжести болезненного состояния, подлежащего лечению.

[000167] Твердые лекарственные формы для перорального применения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых лекарственных формах активное соединение смешано по меньшей мере с одним инертным обычным наполнителем (или носителем), таким как цитрат натрия или дикальцийфосфат, или (a) наполнителями или разбавителями, такими как, например, крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота, (b) связующими, как, например, производные целлюлозы, крахмал, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и аравийская камедь, (c) увлажнителями, такими как, например, глицерин, (d) разрыхлителями, такими как, например, агар-агар, карбонат кальция, картофельный крахмал или крахмал тапиоки, альгиновая кислота, кроскармеллоза натрия, сложные силикаты и карбонат натрия, (e) замедлителями растворения, такими как, например, парафин, (f) ускорителями абсорбции, такими как, например, четвертичные аммониевые соединения, (g) смачивающими агентами, такими как, например, цетиловый спирт, и моностеарат глицерина, стеарат магния и тому подобными (h) адсорбентами, такими как, например, каолин и бентонит, и (i) смазывающими веществами, как например, тальк, стеарат кальция, магния стеарат, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия или их смеси. В случае капсул, таблеток и пилюль дозированные формы также могут содержать буферные агенты.

[000168] Твердые лекарственные формы, как описано выше, могут быть приготовлены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие, хорошо известные в данной области. Они могут содержать смягчающие агенты, а также могут быть такой композицией, которая высвобождает активное соединение или соединения в определенной части кишечного тракта с задержкой. Примерами встроенных композиций, которые можно использовать, являются полимерные вещества и воски. Активные соединения также могут быть в микроинкапсулированной форме, если это необходимо, с одним или более из вышеупомянутых наполнителей.

[000169] Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Такие лекарственные формы получают, например, путем растворения, диспергирования и т. п. соединения(ий) по данному изобретению или их фармацевтически приемлемой соли и необязательных фармацевтических адъювантов в носителе, таком как, например, вода,

солевой раствор, водный раствор декстрозы, глицерин, этанол и т. п.; солюбилизующие агенты и эмульгаторы, такие как, например, этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль и диметилформамид; масла, в частности, хлопковое масло, арахисовое масло, масло кукурузного зародыша, оливковое масло, касторовое масло и кунжутное масло, глицерин, тетрагидрофурфуриловый спирт, полиэтиленгликоли и эфиры жирных кислот сорбитана; или смеси этих веществ и тому подобное, чтобы тем самым образовать раствор или суспензию.

[000170] Суспензии, в дополнение к активным соединениям, могут содержать суспендирующие агенты, такие как, например, этоксилированные изостеариловые спирты, полиоксиэтиленсорбит и сложные эфиры сорбита, микрокристаллическую целлюлозу, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант, или смеси этих веществ, и тому подобное.

[000171] Композиции для ректального введения представляют собой, например, суппозитории, которые могут быть приготовлены путем смешивания активного(ых) соединения(й) или твердой формы активного(ых) соединения например, подходящими нераздражающими наполнителями или носителями, такими как какао масло, полиэтиленгликоль или воск для суппозиторий, который является твердым при обычных температурах, но жидким при температуре тела и поэтому плавится в подходящей полости тела и высвобождает активный компонент в нем.

[000172] Лекарственные формы для местного применения соединения по данному изобретению включают мази, порошки, спреи и ингалянты. Активный компонент смешивают в стерильных условиях с физиологически приемлемым носителем и любыми консервантами, буферами или пропеллентами, которые могут потребоваться. Офтальмологические составы, глазные мази, порошки и растворы также рассматриваются как входящие в объем данного изобретения.

[000173] Как правило, в зависимости от предполагаемого способа введения, фармацевтически приемлемые композиции будут содержать от около 1% до около 99% по массе соединения(ий) по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли и от 99% до 1% по массе подходящего фармацевтического наполнителя. В одном примере композиция будет составлять от около 5% до около 75% по массе соединения(ий) по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, а остальную часть будут составлять подходящие фармацевтические наполнители.

[000174] Фактические способы получения таких лекарственных форм известны или будут очевидны для специалистов в данной области; например, см. Remington's

Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990). Композиция, подлежащая введению, в любом случае будет содержать терапевтически эффективное количество соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для лечения болезненного состояния в соответствии с положениями данного изобретения.

[000175] Соединения по изобретению или их фармацевтически приемлемые соли вводят в терапевтически эффективном количестве, которое будет варьироваться в зависимости от множества факторов, включая активность конкретного используемого соединения, метаболическую стабильность и продолжительность действия соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, диету, режим и время введения, скорость выведения, комбинацию лекарственного препарата, тяжесть конкретных болезненных состояний и субъекта, проходящего терапию. Соединения по данному изобретению можно вводить пациенту в дозах от около 0,1 до около 1000 мг в сутки. Для нормального взрослого человека, имеющего массу тела около 70 кг, примером является дозировка в диапазоне от около 0,01 до около 100 мг на килограмм массы тела в сутки. Однако конкретная дозировка может варьироваться. Например, дозировка может зависеть от ряда факторов, включая требования пациента, тяжесть состояния, которое лечат, и фармакологической активности используемого соединения. Процесс определения оптимальных дозировок для конкретного пациента хорошо известен специалисту в данной области.

[000176] **Комбинированная терапия**

[000177] Соединение, раскрытое в данном документе, может быть введено в качестве монотерапии или в комбинации («совместное введение») с одним или несколькими дополнительными терапиями для лечения заболевания или расстройства, например, заболевания или расстройства, связанного с гиперпролиферацией, такого как рак. Терапия, которая может использоваться в комбинации с соединением, раскрытым в данном документе, включает: (i) хирургические вмешательства; (ii) радиотерапию (например, гамма-излучение, нейтронно-лучевую радиотерапию, электронно-лучевую радиотерапию, протонную терапию, брахитерапию и системные радиоактивные изотопы); (iii) эндокринную терапию; (iv) адьювантную терапию, иммунотерапию, CAR T-клеточную терапию; и (v) другие химиотерапевтические агенты.

[000178] Термин «совместно введенный» («совместное введение») относится либо к одновременному введению, либо к любому способу отдельного последовательного введения соединения Формулы I или его соли и другого активного фармацевтического ингредиента или ингредиентов, включая цитотоксические агенты и лучевую терапию. Если введение не является одновременным, соединения вводят с небольшим интервалом между

введениями. Кроме того, не имеет значения, вводятся ли соединения в одной и той же лекарственной форме, например, одно соединение может применяться местно, а другое соединение может вводиться перорально.

[000179] Как правило, любой агент, который обладает активностью против заболевания или состояния, подвергаемого лечению, может вводиться совместно. Примеры таких препаратов для лечения рака можно найти, например, по ссылке <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs> (последнее посещение 22 января 2019 г.) и в общедоступных источниках, таких как *Cancer Principles and Practice of Oncology*, by V. T. Devita and S. Hellman (editors), 11th edition (2018), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Специалист в данной области техники сможет определить, какие комбинации агентов будут применимы на основании конкретных характеристик лекарственных препаратов и заболевания.

[000180] В одном варианте осуществления способ лечения включает совместное введение соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере одну иммунотерапию. Иммунотерапия (также называемая терапией, модифицирующей биологический ответ, биологической терапией, биотерапией, иммунологической терапией или биологической терапией) - это лечение, в котором для борьбы с заболеванием используются части иммунной системы. Иммунотерапия может помочь иммунной системе распознать раковые клетки или усилить реакцию на раковые клетки. Иммунотерапия включает активную и пассивную иммунотерапию. Активные иммунотерапии стимулируют собственную иммунную систему организма, в то время как в пассивных видах иммунотерапии обычно используют компоненты иммунной системы, созданные вне организма.

[000181] Примеры активной иммунотерапии включают, но не ограничиваются ими, вакцины, включая противораковые вакцины, опухолевых клеток вакцины (аутологичные или аллогенные), вакцины на основе дендритных клеток, антигенные вакцины, антиидиотипические вакцины, ДНК-вакцины, вирусные вакцины или вакцину на основе инфилтрирующих опухоль Т-лимфоцитов (TIL) с клеточной терапией интерлейкином-2 (IL-2) или лимфокин-активированными клетками-киллерами (LAK).

[000182] Примеры пассивной иммунотерапии включают, но не ограничиваются ими, моноклональные антитела и таргетную терапию, содержащую токсины. Моноклональные антитела включают голые антитела и конъюгированные моноклональные антитела (также называемые мечеными или нагруженными антителами). Голые моноклональные антитела не имеют присоединенного лекарственного средства или радиоактивного материала, в то время как конъюгированные моноклональные антитела связаны, например, с

химиотерапевтическим лекарственным средством (химически меченным), радиоактивной частицей (радиоактивно меченым) или токсином (иммунотоксином). Примеры этих препаратов для лечения голыми моноклональными антителами включают, но не ограничиваются ими, ритуксимаб (Ритуксан), антитело против антигена CD20, применяемое для лечения, например, В-клеточной неходжкинской лимфомы; трастузумаб (Герцептин), антитело против белка HER2, используемое для лечения, например, распространенного рака молочной железы; алемтузумаб (Кэмпас), антитело против антигена CD52, используемое для лечения, например, хронического В-клеточного лимфоцитарного лейкоза (В-CLL); цетуксимаб (Эрбитукс), антитело против белка EGFR, используемое, например, в комбинации с иринотеканом для лечения, например, распространенного рака прямой кишки и рака головы и шеи; и бевацизумаб (Авастин), который представляет собой антиангиогенезную терапию, которая работает против белка VEGF и используется, например, в комбинации с химиотерапией для лечения, например, метастатического колоректального рака. Примеры конъюгированных моноклональных антител включают, но не ограничиваются ими, меченое радиоактивным изотопом антитело ибритумомаб тиуксетан (Зевалин), которое доставляет радиоактивный агент непосредственно к раковым В-лимфоцитам и используется для лечения, например, В-клеточной неходжкинской лимфомы; радиоактивно меченое антитело тозитумомаб (Бексар), которое используют для лечения, например, определенных типов неходжкинской лимфомы; и иммунотоксин гемтузумаб озогамицин (Милотарг), который содержит калихеамицин и используется для лечения, например, острого миелогенного лейкоза (ОМЛ). BL22 представляет собой конъюгированное моноклональное антитело для лечения, например, волосатоклеточного лейкоза, иммунотоксины для лечения, например, лейкозов, лимфом и опухолей головного мозга, и радиоактивно меченые антитела, такие как, например, ОнкоСцинт, для лечения колоректального рака и рака яичников и ПростатаСцинт, например, для лечения рака предстательной железы.

[000183] Дополнительные примеры терапевтических антител, которые могут быть использованы, включают, но не ограничиваются ими, ГЕРЦЕПТИН™ (трастузумаб) (Genentech, Calif.), который представляет собой гуманизированное моноклональное антитело против HER2 для лечения пациентов с метастатическим раком молочной железы; REOPRO.R™. (абциксимаб) (Centocor), который является рецептором антигликопротеина Пв/Ша на тромбоцитах для предотвращения образования тромбов; ЗЕНАПАКС™ (даклизумаб) (Roche Pharmaceuticals, Швейцария), который представляет собой иммунодепрессивное гуманизированное моноклональное антитело против CD25 для предотвращения острого отторжения почечного аллотрансплантата; ПАНОРЕКС™,

который представляет собой мышинное антитело IgG2a против антигена клеточной поверхности 17-IA (Glaxo Wellcome/Centocor); BEC2, которое является мышинным антиидиотипическим антителом (GD3epitope) класса IgG (ImClone System); IMC-C225, который представляет собой химерное антитело IgG против EGFR (ImClone System); ВИНТАКСИН™, который представляет собой гуманизованное анти-альфа V бета 3 интегриновое антитело (Applied Molecular Evolution/MedImmune); Кэмпас 1H/LDP-03, который представляет собой гуманизованное антитело IgG1 против CD52 (Leukosite); Smart M195, который представляет собой гуманизованное антитело IgG против CD33 (Protein Design Lab/Kanebo); РИТУКСАН™, который представляет собой химерное антитело IgG1 против CD20 (IDEC Pharm/Genentech, Roche/Zettyaku); ЛИМФОЦИД™, который является гуманизованным антителом IgG против CD22 (Immunomedics); ЛИМФОЦИД™ Y-90 (Immunomedics); Лимфоскан (Tc-99m-меченый; радиовизуализация; Immunomedics); Нувион (против CD3; Protein Design Labs); CM3 представляет собой гуманизованное антитело против ICAM3 (ICOS Pharm); IDEC-114 представляет собой приматизированное антитело против CD80 (IDEC Pharm/Mitsubishi); ЗЕВАЛИН™ представляет собой меченое радиоактивной меткой мышинное антитело против CD20 (IDEC/Schering AG); IDEC-131 представляет собой гуманизованное антитело против CD40L (IDEC/Eisai); IDEC-151 представляет собой приматизированное антитело против CD4 (IDEC); IDEC-152 представляет собой приматизированное антитело против CD23 (IDEC/Seikagaku); SMART анти-CD3 является гуманизованным антителом против IgG (Protein Design Lab); 5G1.1 представляет собой гуманизованное антитело против фактора комплемента 5 (C5) (Alexion Pharm); D2E7 представляет собой гуманизованное антитело против ФНО-альфа (CAT/BASF); CDP870 представляет собой гуманизованное антитело против ФНО-альфа. Фрагмент Fab (Celltech); IDEC-151 представляет собой приматизированное антитело IgG1 против CD4 (IDEC Pharm/SmithKline Beecham); MDX-CD4 представляет собой человеческое антитело IgG против CD4 (Medarex/Eisai/Genmab); CD20-стрептавидин (+биотин-иттрий 90; NeoRx); CDP571 представляет собой гуманизованное антитело против ФНО-альфа. Антитело IgG4 (Celltech); LDP-02 представляет собой гуманизованное антитело против альфа4 бета7 (LeukoSite/Genentech); OrthoClone ОКТ4А представляет собой гуманизованное антитело IgG против CD4 (Ortho Biotech); АНТОВА™ представляет собой гуманизованное антитело IgG против CD40L (Biogen); АНТЕГРЕН™ представляет собой гуманизованное антитело IgG против VLA-4 (Elan); и CAT-152 представляет собой человеческое антитело против TGF-бета₂ (Cambridge Ab Tech). Другие приведены в последующих пунктах.

[000184] Иммунотерапии, которые могут быть использованы в комбинации с соединением, как описано в данном документе, включает адьювантную иммунотерапию. Примеры включают цитокины, такие как гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), макрофагальный белок воспаления (MIP)-1-альфа, интерлейкины (включая IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-12, IL-15, IL-18, IL-21 и IL-27), факторы некроза опухолей (включая ФНО-альфа) и интерфероны (включая IFN-альфа, IFN-бета и IFN-гамма); гидроксид алюминия (квасцы); бацилла Кальмета - Герена (БЦЖ); гемоцианин лимфы улитки (KLH); неполный адьювант Фрейнда (IFA); QS-21; DETOX; левамизол; и динитрофенил (DNP) и их комбинации, такие как, например, комбинации интерлейкинов, например IL-2 с другими цитокинами, такими как IFN-альфа.

[000185] В различных вариантах осуществления иммунологическая терапия или иммунологический терапевтический агент может включать одно или более из следующего: адоптивный перенос клеток, ингибитор ангиогенеза, терапия бациллой Кальмета - Герена, биохимиотерапия, противораковая вакцина, Т-клеточная терапия химерным антигенным рецептором (CAR), цитокиновая терапия, генная терапия, модулятор контрольных точек иммунного ответа, иммуноконъюгат, радиоконъюгат, онколитическая вирусная терапия или таргетная лекарственная терапия. Функция или по меньшей мере одна из функций иммунологической терапии или иммунологического терапевтического агента в данном документе совместно именуемые «иммунотерапевтическим агентом».

[000186] Данное изобретение относится к способу предотвращения, лечения, уменьшения, ингибирования или контроля неоплазии, опухоли или рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение терапевтически эффективного количества комбинации, содержащей соединение Формулы I' и иммунотерапевтический агент. В одном неограничивающем варианте осуществления способ включает введение терапевтически эффективного количества комбинации, содержащей соединение Формулы I', в комбинации с иммунотерапевтическим агентом. В различных вариантах осуществления комбинация обеспечивает кооперативный эффект, аддитивный эффект или синергетический эффект в уменьшении количества раковых клеток при лечении комбинацией по сравнению с монотерапией. В некоторых вариантах осуществления введение терапевтически эффективного количества комбинации, содержащей соединение Формулы I' и иммунотерапевтический агент, приводит к синергетической противоопухолевой активности и/или противоопухолевой активности, которая является более мощной, чем аддитивный эффект от введения соединения Формулы I' или только иммунотерапевтического агента.

[000187] Виды рака, возникающие у человека, таят в себе множество генетических и эпигенетических изменений, генерирующих неоантигены, потенциально распознаваемые иммунной системой (Sjoblom et al. (2006) Science 314:268-74). Адаптивная иммунная система, состоящая из Т- и В-лимфоцитов, обладает мощным противораковым потенциалом с широкой способностью и исключительной специфичностью к генерации ответа на разнообразные опухолевые антигены. Кроме того, иммунная система демонстрирует значительную пластичность и компонент памяти. Успешное использование всех этих признаков адаптивной иммунной системы сделало бы иммунотерапию уникальной среди всех методов лечения рака.

[000188] В данном раскрытии предложена комбинация соединения Формулы I' и иммунотерапевтического агента. Эти приведенные в качестве примера комбинации могут быть использованы для лечения субъекта, страдающего раком. В различных вариантах осуществления иммунотерапевтические агенты, которые находят применение в данных композициях, составах и способах, могут включать один или более агентов или методов лечения, включая следующие: адоптивный перенос клеток, ингибитор ангиогенеза, терапия бациллой Кальмета - Герена, биохимиотерапия, противораковая вакцина, Т-клеточная терапия химерным антигенным рецептором (CAR), цитокиновая терапия, генная терапия, модулятор контрольных точек иммунного ответа, например, ингибитор контрольных точек иммунного ответа, иммуноконъюгат, радиоконъюгат, онколитическая вирусная терапия или таргетная лекарственная терапия.

[000189] В конкретных вариантах осуществления данного раскрытия терапевтически эффективная комбинация включает соединение Формулы I' и иммунотерапевтический агент. В различных сходных вариантах осуществления соединение Формулы I' усиливает активность иммунотерапевтического агента.

[000190] В конкретных вариантах осуществления каждого из вышеупомянутых аспектов, а также других аспектов и вариантов осуществления, описанных в другом месте данного документа, иммунотерапевтический агент усиливает активность соединения Формулы I'.

[000191] В конкретных вариантах осуществления каждого из вышеупомянутых аспектов, а также других аспектов и вариантов осуществления, описанных в другом месте данного документа, соединение Формулы I' и иммунотерапевтический агент действуют синергетически. В различных вариантах осуществления, описанных в данном документе, иллюстративный иммунотерапевтический агент представляет собой модулятор иммунной клетки (например, Т-клетки, дендритной клетки, естественной клетки-киллера и т. п.), выбранный из агониста или активатора костимулирующей молекулы, причем модулятор

представляет собой моноклональное антитело, биспецифическое антитело, содержащее один или более антигенсвязывающих фрагментов иммунной контрольной точки, триспецифическое антитело или связывающее иммунные клетки поливалентное антитело/слитый белок/конструкцию, известные в данной области). В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтическое средство может представлять собой антитело, которое модулирует костимулирующую молекулу, связывается с антигеном на поверхности иммунной клетки или раковой клеткой. В каждом из этих различных вариантов осуществления модулятор антитела может представлять собой моноклональное антитело, поликлональное антитело, биспецифическое антитело, антитело триспецифического или мультиспецифического формата, слитый белок или его фрагмент, например, диатело, одноцепочечное(оц)-диатело (scFv)₂, миниантитело, минитело, барназа-барстар, scFv-Fc, sc(Fab)₂, тримерную конструкцию антитела, конструкция антитела триатела, конструкцию антитела тримертела, конструкцию антитела тритела, конструкцию антитела коллатела, конструкцию антитела (scFv-TNFα)₃ или F(ab)₃/DNL.

[000192] В конкретных вариантах осуществления каждого из вышеупомянутых аспектов, а также других аспектов и вариантов осуществления, описанных в другом месте данного документа, иммунотерапевтический агент представляет собой агент, который модулирует иммунные ответы, например, ингибитор контрольной точки или агонист контрольной точки. В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтический агент представляет собой агент, который усиливает противоопухолевые иммунные ответы. В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтический агент представляет собой агент, который повышает клеточный иммунитет. В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтический агент представляет собой агент, который повышающий активность Т-клеток. В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтический агент представляет собой агент, который повышает цитолитическую активность Т-клеток (CTL). В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтический агент представляет собой модулятор антитела, который нацелен на PD-1, PD-L1, PD-L2, CEACAM (например, CEACAM-1, -3 и/или -5), CTLA-4, TIM-3, LAG-3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4, TGF бета, OX40, 41BB, LIGHT, CD40, GITR, TGF-бета, TIM-3, SIRP-альфа, VSIG8, BTLA, SIGLEC7, SIGLEC9, ICOS, B7H3, B7H4, FAS и/или BTNL2 среди других известных в данной области. В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтический агент представляет собой агент, который повышает активность естественных клеток-киллеров (NK). В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтический агент представляет собой агент, который ингибирует подавление иммунного ответа. В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтический агент представляет собой агент, который

ингибирует клетки-супрессоры или активность клеток-супрессоров. В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтический агент представляет собой агент или терапию, который(ая) ингибирует активность Treg. В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтический агент представляет собой агент, который ингибирует активность ингибиторных рецепторов контрольных точек иммунного ответа. В некоторых вариантах осуществления комбинация по данному изобретению включает соединение Формулы I и иммунотерапевтический агент, причем иммунотерапевтический агент включает модулятор Т-клеток, выбранный из агониста или активатора костимулирующей молекулы. В одном варианте осуществления агонист костимулирующей молекулы выбран из агониста (например, агонистического антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или растворимого слияния) лиганда GITR, OX40, ICOS, SLAM (например, SLAMF7), HVEM, LIGHT, CD2, CD27, CD28, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), CD30, CD40, BAFFR, CD7, NKG2C, NKp80, CD160, B7-H3 или CD83. В других вариантах осуществления комбинация эффекторных клеток включает привлекающий Т-клетки биспецифический активатор (например, молекулу биспецифического антитела, которая связывается с CD3, и опухолевый антиген (например, среди прочего, EGFR, PSCA, PSMA, EpCAM, HER2).

[000193] В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтический агент представляет собой модулятор активности PD-1, модулятор активности PD-L1, модулятор активности PD-L2, модулятор активности CTLA-4, модулятор активности CD28, модулятор активности CD80, модулятор активности CD86, модулятор активности 4-1BB, модулятор активности OX40, модулятор активности KIR, модулятор активности Tim-3, модулятор активности LAG3, модулятор активности CD27, модулятор активности CD40, модулятор активности GITR, модулятор активности TIGIT, модулятор активности CD20, модулятор активности CD96, модулятор активности IDO1, модулятор активности SIRP-альфа, модулятор активности TIGIT, модулятор активности VSIG8, модулятор активности BTLA, модулятор активности SIGLEC7, модулятор активности SIGLEC9, модулятор активности ICOS, модулятор активности B7H3, модулятор активности B7H4, модулятор активности FAS, модулятор активности BTNL2, цитокин, хемокин, интерферон, интерлейкин, лимфокин, член семейства факторов некроза опухолей (ФНО) или иммуностимулирующий олигонуклеотид. В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтический агент представляет собой модулятор контрольной точки иммунного ответа (например, ингибитор контрольной точки иммунного ответа, например, ингибитор активности PD-1, модулятор активности PD-L1, модулятор активности PD-L2, модулятор CTLA-4 или агонист CD40 (например, молекула антитела против CD40), (xi) агонист OX40 (например, молекула

антитела против OX40) или (xii) агонист CD27 (например, молекула антитела против CD27). В одном варианте осуществления иммуномодулятор представляет собой ингибитор PD-1, PD-L1, PD-L2, CTLA-4, TIM-3, LAG-3, CEACAM (например, CEACAM-1, -3 и/или -5), VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 и/или TGF бета. В одном варианте осуществления ингибитор молекулы контрольной точки иммунного ответа ингибирует PD-1, PD-L1, LAG-3, TIM-3, CEACAM (например, CEACAM-1, -3 и/или -5), CTLA-4 или любую их комбинацию.

[000194] Ингибирование ингибирующей молекулы можно проводить на уровне ДНК, РНК или белка. В вариантах осуществления ингибирующая нуклеиновая кислота (например, дцРНК, миРНК или кшРНК) может быть использована для ингибирования экспрессии ингибирующей молекулы. В других вариантах осуществления ингибитор ингибирующего сигнала представляет собой полипептид, например растворимый лиганд (например, PD-1-Ig или CTLA-4 Ig), или антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, например моноклональное антитело, биспецифическое антитело, содержащее один или более антигенсвязывающих фрагментов контрольной точки иммунного ответа, триспецифическое антитело или связывающее иммунные клетки поливалентное антитело/слитый белок/конструкцию, известную в данной области техники, которая связывается с ингибирующей молекулой; например, антитело или его фрагмент (также называемый в данном документе «молекулой антитела»), которое связывается с PD-1, PD-L1, PD-L2, CEACAM (например, CEACAM-1, -3 и/или -5), CTLA-4, TIM-3, LAG-3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4, TGF бета или их комбинацию.

[000195] В некоторых вариантах осуществления комбинация включает соединение Формулы I' и иммунотерапевтический агент, где иммунотерапевтический агент представляет собой моноклональное антитело или биспецифическое антитело. Например, моноклональное или биспецифическое антитело может специфически связывать член пути c-Met и/или модулятор контрольной точки иммунного ответа (например, биспецифическое антитело связывается как с рецептором фактора роста гепатоцитов (HGFR), так и с модулятором контрольной точки иммунного ответа, описанным в данном документе, такое как антитело, которое связывает PD-1, PD-L1, PD-L2 или CTLA-4, LAG-3, OX40, 41BB, LIGHT, CD40, GITR, TGF-бета, TIM-3, SIRP-альфа, TIGIT, VSIG8, BTLA, SIGLEC7, SIGLEC9, ICOS, B7H3, B7H4, FAS, BTNL2 или CD27). В конкретных вариантах осуществления биспецифическое антитело специфически связывает белок HGFR человека и один из PD-1, PD-L1 и CTLA-4.

[000196] В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтический агент представляет собой цитокин, например, хемокин, интерферон, интерлейкин, лимфокин или

член семейства факторов некроза опухолей. В некоторых вариантах осуществления цитокин представляет собой IL-2, IL15 или интерферон-гамма.

[000197] В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных аспектов или аспектов, описанных в другом месте данного документа, рак выбран из группы, состоящей из рака легких, рака поджелудочной железы, рака молочной железы, рака толстой кишки, колоректального рака, меланомы, рака желудочно-кишечного тракта, рака желудка, рака почки, рак яичников, рака печени, рака эндометрия, рака почки, рака предстательной железы, рака щитовидной железы, нейробластомы, глиомы, глиобластомы, мультиформной глиобластомы, рака шейки матки, рака желудка, рака мочевого пузыря, рака головы и шеи и гепатомы.

[000198] В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных аспектов или аспектов, описанных в другом месте данного документа, рак или опухоль субъекта не отвечает на ингибирование контрольной точки иммунного ответа (например, на любой ингибитор контрольной точки иммунного ответа, описанный в данном документе, такой как антагонист PD-1 или антагонист PD-L1) или рак или опухоль субъекта прогрессировали после первоначального ответа на ингибирование контрольной точки иммунного ответа (например, на любой ингибитор контрольной точки иммунного ответа, описанный в данном документе, такой как антагонист PD-1 или антагонист PD-L1).

[000199] В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных аспектов или аспектов, описанных в другом месте данного документа, субъектом является человек.

[000200] Ингибитором контрольной точки может быть любая молекула, агент, лечение и/или способ ингибирования контрольной точки иммунного ответа и/или стимуляции ингибитора контрольной точки иммунного ответа, например, путем введения внутреннего ингибитора контрольной точки иммунного ответа; ингибирование транскрипционного фактора, участвующего в экспрессии контрольной точки иммунного ответа; и совместного действия с каким-то дополнительным внешним фактором. Например, ингибитор контрольной точки может включать лечение, которое ингибирует факторы транскрипции, включающие экспрессию генов контрольной точки иммунного ответа, или способствует экспрессии факторов транскрипции для генов-супрессоров опухолей, например, BACH2 (Luan et al., (2016). Transcription Factors and Checkpoint Inhibitor Expression with Age: Markers of Immunosenesence. Blood, 128(22), 5983). Кроме того, ингибитор контрольной точки может ингибировать транскрипцию генов контрольной точки иммунного ответа; модификацию и/или процессинг мРНК контрольной точки иммунного ответа; трансляцию контрольных точек иммунного ответа белков; и/или молекулы, задействованные в иммунитете или пути контрольной точки иммунного ответа,

например, транскрипционные факторы PD-1, такие как HIF-1, STAT3, NF-κB и AP-1, или активацию общих онкогенных путей, таких как JAK/STAT, RAS/ERK, или PI3K/АКТ/mTOR (Zerdes et al., Genetic, transcriptional and post-translational regulation of the programmed death protein ligand 1 in cancer: biology and clinical correlations, *Oncogene* volume 37, pages 4639-4661 (2018), раскрытие которых включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте).

[000201] Ингибиторы контрольных точек могут включать лечения, молекулы, агенты и/или способы, которые регулируют контрольные точки иммунного ответа на уровне транскрипции, например, с использованием косупрессии пути РНК-интерференции и/или посттранскрипционного сайленсинга генов (PTGS) (например, микроРНК, миРНК; сайлесинг РНК, малая интерферирующая РНК или короткая интерферирующая РНК (киРНК)). Было показано, что транскрипционная регуляция молекул контрольных точек включает miR-16, который, как было показано, нацелен на 3'UTR мРНК контрольных точек CD80, CD274 (PD-L1) и CD40 (Leibowitz et al., Post-transcriptional regulation of immune checkpoint genes by miR-16 in melanoma, *Annals of Oncology* (2017) 28; v428-v448). Также было показано, что Mir-33a вовлечен в регуляцию экспрессии PD-1 в случаях аденокарциномы легкого (Boldini et al., Role of microRNA-33a in regulating the expression of PD-1 in lung adenocarcinoma, *Cancer Cell Int.* 2017; 17: 105, содержание работы полностью включено в данный документ посредством ссылки).

[000202] Химеры Т-клеточный-специфичный аптамер-миРНК были предложены в качестве высокоспецифичного метода ингибирования молекул на пути контрольной точки иммунного ответа (Hossain et al., The aptamer-siRNA conjugates: reprogramming T cells для cancer therapy, *Ther. Deliv.* 2015 Jan; 6(1): 1-4, содержание работы полностью включено в данное описание посредством ссылки).

[000203] В альтернативном варианте, члены пути контрольных точек иммунного ответа могут быть ингибированы с использованием видов лечения, которые влияют на ассоциированные пути, например, на метаболизм. Например, избыточное поступление гликолитического промежуточного пирувата в митохондрии из макрофагов САD способствует экспрессии PD-L1 посредством индукции сигнального пути морфогенетического белка 4/фосфорилированного SMAD1/5/ регуляторного фактора IFN 1 (BMP4/p-SMAD1/5/IRF1). Соответственно, осуществление лечения, которое модулирует метаболический путь, может привести к последующей модуляции иммуноингибирующего пути контрольной точки PD-1/PD-L1 (Watanabe et al., Pyruvate controls the checkpoint inhibitor PD-L1 and suppresses T cell immunity, *J Clin Invest.* 2017 Jun 30; 127(7): 2725-2738).

[000204] Иммуниет к контрольным точкам можно регулировать с помощью онколитических вирусов, которые избирательно реплицируются в опухолевых клетках и индуцируют острые иммунные ответы в микроокружении опухоли, то есть, действуя как генетические векторы, которые несут специфические агенты (например, антитела, микроРНК, миРНК и тому подобное) раковым клеткам и оказывая влияние на их онколиз и секрецию цитокинов и хемокинов для синергизма с ингибированием контрольных точек иммунного ответа (Shi et al., *Cancer Immunotherapy: A Focus on the Regulation of Immune Checkpoints*, *Int J Mol Sci.* 2018 May; 19(5): 1389). В настоящее время проводятся клинические испытания, в которых в качестве ингибиторов контрольных точек используют следующие вирусы: полиовирус, вирус кори, аденовирусы, поксвирусы, вирус простого герпеса (ВПГ), вирусы Коксаки, реовирусы, вирус ньюкаслской болезни (NDV), T-VEC (вирус герпес, кодированный ГМ-КСФ (гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором)) и H101 (Shi et al., выше).

[000205] Ингибиторы контрольных точек могут действовать на трансляционном уровне иммунитета контрольных точек. Трансляция мРНК в белок представляет собой ключевое событие в регуляции экспрессии генов, таким образом, ингибирование трансляции контрольных точек иммунного ответа является методом, в котором путь контрольной точки иммунного ответа можно ингибировать.

[000206] Ингибирование пути контрольной точки иммунного ответа может происходить на любой стадии трансляционного процесса контрольной точки иммунного ответа. Например, лекарственные препараты, молекулы, агенты, виды лечения и/или способы могут ингибировать процесс инициации (в результате чего рибосомная субъединица 40S рекрутируется на 5'-конец мРНК и сканирует 5'UTR мРНК в направлении ее 3'-конца. Ингибирование может происходить путем нацеливания на антикодон инициатора метионил-транспортирующей РНК (тРНК) (Met-tRNA_i), его спаривания оснований со стартовым кодоном или рекрутирования субъединицы 60S для начала элонгации и последовательного добавления аминокислот в трансляцию специфичных для иммунной контрольной точки генов. В альтернативном варианте, ингибитор контрольной точки может ингибировать контрольные точки на трансляционном уровне путем предотвращения образования тройного комплекса (ТС), то есть эукариотического фактора инициации (eIF)2 (или одной или нескольких его субъединиц α , β и γ); GTP; и Met-тРНКи.

[000207] Ингибирование контрольной точки может происходить посредством дестабилизации eIF2 α путем исключения его фосфорилирования с помощью протеинкиназы R (PKR), PERK, GCN2 или HRI или путем исключения ассоциации ТС с рибосомой 40S и/или другими факторами инициации, таким образом предотвращая

образование преинициаторного комплекса (PIC); ингибирования комплекса eIF4F и/или его кэп-связывающего белка eIF4E, каркасного белка eIF4G или геликазы eIF4A. Методы, в которых описан трансляционный контроль рака, обсуждаются в публикации Truitt et al., *New frontiers in translational control of the cancer genome*, *Nat Rev Cancer*. 2016 Apr 26; 16(5): 288-304, содержание которой полностью включено в данный документ посредством ссылки.

[000208] Ингибиторы контрольных точек также могут включать варианты лечения, молекулы, агенты и/или способы, которые регулируют контрольные точки иммунного ответа на клеточном и/или белковом уровне, например, путем ингибирования рецептора контрольной точки иммунного ответа. Ингибирование контрольных точек может происходить посредством использования антител, фрагментов антител, антигенсвязывающих фрагментов, малых молекул и/или других лекарственных препаратов, агентов, видов лечения и/или способов.

[000209] Контрольные точки иммунного ответа относятся к путям ингибирования в иммунной системе, которые отвечают за поддержание аутоотолерантности и модулирование степени ответа иммунной системы для минимизации повреждения периферических тканей. Тем не менее, опухолевые клетки также могут активировать контрольные точки иммунной системы для снижения эффективности иммунного ответа («блокирования» иммунного ответа) против опухолевых тканей. В отличие от большинства противораковых агентов, ингибиторы контрольных точек не нацелены непосредственно на опухолевые клетки, а нацелены на рецепторы лимфоцитов или их лиганды для усиления эндогенной противоопухолевой активности иммунной системы. (Pardoll, 2012, *Nature Reviews Cancer* 12:252-264).

[000210] До недавнего времени иммунотерапия рака была сфокусирована на подходах, которые усиливают противоопухолевые иммунные ответы путем адоптивного переноса активированных эффекторных клеток, иммунизации против соответствующих антигенов или предоставления неспецифических иммуностимулирующих агентов, таких как цитокины. Однако в последнее десятилетие в ходе интенсивных усилий по разработке специфических ингибиторов пути контрольной точки иммунного ответа начали предлагать новые иммунотерапевтические подходы для лечения рака, включая разработку антитела (Ab), ипилиумаба (EPВОЙ.RTM.), который связывается и ингибирует CTLA-4 для лечения пациентов с распространенной меланомой (Hodi et al. (2010) *N Engl J Med* 363:711-23) и разработку антител, таких как ниволумаб и пембролизумаб (ранее ламбролизумаб; USAN Council Statement (2013) Pembrolizumab: Statement on a nonproprietary name adopted by the USAN Council (ZZ-165), Nov. 27, 2013), который специфически связывается с

рецептором запрограммированной гибели клеток-1 (PD-1) и блокирует путь ингибирующего лиганда PD-1/PD-1 (Topalian et al. (2012a) *N Engl J Med* 366:2443-54; Topalian et al. (2012b) *Curr Opin Immunol* 24:207-12; Topalian et al. (2014) *J Clin Oncol* 32(10):1020-30; Hamid et al. (2013) *N Engl J Med* 369:134-144; Hamid and Carvajal (2013) *Expert Opin Biol Ther* 13(6):847-61; McDermott and Atkins (2013) *Cancer Med* 2(5):662-73).

[000211] PD-1 является ключевым рецептором контрольной точки иммунного ответа, экспрессируемым активированными Т- и В-клетками, и опосредует иммуносупрессию. Ниволумаб (ранее обозначаемый 5C4, BMS-936558, MDX-1106 или ONO-4538) представляет собой полностью человеческое IgG4 (S228P) антитело-ингибитор контрольных точек иммунного ответа к PD-1, которое селективно предотвращает взаимодействие с лигандами PD-1 (PD-L1 и PD-L2), таким образом блокируя снижение активности функций противоопухолевых Т-клеток (патент США № 8008449; Wang et al. (2014) *In vitro characterization of the anti-PD-1 antibody nivolumab, BMS-936558, and in vivo toxicology in non-human primates*. Ниволумаб был одобрен для лечения пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой и прогрессированием заболевания после применения ипилимумаба и, в случае положительной мутации BRAF V600, ингибитора BRAF и для лечения плоскоклеточного немелкоклеточного рака легкого.

[000212] Последние данные свидетельствуют о вторичном механизме антител против CTLA-4, который может происходить в самой опухоли. Обнаружено, что CTLA-4 экспрессируется в опухолях на более высоких уровнях на регуляторных Т-клетках (также называемых в данном документе «Трег-клетками») по сравнению с внутриопухолевыми эффекторными Т-клетками (также называемыми в данном документе «Тeff-клетками»), что привело к гипотезе об анти-CTLA-4, преимущественно воздействующем на Трег-клетку. "Therapeutic use of anti-CTLA-4 antibodies", Christian U. Blank and Alexander Enk, *International Immunology*, Vol. 27, No. 1, pp. 3-10. Недавнее исследование комбинации PD-1 и CTLA-4 показало, что взаимодействие комбинированной блокады путей CTLA-4 и PD-1 также направлено на повышение отношения клеток Тeff как к регуляторным Т-клеткам, так и к MDSC, тем самым уменьшая подавление и стимулирование воспаления в микроокружении опухоли. "Combination of CTLA-4 and PD-1 blockade expands infiltrating T-cells and reduces regulatory T and myeloid cells within B16 melanoma tumors", Curran et al., *PNAS* [Mar. 2, 2010; vol. 107 (no. 9); pp. 4275-4280, содержание которой полностью включено в данный документ посредством ссылки. Комбинация ингибитора контрольной точки и другого терапевтического агента(ов) может усиливать или продлевать противоопухолевый ответ ингибитора контрольной точки и/или эффекты терапевтического агента. В связи с этим в WO 2015/069770 раскрыто комбинированное лечение, основанное на активации

адаптивного иммунного ответа, в частности комбинации ингибиторов CTLA-4 и PD-1 для лечения рака. Содержание WO 2015/069770 полностью включено в раскрытие данной заявки посредством ссылки.

[000213] Один механизм, посредством которого блокирующие контрольные точки анти-CTLA-4-антитела опосредуют противоопухолевый эффект, заключается в уменьшении числа регуляторных Т-клеток. Благодаря четкому механизму действия анти-CTLA-4-антител, они могут успешно сочетаться с блокирующими контрольные точки анти-PD1-антителами, которые работают для высвобождения супрессивной передачи сигналов, присущей эффекторным Т-клеткам. Двойную блокаду этими антителами комбинируют для улучшения противоопухолевого ответа как доклинически (Proc Natl Acad Sci USA 2010, 107, 4275-4280), так и в клинической практике (N Engl J Med 2013, 369, 122-133; N Engl J Med 2015, 372, 2006-2017).

[000214] CTLA-4 ослабляет раннюю активацию наивных Т-клеток и Т-клеток памяти благодаря взаимодействию с его лигандами В7-1 (CD80) и В7-2 (CD86) (Фиг. 1А). PD-1 является рецептором, экспрессируемым на поверхности активированных зрелых Т-клеток, активированных НК-клеток, В-клеток, моноцитов и множества нормальных тканей и играет решающую роль в поддержании периферической толерантности [20-21] (Фиг. 1А). В отличие от CTLA-4, PD-1 действует через взаимодействия со своими лигандами PD-L1 (также известный как В7-Н1 или CD274) и вовлечен в модуляцию активности Т-клеток в периферических тканях, а также в обеспечение основного механизма иммунной резистентности в микроокружении опухоли.

[000215] В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтический агент представляет собой модулятор активности PD-1, модулятор активности PD-L1, модулятор активности PD-L2, модулятор активности CTLA-4, модулятор активности CD28, модулятор активности CD80, модулятор активности CD86, модулятор активности 4-1BB, модулятор активности OX40, модулятор активности KIR, модулятор активности Tim-3, модулятор активности LAG3, модулятор активности CD27, модулятор активности CD40, модулятор активности GITR, модулятор активности TIGIT, модулятор активности CD20, модулятор активности CD96, модулятор активности IDO1, цитокин, хемокин, интерферон, интерлейкин, лимфокин, член семейства факторов некроза опухолей (ФНО) или иммуностимулирующий олигонуклеотид. В некоторых вариантах осуществления модулятор контрольной точки иммунного ответа, т.е. представляет собой ингибитор или антагонист, или представляет собой активатор или агонист, например, модулятор CD28, модулятор 4-1BB, модулятор OX40, модулятор CD27, модулятор CD80, модулятор CD86, модулятор CD40 или модулятор GITR, модулятор Lag-3, модулятор 41BB, модулятор

LIGHT, модулятор CD40, модулятор GITR, модулятор TGF-бета, модулятор TIM-3, модулятор SIRP-альфа, модулятор TIGIT, модулятор VSIG8, модулятор BTLA, модулятор SIGLEC7, модулятор SIGLEC9, модулятор ICOS, модулятор B7H3, модулятор B7H4, модулятор FAS и/или модулятор BTN2L2. В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтический агент представляет собой модулятор контрольной точки иммунного ответа, как описано выше (например, антитело-модулятор контрольной точки иммунного ответа, которое может быть в форме моноклонального антитела, биспецифическое антитело, содержащее один или более антигенсвязывающих фрагментов контрольной точки иммунного ответа, триспецифическое антитело или связывающее иммунные клетки поливалентное антитело/слитый белок/конструкция, известная в данной области).

[000216] Комбинированное лечение иммунотерапевтическим агентом с ингибитором контрольной точки может включать антитела, которые специфически нацелены на контрольные точки иммунной системы, такие как CTLA4, PD1 и PD-L1, которые являются одним из наиболее перспективных новых направлений иммуноterapiи рака и других заболеваний. Дополнительные контрольные точки, такие как TIM-3, LAG-3, различные лиганды В-7, киназы СНК 1 и СНК2, BTLA, A2aR и другие, также находятся на стадии исследования. В настоящее время три ингибитора контрольных точек получили быстрое одобрение от Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США для лечения рака, включая ипилимумаб (Ервой®), ингибитор CTLA-4 и пембролизумаб (Кейтруда®) и ниволумаб (Опдиво®), оба являются ингибиторами PD-1. Кроме того, несколько ингибиторов контрольных точек находятся на этапе клинических исследований.

[000217] Белок запрограммированной гибели клеток 1 (PD-1 или CD279), трансмембранный белок с массой 55 кДа 1-го типа, является членом семейства CD28 костимулирующих рецепторов Т-клеток, которые включают член суперсемейства иммуноглобулинов CD28, CTLA-4, индуцибельный ко-стимулятор (ICOS) и BTLA. PD-1 высоко экспрессируется на активированных Т-клетках и В-клетках. Экспрессия PD-1 также может быть обнаружена в подмножествах Т-клеток памяти с изменчивыми уровнями экспрессии. Были идентифицированы два лиганда, специфичные для PD-1: лиганд белка запрограммированной гибели 1 (PD-L1, также известный как B7-H1 или CD274) и PD-L2 (также известный как B7-DC или CD273). Было показано, что PD-L1 и PD-L2 подавляют активацию Т-клеток при связывании с PD-1 как в мышинной, так и в человеческой системах (Okazaki et al., *Int Immunol.*, 2007; 19: 813-824). Взаимодействие PD-1 с его лигандами, PD-L1 и PD-L2, которые экспрессируются на антиген-презентирующих клетках (APC) и

дендритных клетках (DC), передает отрицательные регуляторные стимулы для подавления активированного иммунного ответа Т-клеток. Блокада PD-1 подавляет этот отрицательный сигнал и усиливает ответы Т-клеток.

[000218] Многочисленные исследования показывают, что микросреда рака манипулирует сигнальным путем PD-L1/PD-1 и, что индукция экспрессии PD-L1 связана с ингибированием иммунных ответов против рака, что позволяет раку прогрессировать и метастазировать. Сигнальный путь PD-L1/PD-1 является основным механизмом уклонения от распознавания иммунной системой рака по нескольким причинам. Во-первых, и что наиболее важно, этот путь участвует в негативной регуляции иммунных ответов активированных Т-эффекторных клеток, обнаруженных на периферии. Во-вторых, PD-L1 активируется в микроокружении рака, в то время как PD-1 также активируется в активированных инфильтрирующих опухоль Т-клетках, таким образом возможно усиливая порочный цикл ингибирования. В-третьих, этот путь тесно вовлечен как во врожденную, так и адаптивную иммунную регуляцию посредством двунаправленной передачи сигналов. Эти факторы делают комплекс PD-1/PD-L1 центральной точкой, через которую рак может манипулировать иммунными реакциями и способствовать своему прогрессированию.

[000219] CTLA-4 (также известный как ассоциированный с Т-лимфоцитами цитотоксический белок 4, CTLA4, CTLA-4, CD152, кластер дифференцировки 152; ALPS5, CD, CELIAC3, GRD4, GSE и IDDM12). CTLA-4 представляет собой однопроходный мембранный белок 1-го типа массой около 24,6 кДа, который играет ингибирующую роль в функции Т-клеток. CTLA-4 был первоначально идентифицирован путем дифференциального скрининга библиотеки кДНК мышинных цитолитических Т-клеток, см. Brunet et al., A new member of the immunoglobulin superfamily--CTLA-4, *Nature*. 1987 Jul 16-22;328(6127):267-70. Было показано, что CTLA взаимодействует с лигандами CD80 семейства b7 (также известными как кластер дифференцировки 80 и B7-1); и CD86 (также известный как кластер дифференцировки 86 или B7-2). См. Linsley et al., CTLA-4 is a second receptor для the B cell activation antigen B7, *J Exp Med*. 1991 Sep 1;174(3):561-9. Сравнение последовательностей между областью, кодирующей ДНК CTLA-4 человека, и областью CD28, выявило значительную гомологию между обеими последовательностями с наибольшим сходством между околочелюстной и цитоплазматической областями; соответственно, CTLA-4 участвует в отмене/снижении активности Т-клеток и противодействует активности CD28. Было показано, что у мышей с дефицитом CTLA-4 наблюдается массивная лимфопролиферация. Chambers et al., Lymphoproliferation in CTLA-4-deficient mice is mediated by costimulation-dependent activation of CD4+ T cells, *Immunity*. 1997 Dec;7(6):885-95. Сообщалось, что блокада CTLA-4 усиливает ответы Т-клеток как in

vitro, так и *in vivo*, усиливает индуцированное аутоиммунное заболевание и повышает противоопухолевый иммунитет. (См. Luhder, J. Exp. Med. 1998; 187:427-432; Walunas et al., Immunity. 1994; 1:405-413; Kearney, J. Immunol. 1995; 155:1032-1036); Leach, Science 1996; 271:1734-1736). Также сообщалось, что CTLA-4 оказывает альтернативное и/или дополнительное влияние на начальный характер Т-клеточного иммунного ответа (Chambers, Curr. Opin. Immunol. 1997; 9:396-404; Bluestone, J. Immunol. 1997; 158:1989-1993; Thompson, Immunity 1997; 7:445-450).

[000220] Первым ингибитором иммунной контрольной точки, который испытан в клинических исследованиях, был ипилимумаб (Ервой, Bristol-Myers Squibb), мАТ CTLA-4. CTLA-4 принадлежит к суперсемейству рецепторов иммуноглобулинов, которое также включает PD-1, BTLA, TIM-3 и V-доменный иммуноглобулиновый супрессор активации Т-клеток (VISTA). мАТ анти-CTLA-4 представляет собой мощный ингибитор контрольных точек, который устраняет «разрыв» как у наивных, так и у подвергавшихся воздействию антигена клеток. Терапия усиливает противоопухолевую функцию CD8⁺ Т-клеток, увеличивает отношение CD8⁺ Т-клеток к Foxp3⁺ регуляторным Т-клеткам и ингибирует подавляющую функцию Т-регуляторных клеток. Основным недостатком терапии мАТ анти-CTLA-4 является генерация аутоиммунных токсических эффектов вследствие чрезмерного воздействия избыточной иммунной системы на цель, которая утратила способность к автономному отключению. Сообщалось, что у до 25% пациентов, получавших ипилимумаб, развились серьезные побочные эффекты 3-4 степени/побочные эффекты аутоиммунного типа, включая дерматит, энтероколит, гепатит, эндокринопатию (включая гипопаратиреоз, тиреоидит и аденопатию), артрит, увеит, нефрит и асептический менингит. В отличие от опыта применения анти-CTLA-4, терапия анти-PD-1, по-видимому, лучше переносится и вызывает относительно более низкую частоту возникновения побочных эффектов аутоиммунного типа.

[000221] В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтический агент представляет собой агент, который ингибирует активность PD-1. В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтический агент представляет собой агент, который ингибирует активность PD-L1 и/или PD-L2. В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтический агент представляет собой агент, который ингибирует активность CTLA-4. В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтический агент представляет собой агент, который ингибирует активность CD80 и/или CD86. В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтический агент представляет собой агент, который ингибирует активность TIM-3. В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтический агент представляет собой агент, который ингибирует активность VISTA. В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтический агент представляет собой агент, который ингибирует активность HVEM. В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтический агент представляет собой агент, который ингибирует активность BTLA. В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтический агент представляет собой агент, который ингибирует активность TIM-3. В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтический агент представляет собой агент, который ингибирует активность VISTA. В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтический агент представляет собой агент, который ингибирует активность HVEM. В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтический агент представляет собой агент, который ингибирует активность BTLA.

KIR. В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтический агент представляет собой агент, который усиливает или стимулирует активность активации рецепторов контрольной точки иммунного ответа.

[000222] В некоторых вариантах осуществления способов, описанных в данном документе, иммунотерапевтический агент представляет собой антагонист PD-1, антагонист PD-L1, антагонист PD-L2, антагонист CTLA-4, антагонист CD80, антагонист CD86, антагонист KIR, антагонист Tim-3, антагонист LAG3, антагонист TIGIT, антагонист CD20, антагонист CD96 или антагонист IDO1.

[000223] В некоторых вариантах осуществления антагонист PD-1 представляет собой антитело, которое специфически связывает PD-1. В некоторых вариантах осуществления антитело, которое связывает PD-1, представляет собой пембролизумаб (КЕЙТРУДА®, МК-3475; Merck), пидилизумаб (CT-011; Curetech Ltd.), ниволумаб (ОПДИВО®, BMS-936558, MDX-1106; Bristol Myer Squibb), MEDI0680 (AMP-514; AstraZeneca/MedImmune), REGN2810 (Regeneron Pharmaceuticals), BGB-A317 (BeiGene Ltd.), PDR-001 (Novartis) или STI-A1110 (Sorrento Therapeutics). В некоторых вариантах осуществления антитело, которое связывает PD-1, описано в публикации РСТ WO 2014/179664, например, антитело, идентифицированное как APE2058, APE1922, APE1923, APE1924, APE 1950 или APE1963 (Anaptysbio), или антитело, содержащее области CDR любого из этих антител. В других вариантах осуществления антагонист PD-1 представляет собой слитый белок, который содержит внеклеточный домен PD-L1 или PD-L2, например, AMP-224 (AstraZeneca/MedImmune). В других вариантах осуществления антагонист PD-1 представляет собой пептидный ингибитор, например, AUNP-12 (Aurigene).

[000224] В некоторых вариантах осуществления антагонист PD-L1 представляет собой антитело, которое специфически связывает PD-L1. В некоторых вариантах осуществления антитело, которое связывает PD-L1, представляет собой атезолизумаб (RG7446, MPDL3280A; Genentech), MEDI4736 (AstraZeneca/MedImmune), BMS-936559 (MDX-1105; Bristol Myers Squibb), авелумаб (MSB0010718C; Merck KGaA), KD033 (Kadmon), часть антител KD033 или STI-A1014 (Sorrento Therapeutics). В некоторых вариантах осуществления антитело, которое связывает PD-L1, описано в публикации РСТ WO 2014/055897, например, Ab-14, Ab-16, Ab-30, Ab-31, Ab-42, Ab-50, Ab-52, или Ab-55, или антитело, которое содержит области CDR любого из этих антител, содержание которых полностью включено в данный документ посредством ссылки.

[000225] В некоторых вариантах осуществления антагонист CTLA-4 представляет собой антитело, которое специфически связывает CTLA-4. В некоторых вариантах осуществления антитело, которое связывает CTLA-4, представляет собой ипилимумаб

(EPВОЙ®; Bristol Myer Squibb) или тремелидумаб (CP-675,206; Pfizer). В некоторых вариантах антагонист CTLA-4 представляет собой слитый белок CTLA-4 или растворимый рецептор CTLA-4, например, KARR-102(Kahr Medical Ltd.).

[000226] В некоторых вариантах осуществления антагонист LAG3 представляет собой антитело, которое специфически связывает LAG3. В некоторых вариантах осуществления антитело, которое связывает LAG3, представляет собой IMP701 (Prima BioMed), IMP731 (Prima BioMed/GlaxoSmithKline), BMS-986016 (Bristol Myer Squibb), LAG525 (Novartis) и GSK2831781 (GlaxoSmithKline). В некоторых вариантах осуществления антагонист LAG3 содержит растворимый рецептор LAG3, например, IMP321 (Prima BioMed).

[000227] В некоторых вариантах осуществления антагонист KIR представляет собой антитело, которое специфически связывает KIR. В некоторых вариантах осуществления антитело, которое связывает KIR, представляет собой лирилумаб (Bristol Myer Squibb/Innate Pharma).

[000228] В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтический агент, используемый в комбинациях, раскрытых в данном документе (например, в комбинации с соединением Формулы I'), представляет собой активатор или агонист костимулирующей молекулы. В одном варианте осуществления агонист костимулирующей молекулы выбран из агониста (например, агонистического антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или растворимого слияния) лигандов OX40, CD2, CD27, CD28, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), GITR, CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-H3 или CD83.

[000229] В некоторых вариантах осуществления агонист OX40 включает лиганд OX40 или его OX40-связывающую часть. Например, агонистом OX40 может быть MEDI6383 (AstraZeneca). В некоторых вариантах осуществления агонист OX40 представляет собой антитело, которое специфически связывает OX40. В некоторых вариантах осуществления антитело, которое связывает OX40, представляет собой MEDI6469 (AstraZeneca/MedImmune), MEDI0562 (AstraZeneca/MedImmune) или MOXR0916 (RG7888; Genentech). В некоторых вариантах осуществления агонист OX40 представляет собой вектор (например, вектор экспрессии или вирус, такой как аденовирус), способный экспрессировать лиганд OX40. В некоторых вариантах осуществления вектор, экспрессирующий OX40, представляет собой Delta-24-RGDOX (DNAtrix) или DNX2401 (DNAtrix).

[000230] В некоторых вариантах осуществления агонист 4-1BB (CD137) представляет собой связывающую молекулу, такую как антикалин. В некоторых вариантах

осуществления антикалин представляет собой PRS-343 (Pieris AG). В некоторых вариантах осуществления агонист 4-1BB представляет собой антитело, которое специфически связывает 4-1BB. В некоторых вариантах осуществления антитело, которое связывает 4-1BB, представляет собой PF-2566 (PF-05082566; Pfizer) или урелумаб (BMS-663513; Bristol Myer Squibb)

[000231] В некоторых вариантах осуществления агонист CD27 представляет собой антитело, которое специфически связывает CD27. В некоторых вариантах осуществления антитело, которое связывает CD27, представляет собой варлилумаб (CDX-1127; Celldex).

[000232] В некоторых вариантах осуществления агонист GITR включает лиганд GITR или его GITR-связывающую часть. В некоторых вариантах осуществления агонист GITR представляет собой антитело, которое специфически связывает GITR. В некоторых вариантах осуществления антитело, связывающееся с GITR, представляет собой TRX518 (GITR, Inc.), МК-4166 (Merck) или INBRX-110 (Five Prime Therapeutics/Inhibrx).

[000233] TIM-3 был идентифицирован как еще один важный ингибирующий рецептор, экспрессируемый истощенными CD8⁺ Т-клетками. На мышинных моделях рака было показано, что наиболее дисфункциональные инфильтрирующие опухоль CD8⁺ Т-клетки фактически коэкспрессируют PD-1 и TIM-3.

[000234] LAG-3 представляет собой еще один недавно идентифицированный ингибирующий рецептор, который ограничивает функцию эффекторных Т-клеток и усиливает супрессивную активность Т-регуляторных клеток. Недавно было обнаружено, что PD-1 и LAG-3 широко коэкспрессируются инфильтрирующими опухоль Т-клетками у мышей, и что комбинированная блокада PD-1 и LAG-3 провоцирует мощные синергические противоопухолевые иммунные ответы на мышинных моделях рака.

[000235] Блокада пути PD-1 может быть комбинирована с вакцинами или другим соединением антител Формулы I' для повышения терапевтической эффективности (Hirano, F. et al, *Cancer Res.*, 65(3): 1089-1096 (2005); Li, B. et al, *Clin. Cancer Res.*, 15: 1507-1509 (2009); и Curran, M. A. et al, *Proc. Natl. Acad. Set*, 107(9):4275-4280 (2010)).

[000236] В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтические агенты, применимые в композициях и способах, описанных в данном документе, могут включать моноклональное антитело, биспецифическое антитело, содержащее один или более антигенсвязывающих фрагментов контрольной точки иммунного ответа, триспецифическое антитело или связывающее иммунные клетки поливалентное антитело/слитый белок/конструкцию, известную в данной области, которые специфично нацелены как на PD-1, так и на лиганд PD-L1.

[000237] PD-1 (также известный как белок запрограммированной гибели 1, CD279, PDCD1) является рецептором клеточной поверхности, играющим критическую роль в регулировании баланса между стимулирующими и ингибирующими сигналами в иммунной системе и поддержании периферической толерантности (Ishida, Y et al. 1992 EMBO J. 11 3887; Kier, Mary E et al. 2008 Annu Rev Immunol 26 677-704; Okazaki, Taku et al. 2007 International Immunology 19 813-824). PD-1 является ингибирующим членом суперсемейства иммуноглобулинов с гомологией к CD28. Структура PD-1 представляет собой мономерный трансмембранный белок 1-го типа, состоящий из одного внеклеточного варибельного домена иммуноглобулина и цитоплазматического домена, содержащего иммунорецепторный мотив на основе тирозина (ITIM) и иммунорецепторный мотив переключения на основе тирозина (ITSM). Экспрессия PD-1 индуцируется на Т-клетках, В-клетках, естественных клетках-киллерах (NK) и моноцитах, например, при активации лимфоцитов посредством передачи сигналов Т-клеточного рецептора (TCR) или В-клеточного рецептора (BCR) (Kier, Mary E et al. 2008 Annu Rev Immunol 26 677-704; Agata, Y et al 1996 Int Immunol 8 765-72). PD-1 представляет собой рецептор для лигандов CD80, CD86, PD-L1 (B7-H1, CD274) и PD-L2 (B7-DC, CD273), которые представляют собой экспрессируемые на клеточной поверхности члены семейства B7 (Freeman, Gordon et al. 2000 J Exp Med 192 1027; Latchman, Y et al. 2001 Nat Immunol 2 261). После захвата лиганда PD-1 рекрутирует фосфатазы, такие как SHP-1 и SHP-2, в свои внутриклеточные мотивы тирозина, которые впоследствии дефосфорилируют эффекторные молекулы, активированные передачей сигналов TCR или BCR (Chemnitz, J et al. 2004 J Immunol 173 945-954; Riley, James L 2009 Immunological Reviews 229 114-125). Таким образом, PD-1 передает ингибирующие сигналы Т- и В-клеткам только тогда, когда он задействован одновременно с TCR или BCR.

[000238] Было продемонстрировано, что PD-1 подавляет реакции эффекторных Т-клеток с помощью как внутренних, так и внешних функциональных механизмов клетки. Ингибирующая передача сигналов через PD-1 вызывает состояние невосприимчивости в Т-клетках, в результате чего клетки не могут клонально размножаться или продуцировать оптимальные уровни эффекторных цитокинов. PD-1 может также индуцировать апоптоз в Т-клетках благодаря своей способности ингибировать сигналы выживания от костимуляции, что приводит к снижению экспрессии ключевых антиапоптотических молекул, таких как Bcl-XL (Kier, Mary E et al. 2008 Annu Rev Immunol 26 677-704). В дополнение к этим прямым эффектам недавние публикации указывают на то, что PD-1 участвует в подавлении эффекторных клеток путем стимулирования индукции и поддержания регуляторных Т-клеток (TREG). Например, было показано, что PD-L1,

экспрессируемый на дендритных клетках, действует синергетически с TGF- β , способствуя индукции CD4⁺ FoxP3⁺TREG с усиленной супрессорной функцией (Francisco, Loise M et al. 2009 J Exp Med 206 3015-3029).

[000239] TIM-3 (также известный как белок 3, содержащий домены Т-клеточного иммуноглобулина и муцина, TIM-3, клеточный рецептор 2 вируса гепатита А, HAVCR2, HAVcr-2, KIM-3, TIMD-3, TIMD3, Tim-3 и CD366) представляет собой однопроходный мембранный белок 1-го типа с массой около 33,4 кДа, участвующий в иммунных реакциях (Sanchez-Fueyo et al., Tim-3 inhibits T helper type 1-mediated auto- and alloimmune responses and promotes immunological tolerance, Nat. Immunol. 4:1093-1101(2003)).

[000240] TIM-3 избирательно экспрессируется на Th1-клетках и фагоцитирующих клетках (например, макрофагах и дендритных клетках). Использование миРНК или блокирующего антитела для снижения экспрессии у человека приводило к увеличению секреции интерферона γ (IFN- γ) из CD4-положительных Т-клеток, что подразумевает ингибирующую роль TIM-3 в Т-клетках человека. Анализ клинических образцов пациентов с аутоиммунным заболеванием показал отсутствие экспрессии TIM-3 в CD4-положительных клетках. В частности, уровень экспрессии TIM-3 ниже, а секреция IFN- γ выше в клонах Т-клеток, полученных из спинномозговой жидкости пациентов с рассеянным склерозом, чем в клонах, полученных от нормальных здоровых людей (Koguchi K et al., J Exp Med. 203:1413-8. (2006)).

[000241] TIM-3 является рецептором для лигандов Galectin-9, который является членом семейства галектинов, молекулы которого повсеместно экспрессируются на различных типах клеток и который связывает β -галактозид; фосфатидилсерин (PtdSer) (DeKryff et al., T cell/transmembrane, Ig, and mucin-3 allelic variants differentially recognize phosphatidylserine and mediate phagocytosis of apoptotic cells, J Immunol. 2010 Feb 15;184(4):1918-30); белок группы с высокой подвижностью 1 (также известный как HMGB1, HMG1, HMG3, SBP-1, HMG-1 и группа с высокой подвижностью 1) Chiba et al., Tumor-infiltrating DCs suppress nucleic acid-mediated innate immune responses through interactions between the receptor TIM-3 and the alarmin HMGB1, Nat Immunol. 2012 Sep;13(9):832-42); и молекула адгезии клеток, связанных с карциноэмбриональным антигеном 1 (также известная как CEACAM1, BGP, BGP1, BGPI, молекула клеточной адгезии, связанная с карциноэмбриональным антигеном 1) (Huang et al., CEACAM1 regulates TIM-3-mediated tolerance and exhaustion, Nature. 2015 Jan 15;517(7534):386-90).

[000242] VTLA (также известный как аттенуатор В- и Т-лимфоцитов, связанный с VTLA1, CD272 и В и Т-лимфоцитами) представляет собой однопроходный мембранный белок 1-го типа массой 27,3 кДа, участвующий в ингибировании лимфоцитов во время

иммунного ответа. BTLA конститутивно экспрессируется как в В, так и в Т клетках. BTLA взаимодействует с HVEM (медиатором проникновения вируса герпеса), членом семейства рецепторов фактора некроза опухоли (РФНО) (Gonzalez et al., Proc Natl. Acad. Sci. USA, 2005, 102: 1116-21). Взаимодействие BTLA, принадлежащего к семейству CD28 суперсемейства иммуноглобулинов, и HVEM, костимулирующего рецептора (РФНО) фактора некроза опухоли (ФНО), является уникальным в том смысле, что оно определяет уровень перекрестных помех между этими двумя семействами рецепторов. BTLA содержит мембранопротоксимальный иммунорецепторный ингибирующий мотив на основе тирозина (ITIM) и мембранодистальный мотив переключения на основе тирозина (ITSM). Разрушение либо ITIM, либо ITSM аннулировало способность BTLA рекрутировать SHP1 или SHP2, предполагая, что BTLA рекрутирует SHP1 и SHP2 способом, отличным от PD-1, и оба тирозиновых мотива необходимы для блокирования активации Т-клеток. Цитоплазматический хвост BTLA также содержит третий консервативный тирозинсодержащий мотив внутри цитоплазматического домена, сходный по последовательности с сайтом рекрутирования Grb-2 (YXN). Кроме того, фосфорилированный пептид, содержащий этот N-концевой тирозиновый мотив BTLA, может взаимодействовать с GRB2 и субъединицей p85 PI3K *in vitro*, хотя функциональные эффекты этого взаимодействия остаются неисследованными *in vivo* (Gavrieli et al., Biochem. Biophys Res Commun, 2003, 312, 1236-43). BTLA является рецептором для лигандов PTPN6/SHP-1; PTPN11/SHP-2; TNFRSF14/HVEM; и B7H4.

[000243] VISTA (также известный как V-доменный Ig-супрессор активации Т-клеток VSIR, B7-H5, B7H5, GI24, PP2135, SISP1, DD1-альфа, VISTA, C10orf54, открытая рамка считывания 54 хромосомы 10, PD-1H и иммунорегуляторный рецептор, содержащий переменный домен) представляет собой однопроходный мембранный белок 1-го типа с массой около 33,9 кДа, участвующий в ингибировании Т-клеток, дифференцировке эмбриональных стволовых клеток посредством ингибирования передачи сигналов BMP4 и MMP14-опосредованной активации MMP2 (Yoon et al., Control of signaling-mediated clearance of apoptotic cells by the tumor suppressor p53, Science. 2015 Jul 31; 349(6247): 1261669). VISTA взаимодействует с лигандом VSIG-3 (Wang et al., VSIG-3 as a ligand of VISTA inhibits human T-cell function, Immunology. 2019 Jan;156(1):74-85)

[000244] LAG-3 (также известный как ген активации лимфоцитов-3, активация LAG3, CD223 и активирующий лимфоциты 3) представляет собой однопроходный мембранный белок 1-го типа с массой около 57,4 кДа, участвующий в активации лимфоцитов, который также связывается с антигенами HLA класса II. LAG-3 является членом семейства супергенов иммуноглобулинов и экспрессируется на активированных Т-

клетках (Huard et al., 1994, *Immunogenetics* 39:213), NK cells (Triebel et al., 1990, *J. Exp. Med.* 171:1393-1405), регуляторных Т-клетках (Huang et al., 2004, *Immunity* 21:503-513; Camisaschi et al., 2010, *J Immunol.* 184:6545-6551; Gagliani et al., 2013, *Nat Med* 19:739-746) и плазмитоидных дендритных клетках (DC) (Workman et al., 2009, *J Immunol* 182:1885-1891). LAG-3 представляет собой мембранный белок, кодируемый геном, расположенным на хромосоме 12, и является структурно и генетически связанным с CD4. Подобно CD4, LAG-3 может взаимодействовать с молекулами МНС класса II на клеточной поверхности (Baixeras et al., 1992, *J. Exp. Med.* 176:327-337; Huard et al., 1996, *Eur. J. Immunol.* 26:1180-1186). Предполагается, что прямое связывание LAG-3 с МНС класса II играет роль в подавлении антиген-зависимой стимуляции CD4⁺ Т-лимфоцитов (Huard et al., 1994, *Eur. J. Immunol.* 24:3216-3221) и также было показано, что блокада LAG-3 оживляет CD8⁺ лимфоциты как в опухоли, так и в аутоантигене (Gross et al., 2007, *J Clin Invest.* 117:3383-3392) и вирусных моделях (Blackburn et al., 2009, *Nat. Immunol.* 10:29-37). Кроме того, внутрицитоплазматическая область LAG-3 может взаимодействовать с LAP (белок, ассоциированный с LAG-3), который является молекулой сигнальной трансдукции, участвующей в подавлении пути активации CD3/TCR (Iouzalén et al., 2001, *Eur. J. Immunol.* 31:2885-2891). Кроме того, было показано, что CD4⁺CD25⁺ регуляторные Т-клетки (Treg) экспрессируют LAG-3 при активации, что способствует подавлению активности Treg-клеток (Huang, C. et al., 2004, *Immunity* 21:503-513). LAG-3 может также негативно регулировать гомеостаз Т-клеток Treg-клетками как в Т-клеточно-зависимых, так и в независимых механизмах (Workman, C. J. and Vignali, D. A., 2005, *J. Immunol.* 174:688-695).

[000245] Было показано, что LAG-3 взаимодействует с молекулами МНС класса II (Huard et al., CD4/major histocompatibility complex class II interaction analyzed with CD4- and lymphocyte activation gene-3 (LAG-3)-Ig fusion proteins, *Eur J Immunol.* 1995 Sep;25(9):2718-21).

[000246] Кроме того, известно, что несколько киназ являются ингибиторами контрольных точек. Например, CHEK-1, CHEK-2 и A2aR.

[000247] CHEK-1 (также известный как киназа CHK 1, CHK1 и киназа 1 контрольной точки) представляет собой серин/треонин-протеинкиназу с массой около 54,4 кДа, которая участвует в опосредованной контрольной точкой блокировке клеточного цикла и активации репарации ДНК в ответ на повреждение ДНК и или нереплицированную ДНК.

[000248] CHEK-2 (также известный как киназа CHK2, CDS1, CHK2, HuCds1, LFS2, PP1425, RAD53, hCds1 и киназа 2 контрольной точки) представляет собой серин/треонин-протеинкиназу массой около 60,9 кДа, задействованную в блокировку клеточного цикла,

опосредованную контрольной точкой, активацию репарации ДНК и апоптоз, опосредованный двухцепочечным разрывом.

[000249] A2aR (также известный как рецептор аденозина A2A, ADORA2A, рецептор аденозина A2a, A2aR, ADORA2 и RDC8) представляет собой многопроходный мембранный рецептор с массой около 44,7 кДа для аденозина и других лигандов.

[000250] В различных вариантах осуществления иммунотерапевтический агент может содержать антитело или его антигенсвязывающий фрагмент. В рамках этого определения ингибиторы контрольной точки иммунного ответа включают биспецифические антитела и связывающее иммунные клетки поливалентное антитело/слитый белок/конструкции, известные в данной области. В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтические агенты, которые содержат биспецифические антитела, могут включать биспецифические антитела, которые являются двухвалентными и связывают либо один и тот же эпитоп молекулы контрольной точки иммунного ответа, два разных эпитопа одной и той же молекулы контрольной точки иммунного ответа или разные эпитопы двух разных контрольных точек иммунного ответа.

[000251] Специалисты в данной области могут реализовать несколько форматов биспецифических антител, известных в данной области, для нацеливания на один или более из CTLA4, PD1, PD-L1 TIM-3, LAG-3, различных лигандов B-7, B7H3, B7H4, киназы CHK 1 и CHK2, BTLA, A2aR, OX40, 41BB, LIGHT, CD40, GITR, TGF-бета, SIRP-альфа, TIGIT, VSIG8, SIGLEC7, SIGLEC9, ICOS, FAS, BTNL2 и другие для использования в комбинации, описанной в данном документе.

[000252] В различных вариантах осуществления иммунотерапевтический агент может содержать связывающее иммунные клетки поливалентное антитело/слитый белок/конструкцию.

[000253] В одном варианте осуществления данного изобретения ингибитор контрольной точки в комбинации с соединением формулы I' используют для снижения или ингибирования метастазирования первичной опухоли или рака в другие места или образования, или установления наличия метастатических опухолей или рака в других местах, расположенных дистальнее первичной опухоли или рака, тем самым ингибируя или уменьшая рецидив опухоли или рака, или прогрессирование опухоли или рака.

[000254] В дополнительном варианте осуществления данного изобретения предложена комбинированная терапия для лечения рака, включающая соединение Формулы I' и блокаду ингибиторов контрольных точек, которые способны вызывать мощные и длительные иммунные ответы с улучшенным благоприятным терапевтическим эффектом и более поддающейся контролю токсичностью.

[000255] В следующем варианте осуществления изобретения предложена комбинированная терапия для лечения рака, включающая соединение Формулы I' и ингибитор контрольной точки иммунного ответа. В одном варианте осуществления данного изобретения предложен способ лечения рака и/или предотвращения образования метастазов путем применения ингибитора контрольной точки, который действует синергетически с соединением Формулы I'.

[000256] В дополнительных вариантах осуществления способы по изобретению включают одно или более из следующего: 1) снижение или ингибирование роста, пролиферации, подвижности или инвазивности опухолевых или раковых клеток, у которых возможно развитие метастазов или, у которых развиваются метастазы, 2) снижение или ингибирование образования или установления метастазов, возникающих в результате первичной опухоли или рака, в одном или более других местах, локациях или областях, отличных от первичной опухоли или рака; 3) снижение или ингибирование роста или пролиферации метастазов в одном или более других местах, локациях или областях, отличных от первичной опухоли или рака после того, как метастаз сформировался или было установлено его наличие, 4) снижение или ингибирование образования или установления дополнительных метастазов после того, как метастаз сформировался или было установлено его наличие, 5) увеличенная общая выживаемость, 6) увеличенная выживаемость без прогрессирования заболевания или 7) стабилизация заболевания.

[000257] В одном варианте осуществления данного изобретения введение иммунотерапевтического агента в рамках комбинированной терапии с соединением Формулы I' обеспечивает заметное или измеримое улучшение состояния указанного субъекта, такое как облегчение или ослабление одного или более нежелательных (физических) симптомов или последствий, связанных с наличием клеточного пролиферативного или клеточного гиперпролиферативного расстройства, новообразования, опухоли или рака, или метастазирования, то есть благоприятного терапевтического эффекта или благоприятного воздействия.

[000258] Благоприятный терапевтический эффект или благоприятное воздействие - это любое объективное или субъективное, транзитное, временное или долгосрочное улучшение состояния или патологии или уменьшение появления, тяжести, продолжительности или частоты нежелательных симптомов, связанных с или вызванных пролиферацией клеток или клеточным гиперпролиферативным расстройством, таким как новообразование, опухоль или рак, или метастазирование. Это может привести к улучшению показателя выживаемости. Удовлетворительная клиническая конечная точка способа лечения в соответствии с данным раскрытием достигается, например, когда

происходит постепенное или частичное снижение тяжести, продолжительности или частоты одной или более ассоциированных патологий, нежелательных симптомов или осложнений, или ингибирование или реверсия одного или более физиологических, биохимических или клеточных проявлений или характеристик клеточной пролиферации или клеточного гиперпролиферативного расстройства, такого как новообразование, опухоль или рак, или метастазирование. Следовательно, благоприятным терапевтическим эффектом или улучшением может быть, без ограничения, разрушениепролиферирующих клеток-мишеней (например, новообразование, опухоль или рак, или метастазирование) или устранениеодной или нескольких, большинства или всех патологий, нежелательных симптомов или осложнений, связанных с или вызванных клеточной пролиферацией или клеточным гиперпролиферативным расстройством, таким как новообразование, опухоль или рак, или метастазирование. Однако благоприятный терапевтический эффект или улучшение не обязательно должны быть излечением или полным уничтожением всех пролиферирующих клеток-мишеней (например, новообразования, опухоли или рака или метастазирования) или устранением всех патологий, нежелательных симптомов или осложнений, связанных с или вызванных клеточной пролиферацией или клеточным гиперпролиферативным расстройством, таким как новообразование, опухоль или рак, или метастазирование. Например, частичное разрушение опухолевой или раковой клеточной массы или стабилизация опухолевой или раковой массы, размера или числа клеток путем ингибирования прогрессирования или ухудшения состояния опухоли или рака может снизить смертность и увеличить продолжительность жизни, даже если только на несколько дней, недель или месяцев, даже если часть или масса опухоли или раковая масса, размер или клетки останутся прежними.

[000259] Конкретные неограничивающие примеры благоприятного терапевтического эффекта включают уменьшение новообразования, опухоли или рака, или объема метастазирования (размера или клеточной массы) или количества клеток, ингибирование или предотвращение увеличения новообразования, опухоли или объема рака (например, стабилизацию), замедление или ингибирование новообразования, прогрессирования опухоли или рака, ухудшения или метастазирования, или ингибирование новообразования, пролиферации опухоли или рака, роста или метастазирования.

[000260] В одном из вариантов осуществления изобретения введение иммунотерапевтического агента в комбинированной терапии с соединением Формулы I обеспечивает заметное или измеримое улучшение или общий ответ в соответствии с irRC (как получено из оценок ответов в конкретные моменты времени и на основании опухолевой нагрузки), в том числе одно из следующих: (i) irCR - полное исчезновение всех

поражений, независимо от того, поддается ли оно измерению или нет, и отсутствие новых поражений (подтверждение повторной последовательной оценкой не менее чем через 4 недели с даты первой задокументированной оценки), (ii) igPR -снижение опухолевой нагрузки.gtoREQ.50% относительно исходного уровня (подтверждено последовательной оценкой по меньшей мере через 4 недели с даты первой задокументированной оценки).

[000261] Необязательно, любой способ, описанный в данном документе, может не иметь немедленного эффекта. Например, лечение может сопровождаться увеличением количества или массы новообразований, опухолевых или раковых клеток, но со временем может произойти возможная стабилизация или уменьшение опухолевой массы, размера опухоли или количества опухолевых клеток у данного субъекта.

[000262] Дополнительные нежелательные симптомы и осложнения, связанные с новообразованием, опухолью, раком и метастазированием, которые можно ингибировать, уменьшить, снизить, отсрочить или предотвратить, включают, например, тошноту, отсутствие аппетита, вялость, боль и дискомфорт. Таким образом, частичное или полное уменьшение или снижение тяжести, продолжительности или частоты нежелательных симптомов или осложнений, связанных или вызванных клеточным гиперпролиферативным расстройством, улучшение качества жизни и/или благополучия субъектов, например, повышение уровня энергии, улучшение аппетита, психологическое благополучия - все это конкретные неограничивающие примеры благоприятного терапевтического эффекта.

[000263] Следовательно, благоприятный терапевтический эффект или улучшение может также включать субъективное улучшение качества жизни субъекта, который получает лечение. В дополнительном варианте осуществления способ продлевает или увеличивает продолжительность жизни (выживаемость) субъекта. В дополнительном варианте осуществления способ улучшает качество жизни субъекта.

[000264] В одном варианте осуществления введение иммунотерапевтического агента в комбинированной терапии с соединением Формулы I приводит к клинически значимому улучшению одного или более маркеров статуса заболевания и прогрессирования, выбранного из одного или более из следующих: (i): общая выживаемость, (ii): выживаемость без прогрессирования заболевания, (iii): частота общего ответа, (iv): снижение метастатического заболевания, (v): циркулирующие уровни опухолевых антигенов, таких как углеводный антиген, 19.9 (CA19.9) и карциноэмбриональный антиген (КЭА) или другие, в зависимости от опухоли, (vi): алиментарный статус (масса тела, аппетит, сывороточный альбумин), (vii): контроль боли или применение анальгетиков, (ix): соотношение СРБ/альбумин.

[000265] Лечение соединением Формулы I в комбинации с иммунотерапевтическим агентом вызывает развитие более сложного иммунитета, включая не только развитие врожденного иммунитета и иммунитета типа 1, но также иммунорегуляцию, которая более эффективно восстанавливает соответствующие иммунные функции.

[000266] В различных иллюстративных способах антитело-ингибитор контрольных точек (моноклональное или поликлональное, биспецифическое, триспецифическое или связывающее иммунные клетки поливалентное антитело/слитый белок/конструкция), направленное на представляющую интерес молекулу контрольной точки (например, PD-1), может быть секвенировано, а затем полинуклеотидная последовательность может быть клонирована в вектор для экспрессии или размножения. Последовательность, кодирующая антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, может быть сохранена в векторе в клетке-хозяине, а затем клетка-хозяин может быть размножена и заморожена для применения в будущем. Получение рекомбинантных моноклональных антител в клеточной культуре может быть осуществлено путем клонирования генов антител из В-клеток способами, известными в данной области. См., например, Tiller et al., 2008, J. Immunol. Methods 329, 112; патент США №. 7 314 622.

[000267] В некоторых вариантах осуществления способы получения рекомбинантных антител могут включать стадии культивирования клетки-хозяина, содержащей выделенную(ые) нуклеиновую(ые) кислоту(ы), кодирующую(ие) антитела по данному изобретению. Способы культивирования клетки-хозяина, содержащей выделенную(ые) нуклеиновую(ые) кислоту(ы), кодирующую(ие) антитела по данному изобретению, могут быть выполнены различными путями в зависимости от природы антитела. В некоторых вариантах осуществления в случае, когда антитела по изобретению представляют собой полноразмерные традиционные антитела, например, варибельную область тяжелой цепи и варибельную область легкой цепи в условиях, при которых антитело продуцируется и может быть выделено.

[000268] Как правило, предложены нуклеиновые кислоты, которые кодируют антитела или их антигенсвязывающие фрагменты по данному изобретению. Такие полинуклеотиды кодируют как варибельные, так и константные области каждой из тяжелой и легкой цепей, хотя в данном раскрытии также рассматриваются другие комбинации. В данном раскрытии также рассматриваются олигонуклеотидные фрагменты, полученные из раскрытых полинуклеотидов и последовательностей нуклеиновых кислот, комплементарных этим полинуклеотидам.

[000269] Полинуклеотиды могут быть в форме РНК, ДНК, кДНК, геномной ДНК, аналогов нуклеиновых кислот и синтетической ДНК. ДНК может быть двухцепочечной или

одноцепочечной и, если она одноцепочечная, это может быть кодирующая (смысловая) цепь или не кодирующая (антисмысловая) цепь. Кодирующая последовательность, которая кодирует полипептид, может быть идентичной кодирующей последовательности или может быть другой кодирующей последовательностью, причем эта последовательность в результате избыточности или вырожденности генетического кода кодирует одни и те же полипептиды.

[000270] В некоторых вариантах осуществления нуклеиновую(ые) кислоту(ы), кодирующую(ие) антитела по данному изобретению, включают в векторы экспрессии, которые могут быть внехромосомными или сконструированными с возможностью интеграции в геном клетки-хозяина, в которую она введена. Векторы экспрессии могут содержать любое количество подходящих регуляторных последовательностей (включая, но не ограничиваясь ими, последовательности контроля транскрипции и трансляции, промоторы, сайты связывания рибосом, энхансеры, источники репликации и тому подобное) или другие компоненты (гены отбора и тому подобное), все из которых функционально связаны, как хорошо известно в данной области. В некоторых случаях используют две нуклеиновые кислоты, и каждая помещается в другой вектор экспрессии (например, тяжелая цепь в первый вектор экспрессии, легкая цепь во второй вектор экспрессии) или, альтернативно, они могут быть помещены в один и тот же вектор экспрессии. Специалистам в данной области будет понятно, что конструкция вектора(ов) экспрессии, включая выбор регуляторных последовательностей, может зависеть от таких факторов, как выбор клетки-хозяина, требуемый уровень экспрессии белка и тому подобное.

[000271] Как правило, нуклеиновые кислоты и/или экспрессию можно вводить в подходящую клетку-хозяина для создания рекомбинантной клетки-хозяина, используя любой способ, подходящий для выбранной клетки-хозяина (например, трансформацию, трансфекцию, электропорацию, инфекцию), таким образом, чтобы молекула(ы) нуклеиновой кислоты были функционально связаны с одним или более элементами контроля экспрессии (например, в векторе, в конструкции, созданной процессами в клетке, интегрированной в геном клетки-хозяина). Полученная рекомбинантная клетка-хозяин может поддерживаться в условиях, подходящих для экспрессии (например, в присутствии индуктора, у подходящего животного, не являющегося человеком, в подходящих культуральных средах, дополненных соответствующими солями, факторами роста, антибиотиками, пищевыми добавками и тому подобным), в результате чего кодируется полипептид(ы). В некоторых случаях тяжелые цепи продуцируются в одной клетке, а легкие цепи - в другой.

[000272] Клеточные линии млекопитающих, доступные в качестве хозяев для экспрессии, известны в данной области и включают множество иммортализованных клеточных линий, доступных из Американской коллекции типовых культур (ATCC), Манассас, Вирджиния, США, включая, но не ограничиваясь ими, клетки яичника китайского хомяка (CHO), клетки НЕК 293, клетки NSO, клетки HeLa, клетки почки новорожденного хомяка (ВНК), клетки почки обезьяны (COS), клетки гепатоцеллюлярной карциномы человека (например, Нер G2) и ряд других клеточных линий. Клетки, не относящиеся к млекопитающим, включая, но не ограничиваясь ими, бактерии, дрожжи, насекомых и растения также можно использовать для экспрессии рекомбинантных антител. В некоторых вариантах осуществления антитела можно продуцировать у трансгенных животных, таких как коровы или цыплята.

[000273] Примерные и иллюстративные рекомбинантные способы молекулярной биологии, экспрессии, очистки и скрининга антител описаны, например, в *Antibody Engineering*, edited by Kontermann & Dubel, Springer, Heidelberg, 2001 and 2010 Hayhurst & Georgiou, 2001, *Curr. Opin. Chem. Biol.* 5:683-689; Maynard & Georgiou, 2000, *Annu. Rev. Biomed. Eng.* 2:339-76; and Morrison, S. (1985) *Science* 229:1202, содержание которых полностью включены в данный документ посредством ссылки.

[000274] В различных вариантах осуществления полинуклеотидная последовательность, кодирующая выбранные переменные тяжелые и легкие цепи, может использоваться для генетической манипуляции с целью гуманизации антитела или для улучшения аффинности или других характеристик антитела. Антитела также могут быть адаптированы для использования, например, у собак, кошек, приматов, лошадей и крупного рогатого скота.

[000275] В некоторых вариантах осуществления полностью человеческие антитела могут быть получены с использованием коммерчески доступных мышей, которые были сконструированы для экспрессии специфических белков иммуноглобулина человека. Трансгенные животные, которые предназначены для получения более желательного (например, полностью человеческого антитела) или более устойчивого иммунного ответа, также могут быть использованы для получения гуманизованных или человеческих антител. Примерами такой технологии являются Xenomouse™ от Abgenix, Inc. (Фримонт, Калифорния) и HuMAb-Mouse® и TC Mouse™ от Medarex, Inc. (Принстон, Нью-Джерси).

[000276] Антитела модулятора контрольной точки иммунного ответа по данному изобретению могут быть получены рекомбинантным путем, сначала путем выделения антител и клеток, продуцирующих антитела, от животных-хозяев с получением последовательности гена и использования последовательности гена для рекомбинантной

экспрессии антитела в клетках-хозяевах (например, клетках CHO). Другой способ, который можно использовать, заключается в экспрессии последовательности антител в растениях (например, табаке) или в дрожжевых клетках (например, *Pichia pastoris* или *Saccharomyces cerevisiae*). Были раскрыты способы экспрессии антител рекомбинантным методом в растениях или дрожжах. См., например, Peeters, et al. *Vaccine* 19:2756, 2001; Lonberg, N. and D. Huszar *Int. Rev. Immunol* 13:65, 1995; and Horwitz, A. H. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.* 85:8678-8682; содержание которых в полном объеме включено в данный документ посредством ссылки. Способы получения производных антител, например, домена, одной цепи и тому подобного, известны в данной области.

[000277] Иммуноанализ и методы сортировки с помощью проточной цитометрии, такие как сортировка флуоресцентно-активированных клеток (FACS), также могут быть использованы для выделения антител, специфичных для молекул контрольных точек.

[000278] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид содержит последовательность, кодирующую переменные области тяжелой цепи и/или легкой цепи антитела-ингибитора контрольных точек или его антигенсвязывающего фрагмента по данному изобретению. Последовательность, кодирующая антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, может быть сохранена в векторе в клетке-хозяине, а затем клетка-хозяин может быть размножена и заморожена для применения в будущем. Векторы (включая векторы экспрессии) и клетки-хозяева дополнительно описаны в данном документе.

[000279] Раскрытие включает аффинно-зрелые антитела модулятора контрольной точки. Например, аффинно-зрелые антитела могут быть получены с помощью процедур, известных в данной области (Marks et al., 1992, *Bio/Technology*, 10:779-783; Barbas et al., 1994, *Proc Nat. Acad. Sci. USA* 91:3809-3813. Один способ, которым можно охарактеризовать CDR антитела и/или изменить (например, улучшить) аффинность связывания полипептида, такого как антитело, называется «мутагенез сканирования библиотек». Иллюстративный способ обеспечения аффинно-зрелых антител и антигенсвязывающих фрагментов может включать замену одного или более аминокислотных положений в CDR двумя или более (такими как 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20) аминокислотами с использованием известных в данной области методов, генерируется библиотека клонов, каждый из которых состоит из двух или более членов (если две или более аминокислот замещены в каждой позиции). Как правило, библиотека также включает клон, содержащий нативную (незамещенную) аминокислоту. Небольшое количество клонов, например, около 20-80 клонов (в зависимости от сложности библиотеки) из каждой библиотеки подвергают скринингу на аффинность связывания с

целевым полипептидом (или другой мишенью связывания), и идентифицируют кандидаты с повышенной, одинаковой, пониженной связываемостью или ее отсутствием. Способы определения аффинности связывания хорошо известны в данной области. Аффинность связывания может быть определена с использованием, например, анализа поверхностного плазмонного резонанса *Biacore*TM, который выявляет различия в аффинности связывания примерно в 2 раза или более, биодатчика *Kinexa*[®], сцинтилляционного анализа сближения, ИФА, иммуноанализа *ORIGEN*[®], гашения флуоресценции, переноса флуоресценции и/или дрожжевого дисплея. Аффинность связывания также может быть проверена с использованием подходящего биоанализа. *Biacore*TM особенно полезен, когда исходное антитело уже связывается с относительно высокой аффинностью, например, *KD* около 10 нМ или ниже. Затем библиотека клонов может быть рекомбинантно введена в селекционную конструкцию с использованием любого способа, известного в данной области для селекции, включая фаговый дисплей, дрожжевой дисплей и рибосомный дисплей.

[000280] Антитела также могут быть модифицированы, например, в переменных доменах тяжелых и/или легких цепей, например, для изменения свойства связывания антитела. Изменения в переменной области могут привести к изменению аффинности связывания и/или специфичности. В некоторых вариантах осуществления в домене CDR проводят не более от одной до пяти консервативных аминокислотных замен. В других вариантах осуществления в домене CDR проводят не более от одной до трех консервативных аминокислотных замен. Например, мутация может быть выполнена в одной или более областях CDR, чтобы увеличить или уменьшить *KD* антитела, направленного на молекулу контрольной точки, увеличить или уменьшить *Kon* или изменить специфичность связывания антитела. Методы сайт-направленного мутагенеза хорошо известны в данной области. См., например, Sambrook et al. и Ausubel et al.

[000281] Фармацевтические композиции, содержащие соединение Формулы I по данному раскрытию, будут содержать эффективное количество соединения Формулы I, иммунотерапевтического агента и/или обоих, обычно диспергированных в фармацевтически приемлемом носителе. Фраза «фармацевтически или фармакологически приемлемый» относится к молекулярным веществам и композициям, которые не вызывают нежелательную, аллергическую или другую неблагоприятную реакцию при введении животному, такому как, например, человеку, в зависимости от ситуации. Процесс получения фармацевтической композиции, которая содержит соединение Формулы I, будет известен специалистам в данной области в свете данного раскрытия, пример которого описан в Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990. Кроме

того, следует понимать, что для введения животным (например, человеку) препараты должны соответствовать стандартам стерильности, пирогенности, общей безопасности и чистоты. Конкретным примером фармакологически приемлемого носителя для комбинированных композиций, содержащих соединение Формулы I в смеси с иммунотерапевтическим агентом, как описано в данном документе, является боратный буфер или стерильный физиологический раствор (0,9% NaCl).

[000282] Составы иммунотерапевтического агента, например антитела-модулятора контрольной точки иммунного ответа, используемого в соответствии с данным изобретением, могут быть приготовлены для хранения путем смешивания антитела, имеющего желаемую степень чистоты, с необязательными фармацевтически приемлемыми носителями, наполнителями или стабилизаторами, как подробно описано и проиллюстрировано в Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. [1980], в форме лиофилизированных составов или водных растворов и/или суспензий. Приемлемые носители, наполнители, буферные вещества или стабилизаторы являются нетоксичными для реципиентов в применяемых дозировках и концентрациях и включают приемлемые водные и/или неводные наполнители, которые можно применять в фармацевтических составах данного описания, например воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и т. п.) и их приемлемые смеси, растительные масла, такие как оливковое масло, и инъекционные органические сложные эфиры, такие как этилолеат. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, путем использования веществ для покрытия, таких как лецитин, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсий и путем использования поверхностно-активных веществ, буферных веществ, таких как фосфат, цитрат и другие органические кислоты. Антиоксиданты могут включать, например, (1) водорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, цистеина гидрохлорид, натрия бисульфат, натрия метабисульфит, натрия сульфит и т. п.; (2) маслорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбилпальмитат, бутилированный гидроксианизол (ВНА), бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), лецитин, пропилгаллат, альфа-токоферол и т. п. и (3) хелатирующие ионы металлов средства, такие как лимонная кислота, этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТК), сорбит, винная кислота, фосфорная кислота и т. п.; консерванты (такие как октадецилдиметилбензиламмония хлорид; гексаметония хлорид; бензалкония хлорид; бензетония хлорид; фенол, бутиловый или бензиловый спирт; алкилпарабены, такие как метил- или этилпарабен; пирокатехин; резорцин; циклогексанол; 3-пентанол и м-крезол); низкая молекулярная масса (менее около 10 остатков). Другие примеры фармацевтически приемлемых наполнителей могут включать полипептиды; белки, такие как сывороточный

альбумин, желатин или иммуноглобулины; гидрофильные полимеры, такие как поливинилпирролидон; аминокислоты, такие как глицин, глутамин, аспарагин, гистидин, аргинин или лизин; моносахариды, дисахариды и другие углеводы, включающие глюкозу, маннозу или декстрины; хелатирующие средства, такие как ЭДТК; сахара, такие как сахароза, маннит, трегалоза или сорбит; солеобразующие противоионы, такие как натрий, комплексы ионов металлов (например, Zn-белковые комплексы) и/или неионные поверхностно-активные вещества, такие как TWEEN™, PLURONIC™ или полиэтиленгликоль (ПЭГ).

[000283] В одном иллюстративном варианте осуществления изобретения фармацевтические композиции необязательно могут содержать фармацевтически приемлемые вспомогательные субстанции, необходимые для обеспечения почти физиологических условий, таких как корректирующие рН, буферизирующие и регулирующие тоничность средства, например натрия ацетат, натрия хлорид, калия хлорид, кальция хлорид и натрия лактат. В некоторых вариантах антитела-ингибиторы контрольных точек или их антигенсвязывающие фрагменты данного описания готовят в составах и могут лиофилизировать перед применением в соответствии с известными из уровня техники методиками лиофилизации и растворения, в подходящем наполнителе для хранения и растворения. В одном примере фармацевтическая композиция содержит одно или более антител-ингибиторов контрольных точек или их антигенсвязывающий фрагмент, композиция составлена в виде стерильного, не содержащего консервантов раствора одного или более антител-ингибиторов контрольных точек или их антигенсвязывающего фрагмента для внутривенного или подкожного введения. Данный состав можно поставлять в виде, либо предварительно наполненной ручки для однократного введения, в виде предварительно наполненного стеклянного шприца, например, содержащего около 1 мл, либо в виде флакона для однократного применения в медицинском учреждении. Предпочтительно фармацевтическая композиция, содержащая антитело-ингибитор контрольных точек или его антигенсвязывающий фрагмент, является прозрачной и бесцветной с рН около 6,9-5,0, предпочтительно с рН около 6,5-5,0 и даже более предпочтительно с рН в диапазоне от около 6,0 до около 5,0. В различных вариантах осуществления изобретения составы, содержащие фармацевтические композиции, при растворении и введении субъекту могут содержать от около 500 мг до около 10 мг, или от около 400 мг до около 20 мг, или от около 300 мг до около 30 мг или от около 200 мг до около 50 мг антитела-ингибитора контрольных точек или его антигенсвязывающего фрагмента на мл раствора. Примеры наполнителей для инъекций или инфузии могут включать маннит, моногидрат лимонной кислоты, двухосновный дигидрат натрия фосфат,

моноосновный дигидрат натрия фосфат, полисорбат 80, натрия хлорид, натрия цитрат и воду для парентерального введения, например, внутривенного, внутримышечного, внутрибрюшинного или подкожного введения.

[000284] В другом примере варианта осуществления один или несколько иммунотерапевтических агентов или их антигенсвязывающий фрагмент составлены для внутривенного или подкожного введения в виде стерильного водного раствора, содержащего 1-75 мг/мл, или более предпочтительно около 5-60 мг/мл, или еще более предпочтительно около 10-50 мг/мл, или даже еще более предпочтительно около 10-40 мг/мл антитела с ацетатом натрия, полисорбатов 80 и хлоридом натрия с рН в диапазоне от около 5 до 6. Предпочтительно состав для внутривенного или подкожного введения представляет собой стерильный водный раствор, содержащий 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 или 50 мг/мл иммунотерапевтического агента, например, антитела-ингибитора контрольных точек иммунного ответа или его антигенсвязывающего фрагмента с 20 мМ ацетатом натрия, 0,2 мг/мл полисорбата 80 и 140 мМ хлорида натрия при рН 5,5. Дополнительно раствор, содержащий антитело-ингибитор контрольных точек или его антигенсвязывающий фрагмент, может содержать, среди многих других соединений, гистидин, маннит, сахарозу, трегалозу, глицин, полиэтиленгликоль, ЭДТК, метионин и любую их комбинацию, и многие другие соединения, известные в соответствующей области.

[000285] В одном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция данного описания содержит следующие компоненты: 5-500 мг иммунотерапевтического агента или его антигенсвязывающего фрагмента по данному изобретению, 10 мМ гистидина, 5% сахарозы и 0,01% полисорбата 80 при рН 5,8 с соединением Формулы I' или без него. Данная композиция может предлагаться в виде лиофилизированного порошка. При растворении порошка в полном объеме композиция сохраняет тот же состав. В альтернативном варианте порошок может быть восстановлен в половинном объеме, и в этом случае композиция содержит 10-500 мг иммунотерапевтического агента или его антигенсвязывающего фрагмента согласно данному описанию, 20 мМ гистидина, 10% сахарозы и 0,02% полисорбата 80 при рН 5,8.

[000286] В одном варианте осуществления часть дозы вводят внутривенным болюсным вливанием, а остаток - инфузией состава иммунотерапевтического агента. Например, внутривенная инъекция иммунотерапевтического агента или его антигенсвязывающего фрагмента может быть введена в виде болюсного вливания в дозе от около 0,001 до около 200 мг/кг, например, от около 0,001 мг/кг до около 100 мг/кг, или от около 0,001 мг/кг до около 50 мг/кг, или от около 0,001 мг/кг до около 10 мг/кг, а остальная

часть дозы антитела может быть введена путем внутривенной инъекции. Предварительно заданную дозу иммунотерапевтического агента или его антигенсвязывающего фрагмента можно вводить, например, в течение периода времени от одного часа до двух часов или пяти часов.

[000287] В дополнительном варианте осуществления часть дозы вводят путем подкожной инъекции и/или инфузии в виде болюсного вливания, а остальную часть вводят путем инфузии композиции иммунотерапевтического агента. В некоторых примерах дозирований состав иммунотерапевтического агента можно вводить внутривенно или подкожно в диапазоне доз от около 0,001 до около 200 мг/кг, например, от около 0,001 до около 100 мг/кг, или от около 0,001 до около 50 мг/кг, или от около 0,001 до около 10 мг/кг внутривенной инъекции иммунотерапевтического агента или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления дозу могут вводить в виде болюсного вливания, а остальную дозу антитела могут вводить подкожной или путем внутривенной инъекции. Предварительно заданную дозу иммунотерапевтического агента или его антигенсвязывающего фрагмента можно вводить, например, в течение периода времени от одного часа до двух часов или пяти часов.

[000288] Состав, описанный в данном документе, может содержать более одного активного соединения, если это необходимо для лечения по конкретным показаниям, предпочтительно соединения с взаимодополняющими активностями, не оказывающими нежелательного действия друг на друга. Например, может потребоваться предоставление одного или более иммунотерапевтических агентов с другой специфичностью. Альтернативно или дополнительно композиция может содержать противовоспалительное средство, химиотерапевтическое средство, цитотоксическое средство, цитокин, ингибирующее рост клеток средство и/или низкомолекулярный антагонист. Такие молекулы присутствуют в предусмотренной изобретением комбинации в количествах, которые эффективны для предполагаемого применения.

[000289] Составы, предназначенные для введения *in vivo*, должны быть стерильными или практически стерильными. Данное условие легко достижимо проведением фильтрации через мембраны для стерильной фильтрации.

[000290] В различных вариантах осуществления изобретения иллюстративные составы фармацевтических композиций, описанных в данном документе, можно готовить используя способы, общеизвестные в данной области получения фармацевтических составов. В целом, такие способы приготовления могут включать стадию приведения активного ингредиента в соединение с носителем или одним или более другими

вспомогательными ингредиентами, а затем, при необходимости, упаковку продукта в требуемую однократную или многократную единицу дозирования.

[000291] В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая соединение Формулы I', может быть также доставлена в везикуле, а иммунотерапевтический агент может быть доставлен в той же самой липосомной композиции или в отдельной композиции, которая совместима с липосомной композицией, содержащей соединение Формулы I'. В некоторых иллюстративных примерах липосома, содержащая одну или несколько липосомных поверхностных фрагментов, например, полиэтиленгликоль, антитела и их фрагменты, которые нацелены на желаемый поверхностный опухолевый антиген, рецептор, фактор роста, гликопротеин, гликолипид или неоантиген, которые избирательно транспортируются в конкретные клетки или органы, тем самым усиливая целевую доставку лекарственного препарата.

[000292] В другом варианте осуществления соединение Формулы I' может быть доставлено в везикуле, в частности в липосоме (см. Langer, *Science* 249:1527-1533 (1990); Treat et al., in *LIPOSOMES IN THE THERAPY OF INFECTIOUS DISEASE AND CANCER*, Lopez-Berestein and Fidler (eds.), Liss, N.Y., pp. 353-365 (1989); Lopez-Berestein, *ibid.*, pp. 317-327; см. в общем там же).

[000293] В еще одном варианте осуществления соединение Формулы I' или композицию, содержащую комбинацию, или композицию, содержащую иммунотерапевтическое средство, могут доставлять в системе с контролируемым высвобождением. В одном варианте осуществления может использоваться насос (см. Langer, *выше*; Sefton, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.* 14:201 (1987); Buchwald et al., *Surgery* 88:507 (1980); Saudek et al., *N. Engl. J. Med.* 321:574 (1989)). В другом варианте осуществления контролируемое высвобождение соединения Формулы I' может содержать полимерные материалы для обеспечения замедленного, промежуточного, пульсирующего или альтернативного высвобождения (см. *MEDICAL APPLICATIONS OF CONTROLLED RELEASE*, Langer and Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Fla. (1974); *CONTROLLED DRUG BIOAVAILABILITY, DRUG PRODUCT DESIGN AND PERFORMANCE*, Smolen and Ball (eds.), Wiley, New York (1984); Ranger and Peppas, *J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem.* 23:61 (1983); см. также Levy et al., *Science* 228:190 (1985); During et al., *Ann. Neurol.* 25:351(1989); Howard et al., *J. Neurosurg.* 71:105 (1989)). Могут быть использованы другие системы с контролируемым высвобождением, рассмотренные в обзоре (*Science* 249:1527-1533 (1990)).

[000294] Оптимальную концентрацию активного(ых) ингредиента(ов) в выбранной среде можно определять эмпирически, в соответствии с хорошо известными

квалифицированному специалисту процедурами, и она будет зависеть от требуемого первичного фармацевтического состава и принятого способа использования.

[000295] В данном описании также предложена фармацевтическая упаковка или набор, содержащие один или более контейнеров, наполненных одним или более ингредиентами фармацевтических композиций данного описания, которые, как минимум будут содержать соединение Формулы I и одно или более антител-ингибиторов контрольных точек или их антигенсвязывающий фрагмент, как описано в данном документе. В других вариантах осуществления изобретения набор может содержать один или более дополнительных контейнеров, предоставляющих фармацевтически приемлемый наполнитель, например, разбавитель. В одном варианте осуществления набор может содержать по меньшей мере один контейнер, причем контейнер может содержать соединение Формулы I, антитело-ингибитор контрольных точек или его антигенсвязывающий фрагмент по данному изобретению. Набор также может содержать ряд инструкций для приготовления и введения нуждающемуся в этом субъекту конечной фармацевтической композиции для лечения опосредованного молекулой контрольной точки заболевания или расстройства.

[000296] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения иммунотерапевтический агент представляет собой популяцию иммунных клеток, которую можно вводить в комбинации с соединением Формулы I для лечения субъекта, имеющего рак. В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтический агент представляет собой популяцию иммунных клеток, таких как лейкоциты (ядросодержащие лейкоциты), включающие (например, экспрессирующие) рецептор, который связывается с представляющим интерес антигеном. Лейкоцитом по данному изобретению может быть, например, нейтрофил, эозинофил, базофил, лимфоцит или моноцит. В некоторых вариантах осуществления лейкоцит представляет собой лимфоцит. Примеры лимфоцитов включают Т-клетки, В-клетки, естественные клетки-киллеры (NK) или NKT-клетки. В некоторых вариантах осуществления Т-клетка представляет собой CD4⁺ Th-клетку (Т-хелпер), CD8⁺цитотоксическую Т-клетку, $\gamma\delta$ Т-клетку или регуляторную (супрессорную) Т-клетку. В некоторых вариантах осуществления иммунная клетка представляет собой дендритную клетку.

[000297] Иммунные клетки по данному изобретению в некоторых вариантах осуществления генетически сконструированы с возможностью экспрессии антигенсвязывающего рецептора. Клетка считается «сконструированной», если она содержит сконструированную (экзогенную) нуклеиновую кислоту. Сконструированные нуклеиновые кислоты по данному изобретению могут быть введены в клетку любым

известным (например, обычным) способом. Например, сконструированная нуклеиновая кислота может быть введена в клетку путем электропорации (см., например, Heiser W. C. *Transcription Factor Protocols: Methods in Molecular Biology*. TM. 2000; 130: 117-134), введения химического вещества (например, фосфата или липида кальция), трансфекции (см., например, Lewis W. H., et al., *Somatic Cell Genet.* 1980 May; 6(3): 333-47; Chen C., et al., *Mol Cell Biol.* 1987 August; 7(8): 2745-2752), слияния с бактериальными протопластами, содержащими рекомбинантные плазмиды (см., например, Schaffner W. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1980 April; 77(4): 2163-7), микроинъекции очищенной ДНК непосредственно в ядро клетки (см., например, Capecchi M. R. *Cell.* 1980 November; 22(2 Pt 2): 479-88), или трансдукции ретровируса.

[000298] В некоторых аспектах данного описания предложен подход «адоптивных клеток», который включает выделение иммунных клеток (например, Т-клеток) от субъекта с раком, генетическую инженерию иммунных клеток (например, для экспрессии антигенсвязывающего рецептора, такого как химерный антигенный рецептор), экспансию клеток *ex vivo*, а затем повторное введение иммунных клеток субъекту. Этот способ приводит к большему количеству сконструированных иммунных клеток у субъекта по сравнению с тем, что может быть достигнуто с помощью обычных способов доставки генов и вакцинации. В некоторых вариантах осуществления иммунные клетки выделяют от субъекта, проводят их экспансию *ex vivo* без генетической модификации, а затем повторно вводят субъекту.

[000299] Иммунные клетки по данному изобретению содержат рецепторы, которые связываются с антигенами, такими как антиген, кодируемый экзогенно доставленной нуклеиновой кислотой, как предложено в данном документе. В некоторых вариантах осуществления лейкоцит модифицирован (например, генетически модифицирован) для экспрессии рецептора, который связывается с антигеном. В некоторых вариантах осуществления рецептор может представлять собой природный антигенный рецептор (обычно экспрессируемый на иммунной клетке), рекомбинантный антигенный рецептор (обычно не экспрессируемый на иммунной клетке) или химерный антигенный рецептор (CAR). Природные и рекомбинантные антигенные рецепторы, охватываемые данным описанием, включают рецепторы Т-клеток, рецепторы В-клеток, рецепторы НК-клеток, рецепторы НКТ-клеток и рецепторы дендритных клеток. Термин «химерный антигенный рецептор» относится к рецептору искусственных иммунных клеток, сконструированному с возможностью распознавания и связывания антигена, экспрессируемого опухолевыми клетками. Как правило, CAR предназначен для Т-клеток и представляет собой химеру сигнального домена комплекса Т-клеточных рецепторов (TcR) и антиген-распознающего

домена (например, одноцепочечного фрагмента (scFv) антитела) (Enblad et al., Human Gene Therapy. 2015; 26 (8):498-505), содержание которого полностью включено в данный документ посредством ссылки.

[000300] В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий рецептор представляет собой химерный антигенный рецептор (CAR). Т-клетка, которая экспрессировала CAR, называется «Т-клеткой CAR». Рецептор CAR-клеток в некоторых вариантах осуществления содержит сигнальный домен комплекса Т-клеточных рецепторов (TcR) и антиген-распознающего домена (например, одноцепочечного фрагмента (scFv) антитела) (Enblad et al., Human Gene Therapy. 2015; 26 (8):498-505), описание которого полностью включено в данный документ посредством ссылки.

[000301] Существует четыре поколения CAR, каждое из которых содержит различные компоненты. CAR первого поколения присоединяют полученный из антител scFv к внутриклеточному сигнальному домену CD3zeta (дзета или z) Т-клеточного рецептора через шарнирный и трансмембранный домены. CAR второго поколения включают дополнительный домен, например, CD28, 4-1BB (41BB) или ICOS, для подачи костимулирующего сигнала. CAR третьего поколения содержат два костимулирующих домена, слитых с CD3-дзета-цепью TcR. Костимуляторные домены третьего поколения могут включать, например, комбинацию CD3z, CD27, CD28, 4-1BB, ICOS или OX40. CAR в некоторых вариантах осуществления содержат эктодомен (например, CD3), обычно полученный из одноцепочечного переменного фрагмента (scFv), шарнирный, трансмембранный домен и эндодомен с одним (первого поколения), двумя (второго поколения) или тремя (третьего поколения) сигнальными доменами, полученными из CD3Z и/или костимулирующих молекул (Maude et al., Blood. 2015; 125(26):4017-4023; Kakarla and Gottschalk, Cancer J. 2014; 20(2):151-155), описание которого полностью включено в данный документ посредством ссылки.

[000302] В некоторых вариантах осуществления химерный антигенный рецептор (CAR) представляет собой Т-клетку, перенаправленную на универсальное уничтожение цитокинов (TRUCK), также известную как CAR четвертого поколения. TRUCK представляют собой Т-клетки с перенаправлением CAR, используемые в качестве носителей для продуцирования и высвобождения трансгенного цитокина, который накапливается в ткани-мишени, например, в ткани опухоли-мишени. Трансгенный цитокин высвобождается после вовлечения CAR в мишень. Клетки TRUCK могут депонировать различные терапевтические цитокины в мишени. Это может привести к терапевтическим концентрациям в целевом месте и возможности избежать системной токсичности.

[000303] CAR, как правило, отличаются по своим функциональным свойствам. Сигнальный домен CD3zeta T-клеточного рецептора, в случае задействования, будет активировать и индуцировать пролиферацию T-клеток, но может привести к анергии (отсутствие реакции защитных механизмов организма, что приводит к прямой индукции толерантности периферических лимфоцитов). Лимфоциты считаются анергическими, когда они не отвечают на определенный антиген. Добавление костимуляторного домена в CAR второго поколения улучшило репликативную способность и устойчивость модифицированных T-клеток. Подобные противоопухолевые эффекты наблюдаются *in vitro* с CAR CD28 или 4-1BB, но доклинические исследования *in vivo* свидетельствуют о том, что CAR 4-1BB могут вызывать превосходящую пролиферацию и/или устойчивость. Клинические испытания показывают, что оба эти CAR второго поколения способны индуцировать существенную пролиферацию T-клеток *in vivo*, но CAR, содержащие костимулирующий домен 4-1BB, по-видимому, имеют более длительную устойчивость. CAR третьего поколения объединяют несколько сигнальных доменов (костимулирующих) для усиления активности. CAR четвертого поколения дополнительно модифицируют конститутивной или индуцибельной экспрессионной кассетой для трансгенного цитокина, который высвобождается T-клеткой CAR для модуляции T-клеточного ответа. См., например, Enblad et al., Human Gene Therapy. 2015; 26(8):498-505; Chmielewski and Hinrich, Expert Opinion on Biological Therapy. 2015; 15(8): 1145-1154; описания которых включены в данный документ в полном объеме посредством ссылки.

[000304] В некоторых вариантах осуществления иллюстративный иммунотерапевтический агент представляет собой химерный антигенный рецептор (CAR) первого поколения. В некоторых вариантах осуществления химерный антигенный рецептор представляет собой CAR третьего поколения. В некоторых вариантах осуществления химерный антигенный рецептор представляет собой CAR второго поколения. В некоторых вариантах осуществления химерный антигенный рецептор представляет собой CAR третьего поколения. В некоторых вариантах осуществления химерный антигенный рецептор представляет собой CAR четвертого поколения или T-клетку, перенаправленную для универсального уничтожения цитокинов (TRUCK).

[000305] В некоторых вариантах осуществления химерный антигенный рецептор (CAR) содержит внеклеточный домен, содержащий антигенсвязывающий домен, трансмембранный домен и цитоплазматический домен. В некоторых вариантах осуществления CAR является полностью человеческим. В некоторых вариантах антигенсвязывающий домен CAR является специфичным для одного или нескольких антигенов. В некоторых вариантах осуществления «спейсерный» домен или «шарнирный»

домен расположен между внеклеточным доменом (содержащим антигенсвязывающий домен) и трансмембранным доменом CAR, или между цитоплазматическим доменом и трансмембранным доменом CAR. «Спейсерный домен» относится к любому олигопептиду или полипептиду, который функционирует для связывания трансмембранного домена с внеклеточным доменом и/или цитоплазматическим доменом в полипептидной цепи. «Шарнирный домен» относится к любому олигопептиду или полипептиду, который функционирует для обеспечения гибкости CAR или его доменов или для предотвращения стерического препятствия CAR или его доменов. В некоторых вариантах осуществления спейсерный домен или шарнирный домен могут содержать до 300 аминокислот (например, от 10 до 100 аминокислот или от 5 до 20 аминокислот). В некоторых вариантах осуществления один или более спейсерных доменов могут быть включены в другие области CAR.

[000306] В некоторых вариантах осуществления CAR по данному изобретению содержит антигенсвязывающий домен, такой как одноцепочечный Fv (scFv), специфичный для опухолевого антигена. Выбор домена связывания зависит от типа и количества лигандов, которые определяют поверхность клетки-мишени. Например, антигенсвязывающий домен может быть выбран для распознавания лиганда, который выступает в качестве маркера клеточной поверхности на клетках-мишенях, связанных с конкретным болезненным состоянием, таким как рак или аутоиммунное заболевание. Таким образом, примеры маркеров клеточной поверхности, которые могут выступать в качестве лигандов для антигенсвязывающего домена в CAR по данному изобретению, включают маркеры, связанные с раковыми клетками и/или другими формами пораженных клеток. В некоторых вариантах осуществления CAR конструируют с возможностью нацеливания на представляющий интерес опухолевый антиген путем конструирования желаемого антигенсвязывающего домена, который специфически связывается с антигеном на опухолевой клетке, кодируемой сконструированной нуклеиновой кислотой, как предложено в данном документе.

[000307] Антигенсвязывающий домен (например, scFv), который «специфически связывается» с мишенью или эпитопом, является термином, понятным в данной области техники, и способы определения такого специфического связывания также известны в данной области. Говорят, что молекула проявляет «специфическое связывание», если она реагирует или ассоциируется чаще, быстрее, с большей продолжительностью и/или с большей аффинностью с конкретным антигеном-мишенью, чем с альтернативными мишенями. Антигенсвязывающий домен (например, scFv), который специфически связывается с первым антигеном-мишенью, может специфически связываться или не

связываться со вторым антигеном-мишенью. В частности, термин «специфическое связывание» необязательно включает (хотя может включать) исключительное связывание.

[000308] В некоторых вариантах осуществления иммунные клетки, экспрессирующие CAR, генетически модифицированы для распознавания множества мишеней или антигенов, что позволяет распознавать уникальные паттерны экспрессии мишени или антигена на опухолевых клетках. Примеры CAR, которые могут связывать несколько целей, включают: «CAR с разделенным сигналом», которые ограничивают полную активацию иммунных клеток опухолями, экспрессирующими множество антигенов; «тандемные CAR» (TanCAR), которые содержат эктодомены, имеющие два scFv; и «универсальные эктодоменные CAR», которые включают авидин или специфичный для флуоресцеина изотиоцианат (FITC) scFv для распознавания опухолевых клеток, которые были инкубированы с мечеными моноклональными антителами (mAb).

[000309] CAR считается «биспецифическим», если он распознает два разных антигена (имеет два отдельных домена распознавания антигена). В некоторых вариантах осуществления биспецифический CAR состоит из двух отдельных доменов распознавания антигена, присутствующих в тандеме на одном трансгенном рецепторе (называемом TanCAR; см., например, Grada Z et al. *Molecular Therapy Nucleic Acids* 2013; 2:e105, полностью включенный в данный документ посредством ссылки). Таким образом, способы в некоторых вариантах осуществления включают доставку к опухоли комбинации, содержащей соединение Формулы I' и иммунотерапевтический агент, причем иммунотерапевтический агент представляет собой сконструированную нуклеиновую кислоту, кодирующую антиген, или доставку к опухоли сконструированной нуклеиновой кислоты, что вызывает экспрессию аутоантигена и доставку к опухоли иммунной клетки, экспрессирующей биспецифический CAR, который связывается с двумя антигенами, один из которых кодируется сконструированной нуклеиновой кислотой.

[000310] В некоторых вариантах осуществления CAR является антигенспецифическим ингибирующим CAR (iCAR), который можно использовать, например, для предотвращения внеопухолевой токсичности (Fedorov, V D et al. *Sci. Transl. Med.*, опубликовано в Интернете 11 декабря 2013 г., полностью включено в данный документ посредством ссылки). iCAR содержат антигенспецифический ингибирующий рецептор, например, для блокирования неспецифической иммуносупрессии, которая может быть результатом дополнительной экспрессии опухоли-мишени. iCAR могут быть основаны, например, на ингибирующих молекулах CTLA-4 или PD-1. В некоторых вариантах осуществления эти iCAR блокируют Т-клеточные ответы от Т-клеток,

активированных либо их эндогенным Т-клеточным рецептором, либо активирующим CAR. В некоторых вариантах осуществления этот ингибирующий эффект является временным.

[000311] В некоторых вариантах осуществления CAR могут быть использованы для адоптивного переноса клеток, при этом иммунные клетки удаляют у субъекта и модифицируют таким образом, что они экспрессируют рецепторы, специфичные для антигена, например опухолеспецифического антигена. Модифицированные иммунные клетки, которые затем могут распознавать и убивать раковые клетки, повторно вводятся субъекту (Pule et al., *Cytotherapy*. 2003; 5(3): 211-226; Maude et al., *Blood*. 2015; 125(26): 4017-4023, каждый из которых включен в данный документ в полном объеме посредством ссылки).

[000312] В соответствии с другими аспектами изобретения, антигенный компонент опухоли в вакцине по изобретению представляет собой любой природный или синтетический ассоциированный с опухолью белок или пептид или комбинацию ассоциированных с опухолью белков и/или пептидов или гликопротеинов или гликопептидов. В еще других аспектах антигенный компонент может быть специфичным для пациента или общим для многих или большинства пациентов с конкретным типом рака. Согласно одному аспекту антигенный компонент состоит из клеточного лизата, полученного из опухолевой ткани, удаленной у пациента, проходящего лечение. В другом аспекте лизат может быть сконструирован или синтезирован из экзосом, полученных из опухолевой ткани. В еще одном аспекте антигенный компонент состоит из клеточного лизата, полученного из опухолевой ткани, выделенной у одного или нескольких неродственных индивидуумов или из линий опухолевых клеток.

[000313] В различных вариантах осуществления иллюстративный иммунотерапевтический агент включает одну или более противораковых вакцин для применения в комбинации с соединением Формулы I. Ассоциированный с опухолью антигенный компонент вакцины может быть изготовлен любым из множества хорошо известных способов. Для отдельных белковых компонентов антигенный белок выделяют из опухолевой ткани или линии опухолевых клеток стандартными хроматографическими методами, такими как высокоэффективная жидкостная хроматография или аффинная хроматография, или, как альтернативный вариант, его синтезируют с помощью стандартной технологии рекомбинантной ДНК в подходящей системе экспрессии, такой как кишечная палочка, дрожжи или растения. Ассоциированный с опухолью антигенный белок затем очищают из системы экспрессии стандартными хроматографическими методами. В случае пептидных антигенных компонентов их обычно получают стандартным автоматическим синтезом. Белки и пептиды могут быть модифицированы путем добавления аминокислот,

липидов и других агентов для улучшения их включения в систему доставки вакцины (такую как мультиламеллярная липосома). Для ассоциированного с опухолью антигенного компонента, полученного из собственной опухоли пациента, или опухолей от других индивидуумов или клеточных линий, опухолевую ткань или суспензию отдельных клеток, полученную из опухолевой ткани, обычно гомогенизируют в подходящем буфере. Гомогенат также можно фракционировать, например, центрифугированием, для выделения конкретных клеточных компонентов, таких как клеточные мембраны или растворимый материал. Материал опухоли может быть использован непосредственно или антигены, ассоциированные с опухолью, могут быть экстрагированы для включения в вакцину с использованием буфера, содержащего низкую концентрацию подходящего агента, такого как детергент. Примером подходящего детергента для экстракции антигенных белков из опухолевой ткани, опухолевых клеток и мембран опухолевых клеток является дигептаноилфосфатидилхолин. Экзосомы, полученные из опухолевой ткани или опухолевых клеток, как аутологичные, так и гетерологичные для пациента, можно использовать в качестве антигенного компонента для включения в вакцину или в качестве исходного материала для экстракции ассоциированных с опухолью антигенов.

[000314] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения противораковая вакцина включает по меньшей мере один ассоциированный с опухолью антиген, по меньшей мере один иммуностимулятор и необязательно, по меньшей мере один иммунотерапевтический агент на основе клеток, в некоторых вариантах осуществления иммуностимулирующий компонент в противораковой вакцине по изобретению является любой модификатор биологического ответа (BRM), обладающий способностью повышать эффективность терапевтической противораковой вакцины в отношении индукции гуморального и клеточного иммунного ответа против раковых клеток у пациента. Согласно одному аспекту иммуностимулятор представляет собой цитокин или комбинацию цитокинов. Примеры таких цитокинов включают интерфероны, такие как IFN-гамма, интерлейкины, такие как IL-2, IL-15 и IL-23, колониестимулирующие факторы, такие как M-KCФ и GM-KCФ, и фактор некроза опухоли. В соответствии с другим аспектом иммуностимулирующий компонент раскрытой противораковой вакцины включает один или более иммуностимулирующих агентов адьювантного типа, таких как агонисты Toll-подобного рецептора APC или костимулирующие белки/мембранные белки клеточной адгезии с иммуностимулирующими цитокинами или без них. Примеры агонистов Toll-подобного рецептора включают липид A и CpG и костимулирующие/адгезионные белки, такие как CD80, CD86 и ICAM-1.

[000315] В некоторых вариантах осуществления иммуностимулятор выбран из группы, состоящей из IFN-гамма (IFN- γ), IL-2, IL-15, IL-23, M-CSF, GM-CSF, фактора некроза опухоли, липида А, CpG, CD80, CD86 и ICAM-1 или их комбинации. Согласно другим аспектам клеточный иммунотерапевтический агент выбирают из группы, состоящей из дендритных клеток, инфильтрирующих опухоль Т-лимфоцитов, модифицированных рецептором химерного антигена Т-эффекторных клеток, направленных на тип опухоли пациента, В-лимфоциты, естественные клетки-киллеры, клетки костного мозга и любые другие клетки иммунной системы пациента или их комбинации. В одном аспекте иммуностимулятор противораковой вакцины включает один или более цитокинов, таких как интерлейкин 2 (IL-2), ГМ-КСФ, М-КСФ и интерферон-гамма (IFN- γ), один или более агонистов Toll-подобных рецепторов и/или адьюванты, такие как монофосфориллипид А, липид А, липидный конъюгат мурамилдипептида (MDP) и двухцепочечной РНК, или один или более костимулирующих мембранных белков и/или белков клеточной адгезии, таких как CD80, CD86 и ICAM-1, или любую комбинацию вышеперечисленного. В одном аспекте противораковая вакцина включает иммуностимулятор, который представляет собой цитокин, выбранный из группы, состоящей из интерлейкина 2 (IL-2), ГМ-КСФ, М-КСФ и интерферона-гамма (IFN- γ). В другом аспекте противораковая вакцина включает иммуностимулятор, который представляет собой агонист и/или адьювант Toll-подобного рецептора, выбранный из группы, состоящей из монофосфориллипид А, липида А и липидного конъюгата мурамилдипептида (MDP) и двухцепочечной РНК. В еще одном аспекте противораковая вакцина включает иммуностимулятор, который представляет собой костимулирующий мембранный белок и/или белок клеточной адгезии, выбранный из группы, состоящей из CD80, CD86 и ICAM-1.

[000316] В различных вариантах осуществления иммунотерапевтический агент может включать противораковую вакцину, причем противораковая вакцина включает любой опухолевый антиген, который может быть потенциально использован для конструирования слитого белка по изобретению и, в частности, следующее:

[000317] (а) антигены рака яичка, включая полипептиды семейств NY-ESO-1, SSX2, SCP1, а также RAGE, BAGE, GAGE и MAGE, например, GAGE-1, GAGE-2, MAGE-1 MAGE-2, MAGE-3, MAGE-4, MAGE-5, MAGE-6 и MAGE-12, которые можно использовать, например, для лечения меланомы, опухолей легких, головы и шеи, НМРЛ, опухолей молочной железы, желудочно-кишечного тракта и мочевого пузыря; (b) мутированные антигены, включая p53, ассоциированные с различными солидными опухолями, например, колоректальным раком, раком легких, головы и шеи; p21/Ras, ассоциированный, например,

с меланомой, раком поджелудочной железы и колоректальным раком; CDK4, ассоциированный, например, с меланомой; MUM1, ассоциированный, например, с меланомой; caspase-8, ассоциированный, например, с раком головы и шеи; CIA 0205, ассоциированный, например, с раком мочевого пузыря; HLA-A2-R1701, бета-катенин, связанный, например, с меланомой; TCR, ассоциированный, например, с Т-клеточной неходжкинской лимфомой; BCR-abl, ассоциированный, например, с хроническим миелогенным лейкозом; триозофосфатизомеразу; KIA 0205; CDC-27 и LDLR-FUT; (c) сверхэкспрессируемые антигены, в том числе Галектин 4, связанный, например, с колоректальным раком; Галектин 9, ассоциированный, например, с болезнью Ходжкина; протеиназу 3, ассоциированную, например, с хроническим миелогенным лейкозом; WT 1, ассоциированный, например, с различными видами лейкозов; карбоангидразу, ассоциированную, например, с раком почки; альдолазу А, ассоциированную, например, с раком легкого; PRAME, ассоциированный, например, с меланомой; HER-2/neu, ассоциированный, например, с раком молочной железы, толстой кишки, легкого и яичника; маммаглобин, альфа-фетопроtein, ассоциированные, например, с гепатомой; KSA, ассоциированный, например, с колоректальным раком; гастрин, ассоциированный, например, с раком поджелудочной железы и желудка; каталитический белок теломеразы, MUC-1, ассоциированный, например, с раком молочной железы и яичников; G-250, ассоциированный, например, с почечно-клеточным раком; p53, ассоциированный, например, с раком молочной железы, толстой кишки; и карциноэмбриональный антиген, ассоциированный, например, с раком молочной железы, раком легкого и видами рака желудочно-кишечного тракта, такими как колоректальный рак; (d) общие антигены, включая антигены дифференцировки меланомы и меланоцитов, такие как MART-1/Melan A; gp100; MC1R; рецептор меланоцитостимулирующего гормона; тирозиназы; связанный с тирозиназой белок 1/TRP1 и связанный с тирозиназой белок 2/TRP2, ассоциированный, например, с меланомой; (e) антигены, ассоциированные с предстательной железой, включая PAP, PSA, PSMA, PSH-P1, PSM-P1, PSM-P2, ассоциированные, например, с раком предстательной железы; (f) иммуноглобулиновые идиотипы, ассоциированные с миеломой и В-клеточными лимфомами. В определенных вариантах осуществления один или более ТАА могут быть выбраны из антигенов p15, Hom/Mel-40, H-Ras, E2A-PRL, H4-RET, IGH-IGK, MYL-RAR, вируса Эпштейна - Барра, EBNA, антигенов вируса папилломы человека (ВПЧ), включая антигены E6 и E7, антигенов вируса гепатита В и С, антигенов Т-клеточного лимфотропного вируса человека, TSP-180, p185erbB2, p180erbB-3, c-met, mn-23H1, TAG-72-4, CA 19-9, CA 72-4, CAM 17.1, NuMa, K-ras, p16, TAGE, PSCA, CT7, 43-9F, 5T4, 791 Tgp72, beta-HCG, BCA225, BTAA, CA 125, CA 15-3 (CA 27.29\BCAA), CA 195, CA

242, CA-50, CAM43, CD68\KP1, CO-029, FGF-5, Ga733 (EpCAM), HTgp-175, M344, MA-50, MG7-Ag, MOV18, NB/70K, NY-CO-1, RCAS1, SDCCAG16, TA-90 (белок, связывающий Мас-2/белок, ассоциированный с циклофилином С), TAAL6, TAG72, TLP, TPS или любых их комбинаций.

[000318] В некоторых вариантах осуществления противораковые вакцины по данному изобретению для применения в комбинации с соединением Формулы I' могут включать опухолевый антиген, содержащий всю аминокислотную последовательность, ее часть или специфические иммуногенные эпитопы одного из следующих белков человека: TCTN1 (SEQ ID NO. 1; идентификатор гена: ENSG00000204852), TCTN2 (SEQ ID NO. 2; идентификатор гена: ENSG00000168778), TCTN3 (SEQ ID NO. 3; идентификатор гена: ENSG00000119977), HIGD2A (SEQ ID NO. 4; идентификатор гена: ENSG00000146066), HIGD2B (SEQ ID NO. 5; идентификатор гена: ENSG00000175202), C4ORF32 (SEQ ID NO. 6; идентификатор гена: ENSG00000174749), FAM62A (E-SYT1, SEQ ID NO. 7; идентификатор гена: ENSG00000139641), COLEC11 (SEQ ID NO. 8; идентификатор гена: ENSG00000118004), FSTL5 (SEQ ID NO. 9; идентификатор гена: ENSG00000168843), FAM82A2 (SEQ ID NO. 10; идентификатор гена: ENSG00000137824), SCARA5 (SEQ ID NO. 11; идентификатор гена: ENSG00000168079), VSTM1 (SEQ ID NO. 12; идентификатор гена: ENSG00000189068), RNF5 (SEQ ID NO. 13; идентификатор гена: ENSG00000183574), UNQ6126 (SEQ ID NO. 14; идентификатор гена: gi|169216088), DPY19L3 (SEQ ID NO. 15; идентификатор гена: ENSG00000178904), SLC39A10 (SEQ ID NO. 16; идентификатор гена: ENSG00000196950), GPR107 (SEQ ID NO. 17; идентификатор гена: ENSG00000148358), COL20A1 (SEQ ID NO. 18; идентификатор гена: ENSG00000101203), GLT25D2 (SEQ ID NO. 19; идентификатор гена: ENSG00000198756), SYTL3 (SEQ ID NO. 20; идентификатор гена: ENSG00000164674), DENND1B (SEQ ID NO. 21; идентификатор гена: ENSG00000162701), C6orf98 (SEQ ID NO. 22; идентификатор гена: EG: 387079), FAM69B (SEQ ID NO. 23; идентификатор гена: ENSG00000165716), EMID1 (SEQ ID NO. 24; идентификатор гена: OTTHUMG00000030824), KLRG2 (SEQ ID NO. 25; идентификатор гена: ENSG00000188883), ERMP1 (SEQ ID NO. 26; идентификатор гена: ENSG00000099219), VMO1 (SEQ ID NO. 27; идентификатор гена: ENSG00000182853), C9orf46 (SEQ ID NO. 28; идентификатор гена: ENSG00000107020), F1137107 (SEQ ID NO. 29; идентификатор гена: ENSG00000177990), YIPF2 (SEQ ID NO. 30; идентификатор гена: ENSG00000130733), TRYX3 (SEQ ID NO. 31; PRSS58, ENSG00000258223.2), C14orf135 (SEQ ID NO. 32; идентификатор гена: ENSG00000126773), ANGPTL7 (SEQ ID NO. 33; идентификатор гена: ENSG00000171819), TPCN2 (SEQ ID NO. 34; идентификатор гена: ENSG00000162341), C18orf19 (SEQ ID NO. 35; идентификатор гена: ENSG00000177150),

OLFML1 (SEQ ID NO. 36; идентификатор гена: ENSG00000183801), LYPD4 (SEQ ID NO. 37; идентификатор гена: ENSG00000101203), MEGF8 (SEQ ID NO. 38; идентификатор гена: ENSG00000105429), F1142986 (SEQ ID NO. 39; идентификатор гена: ENSG00000196460), SLC46A1 (SEQ ID NO. 40; идентификатор гена: ENSG00000076351), FAM180A (SEQ ID NO. 41; идентификатор гена: ENSG00000189320), CRISP-3 (SEQ ID NO. 42; идентификатор гена: ENSG00000096006) или их комбинации. Эти опухолевые антигены раскрыты в WO2010/086162, WO2010/086163, WO2011/051278, WO2011/051276, WO2011/051277, WO2011/051280, WO2011/051271, WO2011/135068, WO2014/198919, содержание которых включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[000319] В различных вариантах осуществления иллюстративный иммунотерапевтический агент может включать мРНК, способную кодировать любой один или более из вышеупомянутых раковых антигенов, используемых для синтеза противораковой вакцины. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления противораковая вакцина на основе мРНК может иметь одно или более из следующих свойств: а) мРНК, кодирующая каждый раковый антиген, перемежается сайтами, чувствительными к расщеплению; б) мРНК, кодирующая каждый раковый антиген, связана друг с другом без линкера; с) мРНК, кодирующая каждый раковый антиген, связана друг с другом одним нуклеотидным линкером; д) каждый раковый антиген содержит 20-40 аминокислот и включает центрально расположенную мутацию SNP; е) по меньшей мере 40% раковых антигенов имеют самую высокую аффинность к молекулам МНС класса I от субъекта; ф) по меньшей мере 40% раковых антигенов имеют самую высокую аффинность к молекулам МНС класса II от субъекта; г) по меньшей мере 40% раковых антигенов имеют предсказанную аффинность связывания $IC_{50} > 500$ нМ для HLA-A, HLA-B и/или DRB1; h) мРНК кодирует от 1 до 15 раковых антигенов; i) 10-60% раковых антигенов имеют аффинность связывания с МНС класса I, и 10-60% раковых антигенов имеют аффинность связывания с МНС класса II; и/или j) мРНК, кодирующая раковые антигены, расположена так, что раковые антигены упорядочиваются для минимизации псевдоэпитопов.

[000320] В различных вариантах осуществления комбинация, содержащая соединение Формулы I' и иммунотерапевтический агент противораковой вакцины, как описано в данном документе, может быть использована для проявления иммунного ответа у субъекта против ракового антигена. Способ включает введение субъекту РНК-вакцины, содержащей по меньшей мере один РНК-полинуклеотид, имеющий открытую рамку считывания, кодирующий по меньшей мере один антигенный полипептид или его иммуногенный фрагмент, таким образом индуцируя у субъекта иммунный ответ, специфичный к антигенному полипептиду или его иммуногенному фрагменту в сочетании

с введением соединения Формулы I' либо в той же композиции, либо в отдельной композиции, вводимой в одно и то же время или последовательно дозированной, при этом титр анти-антигенного полипептидного антитела у субъекта повышается после вакцинации относительно анти-антигенного полипептидного антитела у субъекта, вакцинированного профилактически эффективной дозой традиционной противораковой вакцины. «Анти-антигенное полипептидное антитело» представляет собой сывороточное антитело, которое специфически связывается с антигенным полипептидом.

[000321] Профилактически эффективная доза представляет собой терапевтически эффективную дозу, которая предотвращает прогрессирование рака на клинически приемлемом уровне. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективной дозой является доза, указанная в инструкции по применению вакцины. В контексте данного документа традиционная вакцина относится к вакцине, отличной от мРНК-вакцин по изобретению. Например, традиционная вакцина включает, но не ограничивается ими, вакцины с живыми микроорганизмами, вакцины с убитыми микроорганизмами, субъединичные вакцины, вакцины с белковым антигеном, ДНК-вакцины и тому подобное. В иллюстративных вариантах осуществления традиционная вакцина представляет собой вакцину, которая получила одобрение регуляторных органов и/или зарегистрирована национальным регуляторным органом по контролю за лекарственными препаратами, например, Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) или Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA).

[000322] В некоторых вариантах осуществления титр антиантигенного полипептидного антитела у субъекта повышается от 1 log до 10 log после вакцинации относительно титра антиантигенного полипептидного антитела у субъекта, вакцинированного профилактически эффективной дозой традиционной противораковой вакцины. В некоторых вариантах осуществления титр антиантигенного полипептидного антитела у субъекта повышается на 1 log после вакцинации относительно титра антиантигенного полипептидного антитела у субъекта, вакцинированного профилактически эффективной дозой традиционной противораковой вакцины. В некоторых вариантах осуществления титр антиантигенного полипептидного антитела у субъекта повышается на 2 log после вакцинации относительно титра антиантигенного полипептидного антитела у субъекта, вакцинированного профилактически эффективной дозой традиционной противораковой вакцины.

[000323] В аспектах изобретения предложены вакцины на основе нуклеиновых кислот, содержащие один или более полинуклеотидов РНК, имеющих открытую рамку

считывания, кодирующую первый антигенный полипептид, причем полинуклеотид РНК присутствует в составе для введения хозяину *in vivo*, который придает титр антитела, превосходящий критерий серозащиты для первого антигена для приемлемого процента субъектов, являющихся людьми. В некоторых вариантах осуществления титр антител, продуцируемый мРНК-вакцинами по изобретению, представляет собой титр нейтрализующих антител. В некоторых вариантах титр нейтрализующего антитела является большим, чем у белковой вакцины. В других вариантах осуществления титр нейтрализующего антитела, продуцируемый мРНК-вакцинами по изобретению является большим, чем у адъювантной белковой вакцины. В еще других вариантах осуществления титр нейтрализующих антител, продуцируемый мРНК-вакцинами по изобретению, составляет 1000-10 000, 1200-10 000, 1400-10 000, 1500-10 000, 1000-5000, 1000-4000, 1800-10 000, 2000-10 000, 2000 -5000, 2000-3000, 2000-4000, 3000-5000, 3000-4000 или 2000-2500. Титр нейтрализации обычно выражают как наибольшее разведение сыворотки, необходимое для достижения 50% снижения количества бляшек.

[000324] В предпочтительных аспектах РНК-вакцинные иммунотерапевтические агенты по данному изобретению (например, мРНК-вакцины) продуцируют профилактически и/или терапевтически эффективные уровни, концентрации и/или титры антиген-специфических антител в крови или сыворотке вакцинированного субъекта. Согласно определению, приведенному в данном документе, термин «титр антител» относится к количеству антиген-специфического антитела, продуцируемого у субъекта, например, у человека. В иллюстративных вариантах осуществления титр антител выражается как обратная величина наибольшего разведения (в серийном разведении), которое все еще дает положительный результат. В иллюстративных вариантах осуществления титр антител определяют или измеряют с помощью иммуноферментного анализа (ИФА). В иллюстративных вариантах осуществления титр антител определяют или измеряют с помощью анализа нейтрализации, например, с помощью анализа микронейтрализации. В определенных аспектах измерение титра антител выражают в виде соотношения, такого как 1:40, 1:100 и тому подобного.

[000325] В иллюстративных вариантах осуществления изобретения эффективная вакцина дает титр антител более 1:40, более 1:100, более 1:400, более 1:1000, более 1:2000, более 1:3000 более 1:4000, более 1:500, более 1:6000, более 1:7500, более 1:10 000. В иллюстративных вариантах осуществления титр антител продуцируется или достигается через 10 дней после вакцинации, через 20 дней после вакцинации, через 30 дней после вакцинации, через 40 дней после вакцинации или через 50 или более дней после вакцинации. В иллюстративных вариантах осуществления титр получают или достигают

после однократного введения вакцины субъекту. В других вариантах осуществления титр получают или достигают после нескольких доз, например, после первой и второй дозы (например, бустерной дозы). В иллюстративных аспектах изобретения антиген-специфические антитела измеряются в единицах г/мл или в единицах МЕ/л (международных единиц на литр) или мМЕ/мл (миллион международных единиц на мл). В иллюстративных вариантах осуществления изобретения эффективная вакцина дает > 0,5 мкг/мл, > 0,1 мкг/мл, > 0,2 мкг/мл, > 0,35 мкг/мл, > 0,5 мкг/мл, > 1 мкг/мл, > 2 мкг/мл, > 5 мкг/мл или > 10 мкг/мл. В иллюстративных вариантах осуществления изобретения эффективная вакцина дает > 10 мМЕ/мл, > 20 мМЕ/мл, > 50 мМЕ/мл, > 100 мМЕ/мл, > 200 мМЕ/мл, > 500 мМЕ/мл или > 1000 мМЕ/мл. В иллюстративных вариантах осуществления уровень или концентрация антител вырабатывается или достигается через 10 дней после вакцинации, через 20 дней после вакцинации, через 30 дней после вакцинации, через 40 дней после вакцинации или через 50 или более дней после вакцинации. В иллюстративных вариантах осуществления уровень или концентрация вырабатывается или достигается после однократного введения вакцины субъекту. В других вариантах осуществления уровень или концентрация вырабатывается или достигается после нескольких доз, например, после первой и второй дозы (например, бустерной дозы). В иллюстративных вариантах осуществления уровень или концентрацию определяют или измеряют с помощью иммуноферментного анализа (ИФА). В иллюстративных вариантах осуществления уровень или концентрацию определяют или измеряют с помощью анализа нейтрализации, например, с помощью анализа микронейтрализации. Также предложены вакцины на основе нуклеиновых кислот, содержащие один или более полинуклеотидов РНК, имеющих открытую рамку считывания, кодирующую первый антигенный полипептид или конкатемерный полипептид, причем полинуклеотид РНК присутствует в составе для введения хозяину *in vivo* для получения более продолжительного титра антитела, чем титр антител, вызванный мРНК-вакциной, имеющей стабилизирующий элемент, или содержащей адъювант и кодирующей первый антигенный полипептид. В некоторых вариантах осуществления РНК-полинуклеотид составлен для получения нейтрализующих антител в течение одной недели после однократного введения. В некоторых вариантах осуществления адъювант выбран из катионного пептида и иммуностимулирующей нуклеиновой кислоты. В некоторых вариантах катионный пептид представляет собой протамин.

[000326] Иммунотерапевтические агенты, содержащие вакцину на основе нуклеиновой кислоты, содержащей один или более полинуклеотидов РНК, имеющих открытую рамку считывания, содержащую по меньшей мере одну химическую

модификацию или необязательно не имеющую модифицию нуклеотида, открытую рамку считывания, кодирующую первый антигенный полипептид или конкатемерный полипептид, причем полинуклеотид РНК присутствует в составе для введения хозяину *in vivo*, так что уровень экспрессии антигена в хозяине значительно превышает уровень экспрессии антигена, продуцируемого вакциной мРНК, имеющей стабилизирующий элемент, или содержащей адъювант и кодирующей первый антигенный полипептид.

[000327] В других аспектах предложены вакцины на основе нуклеиновых кислот, содержащие один или более полинуклеотидов РНК, имеющих открытую рамку считывания, содержащую по меньшей мере одну химическую модификацию или необязательно не имеющую модифицию нуклеотида, открытую рамку считывания, кодирующую первый антигенный полипептид или конкатемерный полипептид, причем вакцина имеет по меньшей мере в 10 раз меньше полинуклеотида РНК, чем требуется для немодифицированной вакцины мРНК для получения эквивалентного титра антител. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид РНК присутствует в дозировке 25-100 мкг.

[000328] В аспектах изобретения также предложена единица применения вакцины, содержащая от 10 мкг до 400 мкг одного или более полинуклеотидов РНК, имеющих открытую рамку считывания, содержащую по меньшей мере одну химическую модификацию или необязательно не имеющую модифицию нуклеотида, открытую рамку считывания, кодирующую первый антигенный полипептид или конкатемерный полипептид и фармацевтически приемлемый носитель или наполнитель, составленный для доставки человеку. В некоторых вариантах осуществления вакцина дополнительно содержит катионную липидную наночастицу.

[000329] В аспектах изобретения предложены способы создания, поддержания или восстановления антигенной памяти опухоли у индивидуума или популяции индивидуумов, включающие введение указанному индивидууму или популяции антигенной вакцины на основе нуклеиновой кислоты для усиления памяти, содержащей (а) по меньшей мере один полинуклеотид РНК, указанный полинуклеотид содержащий по меньшей мере одну химическую модификацию или необязательно не имеющую модифицию нуклеотида и две или более оптимизированных по кодону открытых рамок считывания, указанные открытые рамки считывания, кодирующие набор эталонных антигенных полипептидов, и (b) необязательно фармацевтически приемлемый носитель или наполнитель. В некоторых вариантах осуществления вакцину вводят индивидууму путем, выбранным из группы, состоящей из внутримышечного введения, внутрикожного введения и подкожного введения. В некоторых вариантах осуществления стадия введения включает введение в

контакт мышечной ткани субъекта с устройством, подходящим для инъекции композиции. В некоторых вариантах осуществления стадия введения включает введение в контакт мышечной ткани субъекта с устройством, подходящим для инъекции композиции в комбинации с электропорацией.

[000330] В аспектах изобретения предложены способы вакцинации субъекта, включающие введение субъекту однократной дозы от 25 мкг/кг до 400 мкг/кг вакцины нуклеиновой кислоты, содержащей один или более полинуклеотидов РНК, имеющих открытую рамку считывания, кодирующую первый антигенный полипептид или конкатемерный полипептид в эффективном количестве для вакцинации субъекта.

[000331] В других аспектах предложены вакцины на основе нуклеиновых кислот, содержащие один или более полинуклеотидов РНК, имеющих открытую рамку считывания, содержащую по меньшей мере одну химическую модификацию, открытую рамку считывания, кодирующую первый антигенный полипептид или конкатемерный полипептид, причем вакцина имеет по меньшей мере в 10 раз меньше полинуклеотида РНК, чем требуется для немодифицированной вакцины мРНК для получения эквивалентного титра антител. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид РНК присутствует в дозировке 25-100 мкг.

[000332] В некоторых вариантах осуществления иллюстративный иммунотерапевтический агент может содержать одну или несколько интерферирующих РНК, которые можно вводить в комбинации с соединением Формулы I'. В контексте данного документа термин «РНК-интерферирующий агент», определен как любой агент, который препятствует или ингибирует экспрессию гена-мишени биомаркера за счет РНК-интерференции (РНКи). Такие РНК-интерферирующие агенты включают, но не ограничиваются ими, молекулы нуклеиновой кислоты, включая молекулы РНК, которые гомологичны целевому гену биомаркера по данному изобретению или его фрагменту, малую интерферирующую РНК (миРНК) и небольшие молекулы, которые интерферируют с или ингибируют экспрессию нуклеиновой кислоты целевого биомаркера с помощью РНК-интерференции (РНКи). Малая интерферирующая РНК «(миРНК)» определена как агент, который функционирует для ингибирования экспрессии нуклеиновой кислоты целевого биомаркера, например, РНКи. МиРНК может быть химически синтезирована, может быть получена путем транскрипции *in vitro* или может быть получена в клетке-хозяине. В одном варианте осуществления миРНК представляет собой молекулу двухцепочечной РНК (дцРНК) длиной от около 15 до около 40 нуклеотидов, предпочтительно от около 15 до около 28 нуклеотидов и более предпочтительно от около 19 до около 25 нуклеотидов и более предпочтительно около 19, 20 21 или 22 нуклеотидов и может содержать 3' и/или 5'

выступ по каждой цепи длиной около 0, 1, 2, 3, 4 или 5 нуклеотидов. Длина выступа является независимой в двух цепях, то есть длина выступа на одной цепи не зависит от длины выступа на второй цепи. Предпочтительно миРНК способна стимулировать РНК-интерференцию посредством деградации или специфического посттранскрипционного генного сайленсинга (PTGS) целевой матричной РНК (мРНК).

[000333] Антисмысловый олигонуклеотид может иметь длину, например, около 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 или 50 или более нуклеотидов. Антисмысловая нуклеиновая кислота может быть сконструирована с использованием реакций химического синтеза и ферментативного лигирования с использованием процедур, известных в данной области. Например, антисмысловая нуклеиновая кислота (например, антисмысловый олигонуклеотид) может быть синтезирована химическим путем с использованием природных нуклеотидов или различных модифицированных нуклеотидов, предназначенных для повышения биологической стабильности молекул или для повышения физической стабильности дуплекса, образованного между антисмысловой и смысловой нуклеиновыми кислотами, например, могут быть использованы производные фосфоритоата и замещенные акридином нуклеотиды. Примеры модифицированных нуклеотидов, которые можно использовать для создания антисмысловой нуклеиновой кислоты, включают 5-фторурацил, 5-бром урацил, 5-хлороурацил, 5-иодурацил, гипоксантин, ксантин, 4-ацетилцитозин, 5-(карбоксихидроксилометил)урацил, 5-карбоксиметиламинометил-2-тиоурин, 5-карбоксиметиламинометилурацил, дигидроурацил, бета-D-галактозилкеозин, инозин, N6-изопентениладенин, 1-метилгуанин, 1-метилюридин, 2,2-диметилгуанин, 2-метиладенин, 2-метилгуанин, 3-метилцитозин, 5-метилцитозин, N6-аденин, 7-метилгуанин, 5-метиламинометилурацил, 5-метоксиаминометил-2-тиоурацил, бета-D-маннозилкеозин, 5'-метоксикарбоксиметилурацил, 5-метоксиурацил, 2-метилтио-N6-изопентениладенин, урацил-5-оксиуксусную кислоту (v), вибутоксозин, псевдоурацил, кеозин, 2-тиоцитозин, 5-метил-2-тиоурацил, 2-тиоурацил, 4-тиоурацил, 5-метилурацил, метиловый эфир урацил-5-оксиуксусной кислоты, урацил-5-оксиуксусную кислоту (v), 5-метил-2-тиоурацил, 3-(3-амино-3-N-2-карбоксихидроксилометил)урацил, (аср3)w и 2,6-диаминопурин. В альтернативном варианте, антисмысловая нуклеиновая кислота может быть получена биологическим путем с использованием вектора экспрессии, в который нуклеиновая кислота была субклонирована в антисмысловой ориентации (то есть РНК, транскрибируемая из вставленной нуклеиновой кислоты, будет иметь антисмысловую ориентацию для представляющей интерес целевой нуклеиновой кислоты, описанной далее в следующем подразделе).

[000334] Молекулы антисмысловой нуклеиновой кислоты по данному изобретению обычно вводят субъекту или генерируют *in situ* таким образом, что они гибридизуются или связываются с клеточной мРНК и/или геномной ДНК, кодирующей полипептид, соответствующий выбранному маркеру по данному изобретению, чтобы тем самым ингибировать экспрессию маркера, например, путем ингибирования транскрипции и/или трансляции. Гибридизация может осуществляться с помощью обычной нуклеотидной комплементарности с образованием стабильного дуплекса или, например, в случае антисмысловой молекулы нуклеиновой кислоты, которая связывается с ДНК-дуплексами, посредством специфических взаимодействий в большой бороздке двойной спирали. Примеры пути введения антисмысловых молекул нуклеиновой кислоты по данному изобретению включают прямую инъекцию в участок ткани или инфузию антисмысловой нуклеиновой кислоты в жидкость организма, связанную с кровью или костным мозгом. В альтернативном варианте, антисмысловые молекулы нуклеиновой кислоты могут быть модифицированы для нацеливания на выбранные клетки и затем вводиться системно. Например, для системного введения антисмысловые молекулы могут быть модифицированы таким образом, чтобы они специфически связывались с рецепторами или антигенами, экспрессируемыми на выбранной клеточной поверхности, например, путем связывания антисмысловых молекул нуклеиновой кислоты с пептидами или антителами, которые связываются с рецепторами или антигенами клеточной поверхности. Молекулы антисмысловой нуклеиновой кислоты также могут быть доставлены в клетки с использованием описанных в данном документе векторов. Для достижения достаточных внутриклеточных концентраций антисмысловых молекул предпочтительными являются векторные конструкции, в которых антисмысловая молекула нуклеиновой кислоты находится под контролем сильного промотора *pol* II или *pol* III.

[000335] Антигены, которые могут быть нацелены на синтез соответствующей молекулы антисмысловой РНК, могут включать любой антиген, специфичный для одной или более опухолей, например, антигены, приведенные в качестве примера выше со ссылкой на противораковые вакцины.

[000336] В некоторых вариантах осуществления комбинация иммунотерапевтического агента и соединения Формулы I может включать иммунотерапевтический агент на основе биспецифических антител. Биспецифическое антитело может включать белковую конструкцию, имеющую первый антигенсвязывающий фрагмент и второй антигенсвязывающий сайт, который связывается с цитотоксической иммунной клеткой. Первый антигенсвязывающий сайт может связываться с опухолевым антигеном, который специфически лечится комбинацией по данному изобретению.

Например, первый антигенсвязывающий фрагмент может связываться с неограничивающим примером опухолевых антигенов, выбранных из: EGFR, HGFR, Her2, Ep-CAM, CD20, CD30, CD33, CD47, CD52, CD133, CEA, gpA33, муцинов, TAG-72, CIX, PSMA, фолат-связывающего белка, GD2, GD3, GM2, VEGF, VEGFR, интегрин $\alpha V\beta 3$, интегрин $\alpha 5\beta 1$, MUC1, ERBB2, ERBB3, MET, IGF1R, EPHA3, TRAILR1, TRAILR2, RANKL, FAP и тенасцина, наряду с некоторыми другими. В некоторых вариантах осуществления первый антигенсвязывающий фрагмент обладает специфичностью к белку или пептиду, который сверхэкспрессируется в опухолевой клетке по сравнению с соответствующей неопухолевой клеткой. В некоторых вариантах осуществления первый антигенсвязывающий фрагмент обладает специфичностью к белку, который сверхэкспрессируется в опухолевой клетке по сравнению с соответствующей неопухолевой клеткой. В контексте данного документа термин «соответствующая неопухолевая клетка» относится к неопухолевой клетке того же типа, что и опухолевая клетка. Отмечено, что такие белки не обязательно отличаются от опухолевых антигенов. Неограничивающие примеры включают карциноэмбриональный антиген (КЭА), который сверхэкспрессируется в большинстве случаев рака толстой кишки, прямой кишки, молочной железы, легких, поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта; рецепторы херегулина (HER-2, neu или c-erbB-2), которые часто сверхэкспрессируются при раке молочной железы, яичников, толстой кишки, легкого, предстательной железы и шейки матки; рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), который высоко экспрессируется в ряде солидных опухолей, включая опухоли молочной железы, головы и шеи, немелкоклеточные опухоли легких и предстательной железы; асиалогликопротеиновый рецептор; рецептор трансферрина; рецептор комплекса серпин-фермент, который экспрессируется на гепатоцитах; рецептор фактора роста фибробластов (FGFR), который сверхэкспрессируется в клетках протоковой аденокарциномы поджелудочной железы; рецептор фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR) для генной терапии против ангиогенеза; рецептор фолата, который избирательно сверхэкспрессируется в 90% немучинозных карциномах яичников; гликокаликс клеточной поверхности; углеводные рецепторы; и полимерный рецептор иммуноглобулина.

[000337] Второй антигенсвязывающий фрагмент представляет собой любую молекулу, которая специфически связывается с антигеном или белком, или полипептидом, экспрессируемым на поверхности цитотоксической иммунной клетки (CIK-клетки). Иллюстративные неограничивающие антигены, экспрессируемые на поверхности цитотоксических иммунных клеток, подходящие для использования в данном изобретении, могут включать CD2, CD3, CD4, CD5, CD8, CD11a, CD11b, CD14, CD16a, CD27, CD28, CD45, CD45RA, CD56, CD62L, Fc-рецептор, LFA, LFA-1, TCR $\alpha\beta$, CCR7, макрофагальный

белок воспаления 1a, перфорин, PD-1, PD-L1, PD-L2 или CTLA-4, LAG-3, OX40, 41BB, LIGHT, CD40, GITR, TGF-бета, TIM-3, SIRP-альфа, TIGIT, VSIG8, BTLA, SIGLEC7, SIGLEC9, ICOS, B7H3, B7H4, FAS, BTNL2, CD27 и лиганд Fas. В некоторых вариантах осуществления второй антигенсвязывающий фрагмент связывается с CD3 цитотоксической иммунной клетки, например, СИК-клетки. В некоторых вариантах осуществления второй антигенсвязывающий фрагмент связывается с CD56 цитотоксической иммунной клетки. В некоторых вариантах осуществления второй антигенсвязывающий фрагмент связывается с Fc-рецептором цитотоксической иммунной клетки. В некоторых вариантах осуществления Fc-область биспецифического антитела связывается с Fc-рецептором цитотоксической иммунной клетки. В некоторых вариантах осуществления второй антигенсвязывающий фрагмент представляет собой любую молекулу, которая специфически связывается с антигеном, экспрессируемым на поверхности цитотоксической иммунной клетки (например, СИК-клетки). Второй антигенсвязывающий фрагмент является специфичным для антигена на цитотоксической иммунной клетке. Иллюстративные цитотоксические иммунные клетки включают, но не ограничиваются ими, СИК-клетки, Т-клетки, CD8+ Т-клетки, активированные Т-клетки, моноциты, природные клетки-киллеры (NK), NK Т-клетки, лимфокин-активированные клетки-киллеры (ЛАК), макрофаги и дендритные клетки. Второй антигенсвязывающий фрагмент специфически связывается с антигеном, экспрессируемым на поверхности цитотоксической иммунной клетки. Иллюстративные неограничивающие антигены, экспрессируемые на поверхности цитотоксических иммунных клеток, подходящие для модуляции в данном изобретении, могут включать CD2, CD3, CD4, CD5, CD8, CD11a, CD11b, CD14, CD16a, CD27, CD28, CD45, CD45RA, CD56, CD62L, Fc-рецептор, LFA, LFA-1, TCR $\alpha\beta$, CCR7, макрофагальный белок воспаления 1a, перфорин, PD-1, PD-L1, PD-L2 или CTLA-4, LAG-3, OX40, 41BB, LIGHT, CD40, GITR, TGF-бета, TIM-3, SIRP-альфа, TIGIT, VSIG8, BTLA, SIGLEC7, SIGLEC9, ICOS, B7H3, B7H4, FAS, BTNL2, CD27 и лиганд Fas. В других вариантах осуществления модулятор биспецифического антитела представляет собой активатор костимулирующей молекулы (например, агонист OX40). В одном варианте осуществления агонист OX40 представляет собой молекулу биспецифического антитела к OX40 и другой опухолевый антиген или костимулирующий антиген. Агонист OX40 можно вводить отдельно или в комбинации с другими иммуномодуляторами, например, в комбинации с ингибитором (например, конструкцией антитела) PD-1, PD-L1, CTLA-4, CEACAM (например, CEACAM-1, -3 и/или -5), TIM-3 или LAG-3. В некоторых вариантах осуществления молекула антитела против OX40 представляет собой биспецифическое антитело, которое связывается с GITR и PD-1, PD-L1, CTLA-4, CEACAM (например, CEACAM-1, -3 и/или -5), TIM-3 или LAG-3. В одном

иллюстративном варианте осуществления молекулу антитела OX40 вводят в комбинации с молекулой антитела против PD-1 (например, молекулой против PD-1, как описано в данном документе). Молекула антитела OX40 и молекула антитела против PD-1 могут быть в форме отдельной композиции антитела или в виде молекулы биспецифического антитела. В других вариантах осуществления агонист OX40 можно вводить в комбинации с другой костимулирующей молекулой, например, агонистом GITR, CD2, CD27, CD28, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-H3 или лигандом CD83. В некоторых вариантах осуществления второй антигенсвязывающий фрагмент связывается с Fc-рецептором на цитотоксической иммунной клетке, например, СИК-клетке.

[000338] В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтический агент на основе биспецифических антител обладает специфичностью к опухолевому антигену и СИК-клетке, которая приводит опухолевую клетку, экспрессирующую опухолевый антиген, в непосредственную близость к СИК-клетке, что приводит к элиминации опухолевой клетки за счет противоопухолевой цитотоксичности СИК-клетки. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело обладает специфичностью к опухолевому антигену, но не обладает специфичностью к СИК-клетке, однако Fc-область биспецифического антитела может связываться с Fc-рецептором СИК-клетки, которая в свою очередь приводит опухолевую клетку в непосредственную близость к СИК-клетке, что приводит к элиминации опухолевой клетки посредством противоопухолевой цитотоксичности СИК-клетки. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело обладает специфичностью к СИК-клетке, но не обладает специфичностью к опухолевой клетке, однако Fc-область биспецифического антитела может связываться с Fc-рецептором опухолевой клетки, которая в свою очередь приводит опухолевую клетку в непосредственную близость к СИК-клетке, что приводит к элиминации опухолевой клетки посредством противоопухолевой цитотоксичности СИК-клетки.

[000339] В некоторых вариантах осуществления комбинация иммунотерапевтического агента и соединения Формулы I' может включать иммунотерапевтический агент на основе связывающего иммунные клетки поливалентного антитела/слитого белка/конструкции. В различных вариантах осуществления иллюстративный иммунотерапевтический агент может включать связывающее иммунные клетки поливалентное антитело/слитый белок/конструкцию, включающую иммунные клетки, которые могут содержать рекомбинантную структуру, например, все сконструированные антитела, которые не имитируют исходную структуру IgG. В данном описании используются различные стратегии для мультимеризации фрагментов антител.

Например, укорочение пептидного линкера между V-доменами заставляет scFv самоассоциироваться в димер (диатело; 55 кДа). Биспецифические диатела образуются нековалентной ассоциацией двух фрагментов VHA-VLB и VHB-VLA, экспрессированных в одной и той же клетке. Это приводит к образованию гетеродимеров с двумя разными сайтами связывания. Одноцепочечные диатела (оц-диатела) представляют собой биспецифические молекулы, в которых фрагменты VHA-VLB и VHB-VLA связаны друг с другом дополнительным третьим линкером. Тандемные диатела (Tandabs) представляют собой четырехвалентные биспецифические антитела, генерируемые двумя оц-диателами.

[000340] Также включены ди-диатела, известные в данной области. Эта молекула с молекулярной массой 130 кДа образуется путем слияния диатела с N-концом домена CH3 IgG, что приводит к образованию IgG-подобной структуры. Другими производными диател являются триатело и тетратело, которые складываются в тримерные и тетрамерные фрагменты путем укорочения линкера до <5 или 0-2 остатков. Также приведены примеры конструкций (scFv)₂, известных как «привлекающий T-клетки биспецифический активатор» (BITE). BITE представляют собой биспецифические одноцепочечные антитела, состоящие из двух фрагментов scFv антител, соединенных гибким линкером, которые направлены против поверхностного антигена на клетках-мишенях и CD3 на T-клетках. Примерами также являются форматы двухвалентных (Fab)₂ и трехвалентных (Fab)₃ антител. Также примерами являются минитела и тримерные тела, полученные из scFv. Иллюстративные конструкции, используемые для нацеливания на опухолевые антигены, могут включать одно или более из: диатела, одноцепочечного (оц)-диатела (scFv) 2, миниантитела, минитела, барназа-барстар, scFv-Fc, sc(Fab)₂, конструкции тримерных антител, конструкции антитела тиатела, конструкции антитела тримертела, конструкции антитела тритела, конструкции антитела коллатела, (scFv-TNFα)₃, F(ab)₃/DNL. В каждой из приведенной в качестве примера конструкции по меньшей мере один связывающий фрагмент может связываться с антигеном, белком или полипептидом, экспрессируемым на поверхности цитотоксической иммунной клетки, и по меньшей мере один связывающий фрагмент будет специфически связываться с антигеном на цитотоксической иммунной клетке. Иллюстративные цитотоксические иммунные клетки включают, но не ограничиваются ими, СИК-клетки, T-клетки, CD8⁺ T-клетки, активированные T-клетки, моноциты, природные клетки-киллеры (NK), NK T-клетки, лимфокин-активированные клетки-киллеры (LAK), макрофаги и дендритные клетки.

[000341] В некоторых вариантах осуществления комбинация иммунотерапевтического агента и соединения Формулы I' может включать радиоконъюгированный иммунотерапевтический агент.

[000342] В различных вариантах осуществления радиоконъюгат представляет собой небольшую молекулу или большую молекулу (в данном документе называемую «агентом, нацеливаемым на клетки»), например, и полипептид, антитело или его фрагмент антитела, который связан или иным образом присоединен к радионуклиду или множеству радионуклидов таким образом, что связывание радиоконъюгата с его мишенью (белком или молекулой на раковой клетке или внутри нее) приведет к гибели или заболеваемости указанной раковой клетки. В различных вариантах осуществления радиоконъюгат может быть агентом, нацеливаемым на клетки, меченым радионуклидом или агентом, нацеливаемым на клетки, может быть связан или иным образом прикреплен к частице, или микрочастице, или наночастице, содержащей множество радионуклидов, при этом радионуклиды являются одинаковыми или разными. Способы синтеза радиоконъюгатов известны в данной области и могут включать класс иммуноглобулинов или их антигенсвязывающих частей, которые конъюгированы с токсичным радионуклидом.

[000343] В некоторых вариантах осуществления молекула, которая связывается с раковой клеткой, может быть известна как «агент, нацеливаемый на клетки». Используемый в данном документе иллюстративный агент, нацеливаемый на клетки, может позволить наночастицам, содержащим лекарственное средство, или радионуклиду нацеливаться на конкретные представляющие интерес типы клеток. Примеры агентов, нацеливаемых на клетки, включают, но не ограничиваются ими, малые молекулы (например, фолат, аденозин, пурин) и крупные молекулы (например, пептид или антитело), которые связываются с антигеном, ассоциированным с опухолью, или нацелены на него. Примеры опухолеассоциированных антигенов включают, но не ограничиваются ими, аденозиновые рецепторы, альфа и бета 3, аминопептидазу Р, альфа фетопротейн, раковый антиген 125, карциноэмбриональный антиген, кавеолин-1, хемокиновые рецепторы, кластерин, онкофетальные антигены, CD20, эпителиальный опухолевый антиген, ассоциированный с меланомой антиген, Ras, p53, Her2/Neu, ErbB2, ErbB3, ErbB4, фолатный рецептор, простат-специфический мембранный антиген, простат-специфический антиген, пуриновые рецепторы, радиационно-индуцированный рецептор клеточной поверхности, серпин В3, серпин В4, антигены плоскоклеточной карциномы, тромбоспондин, опухолевый антиген 4, ассоциированный с опухолью гликопротеин 72, тирозиназу и тирозинкиназы. В некоторых вариантах осуществления агент, нацеливаемый на клетки, представляет собой фолат или производное фолата, которое специфически связывается с фолатными рецепторами (FR). В некоторых вариантах осуществления агент, нацеливаемый на клетки, представляет собой антитело, биспецифическое антитело, триспецифическое антитело или его антигенсвязывающую конструкцию, которая специфически связывается с раковым

антигеном, выбранным из: EGFR, HGFR, Her2, Ep-CAM, CD20, CD30, CD33, CD47, CD52, CD133, CEA, gpA33, муцинов, TAG-72, CIX, PSMA, фолат-связывающего белка, GD2, GD3, GM2, VEGF, VEGFR, интегрин $\alpha V\beta 3$, интегрин $\alpha 5\beta 1$, MUC1, ERBB2, ERBB3, MET, IGF1R, EPHA3, TRAILR1, TRAILR2, RANKL, FAP и тенастина, наряду с некоторыми другими.

[000344] Использование фолата в качестве нацеливающего агента в радиоконъюгате также позволяет направлять на разрушение как опухолевые клетки, так и регуляторные Т-клетки (Treg). Хорошо известно, что большое количество Treg-клеток подавляет опухолевый иммунитет. В частности, Treg-клетки подавляют (чужеродные и аутологичные) реактивные Т-клетки, не уничтожая их посредством контакт-зависимой или цитокиновой (например, IL-10, TGF- β и т.п.) секреции. FR4 избирательно активируется на Treg-клетках. Было показано, что блокада антител FR4 истощает Treg-клетки и вызывает опухолевый иммунитет у мышей, имеющих опухоли. Таким образом, покрытые фолатом наночастицы PBM, несущие цитотоксический агент, будут принимать FR-экспрессирующие клетки для своего разрушения, которые как напрямую (т.е. клетка B γ Ca), так и косвенно (т.е. связанные с опухолью молочной железы и периферические Treg-клетки) будут ингибировать прогрессирование опухоли.

[000345] В другом дополнительном варианте осуществления нацеливаемый агент представляет собой антитело или пептид, или связывающее иммунные клетки поливалентное антитело/слитый белок/конструкции, способные связывать ассоциированные с опухолью антигены, состоящие из, но не ограничивающиеся ими: аденозиновых рецепторов, альфа и бета 3, аминокептидазы P, альфа фетопротейна, ракового антигена 125, карциноэмбрионального антигена, кавеолина-1, хемокиновых рецепторов, кластерина, онкофетальных антигенов, CD20, рецептора фактора роста гепатоцитов (HGFR), эпителиального опухолевого антигена, ассоциированного с меланомой антигена, MUC1, Ras, p53, Her2/Neu, ErbB2, ErbB3, ErbB4, фолатного рецептора, простат-специфического мембранного антигена, простат-специфического антигена, пуриновых рецепторов, радиационно-индуцированного рецептора клеточной поверхности, серпина B3, серпина B4, антигенов плоскоклеточной карциномы, тромбоспондина, опухолевого антигена 4, ассоциированного с опухолью гликопротеина 72, тирозиназы, тирозинкиназы и т. п.

[000346] В одном варианте осуществления способ лечения включает совместное введение соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере одного цитотоксического агента. В контексте данного документа термин «цитотоксический агент» относится к веществу, которое ингибирует или

предотвращает клеточную функцию и/или вызывает гибель или разрушение клетки. Цитотоксические агенты включают, но не ограничиваются ими, радиоактивные изотопы (например, At²¹¹, I¹³¹, I¹²⁵, Y⁹⁰, Re¹⁸⁶, Re¹⁸⁸, Sm¹⁵³, Bi²¹², P³², Pb²¹² и радиоактивные изотопы Lu); химиотерапевтические агенты; агенты, ингибирующие рост; ферменты и их фрагменты, такие как нуклеолитические ферменты; и токсины, такие как низкомолекулярные токсины или ферментативно активные токсины бактериального, грибкового, растительного или животного происхождения, включая их фрагменты и/или варианты.

[000347] Иллюстративные цитотоксические агенты могут быть выбраны из агентов, оказывающих воздействие на микротрубочки, координационных комплексов платины, алкилирующих агентов, антибиотиков, ингибиторов топоизомеразы II, антиметаболитов, ингибиторов топоизомеразы I, гормонов и гормональных аналогов, ингибиторов пути трансдукции сигналов, ингибиторов ангиогенеза нерцепторной тирозинкиназы, иммунотерапевтических агентов, проапоптотических агентов, ингибиторов ЛДГ-А; ингибиторов биосинтеза жирных кислот; ингибиторов передачи сигналов клеточного цикла; ингибиторов HDAC, ингибиторов протеасом; и ингибиторов метаболизма рака.

[000348] «Химиотерапевтические агенты» включают химические соединения, применимые для лечения рака. Примеры химиотерапевтических агентов включают эрлотиниб (ТАРЦЕВА®, Genentech/OSI Pharm.), бортезомиб (ВЕЛКЕЙД®, Millennium Pharm.), дисульфирам, эпигаллокатехин галлат, салиноспорамид А, карфилзомиб, 17-ААГ(гелданамицин), радицикол, лактатдегидрогеназу А (ЛДГ-А), фулвестрант (ФАЗЛОДЕКС®, AstraZeneca), сунитиб (СУТЕНТ®, Pfizer/Sugen), летрозол (ФЕМАРА®, Novartis), мезилат иматиниба (ГЛИВЕК®, Novartis), финасунат (БАТАЛАНИБ®, Novartis), оксалиплатин (ЭЛОКСАТИН®, Sanofi), 5-ФУ (5-фторурацил), лейковорин, рапамицин (Сиролimus, РАПАМУН®, Wyeth), лапатиниб (ТАЙКЕРБ®, GSK572016, Glaxo Smith Kline), лонафамиб (SCH 66336), сорафениб (NEXAVAR®, Bayer Labs), гефитиниб (IRESSA®, AstraZeneca), AG1478; алкилирующие агенты, такие как тиотепа и ЦИТОКСАН®; циклофосфамид; алкилсульфонаты, такие как бусульфан, импросульфан и пипосульфан; азиридины, такие как бензодопа, карбохон, метуредопа и уредопа; этиленимины и метиламеламины, включая альтретамин, триэтиленмеламин, триэтиленфосфорамид, триэтилентофосфорамид и триметиломеламин; ацетогенины (в частности буллатацин и буллатацинон); камптотецин (включая топотекан и иринотекан); бриостатин; каллистатин; СС-1065 (включая его синтетические аналоги адозелезин, карзелезин и бизелезин); криптофицины (в частности криптофицин 1 и криптофицин 8); адреностероиды (включая преднизон и преднизолон); ципротерона ацетат; 5 альфа-

редуктазы, включая финастерид и дугастерид); вориностат, ромидепсин, панобиностат, вальпроевую кислоту, моцетинонат, доластатин; альдеслейкин, тальк, дуокармицин (включая синтетические аналоги, KW-2189 и CB1-TM1); элейтеробин; панкреатистатин; саркодиктин; спонгистатин; азотистые иприты, такие как хлорамбуцил, хломафазин, хлорфосфамид, эстрамустин, ифосфамид, мехлорэтамин, гидрохлорид оксида мехлорэтаммина, мелфалан, новембихин, фенестерин, преднимустин, трофосфамид, урациловый иприт; нитрозомочевины, такие как кармустин, хлорозотоцин, фотемустин, ломустин, нимустин и ранимнустин; антибиотики, такие как эндиинозные антибиотики (например, калихеамицин, в частности калихеамицин гамма II и калихеамицин омега II (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. 1994 33:183-186); динемистин, в том числе динемистин А; бисфосфонаты, такие как клодронат; эсперамицин; а также хромофор неокарцинонатин и родственные хромофоры хромопротеиновых эндиинозных антибиотиков), аклациномизины, актиномицин, автрамицин, азасерин, блеомицины, кактиномицин, карабицин, карминомицин, карцинофилин, хромомицины, дактиномицин, даунорубицин, деторубицин, 6-диазо-5-оксо-L-норлейцин, Адриамицин® (доксорубицин), морфолино-доксорубицин, цианоморфолино-доксорубицин, 2-пирролино-доксорубицин и дезоксидокорубицин), эпирубицин, эзорубицин, идарубицин, марцелломицин, митомицины, такие как митомицин С, микофеноловую кислоту, ногаламицин, оливомицины, пепломицин, порфирамицин, пурамицин, квеламицин, родорубицин, стрептонигрин, стрептозоцин, туберцидин, убенимекс, цинонатин, зорубицин; антиметаболиты, такие как метотрексат и 5-фторурацил (5-ФУ); аналоги фолиевой кислоты, такие как деноптерин, метотрексат, птероптерин, триметотрексат; аналоги пурина, такие как флударабин, 6-меркаптопурин, тиамиприн, тиогуанин; аналоги пиримидина, такие как анцитабин, азациитидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабин, дидезоксиуридин, доксифлуридин, эноцитабин, флоксуридин; андрогены, такие как калустерон, пропионат дромостанолон, эпитиостанол, мепитиостан, тестолактон; средства, угнетающие функции надпочечников, такие как аминоклотеимид, митоган, трилостан; восполнитель фолиевой кислоты, такой как фролиновая кислота; ацеглатон; альдофосфамидгликозид; аминоклевулиновую кислоту; энилурацил; амсакрин; бестрабуцил; бизантрин; эдотраксат; дефофамин; демеколцин; диазиквон; эльфорнитин; эллиптиний ацетат; эпотион; этоглуцид; нитрат галлия; гидроксимочевину; лентинан; лонидаинин; майтанзиноиды, такие как майтанзин и ансамитоцины; митогуазон; митоксантрон; мопиданмол; нитраэрин; пентостатин; фенамет; пирарубицин; лозоксантрон; подофиллиновую кислоту; 2-этилгидразид; прокарбазин; полисахаридный комплекс PSK® (JHS Natural Products, Eugene, Ore.); разоксан; ризоксин; сизофиран; спирогерманий; теназоновую кислоту;

триазиквон; 2,2',2''-трихлортриэтиламин; трихотецены (особенно токсин Т-2, верракурин А, роридин А и ангидин); уретан; виндезин; дакарбазин; манномустин; митобронитол; митолактол; пипоброман; гацитозин; арабинозид («Ага-С»); циклофосфамид; тиотепу; таксоиды, например, ТАКСОЛ (паклитаксел; Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), АБРАКСАН® (не содержащий кремофор), альбуминовые наноконструкции паклитаксела (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Illinois), и ТАКСОТЕР® (доцетаксел, доцетаксел; Sanofi-Aventis); хлоранбуцил; ГЕМЗАР® (гемцитабин); 6-тиогуанин; меркаптопурин; метотрексат; аналоги платины, такие как цисплатин, оксалиплатин и карбоплатин; винбластин; платина; этопозид (VP-16); ифосфамид; митоксантрон; винкристин; НАВЕЛБИН® (винорелбин); новантрон; тенипозид; эдатрексат; дауномицин; аминокперин; капецитабин (КСЕЛОДА®); ибандронат; СРТ-11; ингибитор топоизомеразы RFS 2000; дифторметиломитин (ДМФО); ретиноиды, такие как ретиноевая кислота; и фармацевтически приемлемые соли, кислоты и производные любого из вышеуказанных.

[000349] Химиотерапевтические агенты также включают (i) антигормональные агенты, которые регулируют или ингибируют действие гормонов на опухоли, такие как антиэстрогены и селективные модуляторы рецепторов эстрогена (SERM), включая, например, тамоксифен (включая НОЛВАДЕКС®; цитрат тамоксифена), ралоксифен, дролоксифен, йодоксифен, 4-гидрокситамоксифен, триоксифен, кеоксифен, LY117018, онапристон и ФАРЕСТОН® (цитрат торемифина); (ii) ингибиторы ароматазы, которые ингибируют фермент ароматазу, регулирующий выработку эстрогена в надпочечниках, такие как, например, 4(5)-имидазолы, аминокперин, МЕГЕЙС® (мегестрола ацетат), АРОМАЗИН® (экземестан; Pfizer), форместан, фадрозол, РИВИЗОР® (ворозол), ФЕМАРА® (летрозол; Novartis) и АРИМИДЕКС® (анастрозол; AstraZeneca); (iii) антиандрогены, такие как флутамид, нилутамид, бикалутамид, лейпролид и гозерелин; бусерелин, триптерелин, медроксипрогестерона ацетат, диэтилстилбестрол, премарин, флуоксиместерон, трансретионовая кислота, фенретинид, а также троксацитабин (1,3-диоксолан аналог нуклеозидцитозина); (iv) ингибиторы протеинкиназы; (v) ингибиторы липидкиназы; (vi) антисмысловые олигонуклеотиды, в частности те, которые ингибируют экспрессию генов в сигнальных путях, участвующих в aberrантной пролиферации клеток, таких как, например, РКС-альфа, Ralf и H-Ras; (vii) рибозимы, такие как ингибиторы экспрессии VEGF (например, АНГИОЗИМ®) и ингибиторы экспрессии HER2; (viii) вакцины, такие как вакцины для генной терапии, например, АЛЛОВЕКТИН®, ЛЕЙВЕКТИН® и ВАКСИД®; ПРОЛЕЙКИН®, rIL-2; ингибитор топоизомеразы 1, такой

как ЛУРТОТЕКАН®; АБАРЕЛИКС®; и (ix) фармацевтически приемлемые соли, кислоты и производные любого из вышеуказанных.

[000350] Химиотерапевтические агенты также включают антитела, как описано выше, включая алемтузумаб (Кампат), бевацизумаб (АВАСТИН®, Genentech); цетуксимаб (ЭРБИТУКС®, Imclone); панитумумаб (ВЕКТИБИКС®, Amgen), ритуксимаб (РИТУКСАН®, Genentech/Biogen Idec), пертузумаб (ОМНИТАРГ®, 2C4, Genentech), трастузумаб (ГЕРЦЕПТИН®, Genentech), тозитумомаб (Бексар, Corixa), гемтузумаб озогамин (МИЛОТАРГ®, Wyeth). Дополнительные гуманизированные моноклональные антитела с терапевтическим потенциалом в качестве агентов в комбинации с соединениями по данному изобретению включают: аполизумаб, азелизумаб, атлизумаб, бапинеузумаб, биватузумаб мертансин, кантузумаб, мертансин, целелизумаб, цертолизумаб пегол, цидфузитузумаб, цидтузумаб, даклизумаб, экулизумаб, эфализумаб, эспратузумаб, эрлизумаб, фельвизумаб, фонтолизумаб, гемтузумаб озогамин, инотузумаб огамицин, ипилимумаб, лабетузумаб, линтузумаб, матузумаб, меполизумаб, мотавизумаб, мотовизумаб, натализумаб, нимотузумаб, ниволумаб, ноловизумаб, нумавизумаб, окрелизумаб, омализумаб, паливизумаб, пасколизумаб, пекфузитузумаб, пектузумаб, пекселизумаб, раливизумаб, ранибизумаб, ресливизумаб, реслизумаб, ресивизумаб, ровелизумаб, руплизумаб, сибротузумаб, сиплизумаб, сонтузумаб, такатузумаб тетраксетан, тадоцизумаб, тализумаб, тефибазумаб, тоцилизумаб, торализумаб, тукотузумаб, целмолейкин, тукуситузумаб, умавизумаб, уртоксазумаб, устекинумаб, визилизумаб и анти-интерлейкин-12 (АВТ-8744695, Wyeth Research and Abbott Laboratories), который представляет собой рекомбинантное полноразмерное антитело IgG.sub.1.lamda. с исключительно человеческой последовательностью, генетически модифицированное для распознавания белка р40 интерлейкина-12.

[000351] Химиотерапевтические агенты также включают «ингибиторы тирозинкиназы», включая ингибиторы EGFR; низкомолекулярный ингибитор тирозинкиназы HER2, такой как мубритониб (ТАК165, Takeda); CP-724.714, (Axon Medchem BV, пероральный селективный ингибитор тирозинкиназового рецептора ErbB2); двойные ингибиторы HER, такие как ЕКВ-569 (доступный от Wyeth), который предпочтительно связывает EGFR, но ингибирует как HER2, так и клетки, сверхэкспрессирующие EGFR; лапатиниб (GSK572016; доступный от Glaxo-SmithKline), пероральный ингибитор тирозинкиназы HER2 и EGFR; PKI-166 (доступный от Novartis); пан-ингибиторы HER, такие как канертиниб (CI-1033; Pharmacia); ингибиторы Raf-1, такие как антисмысловый агент ISIS-5132, доступный от ISIS Pharmaceuticals, который ингибирует передачу сигнала Raf-1; ингибиторы ТК, не нацеленные на HER, такие как

иматиниб мезилат (ГЛИВЕК®, доступный от Glaxo SmithKline); многоцелевые ингибиторы тирозинкиназы, такие как сунитиниб (СУТЕНТ®, доступный от Pfizer); тирозинкиназовые ингибиторы рецептора VEGF, такие как ваталаниб (РТК787/ZK222584, доступный от Novartis/Schering AG); ингибитор внеклеточной регулируемой киназы 1 МАРК CI-1040 (доступный от Pharmacia); хиназолины, такие как PD 153035,4-(3-хлоранилино)хиназолин; пиридопиримидины; пиримидопиримидины; пирролопиримидины, такие как CGP 59326, CGP 60261 и CGP 62706; пиразолопиримидины, 4-(фениламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидины; куркумин (диферулоилметан, 4,5-бис(4-фторанилино)фталимид); тирфостины, содержащие нитротиофеновые фрагменты; антисмысловые молекулы (например, те, которые связываются с HER-кодирующей нуклеиновой кислотой); хиноксалины (патент США № 5804396); трифостины (патент США № 5804396); аффинитак (ИСИС 3521; Isis/Lilly); РК1166 (Novartis); семаксиниб (Pfizer); INC-1C11 (Imclone), рапамицин (сиролимус, РАПАМУН®); или как описано в любой из следующих патентных публикаций: патенты США № 5804396; WO 1999/09016 (American Cyanamid); WO 1998/43960 (American Cyanamid); WO 1997/38983 (Warner Lambert); WO 1999/06378 (Warner Lambert); WO 1999/06396 (Warner Lambert); WO 1996/30347 (Pfizer, Inc); WO 1996/33978 (Zeneca); WO 1996/3397 (Zeneca) и WO 1996/33980 (Zeneca). Ингибиторы тирозинкиназы также включают эрлотиниб (Тарцева®), gefитиниб (Иресса®), дазатиниб (Спрайсел®), нилотиниб (Тасигна®), кризотиниб (Ксалкори®), руксолитиниб (Джакафи®), вемурафениб (Зелбораф®), вандетаниб (Капрелса®), пазопаниб (Вотриент®), афатиниб, алисертиб, амуватиниб, акситиниб, босутиниб, бриваниб, канертиниб, кабозантиниб, цедираниб, креноланиб, дабрафениб, дакомитиниб, данусертиб, довитиниб, форетиниб, ганетеспиб, ибрутиниб, инипариб, ленватиниб, линифаниб, линзитиниб, маситиниб, момелотиниб, мотесаниб, нератиниб, нирапариб, опрозомиб, олапариб, пиктилисиб, понатиниб, кизартиниб, регорафениб, ригосертиб, рукапариб, саракатиниб, саридегиб, тандутиниб, тасоцитиниб, телатиниб, тивантиниб, тивозаниб, тофацитиниб, траметиниб, велипариб, висмодегиб, воласертиб, кобиметиниб (Котеллик®) и другие.

[000352] Химиотерапевтические агенты также включают дексаметазон, интерфероны, колхицин, метоприн, циклоспорин, амфотерицин, метронидазол, алемтузумаб, алитретиноин, аллопуринол, амифостин, триоксид мышьяка, аспарагиназу, живую БЦЖ, бевакузумаб, бексаротен, кладрибин, клофарабин, дарбэпоэтин альфа, денилейкин, дексразоксан, эпоэтин альфа, элотиниб, филграстим, гистрелина ацетат, ибритумомаб, интерферон альфа-2а, интерферон альфа-2b, леналидомид, левамизол, месна, метоксален, нандролон, неларабин, нофетумомаб, опрелвекин, палифермин, памидронат, пегадемазу, пегаспаргазу, пегфилграстим, пеметрексед динатрия, пликамицин, порфирмер

натрия, хинакрин, расбуриказу, сарграмостим, темозоломид, VM-26, 6-TG, торемифен, третиноин, АТРА, валрубицин, золедронат и золедроновую кислоту, а также их фармацевтически приемлемые соли.

[000353] Химиотерапевтические агенты также включают гидрокортизон, гидрокортизона ацетат, кортизона ацетат, тиксокортола пивалат, триамцинолона ацетонид, триамцинолоновый спирт, мометазон, амцинонид, будесонид, дезонид, флуоцинонид, флуоцинолона ацетонид, бетаметазон, бетаметазона натрия фосфат, дексаметазон, дексаметазона натрия фосфат, флуокортолон, гидрокортизон-17-бутират, гидрокортизон-17-валерат, аклометазона дипропионат, бетаметазона валерат, бетаметазона дипропионат, предикарбат, клобетазон-17-бутират, клобетазол-17-пропионат, флуокортолона капроат, флуокортолона пивалат и флупредниденацетат; иммуноселективные противовоспалительные пептиды (ImSAID), такие как фенилаланин-глутамин-глицин (FEG) и его D-изомерную форму (feG) (IMULAN BioTherapeutics, LLC); противоревматические препараты, такие как азатиоприн, циклоспорин (циклоспорин А), D-пеницилламин, соли золота, гидроксихлорохин, лефлуномидеминоциклин, сульфасалазин, блокаторы фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), такие как этанерцепт (Энбрел), инфликсимаб (Ремикейд), адалимумаб (Хумира), цертолизумаб пегол (Симзия), голимумаб (Симпони), блокаторы интерлейкина 1 (IL-1), такие как анакинра (Кинерет), блокаторы костимуляции Т-клеток, такие как абатацепт (Оренсия), блокаторы интерлейкина 6 (IL-6), такие как тоцилизумаб (АКТЕМЕРА®); блокаторы интерлейкина 13 (IL-13), такие как лебрикизумаб; блокаторы интерферона альфа (IFN), такие как ронтализумаб; блокаторы интегрина бета 7, такие как rhuMAb Beta7; блокаторы пути IgE, такие как Anti-M1 prime; блокаторы секретируемого гомотримерного LTa3 и мембраносвязанного гетеротримерного LTa1/132, такие как антилимфотоксин альфа (LTa); различные исследуемые агенты, такие как тиоплатин, PS-341, фенилбутират, ET-18-ОСН₃, или ингибиторы фамезилтрансферазы (L-739749, L-744832); полифенолы, такие как кверцетин, ресвератрол, пицеатаннол, эпигаллокатехина галлат, теафлавины, флаванолы, процианидины, бетулиновая кислота и их производные; ингибиторы аутофагии, такие как хлорохин; дельта-9-тетрагидроканнабинол (дронабинол, МАРИНОЛ®); бета-лапакон; лапахол; колхицины; бетулиновая кислота; ацетилкамптотецин, скополектин и 9-аминокамптотецин); подофиллотоксин; тегафур (УФТОРАЛ®); бексаротен (ТАРГРЕТИН®); бисфосфонаты, такие как клодронат (например, БОНЕФОС® или ОСТАК®), этидронат (ДИДРОКАЛ®), NE-58095, золедроновая кислота/золедронат (ЗОМЕТА®), алендронат (ФОСАМАКС®), памидронат (АРЕДИА®), тилудронат (СКЕЛИД®) или ризедронат (АКТОНЕЛ®); и рецептор эпидермального фактора роста (EGF-R); вакцины, такие как вакцина ТЕРАТОП®;

перифозин, ингибитор ЦОГ-2 (например, целекоксиб или эторикоксиб), ингибитор протеосом (например, PS341); CCI-779; типифарниб (R11577); орафениб, АВТ510; ингибитор Vcl-2, такой как облимерсен натрий (ГЕНАСЕНС), пиксантрон; ингибиторы фарнезилтрансферазы, такие как лонафамиб (SCH 6636, SARASAR™); и фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любого из вышеуказанных; а также комбинации двух или более из вышеуказанных, такие как СНОР, сокращение для обозначения комбинированной терапии циклофосфамидом, доксорубицином, винкристином и преднизолоном; и FOLFOX, сокращение для обозначения схемы лечения оксалиплатином (ЭЛОКСАТИН™) в комбинации с 5-ФУ и лейковорином.

[000354] Химиотерапевтические агенты также включают ингибиторы поли-АДФ-рибоза-полимеразы (PARP): олапариб (Линпарза®), рупаприб (Рубрака®), нирапариб (Зеджула®), тальзопариб (Талзенна®).

[000355] Эффективные комбинации соединений Формулы I или любых формул, описанных в данном документе, с другими агентами могут быть идентифицированы посредством доклинических и клинических исследований комбинаций и будут зависеть от многих факторов, включая тип заболевания и стадию развития заболевания, общее состояние здоровья пациента, токсичность и побочные эффекты агентов и тому подобное.

[000356] В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, можно использовать в комбинированной терапии с любым из ингибиторов киназ, раскрытых в данном документе, для лечения таких заболеваний, как рак. Примеры ингибиторов киназ включают иматиниб, барицитиниб, гефитиниб, эрлотиниб, сорафениб, дасатиниб, сунитиниб, лапатиниб, нилотиниб, пирфенидон, пазопаниб, кризотиниб, вемурафениб, вандетаниб, руксолитиниб, акситиниб, босутиниб, регорафениб, тофацитиниб, кабозантиниб, понатиниб, траметиниб, дабрафениб, афатиниб, ибрутиниб, церитиниб, идегализид, нинтеданиб, палбоциклиб, ленватиниб, кобиметиниб, XL-147, XL-765, XL-499 и XL-880. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанное в данном документе, можно использовать в комбинации с ингибитором HSP90 (например, XL888), модуляторами печеночного X-рецептора (LXR), ретиноид-родственного орфанного рецептора гамма (ROR γ), модуляторами ингибитором СК1, ингибитором СК1- α , ингибитором пути Wnt (например, SST-215) или ингибитором минералокортикоидных рецепторов (например, эзаксеренон или XL-550) для лечения описанного в данном документе заболевания, такого как рак.

[000357] В некоторых вариантах осуществления соединения для лечения рака, описанные в данном документе, можно использовать в комбинации с ингибиторами PD-1 или ингибиторами PD-L1, например, моноклональным антителом против PD-1 или

моноклональным антителом против PD-L1, например, ниволумабом (Опдиво), пембролизумабом (Кейтруда, МК-3475), атезолизумабом, авелумабом, AMP-224, AMP-514, PDR001, дурвалумабом, пидилизумабом (СТ-011), СК-301, BMS 936559 и MPDL3280A; ингибиторами CTLA-4, например, антителом против CTLA-4, например, ипилимумабом (Ервой) и тремелимумабом; и ингибиторами фосфатидилсерина, например, бавитуксимабом (PGN401); антителами к цитокинам (IL-10, TGF- β и тому подобное); другими противораковыми агентами, такими как цемиплимаб.

[000358] В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, можно использовать в комбинации с протоколом вакцинации для лечения рака. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанное в данном документе, можно использовать в комбинации с вакцинами для стимуляции иммунного ответа на патогены, токсины и аутоантигены. Примеры патогенов, для которых этот терапевтический подход может быть особенно полезен, включают патогены, против которых в настоящее время не существует эффективной вакцины, или патогены, против которых обычные вакцины менее чем полностью эффективны. К ним относятся, помимо прочего, ВИЧ, гепатит (А, В и С), грипп, герпес, лямблии, малярия, лейшмания, золотистый стафилококк, синегнойная палочка.

[000359] В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, можно использовать в комбинации с ингибиторами PARP, например олапарибом (Линпарза®), рукаприбом (Рубрака®), нирапарибом (Зеджула®), тальзопарибом (Талзенна®).

[000360] Количество как соединения, описанного в данном документе, или его соли, так и дополнительного одного или нескольких дополнительных терапевтических агентов (в тех композициях, которые содержат дополнительный терапевтический агент, как описано выше), которые можно комбинировать с материалами носителя для получения единой лекарственной формы, будет варьироваться в зависимости от хозяина, которого лечат, и от конкретного способа введения. В определенных вариантах осуществления композиции по данному изобретению составлены таким образом, что дозировка вводимого соединения может составлять от 0,01 до 100 мг/кг массы тела/сутки.

[000361] Дополнительное терапевтическое средство и соединение, описанные в данном документе, могут действовать синергетически. Следовательно, количество дополнительного терапевтического агента в таких композициях может быть меньше, чем требуется при монотерапии, в которой используется только этот терапевтический агент, или может быть меньше побочных эффектов для пациента, если использовать более низкую

дозу. В некоторых вариантах осуществления при таких комбинациях можно вводить дозу от 0,01 до 10 000 мкг/кг масса тела/сутки дополнительного терапевтического агента.

[000362] **Меченые соединения и способы анализа**

[000363] Другой аспект данного изобретения относится к меченым соединениям по изобретению (радиоактивно-меченым, флуоресцентно-меченым и т. п.), которые могут быть полезны не только при использовании в методах визуализации, но также в анализах, как *in vitro*, так и *in vivo*, для локализации и количественного определения ТАМ-киназ в образцах тканей, включая человека, и для идентификации ТАМ-киназных лигандов путем ингибирования связывания меченого соединения. Соответственно, данное изобретение включает анализы ТАМ-киназы, которые содержат такие меченые соединения.

[000364] Данное изобретение дополнительно включает меченые изотопами соединения по изобретению. «Изоотно» или «радиоактивно меченное» соединение представляет собой соединение по изобретению, в котором один или более атомов заменены или замещены атомом, атомная масса или массовое число которого отличается от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе (т.е., природных). Подходящие радионуклиды, которые могут быть включены в соединения по данному изобретению, включают, но не ограничиваются ими, ^2H (также обозначаемый D для дейтерия), ^3H (также обозначаемый T для трития), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I и ^{131}I . Радионуклид, который включается в данные радиоактивно меченные соединения, будет зависеть от конкретного применения этого радиоактивно меченого соединения. Например, как правило, наиболее применимыми для мечения металлопротеиназ *in vitro* и конкурентных анализов будут соединения, которые включают ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I и ^{35}S . Для применения при радиовизуализации, как правило, наиболее полезными будут ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br или ^{77}Br .

[000365] Понятно, что «меченое радиоактивным изотопом» или «меченое соединение» представляет собой соединение, которое включает по меньшей мере один радионуклид. В некоторых вариантах осуществления радионуклид выбран из группы, состоящей из ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S и ^{82}Br .

[000366] Данное изобретение может дополнительно включать синтетические методы включения радиоизотопов в соединения по изобретению. Синтетические способы включения радиоизотопов в органические соединения хорошо известны в данной области, а специалист в данной области легко поймет способы, применимые для соединений по изобретению.

[000367] Меченое соединение по данному изобретению можно использовать в скрининговом анализе для идентификации/оценки соединений. Например, недавно

синтезированное или идентифицированное соединение (т.е. тестируемое соединение), которое является меченым, можно оценить на предмет его способности связывать ТАМ, отслеживая изменение его концентрации при контакте с ТАМ-киназами, путем отслеживания мечения. Например, тестируемое соединение (меченое) может быть оценено на предмет его способности снижать связывание другого соединения, которое, как известно, связывается с ТАМ-киназой (то есть стандартным соединением). Соответственно, способность тестируемого соединения конкурировать со стандартным соединением за связывание с ТАМ-киназой напрямую коррелирует с его аффинностью связывания. Напротив, в некоторых других скрининговых анализах стандартное соединение является меченым, а испытуемые соединения немечеными. Соответственно, концентрацию меченого стандартного соединения отслеживают, чтобы оценить конкуренцию между стандартным соединением и тестируемым соединением, и таким образом устанавливают относительную аффинность связывания тестируемого соединения.

[000368] **Синтез**

[000369] Соединения по данному изобретению могут быть получены синтетическими процедурами, описанными ниже. Исходные материалы и реагенты, применяемые для получения данных соединений и композиций, доступны от коммерческих поставщиков, таких как Sigma Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wis.) или Bachem (Torrance, Calif.), или получены методами, известными специалистам в данной области техники, следуя процедурам, приведенным в ссылках, таких как Fieser and Fieser's Reagents для Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991); March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons, 4th Edition); and Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989). Эти схемы являются всего лишь иллюстрацией некоторых способов, с помощью которых могут быть синтезированы соединения по данному изобретению, и в эти схемы могут быть внесены различные модификации, которые будут предложены специалисту в данной области, имеющему ссылки на данное описание. Исходные материалы и промежуточные продукты реакции могут быть выделены и очищены, если желательно, с использованием обычных методик, включая, но не ограничиваясь ими, фильтрацию, дистилляцию, кристаллизацию, хроматографию и тому подобное. Такие материалы можно охарактеризовать с использованием обычных средств, включая физические константы и данные спектров.

[000370] Если не указано иное, реакции, описанные в данном документе, протекают при атмосферном давлении и в диапазоне температур от около -78 °C до около 150 °C, более

предпочтительно от около 0 °С до около 125 °С, и наиболее предпочтительно при комнатной температуре (или температуре окружающей среды), например, около 20 °С. Если не указано иное (как в случае гидрирования), все реакции проводят в атмосфере азота.

[000371] Соединения, раскрытые и заявленные в данном документе, имеют асимметричные атомы углерода или кватернизованные атомы азота в своей структуре и могут быть получены посредством описанных в данном документе способов синтеза в виде отдельных стереоизомеров, рацематов или смесей энантиомеров и диастереомеров. Соединения также могут существовать в виде геометрических изомеров. Предполагается, что все такие одиночные стереоизомеры, рацематы и геометрические изомеры, а также их смеси входят в объем данного изобретения.

[000372] Некоторые из соединений по данному изобретению могут существовать в виде таутомеров. Например, в случае присутствия кетона или альдегида молекула может существовать в енольной форме; в случае присутствия амида молекула может существовать в виде имидокислоты; и в случае присутствия енамина, молекула может существовать в виде имида. Все такие таутомеры входят в объем изобретения.

[000373] Способы получения и/или разделения и выделения отдельных стереоизомеров из рацемических смесей или нерацемических смесей стереоизомеров хорошо известны в данной области техники. Например, оптически активные (R)- и (S)-изомеры могут быть получены с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов или разделены с использованием известных методик. Энантиомеры (R- и S-изомеры) могут быть разделены способами, известными специалисту в данной области, например, путем: образования диастереомерных солей или комплексов, которые можно разделить, например, кристаллизацией; путем образования диастереомерных производных, которые можно разделить, например, кристаллизацией; селективной реакции одного энантиомера с энантиомер-специфическим реагентом, например, путем ферментативного окисления или восстановления с последующим разделением модифицированных и немодифицированных энантиомеров; или газожидкостной или жидкостной хроматографии в хиральной среде, например, на хиральной подложке, такой как диоксид кремния со связанным хиральным лигандом или в присутствии хирального растворителя. Следует понимать, что если желаемый энантиомер превращается в другое химическое соединение с помощью одной из описанных выше процедур разделения, может потребоваться дополнительная стадия для высвобождения желаемой энантиомерной формы. Как альтернативный вариант, конкретные энантиомеры могут быть синтезированы асимметричным синтезом с использованием оптически активных реагентов, субстратов, катализаторов или растворителей или путем преобразования энантиомера в другой путем

асимметричного превращения. Для смеси энантимеров, обогащенной конкретным энантиомером, основной компонент энантиомера может быть дополнительно обогащен (с сопутствующей потерей на выходе) путем повторной кристаллизации.

[000374] Кроме того, соединения по данному изобретению могут существовать в несольватированных, а также в сольватированных формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и тому подобное. Как правило, сольватированные формы считаются эквивалентными несольватированным формам для целей данного изобретения.

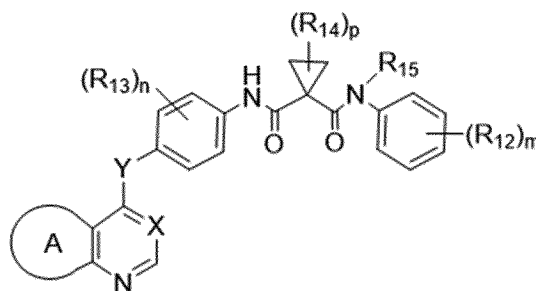
[000375] Способы по данному изобретению могут осуществляться в виде полунепрерывных или непрерывных процессов, более предпочтительно в виде непрерывных процессов.

[000376] Данное изобретение, как описано выше, если не указано иное, может быть осуществлено в присутствии растворителя или смеси двух или более растворителей. В частности, растворитель представляет собой водный или органический растворитель, такой как эфироподобный растворитель (например, тетрагидрофуран, метилтетрагидрофуран, диизопропиловый эфир, трет-бутилметиловый эфир или дибутиловый эфир), алифатический углеводородный растворитель (например, гексан, гептан или пентан), насыщенный алициклический углеводородный растворитель (например, циклогексан или циклопентан) или ароматический растворитель (например, толуол, о-, м- или п-ксилол, или трет-бутилбензол) или их смесь.

[000377] Исходные материалы и реагенты, которые не имеют своего пути синтеза, четко описанного в данном документе, обычно доступны из коммерческих источников или их легко получить с использованием способов, хорошо известных специалисту в данной области.

[000378] Способы получения

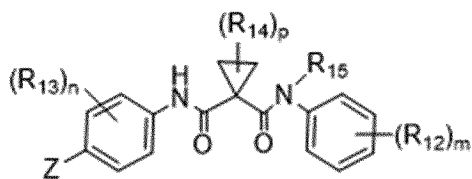
[000379] В одном аспекте в изобретении предложен способ получения соединения
 Формулы I':



I'

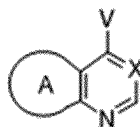
или его фармацевтически приемлемой соли, включающий:

приведение в контакт соединения формулы X:



X

с соединением Формулы XI:



XI

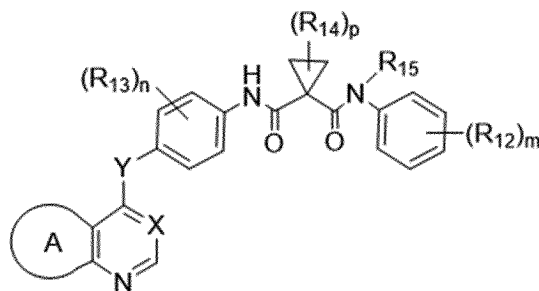
где

кольцо A, Y, X, R₁₂, R₁₃, R₁₄ и R₁₅ определены в данном документе:

Z выбран из группы, состоящей из NH₂, SH и OH; и

V представляет собой уходящую группу.

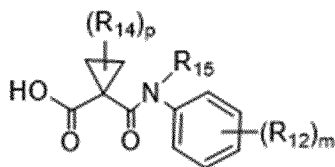
[000380] В другом аспекте в изобретении предложен способ получения соединения Формулы I':



I'

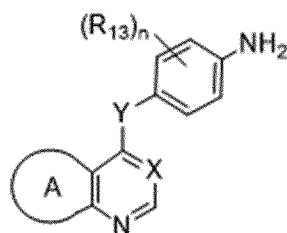
или его фармацевтически приемлемой соли, включающий:

приведение в контакт соединения формулы XII:



XII

с соединением формулы XIII:

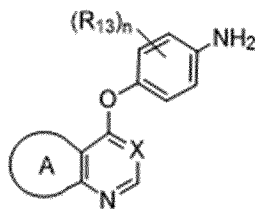


XIII

где

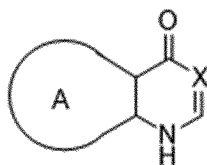
Кольцо A, Y, X, R₁₂, R₁₃, R₁₄ и R₁₅ определены в данном документе.

[000381] В одном варианте осуществления данного аспекта в изобретении предложено получение соединения формулы XIII'



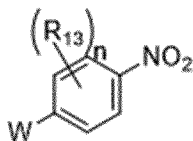
XIII'

приведение в контакт соединения Формулы XIV:



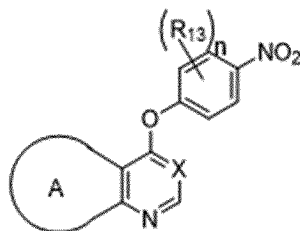
XIV

с соединением Формулы XV:



XV

с образованием соединения Формулы XVI:



XVI

и восстановление соединения Формулы XVI с образованием соединения Формулы XIII,

[000382] Следующие примеры предложены для дополнительной иллюстрации и не предназначены для ограничения объема формулы изобретения.

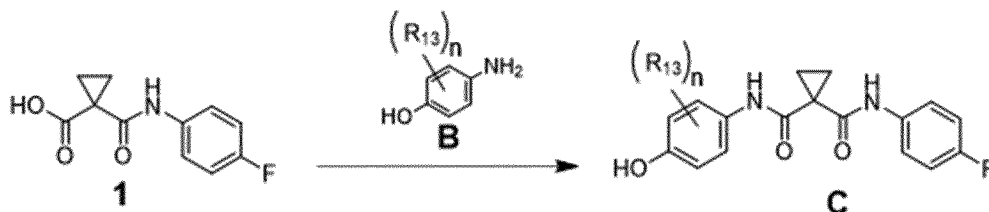
Примеры

[000383] *Общие экспериментальные процедуры:*

[000384] Представленные ниже общие процедуры являются примерами синтеза соединений по данному изобретению. Специалисту в данной области техники будет

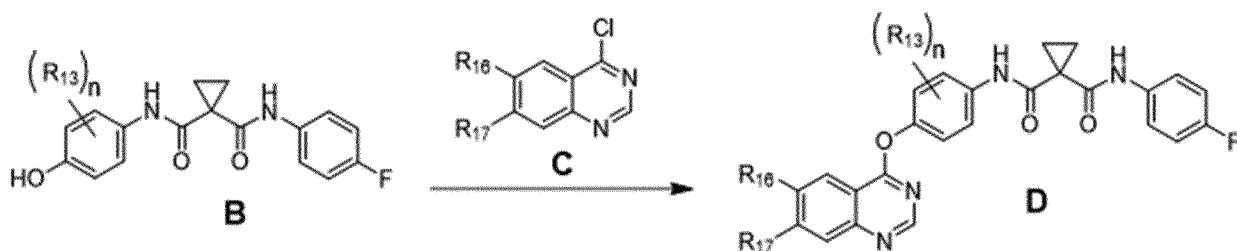
понятно, что общие процедуры могут быть адаптированы для получения других соединений формулы I.

[000385] **Общая процедура A**



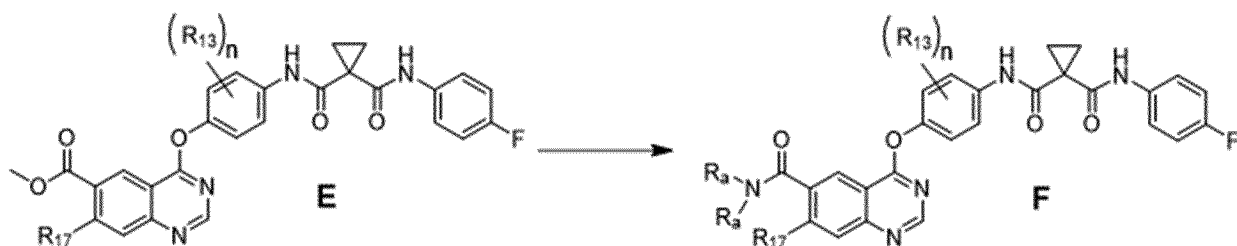
[000386] Соединение 1 карбоновой кислоты может быть превращено в соединение формулы C путем сочетания с промежуточным соединением формулы B с использованием известных связывающих реагентов, таких как EDCI, DCC, HATU, BOP и тому подобное. Реакция может происходить в присутствии основания, такого как триэтиламин, DIEA, пиридин и тому подобное. Реакция сочетания также может происходить в присутствии растворителя, такого как ДМФА, ДМА, ДХМ, ТГФ и тому подобного.

[000387] **Общая процедура B**



[000388] Соединение формулы B может быть превращено в соединение формулы D путем приведения в контакт с соединением формулы C в присутствии сильного основания, такого как трет-бутоксид калия или карбонат калия, в полярном органическом растворителе, таком как ДМСО или ДМФА. Соединение формулы B также может быть превращено в соединение формулы D путем реакции с соединением формулы C в условиях сочетания переходных металлов. Примеры условий включают палладиевый связующий агент, такой как Pd(OAc)₂, в присутствии 1) TrixiePhos и анизола или 2) Xphos, K₃PO₄, толуола и N-метил-2-пирролидина (NMP).

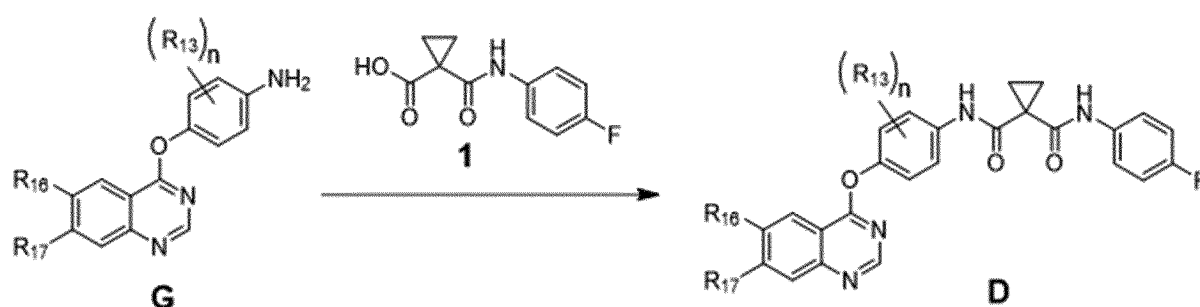
[000389] **Общая процедура C**



[000390] Сложные эфиры формулы E могут быть превращены в соответствующие амидные соединения формулы F сначала гидролизом до соответствующей карбоновой

кислоты, а затем сочетанием с амином формулы $\text{NH}(\text{R}_a)_2$, где каждый R_a может быть одинаковым или различным, или где оба заместителя R_a вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют циклическую структуру. Стадия гидролиза может быть выполнена с использованием гидроксидного основания, такого как гидроксид натрия или лития, в полярном растворителе, таком как вода, метанол, ТГФ, ДМФА, ДМСО или любой их комбинации. Стадия сочетания может быть выполнена с использованием известных связывающих реагентов, таких как EDCI, DCC, NATU, BOP и тому подобное, в присутствии основания, такого как триэтиламин, DIEA, пиридин и тому подобное, и в присутствии растворителя, такого как ДМФА, ДМА, ДХМ, ТГФ и тому подобное.

[000391] **Общая процедура D**



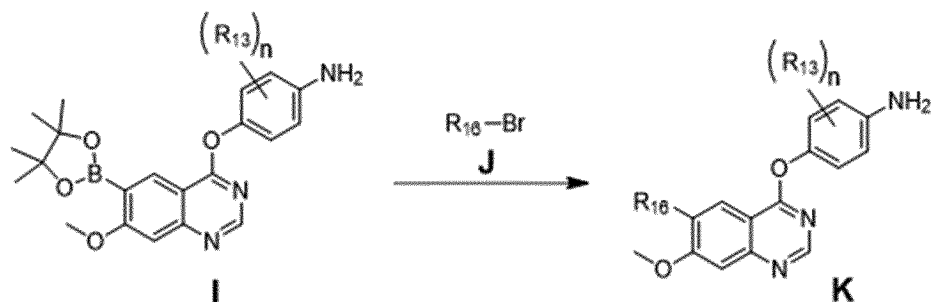
[000392] Соединение формулы G может быть превращено в соединение формулы D посредством 1) прямого сочетания с Соединением 1 или 2) активации фрагмента карбоновой кислоты Соединения 1 с последующим нуклеофильным замещением соединением Формулы G. Путь сочетания может быть выполнен с использованием известных связывающих реагентов, таких как EDCI, DCC, NATU, BOP и тому подобное, в присутствии основания, такого как триэтиламин, DIEA, пиридин и тому подобное, и в присутствии растворителя, такого как ДМФА, ДМА, ДХМ, ТГФ и тому подобное. Активация фрагмента карбоновой кислоты Соединения 1 может быть осуществлена путем первой этерификации карбоновой кислоты Соединения 1 фенольным соединением, таким как пентафторфенол или *para*-нитрофенол, с использованием средств, известных специалисту в данной области техники, для образования соответствующего фенолята. Во-вторых, в результате нуклеофильного замещения активированного Соединения 1 соединением Формулы G будет получено соединение Формулы D.

[000393] **Общая процедура E**



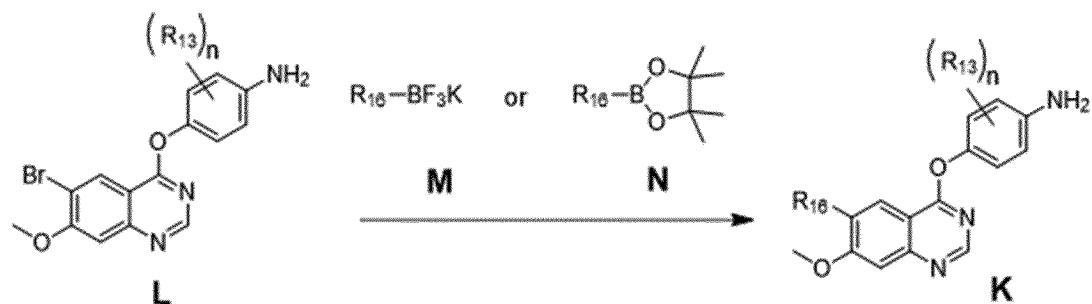
[000394] Соединение Формулы Н может быть превращено в соединение Формулы С путем воздействия хлорирующего реагента, такого как оксалилхлорид, SOCl_2 и POCl_3 . Превращение может быть выполнено в присутствии растворителя или в чистых условиях.

[000395] **Общая процедура F**



[000396] Соединение Формулы I может быть превращено в соединение Формулы К с использованием химических методов сочетания. Например, соединение Формулы I может быть приведено в контакт с соединением Формулы J в присутствии катализатора переходного металла, такого как бис(ди-*трет*-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладий(II) в растворителе, таком как 1,4-доксан в присутствии основания, такого как карбонат натрия, необязательно при микроволновом облучении.

[000397] **Общая процедура G**



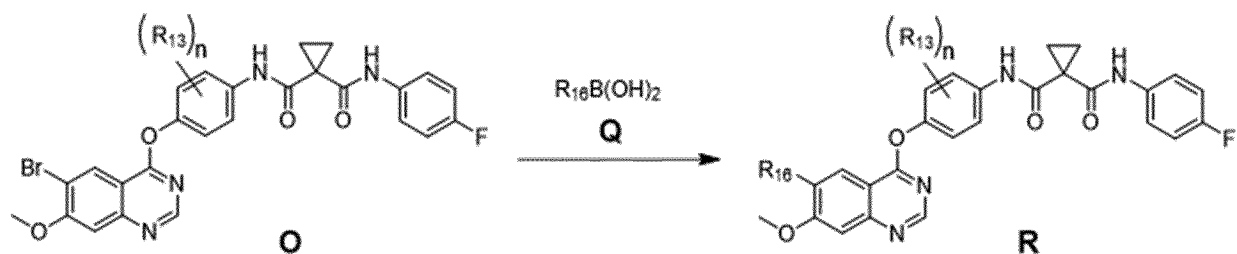
[000398] Соединение Формулы L может быть превращено в соединение формулы К с использованием химических методов сочетания, например, соединение Формулы I может быть приведено в контакт с соединением формулы М или N в присутствии катализатора переходного металла, такого как бис(ди-*трет*-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладий(II) в растворителе, таком как 1,4-доксан в присутствии основания, такого как карбонат натрия, необязательно при микроволновом облучении.

[000399] **Общая процедура H**



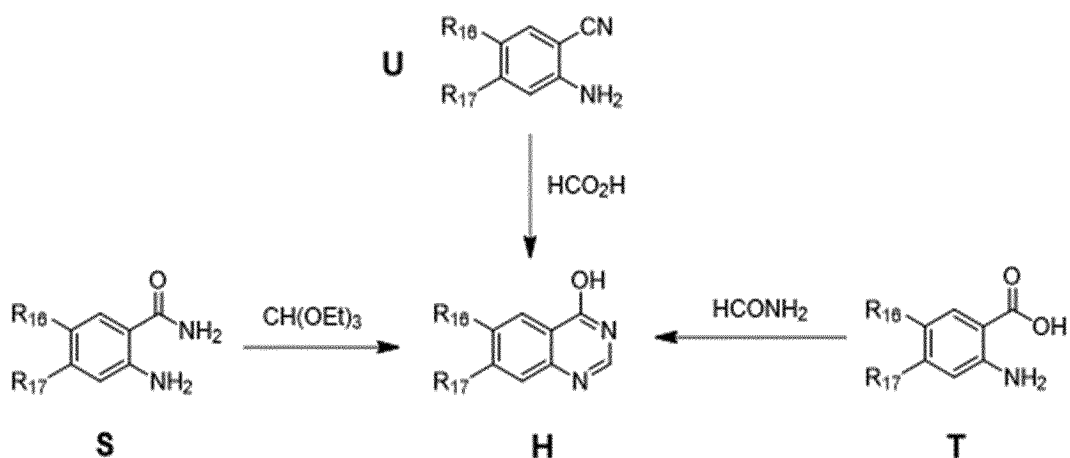
[000400] Соединение Формулы О может быть превращено в соответствующие аминосоединения Формулы Р путем сочетания с амином формулы $\text{NH}(\text{R}_a)_2$, где каждый R_a может быть одинаковым или различным, или где оба заместителя R_a вместе с азотом к которым они присоединены, образуют циклическую структуру. Стадия сочетания может быть выполнена с использованием катализатора переходного металла, такого как бис(три-*tert*-бутилфосфин)палладий(0), в присутствии основания, такого как K_3PO_4 , в полярном растворителе, таком как ДМФА, ДМСО или ДМА.

[000401] **Общая процедура I**



[000402] Соединение Формулы О также может быть превращено в соединение Формулы R путем сочетания с соединением бороновой кислоты Формулы Q в присутствии катализатора переходного металла, такого как бис(ди-*tert*-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладий(II), основания, такое как карбонат натрия, и растворителя, такого как 1,4-диоксан, необязательно при микроволновом облучении.

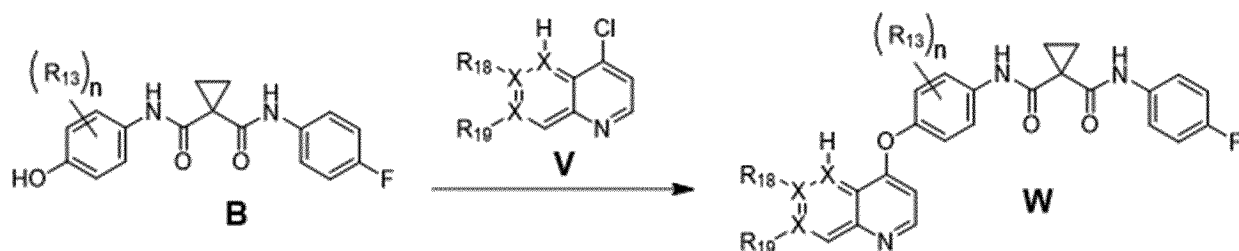
[000403] **Общая процедура J**



[000404] Соединение формулы H (представленное в данном документе как енольный таутомер) также может быть синтезировано из цианосоединения Формулы U, амидного

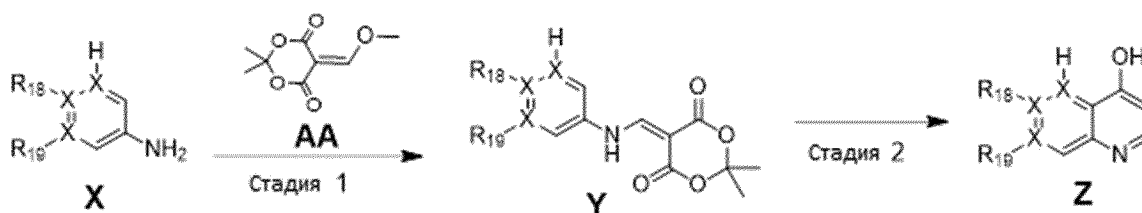
соединения формулы S или соединения карбоновой кислоты Формулы Т. Соединение Формулы S превращается в формулу Н в присутствии триэтилортоформиата в чистых условиях при повышенных температурах, необязательно при микроволновом облучении. Соединение Формулы Т превращается в соединение Формулу Н в присутствии формамида в чистых условиях при повышенных температурах, необязательно при микроволновом облучении. Соединение Формулы U превращается в соединении Формулы Н в присутствии муравьиной кислоты в чистых условиях при повышенных температурах.

[000405] **Общая процедура К**



[000406] Соединение Формулы В может быть превращено в соединении Формулы W путем приведения в контакт с соединением формулы V, где X представляет собой углерод или азот, и где R₁₈ и/или R₁₉ отсутствуют, когда переменная X, к которой они присоединены, представляет собой азот, в присутствии сильного основания, такого как *трет*-бутоксид калия или карбонат калия, в полярном органическом растворителе, таком как ДМСО или ДМФА. Соединение формулы В также может быть превращено в соединении формулы W путем приведения в контакт с соединением формулы V в условиях сочетания переходных металлов. Примеры условий включают палладиевый связующий агент, такой как Pd(OAc)₂, в присутствии 1) TrixiePhos и анизола или 2) Xphos, K₃PO₄, толуола и N-метил-2-пирролидина (NMP).

[000407] **Общая процедура L**



[000408] **Стадия 1**

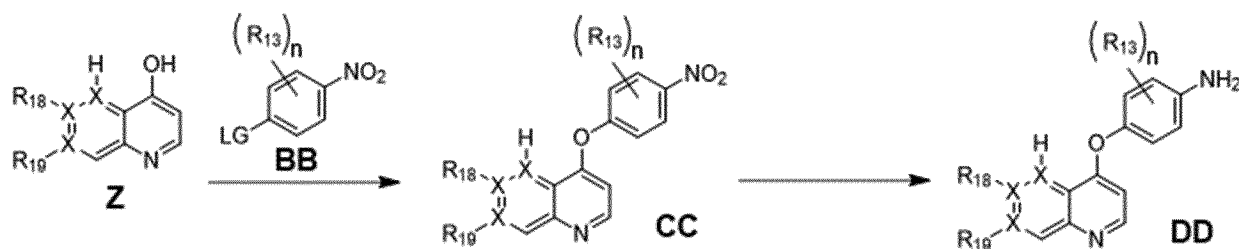
[000409] Соединение формулы Y может быть получено путем приведения в контакт соединения формулы X, где переменная X представляет собой углерод или азот, и где R₁₈ и/или R₁₉ отсутствуют, когда переменная X, к которой они присоединены, представляет собой азот, с ацетальным соединением Формулы AA при повышенных температурах в растворителе, таком как триметоксиметан или изопропанол. Соединение формулы AA

также может быть получено *in situ* сначала путем приведения в контакт 2,2-Диметил-1,3-диоксан-4,6-диона в триметоксиметане перед добавлением соединения Формулы X.

[000410] **Стадия 2**

[000411] Соединение формулы Z может быть получено путем интрациклизации соединения формулы Y при повышенных температурах в высокотемпературном растворителе, таком как дифениловый эфир или даутерм.

[000412] **Общая процедура M**



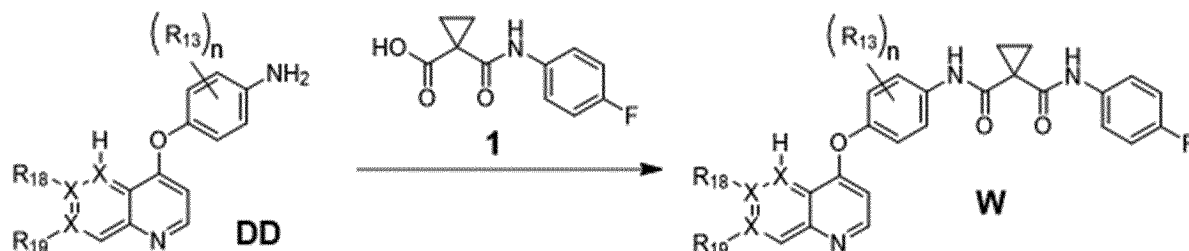
[000413] **Стадия 1**

[000414] Соединение Формулы Z, где X представляет собой углерод или азот и, где R₁₈ и/или R₁₉ отсутствуют, когда переменная X, к которой они присоединены, представляет собой азот, может быть превращено в соединение Формулы CC путем приведения в контакт с соединением Формулы BB, где «LG» представляет собой уходящую группу в присутствии 1) карбоната цезия или 2) оксида серебра в растворителе, таком как ацетонитрил, ДМФА, ДМСО или ДМА.

[000415] **Стадия 2**

[000416] Нитрогруппа соединения Формулы CC может быть восстановлена с получением соединения Формулы DD с использованием способов, известных специалистам в данной области техники, таких как газообразный водород в присутствии Pd/C или металла никеля, или путем восстановления металлом железа в присутствии NH₄Cl в растворителе, таком как вода, метанол, этанол или их комбинации.

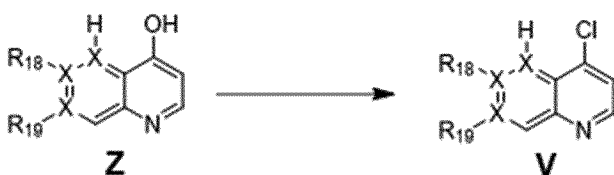
[000417] **Общая процедура N**



[000418] Соединение Формулы DD, где X представляет собой углерод или азот и, где R₁₈ и/или R₁₉ отсутствуют, когда переменная X, к которой они присоединены, представляет собой азот, может быть превращено в соединение Формулы W посредством 1) прямого сочетания с Соединением 1 или 2) активации фрагмента карбоновой кислоты

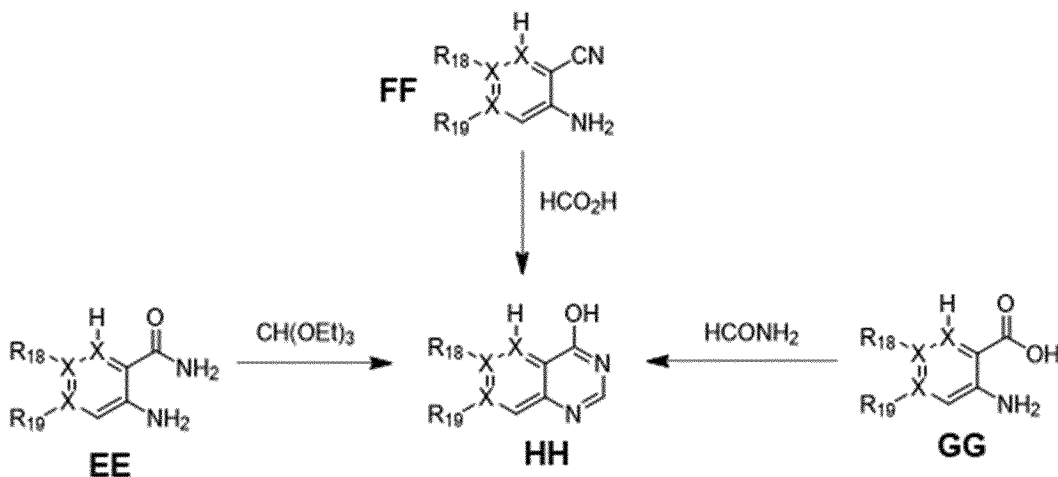
Соединения 1 с последующим нуклеофильным замещением соединением Формулы DD. Путь сочетания может быть выполнен с использованием известных связывающих реагентов, таких как EDCI, DCC, HATU, BOP и тому подобное, в присутствии основания, такого как триэтиламин, DIEA, пиридин и тому подобное, и в присутствии растворителя, такого как ДМФА, ДМА, ДХМ, ТГФ и тому подобное. Активация фрагмента карбоновой кислоты Соединения 1 может быть осуществлена путем первой этерификации карбоновой кислоты Соединения 1 фенольным соединением, таким как пентафторфенол или *para*-нитрофенол, с использованием средств, известных специалисту в данной области техники, для образования соответствующего фенолята. Во-вторых, в результате нуклеофильного замещения активированного Соединения 1 соединением Формулы DD будет получено соединение Формулы W.

[000419] **Общая процедура O**



[000420] Соединение Формулы Z, где X представляет собой углерод или азот и, где R₁₈ и/или R₁₉ отсутствуют, когда переменная X, к которой они присоединены, представляет собой азот, может быть превращено в соединение Формулы V путем воздействия хлорирующего реагента, такого как оксалилхлорид, SOCl₂ и POCl₃. Превращение может быть выполнено в присутствии растворителя или в чистых условиях.

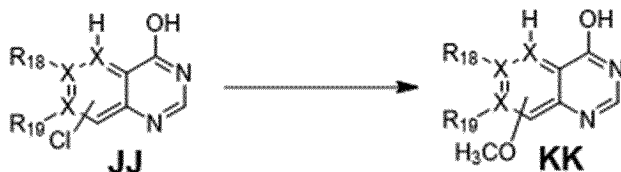
[000421] **Общая процедура P**



[000422] Соединение формулы HH, где X представляет собой углерод или азот и, где R₁₈ и/или R₁₉ отсутствуют, когда переменная X, к которой они присоединены, представляет собой азот, может быть синтезировано из цианосоединения Формулы FF, амидного соединения Формулы EE или соединения карбоновой кислоты Формулы GG. Соединение

Формулы ЕЕ превращается в соединение Формулу НН в присутствии триэтилортоформиата в чистых условиях при повышенных температурах, необязательно при микроволновом облучении. Соединение Формулы GG превращается в соединение Формулу НН в присутствии формамида в чистых условиях при повышенных температурах, необязательно при микроволновом облучении. Соединение Формулы FF превращается в соединение Формулы НН в присутствии муравьиной кислоты в чистых условиях при повышенных температурах.

[000423] **Общая процедура Q**

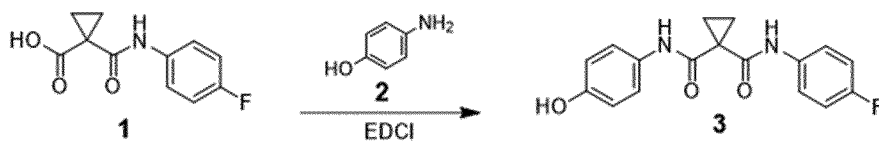


[000424] Соединение Формулы JJ, где X представляет собой углерод или азот и, где R₁₈ и/или R₁₉ отсутствуют, когда переменная X, к которой они присоединены, представляет собой азот, может быть превращено в соединение формулы KK путем приведения в контакт с NaOCH₃ в растворителе, предпочтительно безводном метаноле при повышенной температуре, необязательно при микроволновом облучении.

[000425] Приведенные ниже конкретные примеры представлены для дальнейшего понимания изобретения и никоим образом не предназначены для ограничения объема изобретения.

[000426] **Конкретные экспериментальные процедуры:**

[000427] **Пример 1: N-(4-Фторфенил)-N-(4-гидроксифенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид (3)**

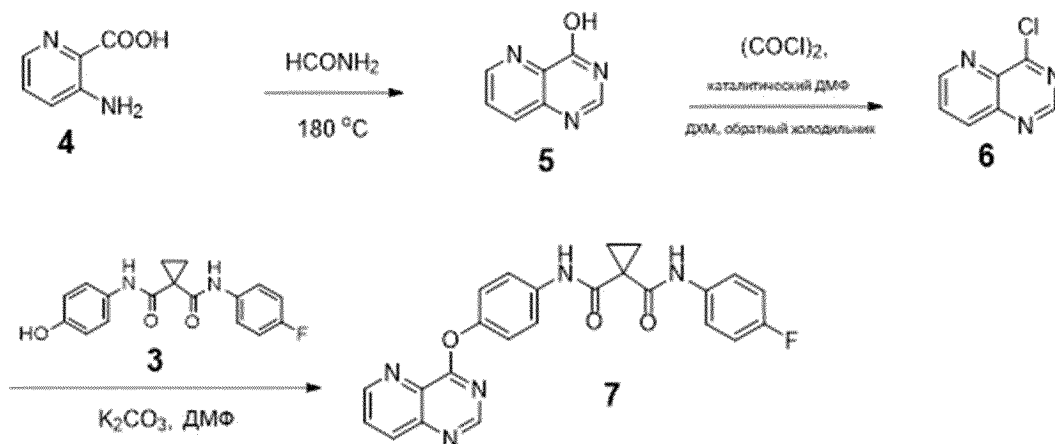


[000428] **N-(4-Фторфенил)-N-(4-гидроксифенил)циклопропан-1,1-**

дикарбоксамид (3): К раствору соединения 1 (10 г, 44,80 ммоль, 1 экв.) и соединения 2 (5,87 г, 53,8 ммоль, 1,2 экв.) в диметилацетамиде (DMA) (60 мл) добавляли 3-(этилиминометиленамино)-N,N-диметилпропан-1-амин гидрохлорид (EDCI) (10,31 г, 53,8 ммоль, 1,2 экв.). Смесь интенсивно перемешивали при 20°C до завершения реакции. Смесь выливали в водный (водн.) насыщенный NaHCO₃ (400 мл) и экстрагировали с использованием EtOAc (4 × 100 мл). Объединенные органические фазы промывали водным насыщенным NaCl (100 мл), сушили над безводным (безводн.) Na₂SO₄ и упаривали. Было получено соединение 3 (21 г, неочищенный) (чистота 50%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆)

δ 10,16 (уш. с, 1H), 9,72 (уш. с, 1H), 7,61 (дд, 2H), 7,34 (д, 2H), 7,13 (т, 2H) 6,68 (д, 2H), 1,42 (с, 4H); МС (ЭИ) для $C_{17}H_{15}FN_2O_3$, найдено 314,9 (MН⁺).

[000429] **Пример 2: 1-N'-(4-Фторфенил)-1-N-(4-пиридо[3,2-d]пиримидин-4-илоксифенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид (7)**



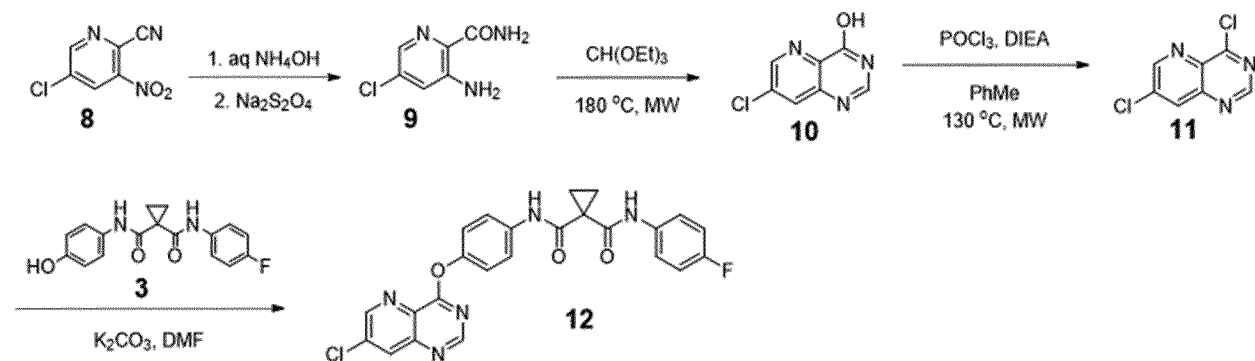
[000430] **Пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ол (5):** Смесь соединения **4** (1,0 г, 7,2 ммоль) в формамиде (2,5 мл) перемешивали при 140 °С в течение 1 часа, затем при 170 °С в течение 1 часа и, наконец, при 180 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду. Полученную суспензию фильтровали, твердое вещество промывали водой и суспендировали в MeOH. Суспензию фильтровали, твердое вещество промывали ДХМ, а затем гексанами и сушили в вакууме с получением соединения **5** в виде коричневого твердого вещества (280 мг, выход 26%). МС для $C_7H_5N_3O$, найдено 148 (MН⁺).

[000431] **4-Хлорпиридо[3,2-d]пиримидин (6):** К смеси соединения **5** (160 мг, 1,1 ммоль) и ДМФА (1 капля) в сухом ДХМ (2,0 мл) по каплям добавляли оксалилхлорид (0,24 мл, ~ 2,5 экв.), и полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь упаривали и остаток обрабатывали холодным водн. насыщенным $NaHCO_3$ (<10 °С), а затем экстрагировали EtOAc (3х). Объединенные экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали с получением соединения **6** в виде коричневого твердого вещества (83 мг, чистота ~ 90%, выход ~ 40%). Материал использовали без дальнейшей очистки на последующих стадиях. МС для $C_7H_4ClN_3$, найдено 166 (MН⁺).

[000432] **1-N'-(4-Фторфенил)-1-N-(4-пиридо[3,2-d]пиримидин-4-илоксифенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид (7):** Смесь соединения **6** (39 мг, 0,24 ммоль), соединения **3** (63 мг, 0,2 ммоль) и K_2CO_3 (76 мг, 0,55 ммоль) в ДМФА (1,0 мл) перемешивали при 80 °С в течение 20 минут. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду. Полученную суспензию фильтровали, твердое вещество промывали водой и сушили в вакууме с получением неочищенного соединения **7** в виде коричневого твердого вещества (89 мг, чистота ~90%). Неочищенное соединение **7** (80 мг)

подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% EtOAc в гексане, с получением чистого соединения **7** в виде белого твердого вещества (70 мг, выход 79%). МС для $C_{24}H_{18}FN_5O_3$, найдено 444 (МН⁺).

[000433] **Пример 3: 1-N-[4-(7-Хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)оксифенил]-1-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид (12)**



[000434] **3-Амино-5-хлорпиколинамид (9):** К соединению **8** (1,83 г, 10,0 ммоль) в воде (20 мл) добавляли 28% водн. NH_4OH (4,0 мл, 28,5 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут. Добавляли гидросульфит натрия (10,0 г, 85%, 57,3 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 90 минут. Желтый осадок собирали вакуумной фильтрацией с получением соединения **9** в виде желтого твердого вещества (0,77 г, выход 45%). МС для $C_6H_6ClN_3O$, найдено 172 (МН⁺).

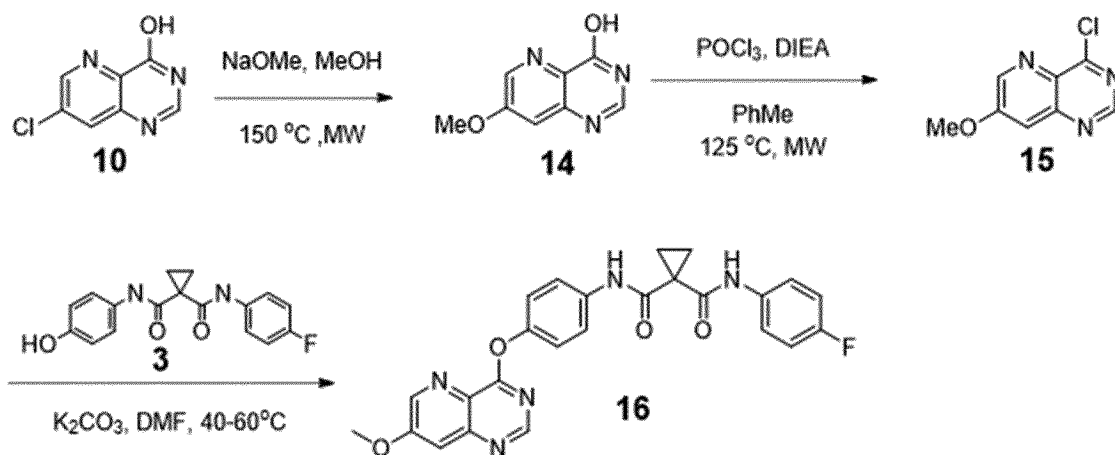
[000435] **7-Хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ол (10):** Суспензию соединения **9** (220 мг, 1,27 ммоль) в триэтилортоформате (2,5 мл) облучали в микроволновом реакторе при 180°C в течение 30 минут. После охлаждения до комнатной температуры коричневый осадок собирали вакуумной фильтрацией и промывали гексаном, с получением соединения **10** (220 мг, выход 95%). МС для $C_7H_4ClN_3O$, найдено 182 (МН⁺).

[000436] **4,7-Дилорпиридо[3,2-d]пиримидин (11):** К смеси соединения **10** (90 мг, 0,5 ммоль) в толуоле (4 мл) добавляли DIEA (0,25 мл, 1,44 ммоль) и оксихлориде фосфора (0,15 мл, 1,64 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 130°C при микроволновом облучении в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь упаривали, а полученный остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя 0-80% EtOAc в гексане, с получением соединения **11** в виде белых кристаллов (71 мг, выход 71%). МС для $C_7H_3Cl_2N_3$, найдено 200 (МН⁺).

[000437] **1-N-[4-(7-Хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)оксифенил]-1-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид (12):** Соединение **12** получали из соединения **11** способом, аналогичным способу получения соединения **7** из соединения **6** на стадии 3 в Примере 2. МС для $C_{24}H_{17}ClFN_5O_3$, найдено 478 (МН⁺).

[000438] **1-N-[4-(7-Бромпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)оксибензил]-1-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид (13)**. Соединение **13** получали способом, аналогичным способу получения соединения **12** в Примере 3, начиная последовательность реакций с 5-бром-3-нитропиридопиримидина вместо соединения **8**. МС для $C_{24}H_{17}BrFN_5O_3$, найдено 522 (МН⁺).

[000439] **Пример 4: 1-N'-(4-фторфенил)-1-N-[4-(7-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)оксибензил]циклопропан-1,1-дикарбоксамид (16)**

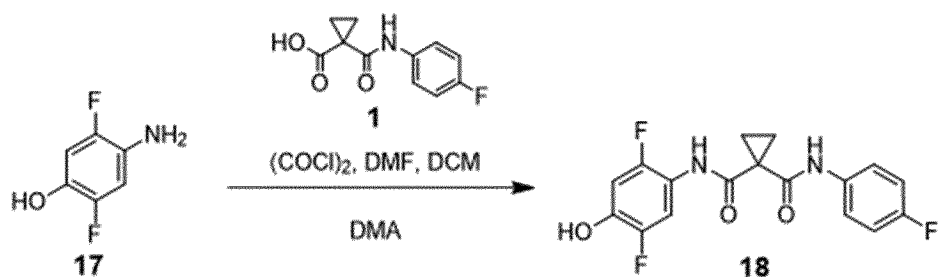


[000440] **7-Метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-4-ол (14)**: В сосуд для микроволновой обработки загружали соединение **10** (220 мг, 1,22 ммоль) и 1,0 М раствор метоксида натрия в метаноле (6,5 мл, 6,5 ммоль). Сосуд закрывали и облучали в микроволновом реакторе при 150 °С в течение 90 мин. Реакцию нейтрализовали водн. насыщенным NH_4Cl (5 мл), упаривали и разбавляли холодной водой. Полученный осадок собирали вакуумной фильтрацией и сушили в вакууме с получением соединения **14** в виде грязно-белого твердого вещества (183 мг, выход 85%). МС для $C_8H_7N_3O_2$, найдено 178 (МН⁺).

[000441] **4-Хлор-7-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин (15)**: Соединение **15** получали из соединения **14** способом, аналогичным способу получения соединения **11** из соединения **10** на стадии 3 в Примере 3. МС для $C_8H_6ClN_3O$, найдено 196 (МН⁺).

[000442] **-N'-(4-фторфенил)-1-N-[4-(7-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)оксибензил]циклопропан-1,1-дикарбоксамид (16)**: Соединение **16** получали из соединения **15** способом, аналогичным способу получения соединения **7** из соединения **6** на стадии 3 в Примере 2. МС для $C_{25}H_{20}FN_5O_4$, найдено 474 (МН⁺).

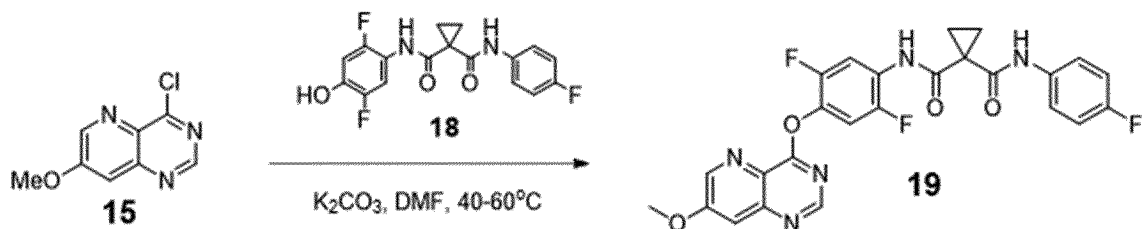
[000443] **Пример 5: N-(2,5-Дифтор-4-гидроксибензил)-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид (18)**



N-(2,5-Дифтор-4-гидроксифенил)-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-

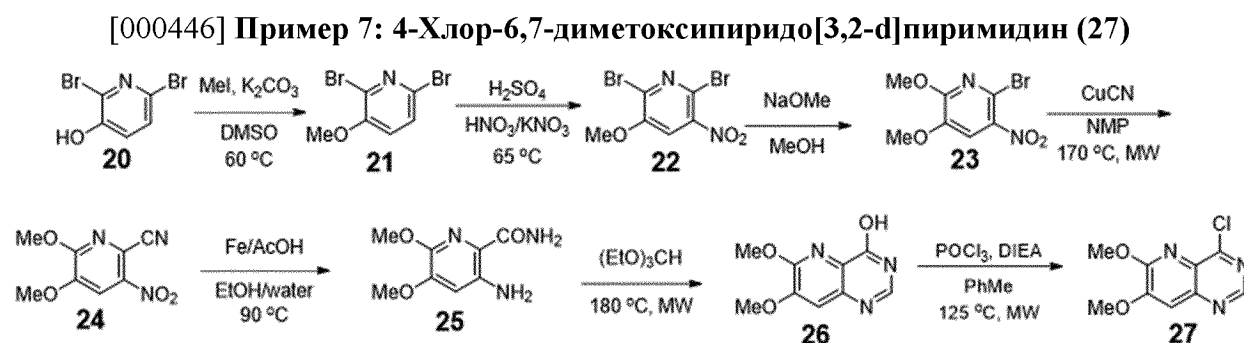
дикарбоксамид (18): К раствору соединения **1** (242,87 мг, 1,03 ммоль, 1,5 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли $(\text{COCl})_2$ (157,45 мг, 1,24 ммоль, 1,8 экв.), а затем ДМФА (68,91 мкмоль, 5,30 мкл, 0,1 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 часа при 15 °С. К смеси добавляли раствор соединения **17** (100 мг, 689,15 мкмоль, 1,0 экв.) в ДМА (6 мл), и полученную смесь перемешивали в течение 1 часа при 15 °С. Реакцию гасили водным NaHCO_3 (50 мл), экстрагировали EtOAc (3 × 30 мл). Объединенные экстракты промывали водным насыщенным NaCl (2 × 100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (0-10% MeOH в ДХМ) с получением соединения **18** в виде коричневого твердого вещества (180 мг, 67.1% выход). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,32 (с, 1H), 10,22 (с, 1H), 9,97 (с, 1H), 7,66-7,54 (м, 3H), 7,16 (т, 2H), 6,83 (дд, 1H), 1,61-1,48 (м, 4H); МС для $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$, найдено 350,9 (MH⁺).

[000444] **Пример 6: 1-N'-[2,5-Дифтор-4-(7-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)оксифенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид (19)**



[000445] **1-N'-[2,5-Дифтор-4-(7-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)оксифенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид (19):** Соединение **19** получали из соединения **15** способом, аналогичным способу получения соединения **7** из соединения **6** на стадии 3 в Примере 2. МС для $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_4$, найдено 510 (MH⁺).

[000446] **Пример 7: 4-Хлор-6,7-диметоксипиридо[3,2-d]пиримидин (27)**



[000447] **2,6-Дибром-3-метоксипиридин (21)**: К раствору соединения **20** (2,62 г, 10,4 ммоль) в ДМСО (4,5 мл) добавляли K_2CO_3 (1,35 г, 9,8 ммоль) и метилиодид (2,2 мл, 35,3 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 часа. Смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду (50 мл) и фильтровали. Полученные твердые вещества промывали ледяной водой и сушили в вакууме с получением соединения **21** (2,5 г, выход 90%). МС для $C_6H_5Br_2NO$, найдено 268 (МН⁺).

[000448] **2,6-Дибром-3-метокси-5-нитропиридин (22)**: К конц. H_2SO_4 (15 мл) при 0°C добавляли азотную кислоту (67%, 4,0 мл) и KNO_3 (2,0 г), а затем соединение **21** (2,0 г, 7,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение ночи, после чего ее выливали на колотый лед и осторожно нейтрализовали твердым Na_2CO_3 , затем экстрагировали $EtOAc$ (2 раза). Объединенные органические экстракты упаривали, и полученный остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (0-80% $EtOAc$ в гексанах) с получением соединения **22** (732 мг, выход 31%).

[000449] **2-Бром-5,6-диметокси-3-нитропиридин (23)**: К раствору соединения **22** (200 мг, 0,64 ммоль) в безводном $MeOH$ (6 мл) добавляли $NaOMe$ (46 мг, 0,85 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, а затем упаривали под вакуумом. Полученный остаток промывали водой и фильтровали. Собранные твердые вещества промывали ледяной водой и сушили в вакууме с получением соединения **23** (150 мг, выход 89%).

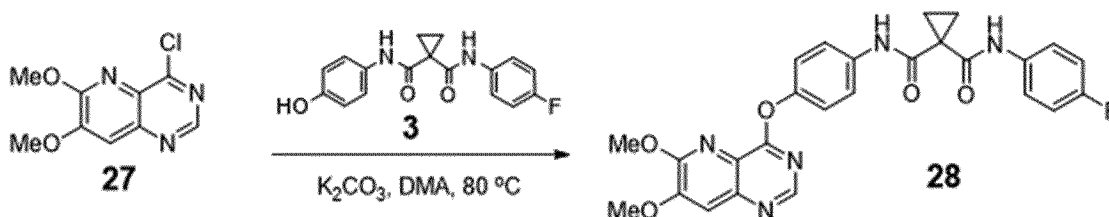
[000450] **5,6-Диметокси-3-нитропиколинонитрил (24)**: Смесь соединения **23** (150 мг, 0,57 ммоль) и $CuCN$ (170 мг, 1,90 ммоль) в NMP (5 мл) нагревали при 170°C под воздействием микроволнового излучения в течение 10 минут, а затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь выливали в ледяную воду, полученную суспензию фильтровали, промывали водой и ресуспендировали в горячем $EtOAc$ в течение 30 мин. Полученную смесь фильтровали через $Celite®$, и фильтрат упаривали в вакууме с получением соединения **24**, которое использовали без дополнительной очистки.

[000451] **3-Амино-5,6-диметоксипиколинамид (25)**: Соединение **24** смешивали с Fe (130 мг, 2,0 ммоль), $AcOH$ (0,4 мл, 6,7 ммоль), водой (6 мл) и $EtOH$ (14 мл). Смесь перемешивали при 90°C в течение 20 минут, а затем охлаждали до комнатной температуры. Значение pH доводили водным 28% NH_4OH до щелочного состояния. Полученную смесь фильтровали через $Celite®$. Летучие органические вещества удаляли из фильтрата под вакуумом, и полученную смесь экстрагировали $EtOAc$ (2 раза). Объединенные экстракты $EtOAc$ упаривали, и полученный остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (0-100% $EtOAc$ в гексанах) с получением соединения **25** в виде грязно-белого твердого вещества (49 мг, выход 44% за 2 стадии). МС для $C_8H_{11}N_3O_3$, найдено 198 (МН⁺).

[000452] **6,7-Диметоксипиридо[3,2-d]пиримидин-4-ол (26):** Соединение **26** получали из соединения **25** способом, аналогичным способу получения соединения **10** из соединения **9** на стадии 2 в Примере 3. МС для $C_9H_9N_3O_3$, найдено 208 (МН⁺).

[000453] **6,7-Диметоксипиридо[3,2-d]пиримидин-4-ол (27):** Соединение **27** получали из соединения **26** способом, аналогичным способу получения соединения **11** из соединения **10** на стадии 3 в Примере 3. МС для $C_9H_8ClN_3O_2$, найдено 226 (МН⁺).

[000454] **Пример 8: 1-N-[4-(6,7-диметоксипиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)оксифенил]-1-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид (28)**



[000455] **1-N-[4-(6,7-диметоксипиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)оксифенил]-1-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид (28):** Соединение **28** получали из соединения **27** способом, аналогичным способу получения соединения **7** из соединения **6** на стадии 3 в Примере 2. МС для $C_{26}H_{22}FN_5O_5$, найдено 504 (МН⁺).

[000456] Следующие соединения были получены из соединения **27** способом, аналогичным способу получения соединения **28** в Примере 8, с использованием соответственно замещенных N-(4-фторфенил)-N-(4-гидроксифенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамидов, которые были синтезированы с использованием способов, аналогичных тем, которые были использованы в Примере 1 или Примере 5.

[000457] **1-N'-[3-Хлор-4-(6,7-диметоксипиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)оксифенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид (29):** МС (ИЭУ) для $C_{26}H_{21}ClFN_5O_5$, найдено 538 (МН⁺).

[000458] **1-N'-[4-(6,7-Диметоксипиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)окси-3-фторфенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид (30):** МС (ИЭУ) для $C_{26}H_{21}F_2N_5O_5$, найдено 522 (МН⁺).

[000459] **1-N'-[4-(6,7-Диметоксипиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)окси-2-фторфенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид (31):** МС (ИЭУ) для $C_{26}H_{21}F_2N_5O_5$, найдено 522 (МН⁺).

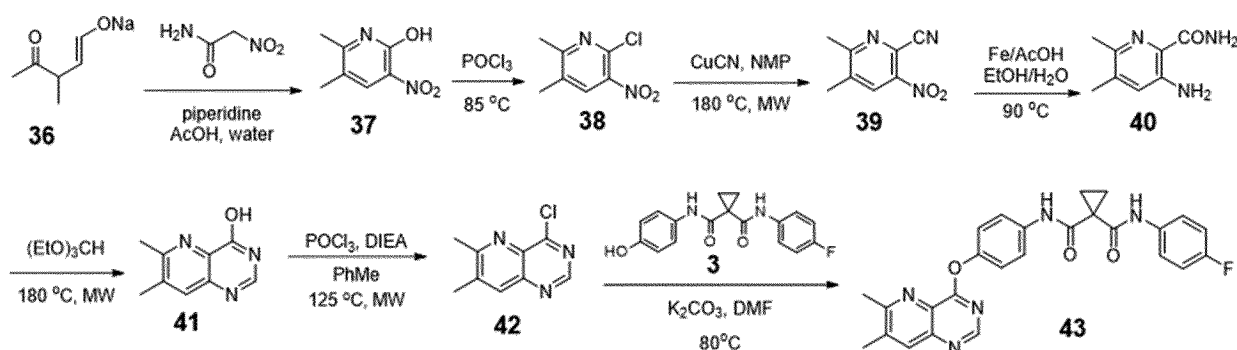
[000460] **1-N'-[2-Хлор-4-(6,7-диметоксипиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)оксифенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид (32):** МС (ИЭУ) для $C_{26}H_{21}ClFN_5O_5$, найдено 538 (МН⁺).

[000461] **1-N'-[4-(6,7-Диметоксипиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)окси-2-метилфенил]-1-N-(4-фторфенил) циклопропан-1,1-дикарбоксамид (33):** МС (ИЭУ) для $C_{27}H_{24}FN_5O_5$, найдено 518 (МН+).

[000462] **1-N'-[4-(6,7-Диметоксипиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)окси-2,3-дифторфенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид (34):** МС (ИЭУ) для $C_{26}H_{20}F_3N_5O_5$, найдено 540 (МН+).

[000463] **1-N'-[4-(6,7-Диметоксипиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)окси-2,5-дифторфенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид (35):** МС (ИЭУ) для $C_{26}H_{20}F_3N_5O_5$, найдено 540 (МН+).

[000464] **Пример 9: 1-N-[4-(6,7-Диметоксипиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)оксифенил]-1-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид (43)**



[000465] **5,6-Диметил-3-хлорхинолин-2-ол (37):** Соединение **37** было получено модификацией известных способов получения 3-цианопиридинов из приведения в контакт соединений, подобных соединению **36**, с 2-цианоацетамидом (*J. Med. Chem.* **2005**, *48(6)*, 1948-1964). 2-цианоацетамид заменяли 2-нитроацетамидом (1,7 г, 16,3 ммоль) и приводили в контакт с соединением **36** (2,0 г, 14,7 ммоль) с получением соединения **37** (780 мг, выход 32%). МС для $C_7H_8N_2O_3$, найдено 169 (МН+).

[000466] **2-Хлор-5,6-диметил-3-нитропиридин (38):** Смесь соединения **37** (330 мг, 1,96 ммоль) и $POCl_3$ (1,5 мл) перемешивали при $85^\circ C$ в течение 4 часов. Смесь упаривали под вакуумом, обрабатывали ледяной водой, нейтрализовали насыщенным водн. раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали $EtOAc$ (3 раза). Объединенные экстракты $EtOAc$ упаривали, и остаток подвергали фильтрованию через силикагель, элюируя ДХМ, с получением соединения **38** (310 мг, выход 85%). МС для $C_7H_7ClN_2O_2$, найдено 187 (МН+).

[000467] **5,6-диметил-3-нитропиколинонитрил (39):** Смесь соединения **38** (230 мг, 1,23 ммоль) и $CuCN$ (440 мг, 4,91 ммоль) в NMP (8 мл) нагревали при $180^\circ C$ при микроволновом облучении в течение 60 мин. Добавляли $EtOAc$ (40 мл) и полученную смесь фильтровали. Фильтрат промывали водой и упаривали под вакуумом с получением

соединения **39**, загрязненного NMP, которое использовали без дополнительной очистки. МС для $C_8H_7N_3O_2$, найдено 178 (МН+).

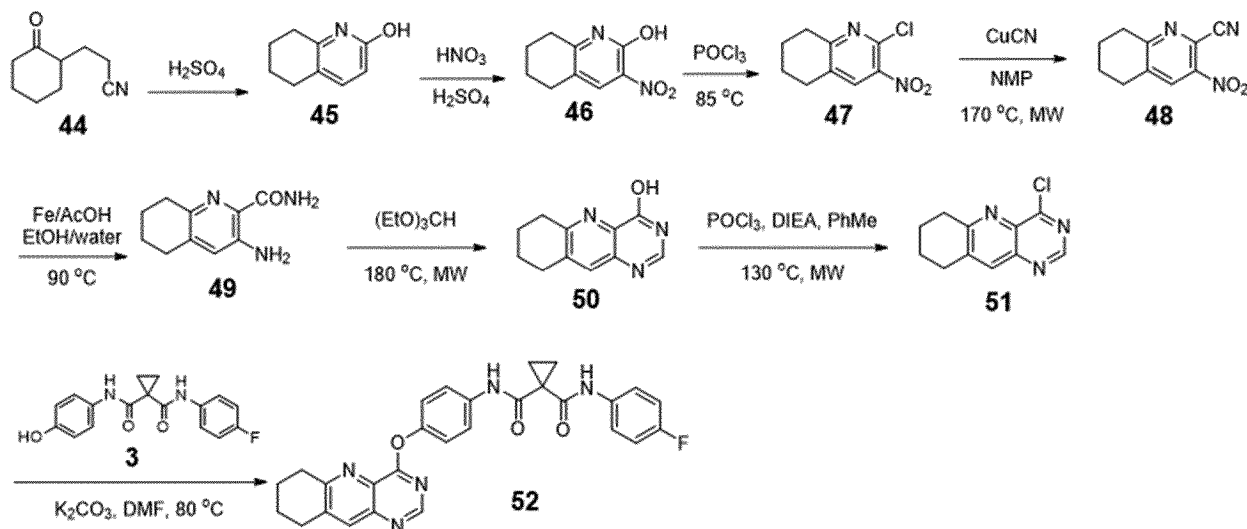
[000468] **3-Амино-5,6-диметилпиколинамид (40)**: Неочищенное соединение **39** смешивали с Fe (240 мг, 4,28 ммоль), AcOH (1,0 мл, 16,7 ммоль), водой (5 мл) и EtOH (16 мл). Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 30 минут, а затем охлаждали до комнатной температуры. Значение pH довели до основного с помощью 28% водн. NH_4OH , и смесь упаривали в вакууме для удаления летучих органических веществ. Полученную смесь фильтровали через Celite® и фильтрат экстрагировали EtOAc (3 раза). Объединенные экстракты EtOAc сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали с получением соединения **40**, все еще загрязненного NMP из предыдущей реакции. МС для $C_8H_{11}N_3O$, найдено 166 (МН+).

[000469] **6,7-Диметилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ол (41)**: Соединение **41** получали из соединения **40** способом, аналогичным способу получения соединения **10** из соединения **9** на стадии 2 в Примере 3. МС для $C_9H_9N_3O$, найдено 176 (МН+).

[000470] **4-Хлор-6,7-диметоксипиридо[3,2-d]пиримидин (42)**: Соединение **42** получали из соединения **41** способом, аналогичным способу получения соединения **11** из соединения **10** на стадии 3 в Примере 3. МС для $C_9H_8ClN_3$, найдено 194 (МН+).

[000471] **1-N-[4-(6,7-Диметоксипиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)оксифенил]-1-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид (43)**: Соединение **43** получали из соединения **42** способом, аналогичным способу получения соединения **7** из соединения **6** на стадии 3 в Примере 2. МС для $C_{26}H_{22}FN_5O_3$, найдено 472 (МН+).

[000472] **Пример 10: 1-N'-(4-Фторфенил)-1-N-[4-(6,7,8,9-тетрагидропиридо[5,4-b]хинолин-4-илокси)фенил]циклопропан-1,1-дикарбоксамид (52)**



[000473] **5,6,7,8-Тетрагидрохиолин-2-ол (45):** Соединение **44** (2,0 г, 13 ммоль) по каплям добавляли к ледяному H_2SO_4 (12 мл), и полученную смесь перемешивали в течение 3 часов при нагревании до комнатной температуры. Затем реакционную смесь выливали на лед, нейтрализовали концентрированным NH_4OH и экстрагировали ДХМ (2 раза). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали через Celite® и упаривали с получением соединения **45** в виде белого твердого вещества (1,04 г, выход 54%), которое использовали на последующих стадиях без дополнительной очистки. МС для $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}$, найдено 150 (МН+).

[000474] **3-Нитро-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-ол (46):** Азотную кислоту (0,5 мл, 67%) медленно добавляли при 5°C к раствору соединения **45** (900 мг, 6,04 ммоль) в H_2SO_4 (8 мл, 98%), поддерживая температуру ниже 15°C . Смесь перемешивали при 5°C еще 1 час, а затем выливали на лед. Полученный осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили с получением соединения **46** (766 мг). Фильтрат экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над безводным MgSO_4 и упаривали с получением дополнительных 280 мг соединения **46** (общий выход 89%). МС для $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$, найдено 195 (МН+).

[000475] **2-Хлор-3-нитро-5,6,7,8-тетрагидрохиолин (47):** POCl_3 (4 мл) добавляли к соединению **46** (766 мг, 3,95 ммоль), и смесь перемешивали при 85°C в течение ночи. После упаривания реакционной смеси полученный остаток распределяли между водным насыщенным NaHCO_3 и ДХМ. Органический слой один раз промывали водн. насыщенным NaCl , сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали с получением соединения **47**, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. МС для $\text{C}_9\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}_2$, найдено 213 (МН+).

[000476] **3-Нитро-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбонитрил (48):** Смесь соединения **47** (106 мг, 0,5 ммоль) и CuCN (90 мг, 1,0 ммоль) в NMP (2,0 мл) нагревали при 170°C при микроволновом облучении в течение 20 минут. Добавляли еще одну порцию CuCN (40 мг) и продолжали облучение еще в течение 40 мин. Полученную смесь выливали в ледяную воду (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2 раза). Объединенные экстракты EtOAc сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали с получением соединения **48**, которое использовали без дополнительной очистки. МС для $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$, найдено 204 (МН+).

[000477] **3-Амино-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоксамид (49):** Неочищенное соединение **48** смешивали с Fe (140 мг, 2,5 ммоль), AcOH (0,4 мл, 6,7 ммоль), водой (6 мл) и EtOH (14 мл). Смесь перемешивали при 90°C в течение 20 минут, затем охлаждали до комнатной температуры. Значение рН полученной смеси доводили до основного с помощью 28% водн. NH_4OH . Летучие органические растворители удаляли под вакуумом.

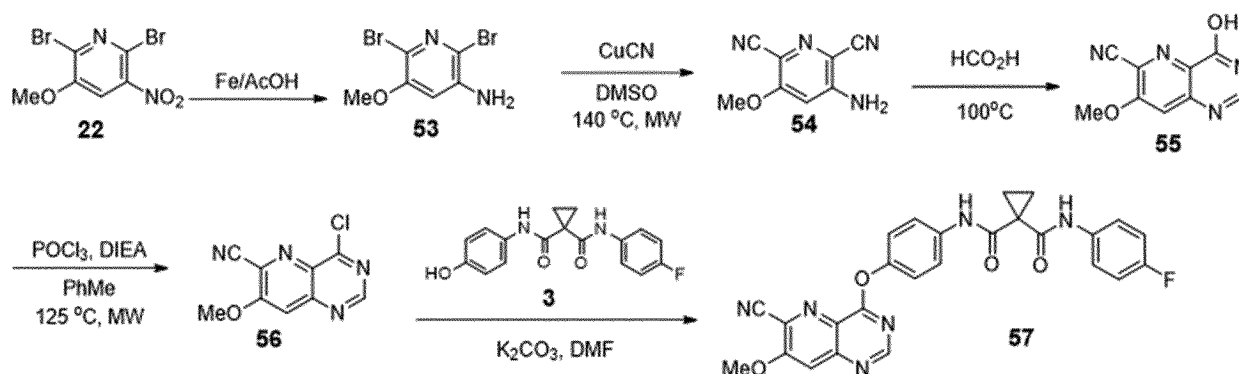
Полученную смесь фильтровали через Celite®, фильтрат упаривали и затем экстрагировали EtOAc (2 раза). Объединенные экстракты EtOAc сушили над безводным Na₂SO₄ и упаривали с получением соединения **49** в виде коричневого твердого вещества (83 мг, выход 87% за 2 стадии). МС для C₁₀H₁₃N₃O, найдено 192 (МН⁺).

[000478] **6,7,8,9-Тетрагидропиримидо[5,4-b]хинолин-4-ол (50)**: Соединение **50** получали из соединения **49** способом, аналогичным способу получения соединения **10** из соединения **9** на стадии 2 в Примере 3. МС для C₁₁H₁₁N₃O, найдено 202 (МН⁺).

[000479] **4-Хлор-6,7,8,9-тетрагидропиримидо[5,4-b]хинолин (51)**: Соединение **51** получали из соединения **50** способом, аналогичным способу получения соединения **11** из соединения **10** на стадии 3 в Примере 3. МС для C₁₁H₁₀ClN₃, найдено 220 (МН⁺).

[000480] **1-N'-(4-фторфенил)-1-N-[4-(6,7,8,9-тетрагидропиримидо[5,4-b]хинолин-4-илокси)фенил]циклопропан-1,1-дикарбоксамид (52)**: Соединение **52** получали из соединения **51** способом, аналогичным способу получения соединения **7** из соединения **6** на стадии 3 в Примере 2. МС для C₂₈H₂₄FN₅O₃, найдено 498 (МН⁺).

[000481] **Пример 11: 1-N-[4-(6-Циано-7-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)оксифенил]-1-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид (57)**



[000482] **2,6-Дибром-5-метоксипиридин-3-амин (53)**: К соединению **22** (360 мг, 1,15 ммоль) добавляли AcOH (4 мл), а затем порошок Fe (260 мг, 4,64 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, а затем выливали в ледяную воду. Значение рН полученной смеси доводили до 7 с помощью Na₂CO₃. Полученные твердые вещества фильтровали, а затем промывали ДХМ. Фильтрат сушили над безводным Na₂SO₄ и упаривали с получением неочищенного соединения **53** (340 мг, выход ~ 100%). МС для C₆H₆Br₂N₃O, найдено 283 (МН⁺).

[000483] **3-Амино-5-метоксипиридин-2,6-дикарбонитрил (54)**: Смесь соединения **53** (270 мг, 0,96 ммоль) и CuCN (260 мг, 2,89 ммоль) в DMSO (4,5 мл) нагревали при 140 °C при микроволновом облучении в течение 60 мин. Добавляли EtOAc (40 мл) и полученную суспензию фильтровали. Фильтрат EtOAc промывали водой и упаривали под вакуумом.

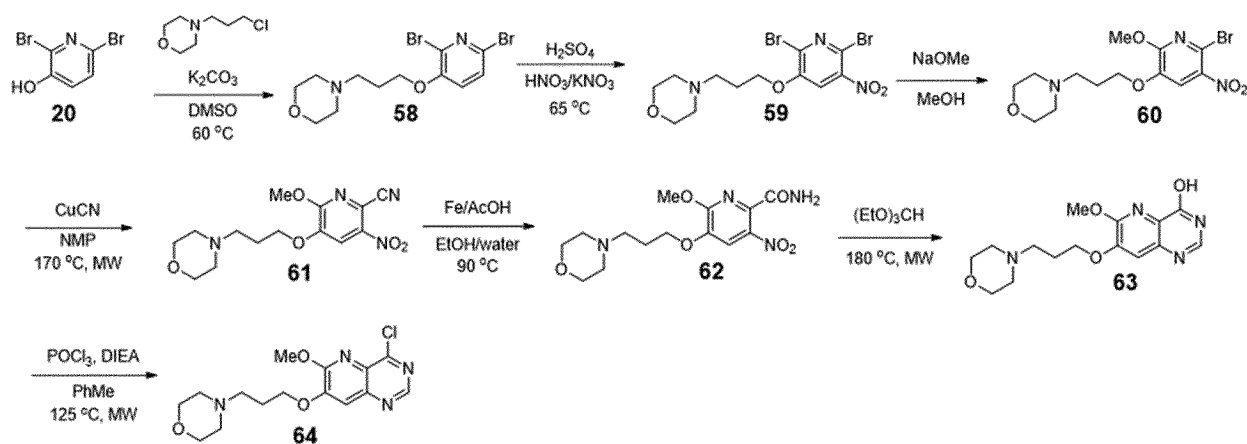
Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в ДХМ) с получением соединения **54** (78 мг, выход 47%). МС для $C_8H_6N_4O$, найдено 173 (M-H).

[000484] **4-Гидрокси-7-метоксипиридо[3,2-d] пиримидин-6-карбонитрил (55):** Соединение **54** (70 мг, 0,40 ммоль) в муравьиной кислоте (1,2 мл, >95%) перемешивали при 100-110°C в течение 3 дней и упаривали до твердого вещества. Твердое вещество промывали EtOAc и сушили с получением соединения **55** (52 мг, выход 64%). МС для $C_9H_6N_4O_2$, найдено 203 (MH+).

[000485] **4-Хлор-7-метоксипиридо[3,2-d] пиримидин-6-карбонитрил (56):** Соединение **56** получали из соединения **55** способом, аналогичным способу получения соединения **11** из соединения **10** на стадии 3 в Примере 3. МС для $C_9H_5ClN_4O$, найдено 221 (MH+).

[000486] **1-N-[4-(6-Циано-7-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)оксифенил]-1-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид (57):** Соединение **57** получали из соединения **56** способом, аналогичным способу получения соединения **7** из соединения **6** на стадии 3 в Примере 2. МС для $C_{26}H_{19}FN_6O_4$, найдено 499 (MH+).

[000487] **Пример 12: 4-(3-((4-Хлор-6-метоксипиридо[3,2-d] пиримидин-7-ил)окси)пропил)морфолин (64)**



[000488] **4-(3-((2,6-Дибромпиридин-3-ил)окси)пропил)морфолин (58):** Соединение **58** синтезировали из соединения **20** способом, аналогичным тому, который использовали для превращения соединения **20** в соединение **21** на стадии 1 Примера 7, заменяя MeI на 4-(3-хлорпропил)морфолином. МС (ИЭУ) для $C_{12}H_{16}Br_2N_2O_2$, найдено 379 (MH+).

[000489] **4-(3-((2,6-Дибром-5-нитропиридин-3-ил)окси)пропил)морфолин (59):** Соединение **59** синтезировали из соединения **58** способом, аналогичным способу, использованному для преобразования соединения **21** в соединение **22** в Примере 7:

[000490] **4-(3-((6-Бром-2-метокси-5-нитропиридин-3-ил)окси)пропил)морфолин (60):** Соединение **60** синтезировали из соединения **59** способом, аналогичным способу, использованному для преобразования соединения **22** в соединение **23** в Примере 7:

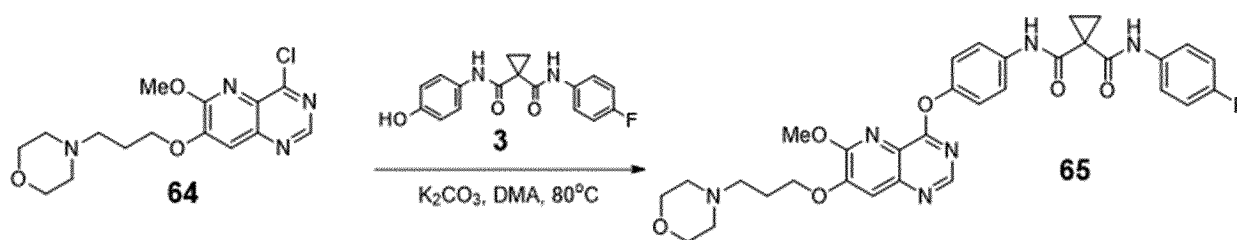
[000491] **6-Метокси-5-(3-морфолинопропокси)-3-нитропиколинонитрил (61):** Соединение **61** синтезировали из соединения **60** способом, аналогичным способу, использованному для преобразования соединения **23** в соединение **24** в Примере 7:

[000492] **6-Метокси-5-(3-морфолинопропокси)-3-нитропиколинамид (62):** Соединение **62** синтезировали из соединения **61** способом, аналогичным способу, использованному для преобразования соединения **24** в соединение **25** в Примере 7: МС (ИЭУ) для $C_{14}H_{22}N_4O_4$, 311 (МН+).

[000493] **6-Метокси-7-(3-морфолинопропокси)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ол (63):** Соединение **63** получали из соединения **62** способом, аналогичным способу получения соединения **10** из соединения **9** на стадии 2 в Примере 3. МС (ИЭУ) для $C_{15}H_{20}N_4O_4$, 321 (МН+).

[000494] **4-(3-((4-Хлор-6-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-7-ил)окси)пропил)морфолин (64):** Соединение **64** получали из соединения **63** способом, аналогичным способу получения соединения **11** из соединения **10** на стадии 3 в Примере 3. МС (ИЭУ) для $C_{15}H_{19}Cl_4O_3$, найдено 339 (МН+).

[000495] **Пример 13: 1-N'-(4-Фторфенил)-1-N-[4-[6-метокси-7-(3-морфолин-4-илпропокси)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил]оксифенил]циклопропан-1,1-дикарбоксамид (65)**



[000496] **1-N'-(4-Фторфенил)-1-N-[4-[6-метокси-7-(3-морфолин-4-илпропокси)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил]оксифенил]циклопропан-1,1-дикарбоксамид (65):** Соединение **65** получали из соединения **64** способом, аналогичным способу получения соединения **7** из соединения **6** на стадии 3 в Примере 2. МС для $C_{32}H_{33}FN_6O_6$, найдено 617 (МН+).

[000497] Следующие соединения были получены из соединения **64** способом, аналогичным способу получения соединения **65** в Примере 13, с использованием соответственно замещенных N-(4-фторфенил)-N-(4-гидроксифенил)циклопропан-1,1-

дикарбоксамидов, которые были синтезированы с использованием способов, аналогичных тем, которые были использованы в Примере 1 или Примере 5:

[000498] **1-N'-[3-Хлор-4-[6-метокси-7-(3-морфолин-4-илпропокси)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил]оксифенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид (66):** МС (ИЭУ) для $C_{32}H_{32}ClFN_6O_6$, найдено 651 (МН+).

[000499] **1-N'-[3-Фтор-4-[6-метокси-7-(3-морфолин-4-илпропокси)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил]оксифенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид (67):** МС (ИЭУ) для $C_{32}H_{32}F_2N_6O_6$, найдено 635 (МН+).

[000500] **1-N-(4-Фторфенил)-1-N'-[4-[6-метокси-7-(3-морфолин-4-илпропокси)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил]окси-3-метилфенил]циклопропан-1,1-дикарбоксамид (68):** 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,07 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,52-7,43 (м, 3H), 7,43 (с, 1H), 7,20 (д, 1H), 7,05 (т, 2H), 4,28 (т, 2H), 4,22 (с, 3H), 3,74 (т, 4H), 2,58 (т, 2H), 2,55-2,43 (м, 4H), 2,19 (с, 3H), 2,17-2,08 (м, 2H), 1,72-1,67 (м, 2H), 1,67-1,62 (м, 2H); МС (ЭИ) для $C_{33}H_{35}FN_6O_6$, найдено 631,2 (МН+).

[000501] **1-N'-[2-Фтор-4-[6-метокси-7-(3-морфолин-4-илпропокси)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил]оксифенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид (69):** 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,16 (с, 1H), 8,97 (уш. с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,32 (т, 1H), 7,51 (дд, 2H), 7,43 (с, 1H), 7,18-7,09 (м, 2H), 7,05 (т, 2H), 4,28 (т, 2H), 4,21 (с, 3H), 3,74 (т, 4H), 2,58 (т, 2H), 2,54-2,45 (м, 4H), 2,18-2,09 (м, 2H), 1,79-1,73 (м, 2H), 1,72-1,66 (м, 2H); МС (ЭИ) для $C_{32}H_{32}F_2N_6O_6$, найдено 635,1 (МН+).

[000502] **1-N'-[2-Хлор-4-[6-метокси-7-(3-морфолин-4-илпропокси)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил]оксифенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид (70):** 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,52 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,42 (д, 1H), 7,52 (дд, 2H), 7,43 (с, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,25 (д, 1H), 7,05 (т, 2H), 4,29 (т, 2H), 4,21 (с, 3H), 3,77-3,69 (м, 4H), 2,58 (т, 2H), 2,55-2,42 (м, 4H), 2,20-2,06 (м, 2H), 1,86-1,78 (м, 2H), 1,71-1,63 (м, 2H); МС (ЭИ) для $C_{32}H_{32}ClFN_6O_6$, найдено 651,1 (МН+).

[000503] **1-N-(4-Фторфенил)-1-N'-[4-[6-метокси-7-(3-морфолин-4-илпропокси)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил]окси-2-метилфенил]циклопропан-1,1-дикарбоксамид (71):** 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,13 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,93 (д, 1H), 7,50 (дд, 2H), 7,42 (с, 1H), 7,18-7,12 (м, 2H), 7,05 (т, 2H), 4,28 (т, 2H), 4,22 (с, 3H), 3,74 (т, 4H), 2,58 (т, 2H), 2,55-2,42 (м, 4H), 2,35 (с, 3H), 2,18-2,09 (м, 2H), 1,76-1,71 (м, 2H), 1,71-1,67 (м, 2H); МС (ЭИ) для $C_{33}H_{35}FN_6O_6$, найдено 631,2 (МН+).

[000504] **1-N'-[2,5-Дифтор-4-[6-метокси-7-(3-морфолин-4-илпропокси)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил]оксифенил]-1-N-(4-**

фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид (72): МС (ИЭУ) для $C_{32}H_{31}F_3N_6O_6$, найдено 653 (МН+).

[000505]

1-N'-[2,3-Дифтор-4-[6-метокси-7-(3-морфолин-4-

илпропокси)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил]оксифенил]-1-N-(4-

фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид (73): МС (ИЭУ) для $C_{32}H_{31}F_3N_6O_6$, найдено 653 (МН+).

[000506]

1-N-(4-Фторфенил)-1-N'-[3-метокси-4-[6-метокси-7-(3-морфолин-4-

илпропокси)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил]оксифенил]циклопропан-1,1-

дикарбоксамид (74): 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,20 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,48 (дд, 2H), 7,42 (с, 1H), 7,21 (д, 1H), 7,10-7,02 (м, 3H), 4,28 (т, 2H), 4,23 (с, 3H), 3,77 (с, 3H), 3,74 (т, 4H), 2,57 (т, 2H), 2,54-2,44 (м, 4H), 2,17-2,08 (м, 2H), 1,74-1,68 (м, 2H), 1,66-1,62 (м, 2H); МС (ЭИ) для $C_{33}H_{35}FN_6O_7$, найдено 647,2 (МН+).

[000507]

1-N'-[3-Циано-4-[6-метокси-7-(3-морфолин-4-илпропокси)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил]оксифенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид (75): МС (ИЭУ) для $C_{33}H_{32}FN_7O_6$, найдено 642,2 (МН+).

[000508]

1-N'-[3,5-Дифтор-4-[6-метокси-7-(3-морфолин-4-

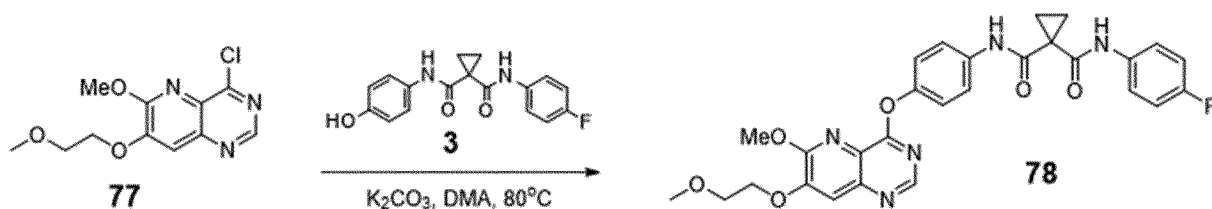
илпропокси)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил]оксифенил]-1-N-(4-

фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид (76): 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,49 (с, 1H), 10,02 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,67-7,58 (м, 4H), 7,16 (т, 2H), 4,30 (т, 2H), 4,10 (с, 3H), 3,58 (т, 4H), 2,45 (т, 2H), 2,38 (с, 4H), 1,98 (квин, 2H), 1,46 (д, 4H); МС (ЭИ) для $C_{32}H_{31}F_3N_6O_6$, найдено 653,1 (МН+).

[000509]

Пример 14:

1-N-(4-Фторфенил)-1-N-[4-[6-метокси-7-(2-

метоксиэтокси)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил]оксифенил]циклопропан-1,1-**дикарбоксамид (78)**

[000510]

4-Хлор-6-метокси-7-(2-метоксиэтокси)пиридо[3,2-d] пиримидин (77): Соединение 77 можно получить, придерживаясь последовательности стадий, аналогичных тем, которые использовались для получения соединения 64 в Примере 12, с заменой 1-бром-2-метоксиэтана или 1-хлор-2-метоксиэтана на 4-(3-хлорпропил)морфолин, используемый на первой стадии.

[000511]

1-N-(4-Фторфенил)-1-N-[4-[6-метокси-7-(2-метоксиэтокси)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил]оксифенил]циклопропан-1,1-дикарбоксамид (78): Соединение 78

получали из соединения **77** способом, аналогичным способу получения соединения **7** из соединения **6** на стадии 3 в Примере 2. МС для $C_{28}H_{26}FN_5O_6$, найдено 548 (МН+).

[000512] Следующие соединения были получены из соединения **77** способом, аналогичным способу получения соединения **78** в Примере 14, с использованием соответственно замещенных N-(4-фторфенил)-N-(4-гидроксифенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамидов, которые были синтезированы с использованием способов, аналогичных тем, которые были использованы в Примере 1 или Примере 5:

[000513] **1-N'-[3-Фтор-4-[6-метокси-7-(2-метоксиэтокси)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил]оксифенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид (79):** МС для $C_{28}H_{25}F_2N_5O_6$, найдено 566 (МН+).

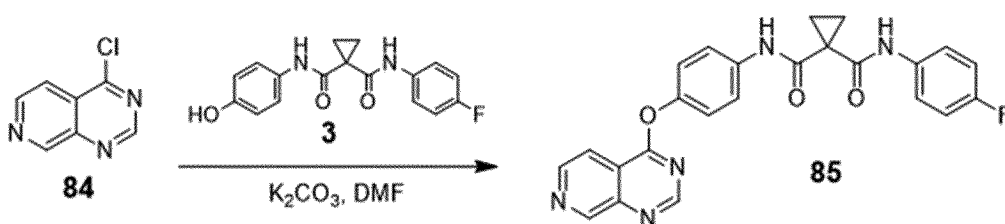
[000514] **1-N'-[3-Хлор-4-[6-метокси-7-(2-метоксиэтокси)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил]оксифенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид (80):** МС для $C_{28}H_{25}ClFN_5O_6$, найдено 582 (МН+).

[000515] **1-N'-[2-Фтор-4-[6-метокси-7-(2-метоксиэтокси)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил]оксифенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид (81):** МС для $C_{28}H_{25}F_2N_5O_6$, найдено 566 (МН+).

[000516] **1-N'-[2,3-Дифтор-4-[6-метокси-7-(2-метоксиэтокси)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил]оксифенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид (82):** МС для $C_{28}H_{24}F_3N_5O_6$, найдено 584 (МН+).

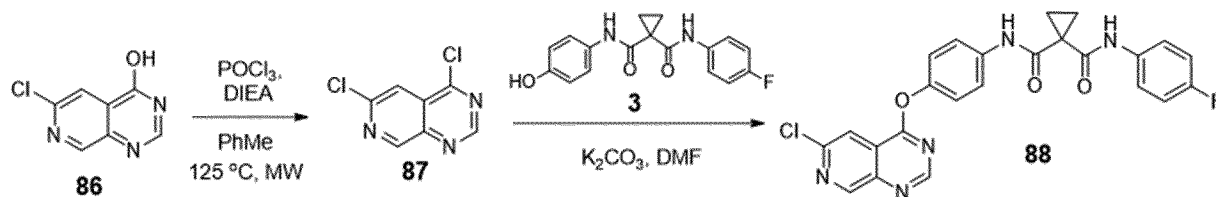
[000517] **1-N'-[2,5-Дифтор-4-[6-метокси-7-(2-метоксиэтокси)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил]оксифенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид (83):** МС для $C_{28}H_{24}F_3N_5O_6$, найдено 584 (МН+).

[000518] **Пример 15: 1-N'-(4-Фторфенил)-1-N-(4-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-илокси)фенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид (85)**



[000519] **N-(4-фторфенил)-N-(4-(пиридо[3,4-d]пиримидин-4-илокси)фенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид (228):** Соединение **85** получали из соединения **84** способом, аналогичным способу получения соединения **7** из соединения **6** на стадии 3 в Примере 2. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,19 (уш. с, 1H), 10,08 (уш. с, 1H), 9,43 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,86 (д, 1H), 8,22 (д, 1H), 7,74 (д, 2H), 7,63-7,65 (м, 2H), 7,32 (д, 2H), 7,15 (д, 2H), 1,48 (с, 4H); МС для $C_{24}H_{18}FN_5O_3$, найдено 444,0 (МН+).

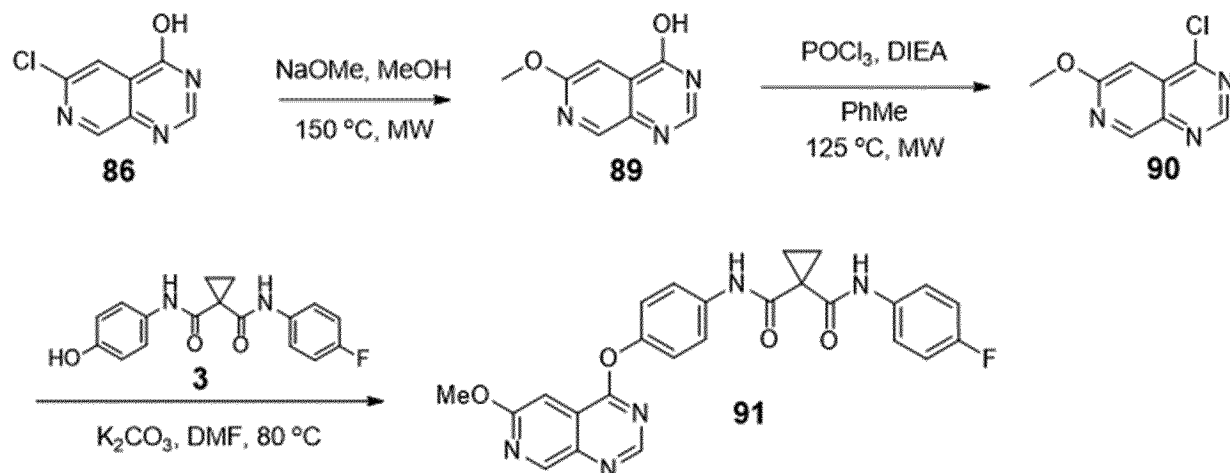
[000520] **Пример 16: 1-N-[4-(6-Хлорпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)оксифенил]-1-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид (88)**



[000521] **4,6-Дилорпиридо[3,4-d]пиримидин (87):** Соединение 87 получали из соединения 86 способом, аналогичным способу получения соединения 11 из соединения 10 на стадии 3 в Примере 3.

[000522] **1-N-[4-(6-Хлорпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)оксифенил]-1-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид (88):** Соединение 88 получали из соединения 87 способом, аналогичным способу получения соединения 7 из соединения 6 на стадии 3 в Примере 2. МС для $C_{24}H_{17}ClFN_5O_3$, найдено 478 (МН⁺).

[000523] **Пример 17: 1-N'-(4-фторфенил)-1-N-[4-(6-метоксипиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)оксифенил]циклопропан-1,1-дикарбоксамид (91)**

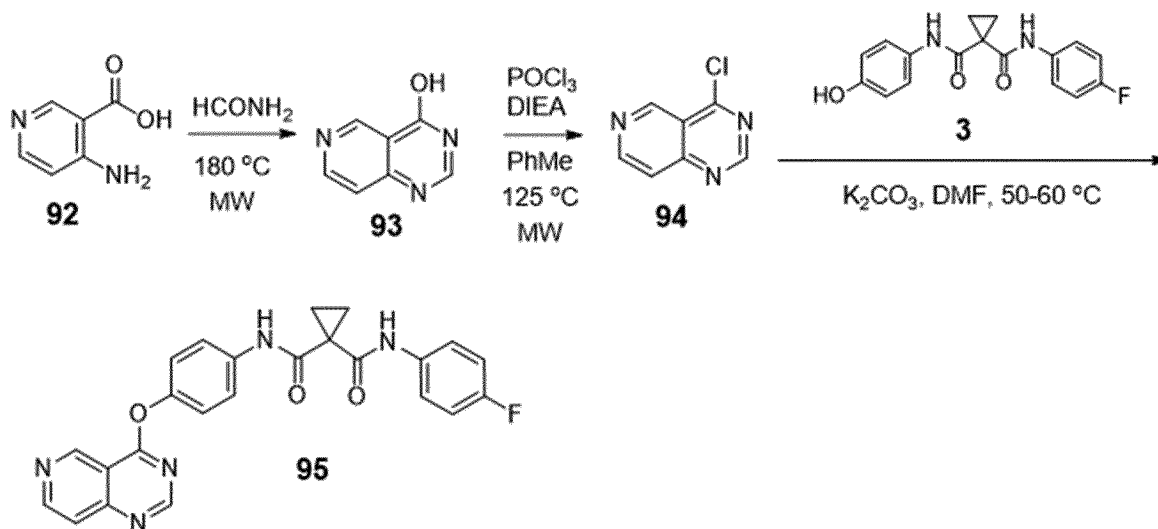


[000524] **6-Метоксипиридо[3,4-d]пиримидин-4-ол (89):** Соединение 89 получали из соединения 86 способом, аналогичным способу получения соединения 14 из соединения 10 на стадии 1 в Примере 4.

[000525] **4-Хлор-6-метоксипиридо[3,4-d]пиримидин (90):** Соединение 90 получали из соединения 89 способом, аналогичным способу получения соединения 11 из соединения 10 на стадии 3 в Примере 3.

[000526] **1-N'-(4-фторфенил)-1-N-[4-(6-метоксипиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)оксифенил]циклопропан-1,1-дикарбоксамид (91):** Соединение 91 получали из соединения 90 способом, аналогичным способу получения соединения 7 из соединения 6 на стадии 3 в Примере 2. МС для $C_{25}H_{20}FN_5O_4$, найдено 474 (МН⁺).

[000527] **Пример 18: 1-N'-(4-Фторфенил)-1-N-(4-пиридо[4,3-d]пиримидин-4-илоксифенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид (95)**

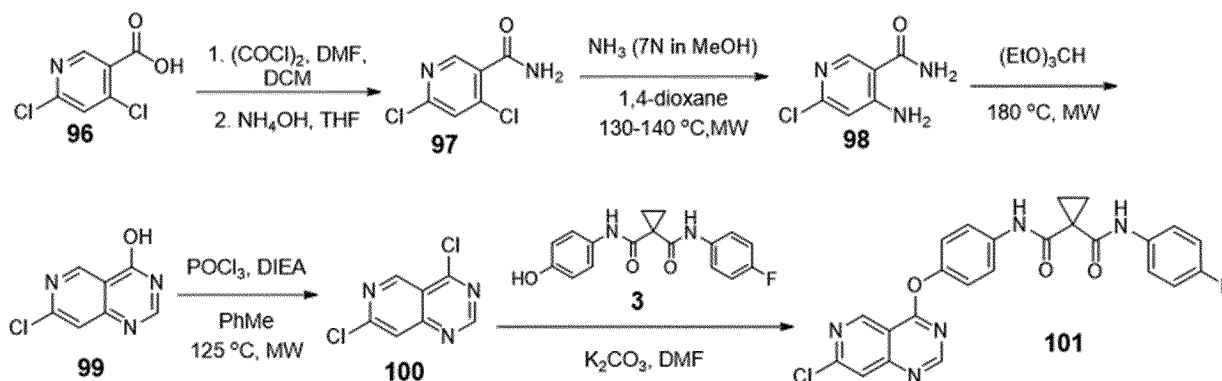


[000528] **Пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ол (93):** Соединение **93** получали из соединения **92** способом, аналогичным способу получения соединения **5** из соединения **4** на стадии 1 в Примере 2. МС для $C_7H_5N_3O$, найдено 148 (МН⁺).

[000529] **4-Хлорпиридо[4,3-d]пиримидин (94):** Соединение **94** получали из соединения **93** способом, аналогичным способу получения соединения **11** из соединения **10** на стадии 3 в Примере 3. МС для $C_7H_4ClN_3$, найдено 166 (МН⁺).

[000530] **1-N'-(4-Фторфенил)-1-N-(4-пиридо[4,3-d]пиримидин-4-илоксифенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид (95):** Соединение **95** получали из соединения **94** способом, аналогичным способу получения соединения **7** из соединения **6** на стадии 3 в Примере 2. МС для $C_{24}H_{18}FN_5O_3$, найдено 444 (МН⁺).

[000531] **Пример 19: 1-N-[4-(7-Хлорпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)оксифенил]-1-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид (101)**



[000532] **4,6-Дихлорникотинамид (97):** К суспензии соединения **96** (2,0 г, 10,4 ммоль) в ДХМ (40 мл), охлажденной до 5 °С, добавляли оксалилхлорид (3 мл, 33,8 ммоль), а затем ДМФА (0,3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0-5 °С в течение 2 часов, а затем оставляли нагреться до комнатной температуры в течение 1,5 часа. Летучие

компоненты удаляли в вакууме, неочищенный остаток суспендировали в ТГФ (40 мл), а затем охлаждали до 0-5°C. К этой перемешиваемой суспензии по каплям добавляли концентрированный NH_4OH (15 мл, 28%), и полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Летучие вещества удаляли в вакууме, а неочищенный остаток распределяли между EtOAc и водой. Водную фазу дополнительно экстрагировали EtOAc (2 раза). Объединенные фазы EtOAc сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали с получением соединения **97** в виде белого твердого вещества (1,8 г, выход 91%).

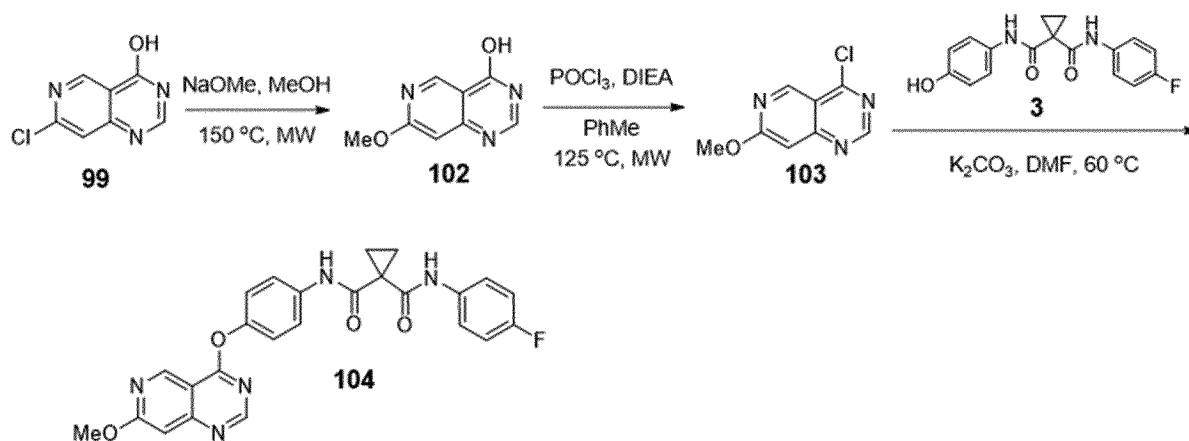
[000533] **4-Амино-6-хлорникотинамид (98)**: Смесь соединения **97** (191 мг, 1,0 ммоль) и NH_3 (7М в MeOH, 0,15 мл, 1,05 ммоль) в 1,4-диоксане (3,5 мл) нагревали при 130°C при микроволновом облучении в течение 1 часа. Добавляли дополнительный NH_3 (7М в MeOH, 0,55 мл, 3,85 ммоль) и продолжали микроволновое облучение при 130°C в течение дополнительного 1 часа. Добавляли еще одну аликвоту NH_3 (7М в MeOH, 0,50 мл, 3,75 ммоль) и продолжали микроволновое облучение при 140°C в течение 2 часов. Полученную реакционную смесь упаривали, и остаток суспендировали в ДХМ. Полученные твердые вещества фильтровали, промывали ДХМ и сушили с получением соединения **98** (158 мг, выход 92%). МС для $\text{C}_6\text{H}_6\text{ClN}_3\text{O}$, найдено 172 (МН+).

[000534] **7-Хлорпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ол (99)**: Соединение **99** получали из соединения **98** способом, аналогичным способу получения соединения **10** из соединения **9** на стадии 2 в Примере 3. МС для $\text{C}_7\text{H}_4\text{ClN}_3\text{O}$, найдено 182 (МН+).

[000535] **4,7-Дилорпиридо[4,3-d]пиримидин (100)**: Соединение **100** получали из соединения **99** способом, аналогичным способу получения соединения **11** из соединения **10** на стадии 3 в Примере 3. МС для $\text{C}_7\text{H}_3\text{Cl}_2\text{N}_3$, найдено 200 (МН+).

[000536] **1-N-[4-(7-Хлорпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)оксифенил]-1-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид (101)**: Соединение **101** получали из соединения **100** способом, аналогичным способу получения соединения **7** из соединения **6** на стадии 3 в Примере 2. МС для $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{ClFN}_5\text{O}_3$, найдено 478 (МН+).

[000537] **Пример 20: 1-N'-(4-фторфенил)-1-N-[4-(7-метоксипиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)оксифенил]циклопропан-1,1-дикарбоксамид (104)**

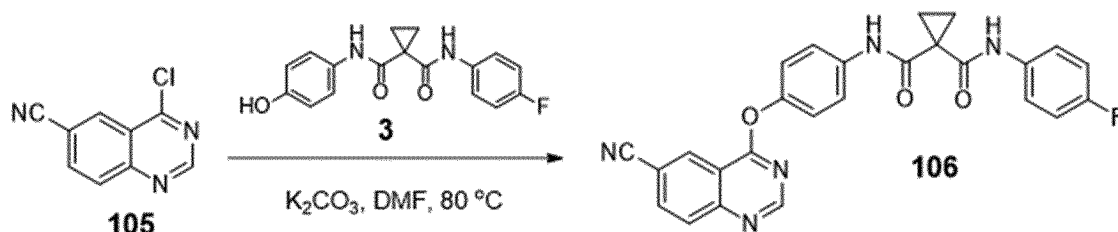


[000538] **7-Метоксипиридо[4,3-d]пиримидин-4-ол (102):** Соединение **102** получали из соединения **99** способом, аналогичным способу получения соединения **14** из соединения **10** на стадии 1 в Примере 4. МС для $C_8H_7N_3O_2$, найдено 178 (МН⁺).

[000539] **4-Хлор-7-метоксипиридо[4,3-d]пиримидин (103):** Соединение **103** получали из соединения **102** способом, аналогичным способу получения соединения **11** из соединения **10** на стадии 3 в Примере 3.

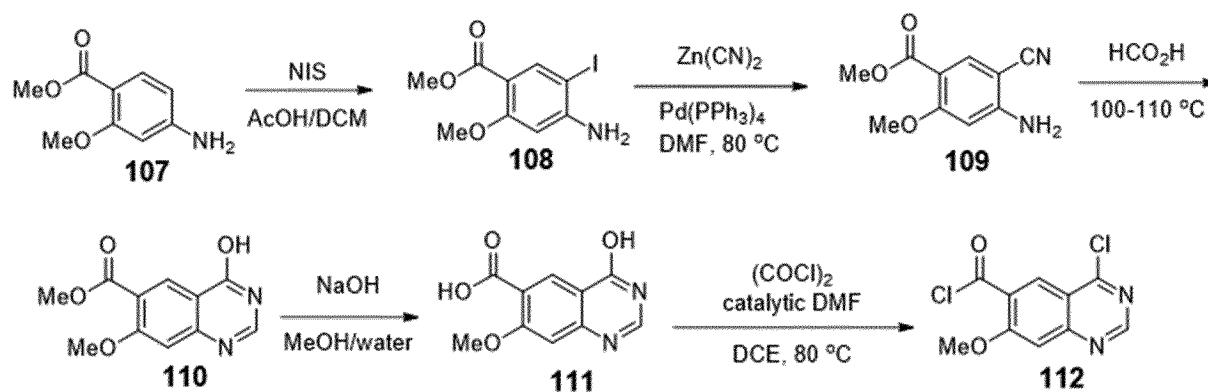
[000540] **1-N'-(4-фторфенил)-1-N-[4-(7-метоксипиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)оксифенил]циклопропан-1,1-дикарбоксамид (104):** Соединение **104** получали из соединения **103** способом, аналогичным способу получения соединения **7** из соединения **6** на стадии 3 в Примере 2. МС для $C_{25}H_{20}FN_5O_4$, найдено 474 (МН⁺).

[000541] **Пример 21: 1-N-[4-(6-Цианохиназолин-4-ил)оксифенил]-1-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид (106)**



[000542] **1-N-[4-(6-Цианохиназолин-4-ил)оксифенил]-1-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид (106):** Соединение **106** получали из соединения **105** способом, аналогичным способу получения соединения **7** из соединения **6** на стадии 3 в Примере 2. МС для $C_{26}H_{18}FN_5O_3$, найдено 468 (МН⁺).

[000543] **Пример 22: 4-Хлор-7-метоксихиназолин-6-карбонилхлорид (112)**



[000544] **Метил-4-амино-5-ид-2-метоксибензоат (108)**: При 0-5°C добавляли N-иодсукцинимид (2,30 г, 10,2 ммоль) к суспензии соединения **107** (1,81 г, 10 ммоль) в АСОН (25 мл) и ДХМ (12 мл). Смесь перемешивали при 5°C в течение 10 минут с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь упаривали, и полученный остаток обрабатывали водным насыщенным NaHCO₃ до достижения pH 8. Полученную суспензию фильтровали, и полученные твердые вещества промывали водой, а затем *i*-PrOH и гексанами и сушили с получением соединения **108** (2,72 г, выход 88%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС для C₉H₁₀INO₃, найдено 308 (МН⁺).

[000545] **Метил-4-амино-5-циано-2-метоксибензоат (109)**: К раствору соединения **108** (2,5 г, 8,1 ммоль) и дицианоцинка (1,5 г, 12,8 ммоль) в ДМФА (25 мл) в атмосфере аргона добавляли Pd(PPh₃)₄ (1,0 г, 0,87 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Добавляли воду, и полученную суспензию фильтровали, промывали водой, сушили, а затем ресуспендировали в EtOAc. Суспензию EtOAc перемешивали в течение 15 минут, затем фильтровали и сушили с получением соединения **109** в виде грязно-белого порошка (1,5 г, выход 90%). МС для C₁₀H₁₀N₂O₃, найдено 207 (МН⁺).

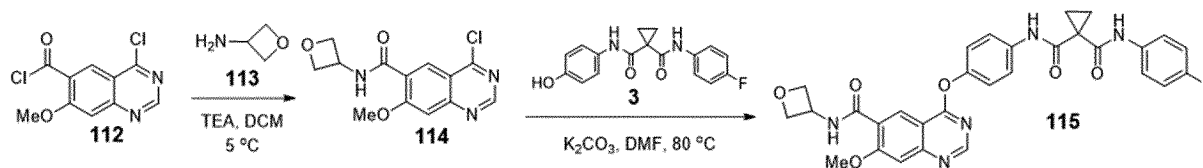
[000546] **Метил-4-гидрокси-7-метоксихиназолин-6-карбоксилат (110)**: Соединение **109** (1,5 г, неочищенное из предыдущей стадии) в муравьиной кислоте (22 мл, >95%) перемешивали при 100-110°C в течение 1 дня и фильтровали для удаления белого твердого вещества. Фильтрат разбавляли эфиром (100 мл), и полученную суспензию фильтровали с получением соединения **110** (1,01 г, выход 88%). МС для C₁₁H₁₀N₂O₄, найдено 235 (МН⁺).

[000547] **4-Гидрокси-7-метоксихиназолин-6-карбоновая кислота (111)**: Смесь соединения **110** (508 мг, 2,17 ммоль) и NaOH (1,0 г, 25 ммоль) в воде (5 мл) и MeOH (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, упаривали и доводили pH до 3 с помощью конц. HCl. Полученную суспензию фильтровали, и полученные твердые

вещества промывали водой и сушили с получением соединения **111** (390 мг, выход 82%).
МС для $C_{10}H_8N_2O_4$, найдено 221 (МН⁺).

[000548] **4-Хлор-7-метоксихиназолин-6-карбонилхлорид (112):** К смеси соединения **111** (110 мг, 0,5 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (5 мл) добавляли оксалилхлорид (0,6 мл, 7 ммоль), а затем каталитическое количество ДМФА. Реакционную смесь перемешивали в герметичной пробирке при 80°C в течение 3 часов и упаривали с получением сырого соединения **112**, которое использовали непосредственно на последующих стадиях без дополнительной очистки.

[000549] **Пример 23: 1-N'-(4-Фторфенил)-1-N-[4-[7-метокси-6-(оксетан-3-илкарбамоил)хиназолин-4-ил]оксифенил]циклопропан-1,1-дикарбоксамид (115):**



[000550] **4-Хлор-7-метокси-N-(оксетан-3-ил)хиназолин-6-карбоксамид (114):** Неочищенное соединение **112** растворяли в ДХМ (5 мл) и раствор охлаждали до 5 °С. К раствору добавляли ТЕА (0,2 мл, 1,44 ммоль), а затем по каплям соединение **113** (40 мг, 0,55 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 5°C в течение 30 минут, а затем упаривали с получением неочищенного соединения **114**, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС для $C_{13}H_{12}ClN_3O_3$, найдено 294 (МН⁺).

[000551] **1-N'-(4-Фторфенил)-1-N-[4-[7-метокси-6-(оксетан-3-илкарбамоил)хиназолин-4-ил]оксифенил]циклопропан-1,1-дикарбоксамид (115):** Соединение **115** получали из соединения **114** способом, аналогичным способу получения соединения **7** из соединения **6** на стадии 3 в Примере 2. МС для $C_{30}H_{26}FN_5O_6$, найдено 572 (МН⁺).

[000552] Следующие соединения были получены с использованием способа, аналогичного способу, используемому для соединения **115** в Примере 23, путем первоначального приведения в контакт соединения **112** с соответствующим амином с последующим связыванием этого продукта с соединением **3** с использованием способа, аналогичного способу, использованному для связывания соединения **6** с соединением **3** на стадии 3 Примера 2:

[000553] **1-N-[4-[6-(Циклопропилкарбамоил)-7-метоксихиназолин-4-ил]оксифенил]-1-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид (116):** Циклопропиламин использовали вместо соединения **113**. МС для $C_{30}H_{26}FN_5O_5$, найдено 556 (МН⁺).

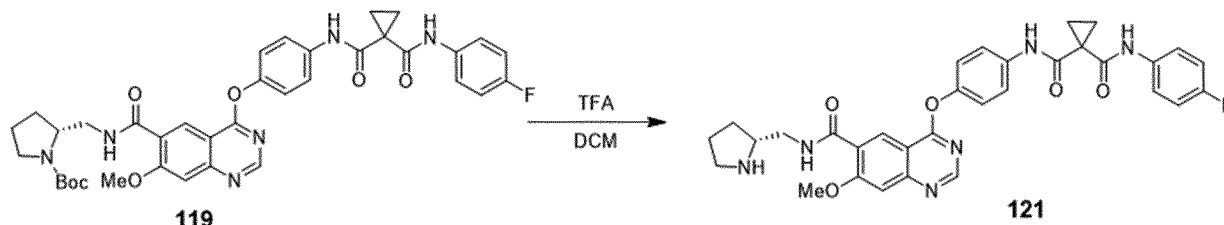
[000554] **1-N-[4-(6-Карбамоил-7-метоксихиназолин-4-ил)оксифенил]-1-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид (117):** Аммоний использовали вместо соединения **113**. МС для $C_{27}H_{22}FN_5O_5$, найдено 516 (МН+).

[000555] **1-N'-(4-фторфенил)-1-N-[4-[7-метокси-6-(2-пирролидин-1-ил)этилкарбамоил]хиназолин-4-ил]оксифенил]циклопропан-1,1-дикарбоксамид (118):** 2-(Пирролидин-1-ил)этан-1-амин использовали вместо соединения **113**. МС для $C_{33}H_{33}FN_6O_5$, найдено 613 (МН+).

[000556] **трет-Бутил-(2R)-2-[[[4-[4-[[1-[(4-фторфенил)карбамоил]циклопропанкарбонил]-амино]фенокси]-7-метоксихиназолин-6-карбонил]амино]метил]пирролидин-1-карбоксилат (119):** *трет*-Бутил-(R)-2-(аминометил)пирролидин-1-карбоксилат использовали вместо соединения **113**. МС для $C_{37}H_{39}FN_6O_7$, найдено 699 (МН+).

[000557] ***трет*-Бутил(2S)-2-[[[4-[4-[[1-[(4-фторфенил)карбамоил]циклопропанкарбонил]-амино]фенокси]-7-метоксихиназолин-6-карбонил]амино]метил]пирролидин-1-карбоксилат (120):** *трет*-Бутил-(S)-2-(аминометил)пирролидин-1-карбоксилат использовали вместо соединения **113**. МС для $C_{37}H_{39}FN_6O_7$, найдено 699 (МН+).

[000558] **Пример 24: 1-N'-(4-Фторфенил)-1-N-[4-[7-метокси-6-[[2R)-пирролидин-2-ил]метилкарбамоил]хиназолин-4-ил]оксифенил]циклопропан-1,1-дикарбоксамид (121)**

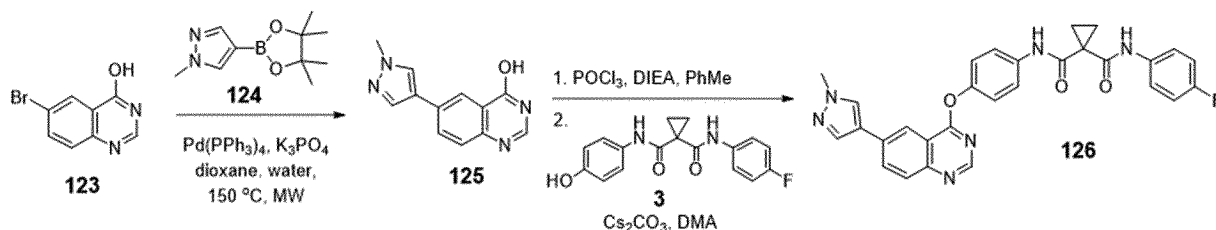


[000559] **1-N'-(4-Фторфенил)-1-N-[4-[7-метокси-6-[[2R)-пирролидин-2-ил]метилкарбамоил]хиназолин-4-ил]оксифенил]циклопропан-1,1-дикарбоксамид (121)** Соединение **121** синтезировали из соединения **119** с использованием стандартных процедур снятия защиты с N-Вос с использованием ТФК в ДХМ при комнатной температуре или слегка повышенных температурах. МС для $C_{32}H_{31}FN_6O_5$, найдено 599 (МН+).

[000560] Следующее соединение было получено из соединения **120** способом, аналогичным способу, использованному для превращения соединения **119** в соединение **121** в Примере 24:

[000561] **1-N'-(4-Фторфенил)-1-N-[4-[7-метокси-6-[[2(S)-пирролидин-2-ил]метилкарбамоил]хиназолин-4-ил]оксифенил]циклопропан-1,1-дикарбоксамид (122)** МС для $C_{32}H_{31}FN_6O_5$, найдено 599 (МН⁺).

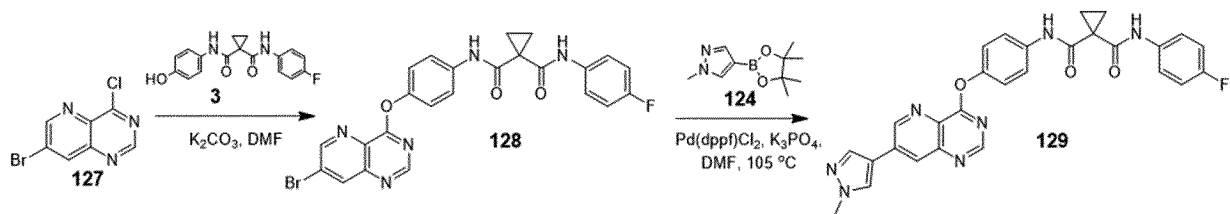
[000562] **Пример 25: 1-N'-(4-Фторфенил)-1-N-[4-[6-(1-метилпиразол-4-ил)хиназолин-4-ил]оксифенил]циклопропан-1,1-дикарбоксамид (126)**



[000563] **6-(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)хиназолин-4-ол (125):** В реакционной пробирке для микроволновой обработки смешивали доступное на рынке соединение **123** (225 мг, 1,0 ммоль), соединение **124** (270 мг, 1,3 ммоль), K_3PO_4 (636 мг, 3,0 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (115 мг, 0,1 ммоль), 1,4-диоксан (6 мл) и воду (3 мл). Реакционную смесь облучали в течение 20 минут при 150 °С. После охлаждения смесь разбавляли EtOAc. Фазы разделяли, и водную фазу экстрагировали 15% MeOH в EtOAc. В результате удаления растворителей было получено неочищенное соединение **125** (выход неочищенного соединения 225 мг), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[000564] **1-N'-(4-Фторфенил)-1-N-[4-[6-(1-метилпиразол-4-ил)хиназолин-4-ил]оксифенил]циклопропан-1,1-дикарбоксамид (126):** К смеси неочищенного соединения **125** (225 мг, 1,0 ммоль) и DIEA (650 мг, 5 ммоль) в PhMe (3 мл) добавляли $POCl_3$ (766 мг, 5,0 ммоль). Смесь перемешивали при 105 °С в течение 2 часов, затем охлаждали до комнатной температуры. Полученную смесь упаривали, нейтрализовали холодным насыщенным $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Экстракты упаривали в вакууме. Смесь полученного остатка (100 мг, 0,41 ммоль), соединения **3** (128 мг, 0,41 ммоль) и Cs_2CO_3 (267 мг, 0,82 ммоль) в DMA (1,5 мл) перемешивали при 60 °С в течение 10 часов, а затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу упаривали, а полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией и препаративной ВЭЖХ с получением соединения **126** (80 мг, 0,15% общий выход за три стадии). МС (ИЭУ) для $C_{29}H_{23}FN_6O_3$, найдено: 523 (МН⁺).

[000565] **Пример 26: 1-N'-(4-фторфенил)-1-N-[4-[7-(1-метилпиразол-4-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил]оксифенил]циклопропан-1,1-дикарбоксамид (129)**



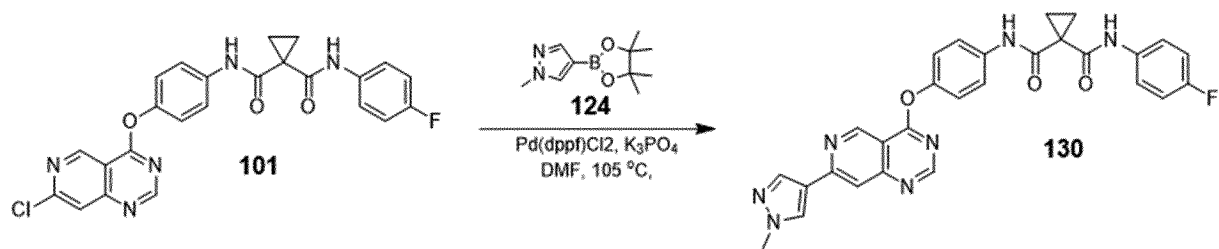
[000566]

N-(4-((7-Бромпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)окси)фенил)-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид (128): Соединение 128 получали из соединения 127 способом, аналогичным способу получения соединения 7 из соединения 6 на стадии 3 в Примере 2. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,17 (уш. с, 1H), 10,07 (уш. с, 1H), 9,19 (д, 1H), 8,82-8,77 (м, 2H), 7,73 (д, 2H), 7,68-7,60 (м, 2H), 7,28 (д, 2H), 7,15 (т, 2H), 1,47 (с, 4H); МС для $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{BrFN}_5\text{O}_3$, найдено 524,2 (МН $^+$).

1-N'-(4-Фторфенил)-1-N-[4-[7-(1-метилпиразол-4-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил]оксифенил]циклопропан-1,1-дикарбоксамид (129): Смесь соединения 128 (115 мг, 220,17 мкмоль, 1 экв.), соединения 124 (69 мг, 331,63 мкмоль, 1,51 экв.), K_3PO_4 (127 мг, 598,31 мкмоль, 2,72 экв.) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (10 мг, 13,67 мкмоль, $6,21 \times 10^{-2}$ экв.) в ДМФА (1 мл) дегазировали и продували азотом 3 раза, после чего смесь перемешивали при 105 °С в течение 16 часов в атмосфере азота до завершения реакции. Смесь охлаждали до комнатной температуры и очищали с помощью комбинированной флэш-хроматографии (флэш-колонка с диоксидом кремния, элюент 50-100% этилацетат/петролейный эфир градиент) с получением соединения 129 в виде твердого грязно-белого вещества (64,0 мг, выход 55,5%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,20 (д, 1H), 9,08 (с, 1H), 8,93 (уш. с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,29 (д, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,66 (д, 2H), 7,51-7,45 (м, 2H), 7,30 (д, 2H), 7,04 (т, 2H), 4,04 (с, 3H), 1,67 (с, 4H); МС для $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{FN}_7\text{O}_3$, найдено 524,2 (МН $^+$).

[000567]

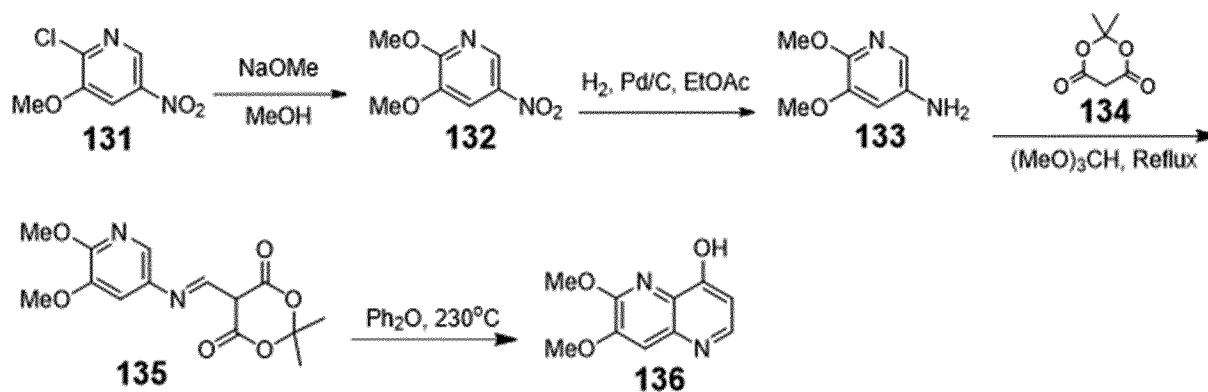
Пример 27: 1-N'-(4-фторфенил)-1-N-[4-[7-(1-метилпиразол-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил]оксифенил]циклопропан-1,1-дикарбоксамид (130)



[000568]

1-N'-(4-Фторфенил)-1-N-[4-[7-(1-метилпиразол-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил]оксифенил]циклопропан-1,1-дикарбоксамид (130): Соединение 130 получали из соединения 101 способом, аналогичным способу получения соединения 129 из соединения 128 на стадии 2 в Примере 26. МС для $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{FN}_7\text{O}_3$, найдено 524,1 (МН $^+$).

[000569] **Пример 28: 6,7-Диметокси-1,5-нафтиридин-4-ол (136)**



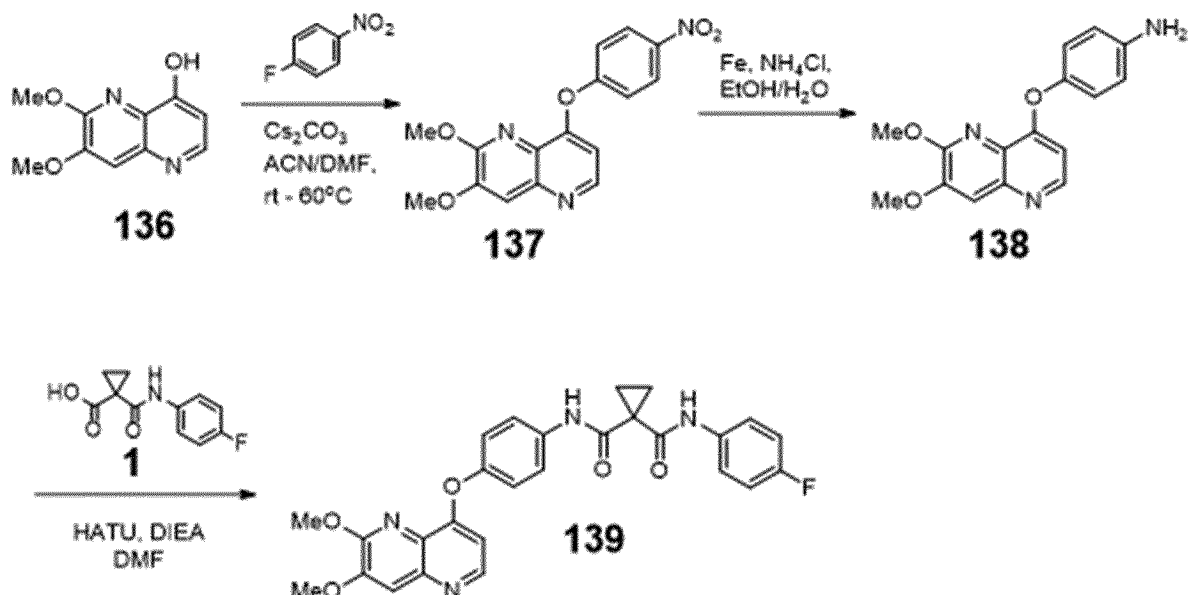
2,3-Диметокси-5-нитропиридин (132): Свеже измельченный натрий (0,6 г, 26 ммоль) порциями добавляли к MeOH (50 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре до растворения натрия. Добавляли соединение **131** (3,0 г, 15,9 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли воду (100 мл) и смесь фильтровали. Твердые вещества промывали водой и сушили с получением соединения **132** (2,78 г, выход 95%). МС для $C_7H_8N_2O_4$, найдено 185 (МН⁺).

2,3-Диметокси-5-нитропиридин (133): К раствору соединения **132** (2,78 г, 15,1 ммоль) в EtOAc (40 мл) в атмосфере аргона добавляли 10% Pd/C (53% воды, 880 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере H_2 при комнатной температуре в течение ночи, а затем фильтровали через Celite®. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением неочищенного соединения **133** в виде коричневого твердого вещества (2,31 г, выход 100%). МС для $C_7H_{10}N_2O_2$, найдено 155 (МН⁺).

5-(((5,6-Диметоксипиридин-3-ил)имино)метил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион (135): Раствор триэтилортоформиата (12 мл) и соединения **134** (1,44 г, 10,0 ммоль) перемешивали при 106°C в течение 2,5 часов с последующим добавлением соединения **133** (1,54 г, 10,0 ммоль) при поддержании той же температуры. Осадок появился в течение нескольких минут. Гетерогенную смесь нагревали при 105°C в течение еще 10 мин, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Твердые вещества промывали гексаном и сушили с получением неочищенного соединения **135** (3,6 г). МС для $C_{14}H_{16}N_2O_6$, найдено 309 (МН⁺).

6,7-Диметокси-1,5-нафтиридин-4-ол (136): Раствор соединения **135** (1,55 г, 5,03 ммоль) в дифениловом эфире (12 мл) нагревали при 250°C в течение 30 минут, а затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли диэтиловый эфир, и смесь фильтровали с получением неочищенного соединения **136** в виде коричневого твердого вещества (0,92 г, выход 89%). МС для $C_{10}H_{10}N_2O_3$, найдено 207 (МН⁺).

[000570] **Пример 29: 1-N-[4-(((6,7-Диметокси-1,5-нафтиридин-4-ил)окси)фенил)]-1-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид (139)**



2,3-Диметокси-8-(4-нитрофенокси)-1,5-нафтиридин (137): Смесь соединения **136** (61 мг, 0,30 ммоль), 1-фтор-4-нитробензола (63 мг, 0,45 ммоль) и Cs₂CO₃ (198 мг, 0,60 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) перемешивали при 60°C до завершения реакции. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (8 мл) и фильтровали. Отфильтрованный продукт очищали на колонке с силикагелем и элюировали 0-100% EtOAc в гексане с получением соединения **137** (36 мг, выход 37%). МС для C₁₆H₁₃N₃O₅, найдено 328 (МН⁺).

4-((6,7-Диметокси-1,5-нафтиридин-4-ил)окси)анилин (138): Соединение **137** (36 мг, 0,11 ммоль) смешивали с Fe (56 мг, 1,0 ммоль), NH₄Cl (108 мг, 2,0 ммоль), водой (1 мл) и EtOH (3 мл). Смесь перемешивали при 85°C в течение 60 мин, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали, и полученный остаток распределяли между насыщенным водным NaHCO₃ (2 мл) и EtOAc. Водную фазу дополнительно экстрагировали EtOAc (2x). Объединенный экстракт сушили над Na₂SO₄ и упаривали с получением неочищенного соединения **138** (30 мг, выход 91%). МС для C₁₆H₁₅N₃O₃, найдено 298 (МН⁺).

1-N-[4-[(6,7-Диметокси-1,5-нафтиридин-4-ил)окси]фенил]-1-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид (139): К смеси соединения **138** (30 мг, 0,1 ммоль), соединения **1** (36 мг, 0,15 ммоль) и DIEA (60 мг, 0,46 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли HATU (114 мг, 0,30 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Насыщенный водн. раствор NaHCO₃ добавляли для осаждения продукта, который затем фильтровали, промывали водой и подвергали очистке с помощью ВЭЖХ с получением соединения **139** (12 мг, выход 24%). МС для C₂₇H₂₃FN₄O₅, найдено 503 (МН⁺).

[000571] Следующие соединения были получены с использованием способа, аналогичного трехстадийному способу, использованному при синтезе соединения **139** в

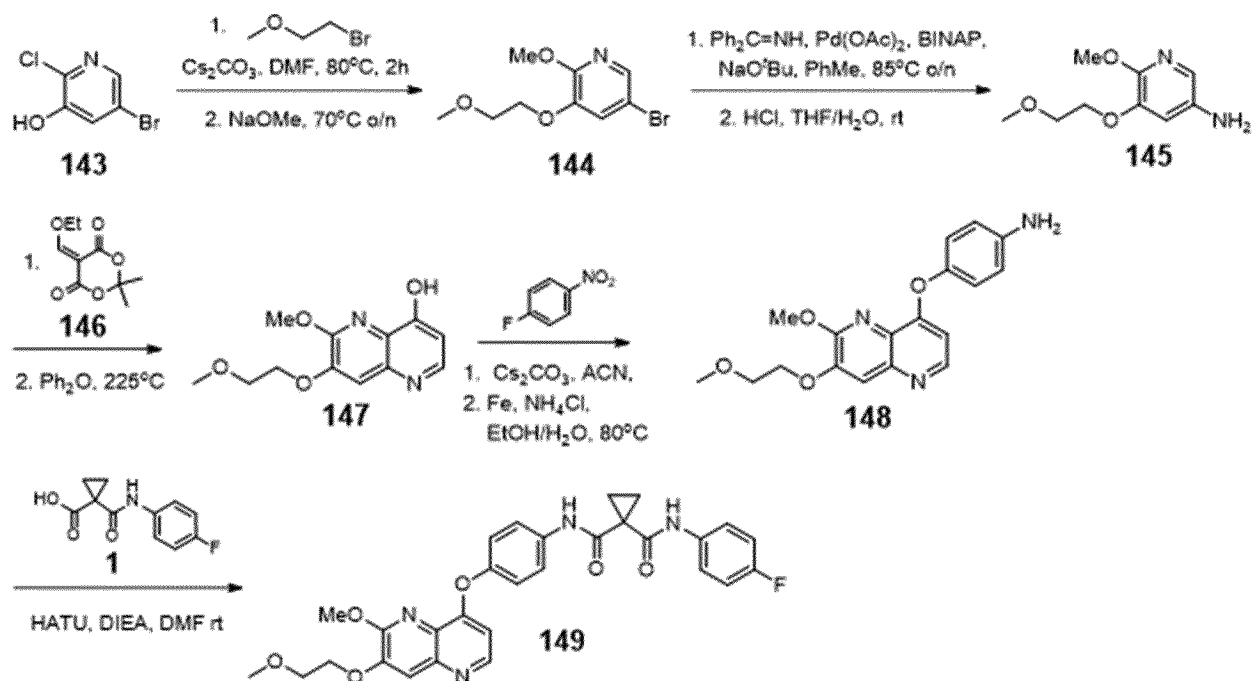
Примере 29, путем первоначального приведения в контакт соединения **136** с соответствующим образом замещенным 1-фтор-4-нитробензолом. На первых стадиях использовали более низкие температуры (40 °С):

1-N'-[4-[(6,7-Диметокси-1,5-нафтиридин-4-ил)окси]-3-фторфенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид (140): 1,2-Дифтор-4-нитробензол использовали вместо 1-фтор-4-нитробензола на стадии 1. МС (ИЭУ) для $C_{27}H_{22}F_2N_4O_5$, найдено 521 (МН+).

1-N'-[3-Хлор-4-[(6,7-диметокси-1,5-нафтиридин-4-ил)окси]фенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид (141): 2-Хлор-1-фтор-4-нитробензол использовали вместо 1-фтор-4-нитробензола на стадии 1. МС (ИЭУ) для $C_{27}H_{22}ClFN_4O_5$, найдено 537 (МН+).

1-N'-[4-[(6,7-Диметокси-1,5-нафтиридин-4-ил)окси]-2,5-дифторфенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид (142): 1,2,5-Трифтор-4-нитробензол использовали вместо 1-фтор-4-нитробензола на стадии 1. МС (ИЭУ) для $C_{27}H_{21}F_3N_4O_5$, найдено 539 (МН+).

[000572] **Пример 30: 1-N'-(4-фторфенил)-1-N-[4-[[6-метокси-7-(2-метоксиэтокси)-1,5-нафтиридин-4-ил]окси]фенил]циклопропан-1,1-дикарбоксамид (149)**



2,3-Диметокси-8-(4-нитрофенокси)-1,5-нафтиридин (144): Смесь соединения **143** (2,10 г, 10,0 ммоль), 1-бром-2-метоксиэтана (1,50 г, 10,8 ммоль) и Cs_2CO_3 (6,6 г, 20,2 ммоль) в ДМФ перемешивали при 80°C в течение 2 часов, гасили водой и экстрагировали EtOAc (2х). Объединенные экстракты промывали водным насыщенным NaCl, сушили над Na_2SO_4

и упаривали с получением неочищенного промежуточного продукта в виде грязно-белого твердого вещества (2,68 г, МС для $C_8H_9BrClNO_2$, найдено 268 (МН+)). Этот промежуточный продукт (2,68 г, 10,0 ммоль) смешивали с NaOMe (3,0 г, 55,5 ммоль) в MeOH (40 мл) и нагревали при 70°C в течение ночи. Реакционную смесь упаривали для удаления MeOH, и полученный остаток распределяли между водой и EtOAc. Фазу EtOAc промывали водным насыщенным раствором NaCl, сушили над Na_2SO_4 и упаривали с получением неочищенного соединения **144** в виде масла, содержащего некоторое количество остаточного растворителя (3,0 г). МС для $C_9H_{12}BrNO_3$, найдено 262/264 (МН+).

6-Метокси-5-(2-метоксиэтокси)пиридин-3-амин (145): Соединение **144** (3,0 г, неочищенное) смешивали с дифенилметанимином (3,6 г, 20 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (360 мг, 1,61 ммоль), BINAP (1,3 г, 2,08 ммоль) и NaO^tBu (1,6 г, 16,7 ммоль) в толуоле (60 мл). Полученную смесь дегазировали аргоном и перемешивали при 85°C в течение ночи. Реакционную смесь разделяли между водой и EtOAc. Органическую фазу отделяли и упаривали досуха. К остатку добавляли ТГФ (40 мл) и HCl (водн., 2М, 40 мл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Значение pH реакционной смеси доводили до pH10 с помощью $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Экстракт концентрировали, и полученный остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя 0-90% EtOAc в гексане с получением соединения **145** в виде коричневого масла (1,4 г, выход 71% из соединения **143**). МС для $C_9H_{14}N_2O_3$, найдено 199 (МН+).

6,7-Диметокси-1,5-нафтиридин-4-ил)окси)анилин (147): Соединение **147** получали из соединений **145** и **146** способом, аналогичным способу получения соединения **136** из соединений **133** и соединения **134** на стадиях 3 и 4 в Примере 28. МС для $C_{12}H_{14}N_2O_4$, найдено 251 (МН+).

6,7-Диметокси-1,5-нафтиридин-4-ил)окси)анилин (148): Соединение **148** получали из соединения **147** способом, аналогичным способу получения соединения **138** из соединения **136** на стадиях 1 и 2 в Примере 29.

1-N'-(4-фторфенил)-1-N-[4-[[6-метокси-7-(2-метоксиэтокси)-1,5-нафтиридин-4-ил]окси]фенил]циклопропан-1,1-дикарбоксамид (149): Соединение **149** получали из соединения **148** способом, аналогичным способу получения соединения **139** из соединения **138** на стадии 3 в Примере 29. МС для $C_{29}H_{27}FN_4O_6$, найдено 547 (МН+).

[000573] Следующие ниже соединения были получены с использованием многостадийного способа, аналогичного тому, который использовали при синтезе соединения **149** в Примере 30. Для соединений **150-152**, соединение **147** приводили в контакт с соответствующим образом замещенным 1-фтор-4-нитробензолом. Для

соединения **153** 4-(2-бромэтил)морфолин заменили 1-бром-2-метоксиэтаном на первой стадии:

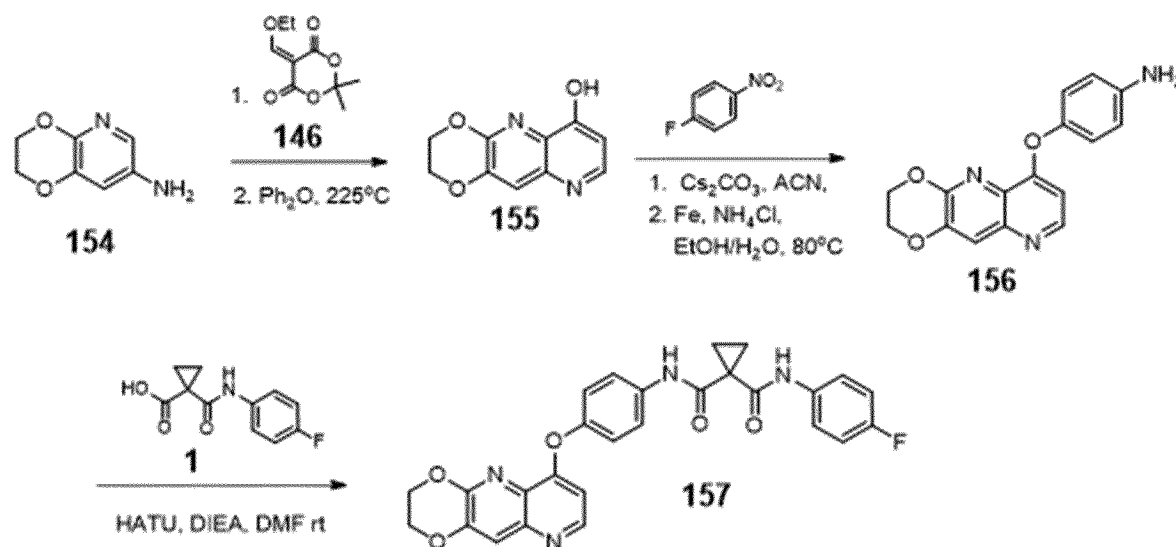
1-N'-[3-Фтор-4-[[6-метокси-7-(2-метоксиэтокси)-1,5-нафтиридин-4-ил]окси]фенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид (150): 1,2-Дифтор-4-нитробензол использовали вместо 1-фтор-4-нитробензола. МС (ИЭУ) для $C_{29}H_{26}F_2N_4O_6$, найдено 565 (МН+).

1-N'-[3-Хлор-4-[[6-метокси-7-(2-метоксиэтокси)-1,5-нафтиридин-4-ил]окси]фенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид (151): 2-Хлор-1-фтор-4-нитробензол использовали вместо 1-фтор-4-нитробензола. МС (ИЭУ) для $C_{29}H_{26}ClFN_4O_6$, найдено 581 (МН+).

1-N'-[2,5-Дифтор-4-[[6-метокси-7-(2-метоксиэтокси)-1,5-нафтиридин-4-ил]окси]фенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид (152): 1,2,5-Трифтор-4-нитробензол использовали вместо 1-фтор-4-нитробензола. МС (ИЭУ) для $C_{29}H_{25}F_3N_4O_6$, найдено 583 (МН+).

1-N'-[2,5-Дифтор-4-[[6-метокси-7-(2-морфолин-4-илэтокси)-1,5-нафтиридин-4-ил]окси]фенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид (153): 1,2,5-Трифтор-4-нитробензол использовали вместо 1-фтор-4-нитробензола. МС (ИЭУ) для $C_{32}H_{30}F_3N_5O_6$, найдено 638 (МН+).

[000574] **Пример 31: 1-N-[4-(2,3-Дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b][1,5]нафтиридин-6-илокси)фенил]-1-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид (157)**



2,3-Дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b][1,5]нафтиридин-6-ол (155): Соединение **155** получали из соединений **154** и **146** способом, аналогичным способу получения соединения **136** из соединений **133** и соединения **134** на стадиях 3 и 4 в Примере 28. МС для $C_{10}H_8N_2O_3$, найдено 205 (МН+).

4-((2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b][1,5]нафтиридин-6-ил)окси)анилин (156):

Соединение **156** получали из соединения **155** способом, аналогичным способу получения соединения **138** из соединения **136** на стадиях 1 и 2 в Примере 29.

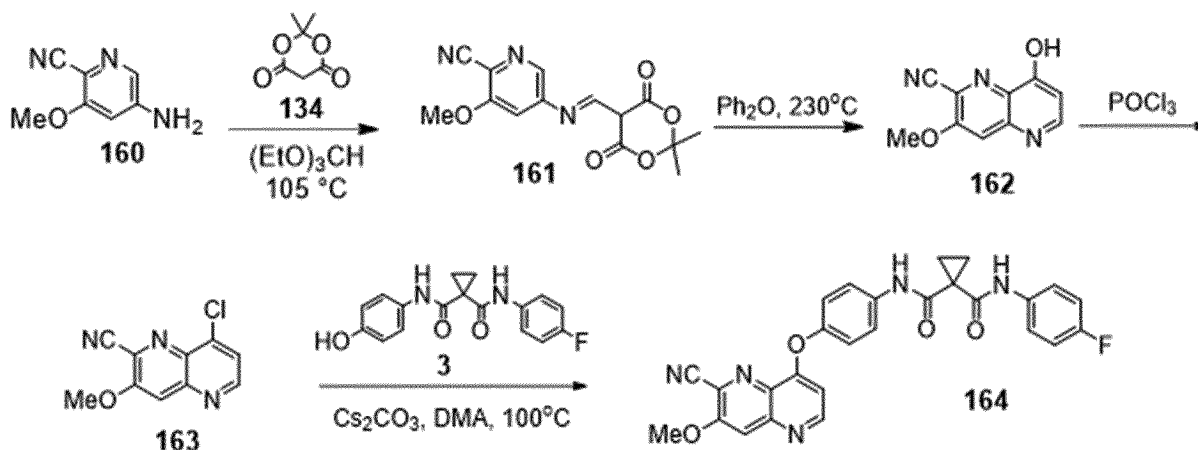
1-N-[4-(2,3-Дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b][1,5]нафтиридин-6-илокси)фенил]-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид (157): Соединение **157** получали из соединения **156** способом, аналогичным способу получения соединения **139** из соединения **138** на стадии 3 в Примере 29. МС для $C_{27}H_{21}FN_4O_5$, найдено 501 (МН⁺).

Следующие соединения были получены из соединения **155** с использованием способа, аналогичного трехстадийному способу, использованному при синтезе соединения **139** из соединения **136** в Примере 29, путем первоначального приведения в контакт соединения **155** с соответствующим образом замещенным 1-фтор-4-нитробензолом.

1-N'-[4-(2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b][1,5]нафтиридин-6-илокси)-3-фторфенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид (158): 1,2-Дифтор-4-нитробензол использовали вместо 1-фтор-4-нитробензола. МС (ИЭУ) для $C_{27}H_{20}F_2N_4O_5$, найдено 519 (МН⁺).

1-N'-[3-Хлор-4-(2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b][1,5]нафтиридин-6-илокси)фенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид (159): 2-Хлор-1-фтор-4-нитробензол использовали вместо 1-фтор-4-нитробензола. МС (ИЭУ) для $C_{27}H_{20}ClFN_4O_5$, найдено 535 (МН⁺).

[000575] **Пример 32:** **1-N-[4-[(6-Циано-7-метокси-1,5-нафтиридин-4-ил)окси]фенил]-1-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид (164)**



[000576] **5-(((2,2-Диметил-4,6-диоксо-1,3-диоксан-5-ил)метил)амино)-3-метоксипиколинонитрил (161):** Соединение **161** получали из соединений **160** и **134** способом, аналогичным способу получения соединения **135** из соединений **133** и соединения **134** на стадии 3 в Примере 28. МС (ИЭУ) для $C_{14}H_{13}N_3O_5$, найдено 304 (МН⁺).

[000577] **8-Гидрокси-3-метокси-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (162):**

Соединение **162** получали из соединения **161** способом, аналогичным способу получения соединения **136** из соединения **135** на стадии 4 в Примере 28. МС (ИЭУ) для $C_{10}H_7N_3O_2$, найдено 202 (МН+).

[000578] **8-Хлор-3-метокси-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (163):** Соединение **163** получали из соединения **162** способом, аналогичным способу получения соединения **38** из соединения **37** на стадии 2 в Примере 9.

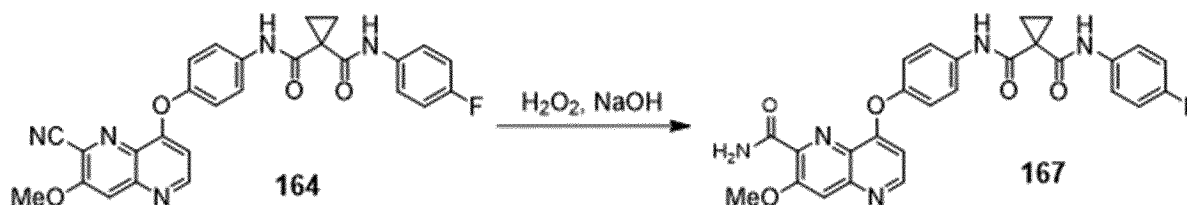
[000579] **1-N-[4-[(6-Циано-7-метокси-1,5-нафтиридин-4-ил)окси]фенил]-1-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид (164):** Соединение **164** получали из соединения **163** и соединения **3** с использованием разновидности способа, используемого для получения **7** из соединения **6** на стадии 3 в Примере 2. CS_2CO_2 в ДМВ использовали вместо K_2CO_3 в ДМФА. МС (ИЭУ) для $C_{27}H_{20}FN_5O_4$, найдено 498 (МН+).

[000580] Следующие соединения были получены из соединения **163** способом, аналогичным способу получения соединения **28** из соединения **27** в Примере 8, с использованием соответственно замещенных N-(4-фторфенил)-N-(4-гидроксифенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамидов, которые были синтезированы с использованием способов, аналогичных тем, которые были использованы в Примере 1 или Примере 5.

[000581] **1-N'-[4-[(6-Циано-7-метокси-1,5-нафтиридин-4-ил)окси]-3-фторфенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид (165):** МС (ИЭУ) для $C_{27}H_{19}F_2N_5O_4$, найдено 516 (МН+).

[000582] **1-N'-[3-Хлор-4-[(6-циано-7-диметокси-1,5-нафтиридин-4-ил)окси]фенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид (166):** МС (ИЭУ) для $C_{27}H_{19}ClFN_5O_4$, найдено 532 (МН+).

[000583] **Пример 33: 1-N-[4-[(6-Карбамоил-7-метокси-1,5-нафтиридин-4-ил)окси]фенил]-1-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид (167)**



[000584] **1-N-[4-[(6-Карбамоил-7-метокси-1,5-нафтиридин-4-ил)окси]фенил]-1-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид (167):** К смеси соединения **164** (17 мг, 0,034 ммоль) и NaOH (водн., 50%, 0,2 мл) добавляли H_2O_2 (30% водн., 1,0 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут, обрабатывали насыщенным $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc. Экстракты EtOAc упаривали в вакууме и полученный

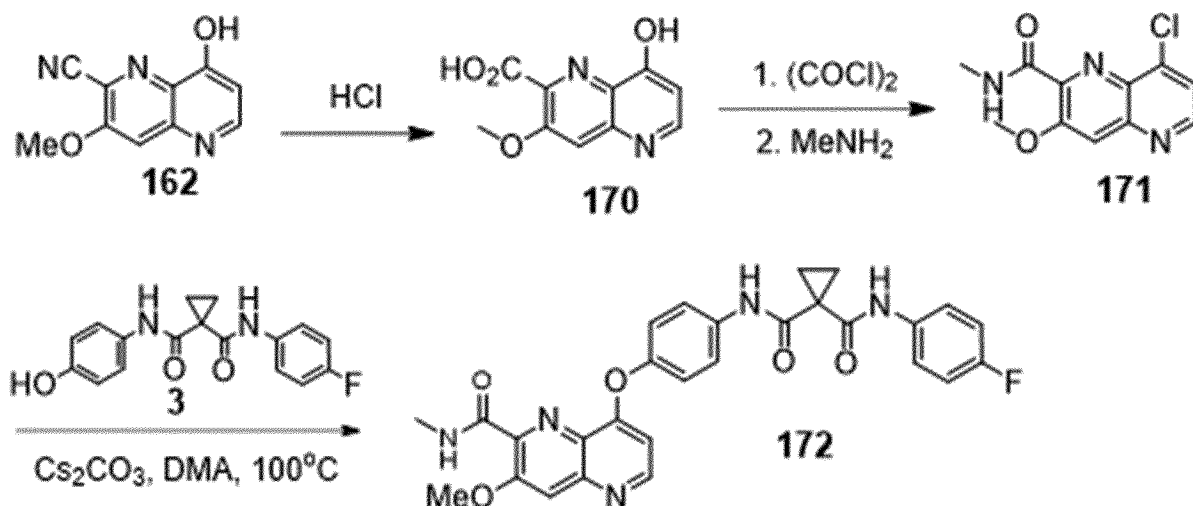
остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (0-10% MeOH в ДХМ) с получением соединения **167** (3 мг, выход 17%). МС (ИЭУ) для $C_{27}H_{22}FN_5O_5$, найдено 516 (МН+).

[000585] Следующие соединения были получены с использованием способа, аналогичного способу, используемому для получения соединения **167** в Примере 33:

[000586] **1-N'-[4-[(6-Карбамоил-7-метокси-1,5-нафтиридин-4-ил)окси]-3-фторфенил]-1-N-(4-фторфенил) циклопропан-1,1-дикарбоксамид (168):** Использование соединения **165** вместо соединения **164**. МС (ИЭУ) для $C_{27}H_{21}F_2N_5O_5$, найдено 534 (МН+).

[000587] **1-N'-[4-[(6-Карбамоил-7-метокси-1,5-нафтиридин-4-ил)окси]-3-хлорфенил]-1-N-(4-фторфенил) циклопропан-1,1-дикарбоксамид (169):** Использование соединения **166** вместо соединения **164**. МС (ИЭУ) для $C_{27}H_{21}ClFN_5O_5$, найдено 550 (МН+).

Пример 34: 1-N'-(4-Фторфенил)-1-N-[4-[[7-метокси-6-(метилкарбамоил)-1,5-нафтиридин-4-ил]окси]фенил]циклопропан-1,1-дикарбоксамид (172)



[000588] **8-Гидрокси-3-метокси-1,5-нафтиридин-2-карбоновая кислота (170).** Соединение **162** (100 мг, 0,5 ммоль) в концентрированном HCl (36%) (2 мл) перемешивали при 85°C в течение ночи. Полученную реакционную смесь упаривали досуха с получением неочищенного соединения **170**, которое использовали в последующих реакциях без дополнительной очистки. МС (ИЭУ) для $C_{10}H_8N_2O_4$, найдено 221 (МН+).

[000589] **8-Хлор-3-метокси-N-метил-1,5-нафтиридин-2-карбоксамид (171).** К неочищенному соединению **170** добавляли DCE (3 мл) и $(COCl)_2$ (0,3 мл). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов и упаривали в вакууме, а полученный остаток растворяли в ДХМ (5 мл). При эффективном перемешивании при 0°C добавляли TEA (0,8 мл), а затем $MeNH_2 \cdot HCl$ (120 мг). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и упаривали с получением неочищенного соединения **171**. МС (ИЭУ) для $C_{11}H_{10}ClN_3O_2$, найдено 252 (МН+).

[000590] **1-N'-(4-Фторфенил)-1-N-[4-[[7-метокси-6-(метилкарбамоил)-1,5-нафтиридин-4-ил]окси]фенил]циклопропан-1,1-дикарбоксаимид (172):** Соединение 172 получали из соединения 171 и соединения 3 с использованием разновидности способа, используемого для получения 7 из соединения 6 на стадии 3 в Примере 2. Cs_2CO_2 в ДМВ использовали вместо K_2CO_3 в ДМФА. МС (ИЭУ) для $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}_5$, найдено 530 (МН+).

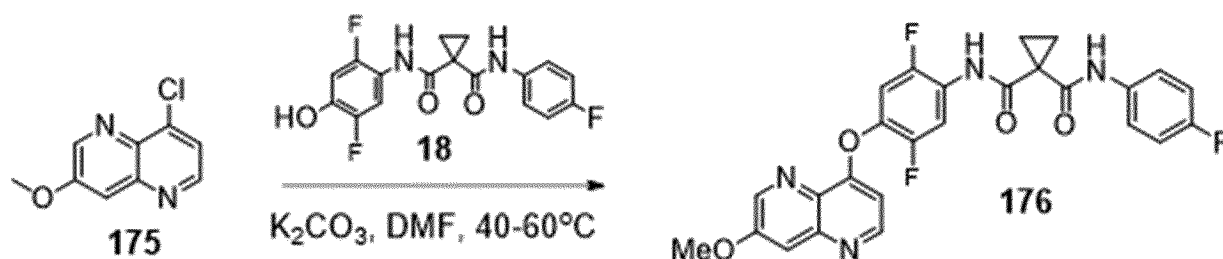
[000591] Следующее соединение было получено из соединения 171 способом, аналогичным способу получения соединения 28 из соединения 27 в Примере 8, с использованием соответственно замещенного N-(4-фторфенил)-N-(4-гидроксифенил)циклопропан-1,1-дикарбоксаида, который был синтезирован с использованием способа аналогичного тому, который был использован в Примере 1 или Примере 5.

[000592] **1-N'-[3-Фтор-4-[[7-метокси-6-(метилкарбамоил)-1,5-нафтиридин-4-ил]окси]фенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксаимид (173).** МС (ИЭУ) для $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_5$, найдено 548 (МН+).

[000593] Следующее соединение может быть получено из соединения 170 в ходе выполнения последовательности реакций, аналогичной той, что описана в Примере 34, с образованием соединения 172 из соединения 170, с заменой диметиламина на $\text{MeNH}_2 \cdot \text{HCl}$ в части 2 стадии 2:

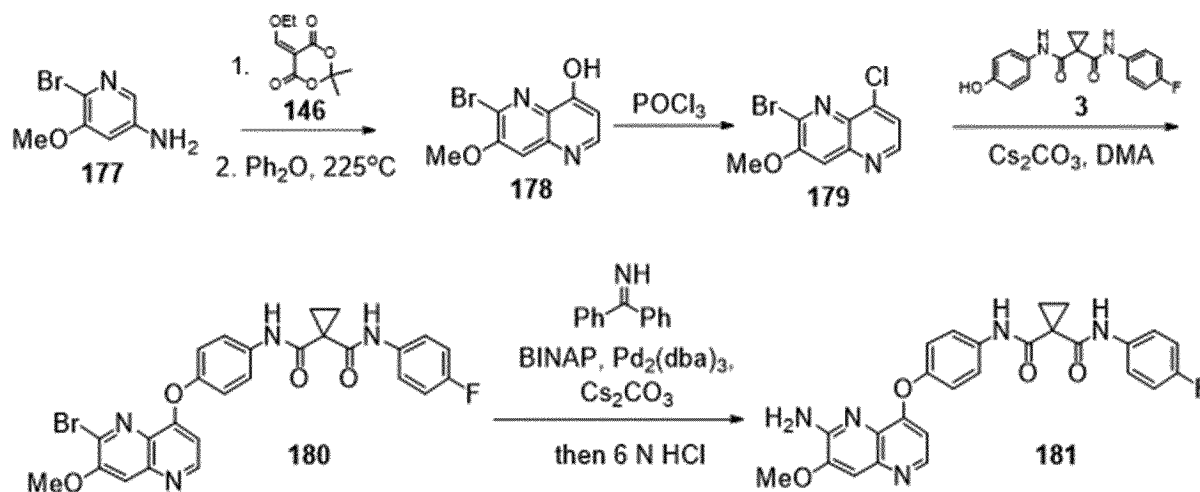
[000594] **1-N-[4-[[6-(Диметилкарбамоил)-7-метокси-1,5-нафтиридин-4-ил]окси]фенил]-1-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксаимид (174)** МС (ИЭУ) для $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{FN}_5\text{O}_5$, найдено 544 (МН+).

[000595] **Пример 35: 1-N'-[2,5-Дифтор-4-[(7-метокси-1,5-нафтиридин-4-ил)окси]фенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксаимид (176)**



[000596] **1-N'-[2,5-Дифтор-4-[(7-метокси-1,5-нафтиридин-4-ил)окси]фенил]-1-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксаимид (176):** Соединение 176 получали из соединения 175 способом, аналогичным способу получения соединения 7 из соединения 6 на стадии 3 в Примере 2. МС для $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$, найдено 509 (МН+).

[000597] **Пример 36: 1-N-[4-[(6-Амино-7-метокси-1,5-нафтиридин-4-ил)окси]фенил]-1-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксаимид (181)**



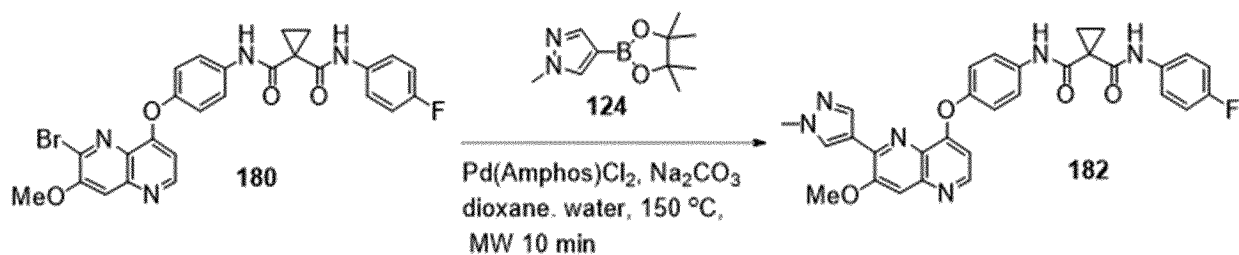
6-Бром-7-метокси-1,5-нафтиридин-4-ол (178): Соединение 178 может быть получено из соединения 177 и соединения 146 способом, аналогичным способу получения соединения 136 из соединений 133 и соединения 134 на стадиях 3 и 4 в Примере 28. МС для $C_9H_7BrN_2O_2$, найдено 255/257 (МН⁺).

[000598] **2-Бром-8-хлор-3-метокси-1,5-нафтиридин (179):** Соединение 179 получали из соединения 178 способом, аналогичным способу получения соединения 38 из соединения 37 на стадии 2 в Примере 9.

[000599] **N-(4-((6-Бром-7-метокси-1,5-нафтиридин-4-ил)окси)фенил)-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид (180):** Соединение 180 получали из соединения 179 и соединения 3 с использованием разновидности способа, используемого для получения 7 из соединения 6 на стадии 3 в Примере 2. Cs_2CO_2 в ДМВ использовали вместо K_2CO_3 в ДМФА. МС (ИЭУ) для $C_{26}H_{20}BrFN_4O_4$, найдено 550 (МН⁺).

[000600] **1-N-[4-[(6-Амино-7-метокси-1,5-нафтиридин-4-ил)окси]фенил]-1-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид (181):** Смесь соединения 180 (50 мг, 0,091 ммоль), дифенилметанимина (181 мг, 1 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (18 мг, 0,02 ммоль), BINAP (12 мг, 0,02 ммоль) и Cs_2CO_3 (49 мг, 0,16 ммоль) в 1,4-диоксане (1,5 мл) перемешивали при 120°C в течение 6 часов. Смесь охлаждали до 20 °С, разбавляли EtOAc и фильтровали. Фильтрат упаривали и очищали колоночной флэш-хроматографией и препаративной ВЭЖХ с получением соединения 181 в виде твердого вещества (0,8 мг, выход 1,8%). МС (ИЭУ) для $C_{26}H_{22}FN_5O_4$, найдено 488 (МН⁺).

[000601] **Пример 37: 1-N'-(4-фторфенил)-1-N-[4-[[7-метокси-6-(1-метилпиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-4-ил]окси]фенил]циклопропан-1,1-дикарбоксамид (182)**



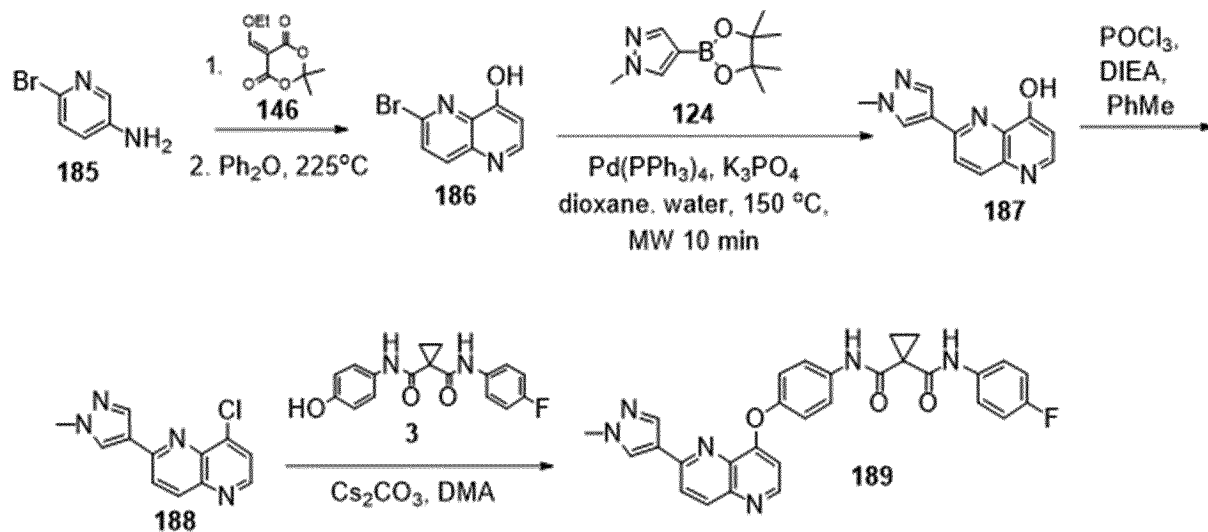
1-N'-(4-Фторфенил)-1-N-[4-[[7-метокси-6-(1-метилпиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-4-ил]окси]фенил]циклопропан-1,1-дикарбоксамид (182): В пробирку для микроволновой обработки добавляли соединение **180** (50 мг, 0,09 ммоль), соединение **124** (31 мг, 0,15 ммоль), Na_2CO_3 (32 мг, 0,3 ммоль), Pd(Amphos)Cl_2 (10 мг, 0,014 ммоль), 1,4-диоксан (3 мл) и воду (0,6 мл). Реакционную смесь облучали в течение 10 минут при 150 °С. После охлаждения смесь экстрагировали EtOAc , промывали водным насыщенным NaCl и упаривали. Полученный неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения **182** (2 мг, 3,6%). МС (ИЭУ) для $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{FN}_6\text{O}_4$, найдено 553 (МН⁺).

[000602] Следующие соединения получали из соединения **180** способом, аналогичным способу получения соединения **182** в Примере 37:

[000603] **1-N'-(4-Фторфенил)-1-N-[4-[[7-метокси-6-(1Н-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-4-ил]окси]фенил]циклопропан-1,1-дикарбоксамид (183):** МС для $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{FN}_6\text{O}_4$, найдено 539 (МН⁺).

[000604] **1-N'-(4-Фторфенил)-1-N-[4-[[7-метокси-6-(2-метилпиразол-3-ил)-1,5-нафтиридин-4-ил]окси]фенил]циклопропан-1,1-дикарбоксамид (184):** МС для $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{FN}_6\text{O}_4$, найдено 553 (МН⁺).

[000605] **Пример 38: 1-N'-(4-Фторфенил)-1-N-[4-[[6-(1-метилпиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-4-ил]окси]фенил]циклопропан-1,1-дикарбоксамид (189)**



6-Бром-1,5-нафтиридин-4-ол (186): Соединение **186** может быть получено из соединения **185** и соединения **146** способом, аналогичным способу получения соединения **136** из соединений **133** и соединения **134** на стадиях 3 и 4 в Примере 28.

6-(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-4-ол (187): В реакционной пробирке для микроволновой обработки смешивали соединение **186** (225 мг, 1,0 ммоль), соединение **124** (270 мг, 1,3 ммоль), K_3PO_4 (636 мг, 3,0 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (115 мг, 0,1 ммоль), 1,4-диоксан (7 мл) и воду (3 мл). Реакционную смесь облучали в течение 20 минут при 150 °С. После охлаждения смесь разбавляли EtOAc. Фазы разделяли, и водную фазу дополнительно экстрагировали 15% MeOH в EtOAc. Растворители удаляли из объединенных органических фаз с получением неочищенного соединения **187** (227 мг), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

8-Хлор-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин (188): Соединение **188** получали из соединения **187** способом, аналогичным способу получения соединения **11** из соединения **10** на стадии 3 в Примере 3. Неочищенный продукт (36 мг) использовали для следующей стадии без дополнительной очистки.

[000606] **1-N'-(4-Фторфенил)-1-N-[4-[[6-(1-метилпиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-4-ил]окси]фенил]циклопропан-1,1-дикарбоксаимид (189):** Соединение **189** (2 мг, общий выход 0,4% за 3 стадии из соединения **186**) получали из соединения **188** и соединения **3** с использованием разновидности способа, используемого для получения **7** из соединения **6** на стадии 3 в Примере 2. CS_2CO_2 в ДМВ использовали вместо K_2CO_3 в ДМФА. (ИЭУ) для $C_{29}H_{23}FN_6O_3$, найдено 523 (МН+).

Биологические примеры

[000607] **Анализ активности киназы**

[000608] Киназную активность и ингибирование соединения исследовали с использованием радиометрического анализа определения активности переноса ^{33}P -фосфорилата киназами, выполняемого с использованием службы KinaseProfiler™ компании Eurofins Pharma Discovery Services UK Limited. Эксперименты зависимости «доза-ответ» проводили с использованием девяти концентраций соединения в 96-луночном микротитровальном планшете. Для каждого анализа все соединения готовили до 50-кратной аналитической конечной концентрации (50 мкМ) в 100% ДМСО, затем разбавляли сериями полулогарифмических разведений с конечной максимальной концентрацией 1 мкМ. Этот рабочий запас соединения добавляли в аналитическую лунку в качестве первого компонента реакции, а затем оставшиеся компоненты, как подробно описано в нижеследующих протоколах анализов. Лунки с положительным контролем (100% активность киназы) содержат все компоненты реакции, включая 2% ДМСО (контроль

эффектов растворителя), за исключением представляющего интерес соединения. Пустые лунки содержат все компоненты реакции, включая эталонный ингибитор стауроспорин. Это эталонное соединение использовали для подавления киназной активности и генерировали базовый уровень 0% киназной активности. Значения IC₅₀ рассчитывали с помощью нелинейного регрессионного анализа с использованием сигмоидальной кривой зависимости доза-ответ (переменный наклон), подобранной на XLFit версии 5.3 (ID Business Solutions).

[000609] **Пример А: Анализ киназы AXL человека**

[000610] Axl человека (остатки H473-A894 с Q764R, 161 нМ) инкубировали с 8 мМ MOPS pH 7,0, 0,2 мМ ЭДТК, 250 мкМ KKSRRGDYMTMQIG (SEQ ID NO. 43), 10 мМ ацетата магния и 10 мкМ [γ -³³P-АТФ]. Реакцию инициировали добавлением смеси Mg/АТФ. После инкубации в течение 40 минут при комнатной температуре реакцию останавливали добавлением фосфорной кислоты до концентрации 0,5%. Затем аликвоту реакционной смеси объемом 10 мкл наносили каплями на фильтровальный мат P30 и промывали четыре раза в течение 4 минут 0,425% фосфорной кислотой и один раз в метаноле перед сушкой и сцинтилляционным подсчетом. Включенный ³³P измеряли с использованием сцинтилляционного счетчика Wallac Microbeta (Perkin Elmer).

[000611] **Пример В: Анализ киназы KDR человека**

[000612] KDR человека (остатки K790-V1356, 55 нМ) инкубировали с 8 мМ MOPS pH 7,0, 0,2 мМ ЭДТК, 0,33 мг/мл основного белка миелина, 10 мМ ацетата магния и 10 мкМ [γ -³³P-АТФ]. Реакцию инициировали добавлением смеси Mg/АТФ. После инкубации в течение 40 минут при комнатной температуре реакцию останавливали добавлением фосфорной кислоты до концентрации 0,5%. Затем аликвоту реакционной смеси объемом 10 мкл наносили каплями на фильтровальный мат P30 и промывали четыре раза в течение 4 минут 0,425% фосфорной кислотой и один раз в метаноле перед сушкой и сцинтилляционным подсчетом. Включенный ³³P измеряли с использованием сцинтилляционного счетчика Wallac Microbeta (Perkin Elmer).

[000613] **Пример С: Анализ киназы Mer человека**

[000614] Mer человека (остатки R557-E882 с H628Q и R794A, 0,7 нМ) инкубировали с 8 мМ MOPS pH 7,0, 0,2 мМ ЭДТК, 30 мМ NaCl, 250 мкМ GGMEDIYFEFMGGKKK (SEQ ID NO. 44), 10 мМ ацетата магния и 10 мкМ [γ -³³P-АТФ]. Реакцию инициировали добавлением смеси Mg/АТФ. После инкубации в течение 40 минут при комнатной температуре реакцию останавливали добавлением фосфорной кислоты до концентрации 0,5%. Затем аликвоту реакционной смеси объемом 10 мкл наносили каплями на фильтровальный мат P30 и промывали четыре раза в течение 4 минут 0,425% фосфорной

кислотой и один раз в метаноле перед сушкой и сцинтилляционным подсчетом. Включенный ^{33}P измеряли с использованием сцинтилляционного счетчика Wallac Microbeta (Perkin Elmer).

[000615] **Пример D: Анализ киназы Met человека**

[000616] Met человека (остатки R974-S1390 с A1209G и V1290L, 3,4 нМ) инкубировали с 8 мМ MOPS pH 7,0, 0,2 мМ ЭДТК, 250 мкМ KKKKGQEEEEYVFIE, 1 мМ ортованадат натрия, 5 мМ натрия-6-глицерофосфат, 10 мМ ацетат магния и 10 мкМ [γ - ^{33}P -АТР]. Реакцию инициировали добавлением смеси Mg/АТР. После инкубации в течение 40 минут при комнатной температуре реакцию останавливали добавлением фосфорной кислоты до концентрации 0,5%. Затем аликвоту реакционной смеси объемом 10 мкл наносили каплями на фильтровальный мат Р30 и промывали четыре раза в течение 4 минут 0,425% фосфорной кислотой и один раз в метаноле перед сушкой и сцинтилляционным подсчетом. Включенный ^{33}P измеряли с использованием сцинтилляционного счетчика Wallac Microbeta (Perkin Elmer).

[000617] Данные активности, полученные для соединений примера с использованием анализов киназы в Примерах А, С и D, представлены в таблице 4 (А: $\text{IC}_{50} \leq 10$ нМ; В: $10 \text{ нМ} < \text{IC}_{50} \leq 100$ нМ; С: $100 \text{ нМ} < \text{IC}_{50} \leq 1000$ нМ; D: $\text{IC}_{50} > 1000$ нМ).

[000618] **Таблица 4. Биологическая активность выбранных соединений**

Соединение №	Название по IUPAC	Axl IC_{50} (нМ)	Mer IC_{50} (нМ)	c-Met IC_{50} (нМ)
7	1-N'-(4-фторфенил)-1-N-(4-пиридо[3,2-d]пиримидин-4-илоксифенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид	D	D	C
12	1-N-[4-(7-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)оксифенил]-1-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид	D	C	C
13	1-N-[4-(7-бромпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)оксифенил]-1-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид	C	C	C
16	1-N'-(4-фторфенил)-1-N-[4-(7-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-4-	C	C	B

	ил)оксифенил]циклопропан-1,1- дикарбоксамид			
28	1-N-[4-(6,7-диметоксипиридо[3,2- d]пиримидин-4-ил)оксифенил]-1-N'-(4- фторфенил)циклопропан-1,1- дикарбоксамид	A	A	B
29	1-N'-[3-хлор-4-(6,7-диметоксипиридо[3,2- d]пиримидин-4-ил)оксифенил]-1-N-(4- фторфенил)циклопропан-1,1- дикарбоксамид	B	A	A
30	1-N'-[4-(6,7-диметоксипиридо[3,2- d]пиримидин-4-ил)окси-3-фторфенил]-1-N- (4-фторфенил)циклопропан-1,1- дикарбоксамид	A	A	A
43	1-N-[4-(6,7-диметилпиридо[3,2- d]пиримидин-4-ил)оксифенил]-1-N'-(4- фторфенил)циклопропан-1,1- дикарбоксамид	C	C	C
52	1-N'-(4-фторфенил)-1-N-[4-(6,7,8,9- тетрагидропиримидо[5,4-b]хиолин-4- илокси)фенил]циклопропан-1,1- дикарбоксамид	C	C	C
57	1-N-[4-(6-циано-7-метоксипиридо[3,2- d]пиримидин-4-ил)оксифенил]-1-N'-(4- фторфенил)циклопропан-1,1- дикарбоксамид	C	B	C
65	1-N'-(4-фторфенил)-1-N-[4-[6-метокси-7-(3- морфолин-4-илпропокси)пиридо[3,2- d]пиримидин-4- ил]оксифенил]циклопропан-1,1- дикарбоксамид	B	A	B
66	1-N'-[3-хлор-4-[6-метокси-7-(3-морфолин-4- илпропокси)пиридо[3,2-d]пиримидин-4- ил]оксифенил]-1-N-(4-	A	A	A

	фторфенил)циклопропан-1,1- дикарбоксамид			
67	1-N'-[3-фтор-4-[6-метокси-7-(3-морфолин-4- илпропокси)пиридо[3,2-d]пиримидин-4- ил]оксифенил]-1-N-(4- фторфенил)циклопропан-1,1- дикарбоксамид	A	A	A
85	1-N'-(4-фторфенил)-1-N-(4-пиридо[3,4- d]пиримидин-4-илоксифенил)циклопропан- 1,1-дикарбоксамид	C	C	C
88	1-N-[4-(6-хлорпиридо[3,4-d]пиримидин-4- ил)оксифенил]-1-N'-(4- фторфенил)циклопропан-1,1- дикарбоксамид	C	C	D
91	1-N'-(4-фторфенил)-1-N-[4-(6- метоксипиридо[3,4-d]пиримидин-4- ил)оксифенил]циклопропан-1,1- дикарбоксамид	C	B	C
95	1-N'-(4-фторфенил)-1-N-(4-пиридо[4,3- d]пиримидин-4-илоксифенил)циклопропан- 1,1-дикарбоксамид	C	C	C
101	1-N-[4-(7-хлорпиридо[4,3-d]пиримидин-4- ил)оксифенил]-1-N'-(4- фторфенил)циклопропан-1,1- дикарбоксамид	C	C	C
104	1-N'-(4-фторфенил)-1-N-[4-(7- метоксипиридо[4,3-d]пиримидин-4- ил)оксифенил]циклопропан-1,1- дикарбоксамид	B	B	B
106	1-N-[4-(6-цианохиназолин-4- ил)оксифенил]-1-N'-(4- фторфенил)циклопропан-1,1- дикарбоксамид	D	C	D

115	1-N'-(4-фторфенил)-1-N-[4-[7-метокси-6-(оксетан-3-илкарбамоил)хиназолин-4-ил]оксифенил]циклопропан-1,1-дикарбоксамид;	В	В	В
116	1-N-[4-[6-(циклопропилкарбамоил)-7-метоксихиназолин-4-ил]оксифенил]-1-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид	В	В	В
117	1-N-[4-(6-карбамоил-7-метоксихиназолин-4-ил)оксифенил]-1-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид	В	А	В
118	1-N'-(4-фторфенил)-1-N-[4-[7-метокси-6-(2-пирролидин-1-илэтилкарбамоил)хиназолин-4-ил]оксифенил]циклопропан-1,1-дикарбоксамид	В	А	В
119	трет-бутил-(2R)-2-[[[4-[4-[[1-(4-фторфенил)карбамоил]циклопропанкарбонил]амино]фенокси]-7-метоксихиназолин-6-карбонил]амино]метил]пирролидин-1-карбоксилат	В	В	С
120	трет-бутил-(2S)-2-[[[4-[4-[[1-(4-фторфенил)карбамоил]циклопропанкарбонил]амино]фенокси]-7-метоксихиназолин-6-карбонил]амино]метил]пирролидин-1-карбоксилат	В	В	С
121	1-N'-(4-фторфенил)-1-N-[4-[7-метокси-6-[[[(2R)-пирролидин-2-ил]метилкарбамоил]хиназолин-4-ил]оксифенил]циклопропан-1,1-дикарбоксамид;	А	А	А
122	1-N'-(4-фторфенил)-1-N-[4-[7-метокси-6-[[[(2S)-пирролидин-2-ил]метилкарбамоил]хиназолин-4-	А	А	В

	ил]оксифенил]циклопропан-1,1- дикарбоксамид;			
139	1-N-[4-[(6,7-диметокси-1,5-нафтиридин-4- ил)окси]фенил]-1-N'-(4- фторфенил)циклопропан-1,1- дикарбоксамид	A	A	A
140	1-N'-[4-[(6,7-диметокси-1,5-нафтиридин-4- ил)окси]-3-фторфенил]-1-N-(4- фторфенил)циклопропан-1,1- дикарбоксамид	A	A	A
141	1-N'-[3-хлор-4-[(6,7-диметокси-1,5- нафтиридин-4-ил)окси]фенил]-1-N-(4- фторфенил)циклопропан-1,1- дикарбоксамид	B	A	A

[000619] **Пример Е: ИФА для автофосфорилирования AXL в клетках A-172**

[000620] Клетки глиобластомы A-172 (ATCC #CRL-1620) высевали из расчета $2,5 \times 10^5$ клеток/лунку на 24-луночные планшеты (Greiner #662165) в среде DMEM (Thermo Fisher #11995-040), содержащей 10% ФБС (Thermo Fisher #26140-079), 1% MEM NEAA (Thermo Fisher #11140-050), 1% GlutaMax (Thermo Fisher #35050-061) и 1% пенициллина-стрептомицина (Thermo Fisher #15140-122). Клетки A-172 инкубировали при 37°C, 5% CO₂ в течение 24 ч, а затем культивировали в течение 24 ч в бессывороточной среде. Испытуемые соединения серийно разбавляли для получения 8-точечной кривой дозы в свежей бессывороточной среде до конечной концентрации 0,3% ДМСО (носитель), добавляли к клеткам и инкубировали в течение 1 ч. Затем клетки стимулировали 1 мкг/мл рекомбинантного Gas6 человека (R&D Systems #885-GSB-500) в течение 15 мин, промывали холодным ФБС и немедленно лизировали 150 мкл холодного буфера для однократного лизиса [20 мМ Трис, 137 мМ хлорид натрия, 2 мМ ЭДТК, 10% глицерин, как альтернатива 1% NP-40, 1 мМ активированный ортованадат натрия, 1 мМ PefaBloc SC (Sigma-Aldrich #11429868001), таблетка ингибитора протеазы/фосфатазы (Thermo Fisher #A32959)]. Лизаты собирали и добавляли 100 мкл/лунку в набор для ИФА фосфо-AXL человека DuoSet IC (R&D Systems #DYC2228-2). Анализ выполняли в соответствии с инструкциями производителя, и концентрации в образцах фосфо-AXL экстраполировали с использованием контроля фосфо-AXL человека (R&D Systems #841645) в качестве стандарта. Лунки с положительным контролем (активность 100%) содержали лизаты клеток, стимулированные Gas6, обработанные ДМСО. Лунки с отрицательным контролем

(активность 0%) содержали лизаты клеток, стимулированные Gas6, обработанные контрольным ингибитором. Значения IC₅₀ рассчитывали с помощью нелинейного регрессионного анализа с использованием 4-параметрической логистической кривой, подобранной в ActivityBase XE (IDBS).

[000621] Пример F: ИФА для аутофосфорилирования Met в клетках PC-3

[000622] Клетки рака предстательной железы PC-3 (ATCC #CRL-1435) высевали из расчета 4×10^4 клеток/лунку на 24-луночные планшеты (Greiner #662165) в среде DMEM (Thermo Fisher #11995-040), содержащей 10% ФБС (Thermo Fisher #26140-079), 1% MEM NEAA (Thermo Fisher #11140-050), 1% GlutaMax (Thermo Fisher #35050-061) и 1% пенициллина-стрептомицина (Thermo Fisher #15140-122). Клетки PC-3 инкубировали при 37°C, 5% CO₂ в течение 24 ч, а затем культивировали в течение 3 ч в бессывороточной среде. Испытуемые соединения серийно разбавляли для получения 8-точечной кривой дозы в свежей бессывороточной среде до конечной концентрации 0,3% ДМСО (носитель), добавляли к клеткам и инкубировали в течение 1 ч. Затем клетки стимулировали 100 нг/мл рекомбинантного HGF человека (R&D Systems #294-HG-250) в течение 10 мин, промывали холодным ФБС и немедленно лизировали 130 μ л холодного буфера для однократного лизиса [20 mM Трис, 137 mM хлорид натрия, 2 mM ЭДТК, 10% глицерин, как альтернатива 1% NP-40, 1 mM активированный ортованадат натрия, 1 mM PefaBloc SC (Sigma-Aldrich #11429868001), таблетка ингибитора протеазы/фосфатазы (Thermo Fisher #A32959)]. Лизаты осветляли центрифугированием и добавляли 100 μ к/лунку в сэндвич-ИФА фосфо-Met (panTyr) PathScan (Cell Signaling Technology #7333). Анализ проводили в соответствии с инструкциями производителя. Лунки с положительным контролем (активность 100%) содержали лизаты клеток, стимулированные HGF, обработанные ДМСО. Лунки с отрицательным контролем (активность 0%) содержали лизаты клеток, стимулированные HGF, обработанные контрольным ингибитором. Значения IC₅₀ рассчитывали с помощью нелинейного регрессионного анализа с использованием 4-параметрической логистической кривой, подобранной в ActivityBase XE (IDBS).

[000623] Пример G: ИФА для аутофосфорилирования KDR в клетках HUVEC

[000624] Эндотелиальные клетки пупочной вены человека или HUVEC (Lonza #C2519A) высевали из расчета 2×10^4 клеток/лунку на 96-луночные планшеты (Corning #3904) в ростовой среде EGM-2 (Lonza #CC-3162), содержащей 1% пенициллин-стрептомицин (Thermo Fisher #15140-122). Клетки HUVEC инкубировали при 37°C, 5% CO₂ в течение 24 ч, а затем культивировали в течение 24 ч в бессывороточной базовой среде EBM-2 (Lonza #CC-3156), содержащей 1% пенициллин-стрептомицин. Испытуемые соединения серийно разбавляли для получения 8-точечной кривой дозы в свежей

бессывороточной среде до конечной концентрации 0,3% ДМСО (носитель), добавляли к клеткам и инкубировали в течение 1 ч. Затем клетки стимулировали 100 нг/мл рекомбинантного VEGF165 человека (R&D Systems #293-VE-500) в течение 5 мин, промывали холодным ФБС и немедленно лизировали 130 μ л холодного буфера для однократного лизиса [20 мМ Трис, 137 мМ хлорид натрия, 2 мМ ЭДТК, 10% глицерин, как альтернатива 1% NP-40, 1 мМ активированный ортованадат натрия, 1 мМ PefaBloc SC (Sigma-Aldrich #11429868001), таблетка ингибитора протеазы/фосфатазы (Thermo Fisher #A32959)]. Лизаты собирали и добавляли 100 μ л/лунку в набор для ИФА фосфо-KDR человека DuoSet IC (R&D Systems #DYC1766-2). Анализ выполняли в соответствии с инструкциями производителя, и концентрации в образцах фосфо-KDR экстраполировали с использованием контроля фосфо-KDR человека (R&D Systems #841421) в качестве стандарта. Лунки с положительным контролем (активность 100%) содержали лизаты клеток, стимулированные VEGF165, обработанные ДМСО. Лунки с отрицательным контролем (активность 0%) содержали нестимулированные лизаты клеток. Значения IC₅₀ рассчитывали с помощью нелинейного регрессионного анализа с использованием 4-параметрической логистической кривой, подобранной в ActivityBase XE (IDBS).

[000625] Пример Н: ИФА для аутофосфорилирования Мер во временно трансфицированных клетках 293А

[000626] Клетки 293А (Thermo Fisher #R70507) высевали из расчета $1,5 \times 10^6$ клеток/лунку на 100 мм чашку (Greiner #664169) в среде DMEM (Thermo Fisher #11995-040), содержащей 10% ФБС (Thermo Fisher #26140-079), 1% MEM NEAA (Thermo Fisher #11140-050), 1% GlutaMax (Thermo Fisher #35050-061) и 1% пенициллина-стрептомицина (Thermo Fisher #15140-122). Клетки 293А инкубировали при 37 °С, 5% CO₂ в течение 24 ч, а затем трансфицировали 6 μ г ДНК MERTK (Genecoroeia #EX-Z8208-M02) с использованием реагента для трансфекции TransIT LT1 (Mirus-Bio #MIR2305). После 24 ч инкубации трансфицированные клетки 293А высевали в количестве из расчета 1×10^5 клеток/лунку на 96-луночные планшеты (Corning #3904) в ростовой среде DMEM в течение ночи. Испытуемые соединения серийно разбавляли для получения 8-точечной кривой дозы в свежей бессывороточной среде до конечной концентрации 0,3% ДМСО (носитель), добавляли к клеткам и инкубировали в течение 1 ч. Затем клетки немедленно лизировали 150 μ л холодного буфера для однократного лизиса [20 мМ Трис, 137 мМ хлорид натрия, 2 мМ ЭДТК, 10% глицерин, как альтернатива 1% NP-40, 1 мМ активированный ортованадат натрия, 1 мМ PefaBloc SC (Sigma-Aldrich #11429868001), таблетка ингибитора протеазы/фосфатазы (Thermo Fisher #A32959)]. Лизаты осветляли центрифугированием и добавляли 50 μ л/лунку в набор фосфо-Мер человека для ИФА DuoSet IC (R&D Systems

#DYC2579-2). Анализ выполняли в соответствии с инструкциями производителя, и концентрации в образцах фосфо-Мег экстраполировали с использованием контроля фосфо-Мег человека (R&D Systems #841793) в качестве стандарта. Лунки с положительным контролем (активность 100%) содержали лизаты клеток, обработанные ДМСО. Лунки с отрицательным контролем (активность 0%) содержали лизаты клеток, обработанные контрольным ингибитором. Значения IC_{50} рассчитывали с помощью нелинейного регрессионного анализа с использованием 4-параметрической логистической кривой, подобранной в ActivityBase XE (IDBS).

[000627] **Соединения** по данному изобретению, как проиллюстрировано в данном документе, показали значения IC_{50} в следующих диапазонах: А: $IC_{50} \leq 10$ нМ; В: 10 нМ $< IC_{50} \leq 100$ нМ; С: 100 нМ $< IC_{50} \leq 300$ нМ; D: $IC_{50} > 300$ нМ. «НИ» означает не исследовано.

[000628] Данные **активности**, полученные для соединений примера с использованием анализов киназы на основе клеток в Примерах F, G, H и I представлены в Таблице 5.

[000629] **Таблица 5. Клеточная активность выбранных соединений**

Соединение №	Axl IC_{50} (нМ)	Mer IC_{50} (нМ)	c-Met IC_{50} (нМ)	KDR IC_{50} (нМ)
7	НИ	НИ	НИ	НИ
12	НИ	НИ	НИ	НИ
13	НИ	НИ	НИ	НИ
16	НИ	НИ	НИ	НИ
19	В	В	В	С
28	В	В	С	В
29	В	НИ	В	А
30	А	А	В	А
31	А	В	В	В
32	В	НИ	С	С
33	С	НИ	Д	С
34	А	А	В	В
35	А	А	А	В
43	НИ	НИ	НИ	НИ
52	НИ	НИ	НИ	НИ
57	НИ	НИ	НИ	НИ
65	А	В	В	А

Соединение №	Axl IC ₅₀ (нМ)	Mer IC ₅₀ (нМ)	c-Met IC ₅₀ (нМ)	KDR IC ₅₀ (нМ)
66	A	НИ	B	A
67	A	A	B	A
68	B	B	C	B
69	A	A	B	B
70	B	B	C	C
71	B	D	C	B
72	A	B	B	B
73	A	A	B	A
74	C	НИ	D	B
75	B	B	B	B
76	A	A	B	B
78	B	НИ	C	A
79	A	A	B	A
80	B	A	B	A
81	A	A	B	B
82	A	B	B	A
83	A	A	B	A
85	НИ	НИ	НИ	НИ
88	НИ	НИ	НИ	НИ
91	D	НИ	D	D
95	НИ	НИ	НИ	НИ
101	НИ	НИ	НИ	НИ
104	D	НИ	D	D
106	НИ	НИ	НИ	НИ
115	D	НИ	C	B
116	C	НИ	C	B
117	A	НИ	C	B
118	B	B	C	C
119	C	НИ	D	B
120	D	НИ	D	C
121	B	НИ	C	C
122	B	НИ	C	D

Соединение №	Axl IC ₅₀ (нМ)	Mer IC ₅₀ (нМ)	c-Met IC ₅₀ (нМ)	KDR IC ₅₀ (нМ)
126	C	НИ	D	D
129	B	C	C	C
130	B	B	B	A
139	A	A	B	A
140	A	A	A	A
141	B	НИ	A	A
142	A	НИ	B	A
149	A	A	B	A
150	A	A	A	A
151	B	B	B	A
152	A	НИ	B	A
153	A	НИ	B	A
157	D	НИ	D	D
158	D	НИ	D	D
159	D	НИ	C	D
164	C	НИ	D	C
165	B	НИ	C	C
166	C	НИ	C	B
167	C	НИ	D	D
168	D	НИ	C	D
169	B	НИ	B	B
172	C	НИ	D	D
173	C	НИ	C	C
174	D	НИ	C	D
176	A	НИ	B	C
181	НИ	НИ	НИ	НИ
182	НИ	НИ	НИ	НИ
183	D	НИ	D	D
184	D	НИ	D	D
189	НИ	НИ	НИ	НИ

[000630] Пример I: Фармакокинетические исследования

[000631] Фармакокинетические свойства выбранных соединений, как описано в данном документе, оценивали на самцах крыс линии Sprague-Dawley. Исследование, проводимое не в соответствии с GLP, было разработано для изучения фармакокинетики выбранных соединений в плазме после внутривенного или перорального введения дозы самцам крыс линии Sprague-Dawley. В двух группах крысам-самцам линии Sprague-Dawley (по три животных в группе) вводили внутривенно или перорально (через желудочный зонд) дозу соединения при уровне целевой дозы 3 мг/кг. Животных наблюдали на предмет любых клинически значимых отклонений во время дозирования и в каждый период взятия образцов.

[000632] Животным в группе перорального введения не давали принимать корм в течение ночи перед введением дозы. Корм возвращали после взятия образца крови через 4 часа после дозирования. Воду не забирали.

[000633] Непосредственно перед дозированием регистрировали массу тела каждого животного. Дозы (с точностью до 0,001 мл) были рассчитаны на основе массы тела перед лечением (кг) и объема дозы 2,5 мл/кг для внутривенного введения и 5 мл/кг для перорального введения. Композиции для внутривенного введения вводили через канюлю в яремную вену. Сразу после дозирования канюлю промывали физиологическим раствором и линию перекрывали. Пероральную дозу вводили через зонд-иглу для кормления с шариковым наконечником. Дозирующие объемы шприцев для введения проверялись вторым лицом перед дозированием, и этот объем вместе с результатами анализа проверки концентрации использовали для расчета фактически введенной дозы. Дозирующие шприцы взвешивали непосредственно перед и сразу после дозирования каждого животного в качестве гравиметрической проверки.

[000634] Серийные образцы крови (около 200 мкл на образец) были взяты у каждого животного через 0,083 (только IV дозирование), 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6 (только PO пероральное дозирование), 8, 24, 32, 48 и 72 ч после дозирования. Образцы крови собирали в пробирки, содержащие К₂ЭДТК, через недозирующую канюлю яремной вены (JVC), которую после каждого взятия промывали примерно равным объемом физиологического раствора.

[000635] Образцы крови хранили на влажном льду до получения плазмы центрифугированием (3500 об/мин при 5°C в течение 10 минут) в течение 1 часа после взятия. Образцы плазмы переносили в матричные пробирки, а затем хранили в морозильной камере при -80°C.

[000636] Образцы плазмы и образцы дозированной композиции анализировали на представляющие интерес соединения с использованием методов жидкостной хроматографии и тандемной масс-спектрометрии (ЖХ-МС/МС). Оценки

фармакокинетических параметров были рассчитаны на основе данных о концентрации в плазме отдельных животных и времени с использованием фактической дозы на основе результатов анализа дозируемых составов, номинального времени взятия образцов (все взятые образцы находились в приемлемом диапазоне целевых значений) и некомпартментных методов. Данные зависимости концентрации от времени были проанализированы для соответствия модели анализа плазмы при внутривенном болюсе (IV) (201) или модели анализа плазмы при внесосудистом (PO) (200) дозировании с использованием программного обеспечения WinNonlin Phoenix версии 6.3 (Pharsight). Оцениваемые фармакокинетические параметры однократной дозы включают, при необходимости: C_{max} (наблюдаемая пиковая или максимальная концентрация); T_{max} (наблюдаемое время максимальной концентрации); $T_{1/2}$ (конечный период полувыведения); V_z (объем распределения по конечной фазе); V_{ss} (объем распределения в равновесном состоянии); AUC_{INF} (площадь под кривой «концентрация в плазме-время»), рассчитанная от нуля до бесконечности; AUC_{last} (площадь под кривой «концентрация в плазме-время» от нуля до времени достижения последней концентрации, поддающейся количественному определению); C_0 (обратно экстраполированная концентрация в нулевой момент времени); CL (общий клиренс организма); V_z/F (объем распределения для внесосудистого введения на основе терминальной фазы); CL/F (общий клиренс организма для внесосудистого введения); $F\%$ (биодоступность); и MRT_{last} (среднее время удержания).

[000637] Площади под кривой «концентрация в плазме-время» (AUC) оценивали с использованием линейно-логарифмического правила трапеций. Площадь во времени (T_{last}) последней наблюдаемой концентрации (C_{last}) регистрируют как AUC_{last} . AUC, экстраполированную на бесконечность, (AUC_{INF}) оценивали путем добавления AUC_{last} и отношения C_{last}/λ_z , где λ_z , представляет собой константу терминальной скорости. Кажущийся конечный период полувыведения ($T_{1/2}$) рассчитывали как $\ln(2)/\lambda_z$ и определяли с использованием наклона лог-линейной кривой концентрация-время конечной фазы, определяемой минимум тремя точками концентрации-время в плазме. Период полувыведения сообщают, если корреляция для линии регрессии, измеренная с помощью r в квадрате, составляет $\geq 0,9$ при округлении. После внутривенного введения объем распределения (V_z) рассчитывали как $доза/\lambda_z * AUC_{INF-obs}$, клиренс (CL) рассчитывали как $доза/AUC_{INF-obs}$ и объем распределения в равновесном состоянии (V_{ss}) рассчитывали как $MRT_{INF} * CL$. Среднее время удержания (MRT) от времени дозирования до момента последней измеряемой концентрации рассчитывали как $AUMC_{last}/AUC_{last}$. Для модели 200 биодоступность (т. е. часть общей дозы, которая достигает системной циркуляции) не может быть рассчитана. Следовательно, объем и клиренс для этой модели представляет

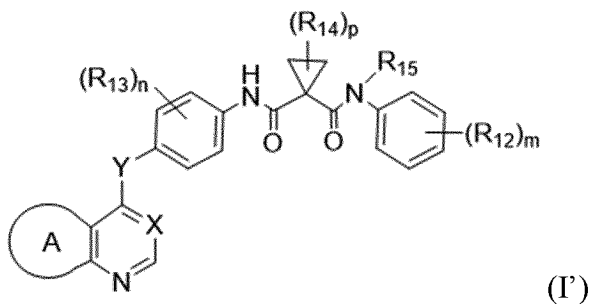
собой Vz/F или CL/F соответственно; где F определяется как биодоступность (т.е. доля общей дозы, которая достигает системной циркуляции; (среднее $AUC_{last-po}$ /среднее $AUC_{last-iv}$)*[доза_{iv}/доза_{po}]*100).

Другие варианты осуществления

[000638] Вышеизложенное описание было раскрыто более подробно с помощью иллюстрации и примера в целях ясности и понимания. Изобретение было описано со ссылкой на различные конкретные и предпочтительные варианты осуществления и методики. Однако следует понимать, что могут быть сделаны многие изменения и модификации, оставаясь в пределах сущности и объема изобретения. Для специалиста в данной области техники будет очевидно, что изменения и модификации могут быть осуществлены в рамках объема прилагаемой формулы изобретения. Следовательно, следует понимать, что приведенное выше описание предназначено для иллюстрации, а не для ограничения.

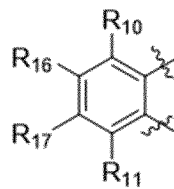
[000639] Следовательно, объем изобретения должен быть определен не со ссылкой на вышеприведенное описание, а вместо этого должен быть определен со ссылкой на следующую прилагаемую формулу изобретения вместе с полным объемом эквивалентов, на которые имеет право такая формула изобретения.

1. Соединение формулы I':



или его фармацевтически приемлемую соль, где:

Y выбран из O, S, SO, SO₂, NH и -N(C₁₋₆ алкила)-;



(i) кольцо A представляет собой , и X представляет собой N;

R₁₆ выбран из группы, состоящей из (C₂-C₆) алкенила; (C₂-C₆) алкинила; (C₆-C₁₀) арила; (C₃-C₁₀) циклоалкила; 5-14-членного гетероарила; 4-14-членного гетероциклоалкила; -CN; -NHOH, -C(O)R^a; -C(O)NR^aR^a; -C(O)NHOR^a; -C(O)OR^a; -C(O)NR^aS(O)₂R^a; -OC(O)NR^aR^a; C(=NR^a)R^a; -C(=NOH)R^a; -C(=NOH)NR^a; -C(=NCN)NR^aR^a; -

$\text{NR}^a\text{C}(=\text{NCN})\text{NR}^a\text{R}^a$; $-\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$; $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$; $-\text{P}(\text{O})\text{R}^a\text{R}^a$; $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^a)(\text{OR}^a)$; $-\text{B}(\text{OH})_2$; $-\text{B}(\text{OR}^a)_2$; и $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$; и

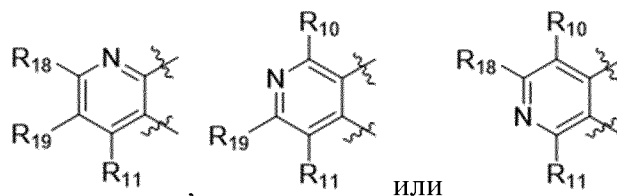
R_{17} выбран из -H; галогена; ($\text{C}_1\text{-C}_6$) алкила; ($\text{C}_2\text{-C}_6$) алкенила; ($\text{C}_2\text{-C}_6$) алкинила; ($\text{C}_1\text{-C}_6$) галогеналкила; ($\text{C}_1\text{-C}_6$) галогеналкокси; ($\text{C}_6\text{-C}_{10}$) арил-($\text{C}_1\text{-C}_4$) алкилена-; ($\text{C}_3\text{-C}_{10}$) циклоалкил-($\text{C}_1\text{-C}_4$) алкилена-; (5-14-членный гетероарил)-($\text{C}_1\text{-C}_4$) алкилена-; (4-14-членный гетероциклоалкил)-($\text{C}_1\text{-C}_4$) алкилена-; -CN; $-\text{NO}_2$; $-\text{OR}^a$; $-\text{SR}^a$; $-\text{NHOR}^a$; $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$; $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$; $-\text{C}(\text{O})\text{NHOR}^a$; $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$; $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$; $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$; $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$; $-\text{NHR}^a$; $-\text{NR}^a\text{R}^a$; $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$; $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{NR}^a)\text{R}^a$; $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$; $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$; $-\text{C}(=\text{NR}^a)\text{R}^a$; $-\text{C}(=\text{NOH})\text{R}^a$; $-\text{C}(=\text{NOH})\text{NR}^a$; $-\text{C}(=\text{NCN})\text{NR}^a\text{R}^a$; $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{NCN})\text{NR}^a\text{R}^a$; $-\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$; $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$; $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})\text{R}^a$; $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$; $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$; $-\text{S}(\text{O})\text{R}^a$; $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$; $-\text{P}(\text{O})\text{R}^a\text{R}^a$; $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^a)(\text{OR}^a)$; $-\text{B}(\text{OH})_2$; $-\text{B}(\text{OR}^a)_2$; и $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$; где ($\text{C}_1\text{-C}_6$) алкил; ($\text{C}_2\text{-C}_6$) алкенил; ($\text{C}_2\text{-C}_6$) алкинил; ($\text{C}_6\text{-C}_{10}$) арил-($\text{C}_1\text{-C}_4$) алкилен-; ($\text{C}_3\text{-C}_{10}$) циклоалкил-($\text{C}_1\text{-C}_4$) алкилен-; (5-14-членный гетероарил)-($\text{C}_1\text{-C}_4$) алкилен-; и (4-14-членный гетероциклоалкил)-($\text{C}_1\text{-C}_4$) алкилен- из R_{16} или R_{17} , каждый, необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b , при условии, что если R_{16} или R_{17} представляет собой 5-членный гетероарил или 5-7-членный гетероциклоалкил, тогда 5-членный гетероарил или 5-7-членный гетероциклоалкил не соединяется с конденсированным фенильным кольцевым фрагментом через кольцевой атом азота; или

R_{16} выбран из -H; галогена; ($\text{C}_1\text{-C}_6$) алкила; ($\text{C}_2\text{-C}_6$) алкенила; ($\text{C}_2\text{-C}_6$) алкинила; ($\text{C}_1\text{-C}_6$) галогеналкила; ($\text{C}_1\text{-C}_6$) галогеналкокси; ($\text{C}_6\text{-C}_{10}$) арила; ($\text{C}_3\text{-C}_{10}$) циклоалкила; 5-14-членного гетероарила; 4-14-членного гетероциклоалкила; ($\text{C}_6\text{-C}_{10}$) арил-($\text{C}_1\text{-C}_4$) алкилена-; ($\text{C}_3\text{-C}_{10}$) циклоалкил-($\text{C}_1\text{-C}_4$) алкилена-; (5-14-членный гетероарил)-($\text{C}_1\text{-C}_4$) алкилена-; (4-14-членный гетероциклоалкил)-($\text{C}_1\text{-C}_4$) алкилена-; -CN; $-\text{NO}_2$; $-\text{OR}^a$; $-\text{SR}^a$; $-\text{NHOR}^a$; $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$; $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$; $-\text{C}(\text{O})\text{NHOR}^a$; $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$; $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$; $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$; $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$; $-\text{NHR}^a$; $-\text{NR}^a\text{R}^a$; $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$; $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{NR}^a)\text{R}^a$; $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$; $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$; $-\text{C}(=\text{NR}^a)\text{R}^a$; $-\text{C}(=\text{NOH})\text{R}^a$; $-\text{C}(=\text{NOH})\text{NR}^a$; $-\text{C}(=\text{NCN})\text{NR}^a\text{R}^a$; $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{NCN})\text{NR}^a\text{R}^a$; $-\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$; $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$; $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})\text{R}^a$; $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$; $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$; $-\text{S}(\text{O})\text{R}^a$; $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$; $-\text{P}(\text{O})\text{R}^a\text{R}^a$; $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^a)(\text{OR}^a)$; $-\text{B}(\text{OH})_2$; $-\text{B}(\text{OR}^a)_2$; и $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$; где ($\text{C}_1\text{-C}_6$) алкил; ($\text{C}_2\text{-C}_6$) алкенил; ($\text{C}_2\text{-C}_6$) алкинил; ($\text{C}_6\text{-C}_{10}$) арил; ($\text{C}_3\text{-C}_{10}$) циклоалкил; 5-14-членный гетероарил; 4-14-членный гетероциклоалкил; ($\text{C}_6\text{-C}_{10}$) арил-($\text{C}_1\text{-C}_4$) алкилен-; ($\text{C}_3\text{-C}_{10}$) циклоалкил-($\text{C}_1\text{-C}_4$) алкилен-; (5-14-членный гетероарил)-($\text{C}_1\text{-C}_4$) алкилен-; и (4-14-членный гетероциклоалкил)-($\text{C}_1\text{-C}_4$) алкилен- из R_{16} каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b ; и

R_{17} выбран из группы, состоящей из ($\text{C}_2\text{-C}_6$) алкенила; ($\text{C}_2\text{-C}_6$) алкинила; -CN; -NHON, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$; $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$; $-\text{C}(\text{O})\text{NHOR}^a$; $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$; $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$; $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$;

$C(=NR^a)R^a$; $-C(=NOH)R^a$; $-C(=NOH)NR^a$; $-C(=NCN)NR^aR^a$; $-NR^aC(=NCN)NR^aR^a$; $-C(=NR^a)NR^aR^a$; $-S(O)NR^aR^a$; $-S(O)_2NR^aC(O)R^a$; $-P(O)R^aR^a$; $-P(O)(OR^a)(OR^a)$; $-B(OH)_2$; $-B(OR^a)_2$; и $S(O)_2NR^aR^a$, при условии, что если R_{16} или R_{17} представляет собой 5-членный гетероарил или 5-7-членный гетероциклоалкил, тогда 5-членный гетероарил или 5-7-членный гетероциклоалкил не соединяется с конденсированным фенильным кольцевым фрагментом через кольцевой атом азота; или

R_{16} и R_{17} , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированное C_{3-7} циклоалкильное кольцо или конденсированное 4-10-членное гетероциклоалкильное кольцо, где конденсированное C_{3-7} циклоалкильное кольцо и конденсированное 4-10-членное гетероциклоалкильное кольцо, каждое, необязательно замещены 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^b ; или



(ii) кольцо А представляет собой , или , и X

представляет собой N или CH, где

R_{18} и R_{19} , каждый независимо выбран из -H; галогена; (C_1-C_6) алкила; (C_2-C_6) алкенила; (C_2-C_6) алкинила; (C_1-C_6) галогеналкила; (C_1-C_6) галогеналкокси; (C_6-C_{10}) арила; (C_3-C_{10}) циклоалкила; (C_6-C_{10}) арил- (C_1-C_4) алкилена-; (C_3-C_{10}) циклоалкил- (C_1-C_4) алкилена-; $(5-14-членный\ гетероарил)-(C_1-C_4)$ алкилена-; $(4-14-членный\ гетероциклоалкил)-(C_1-C_4)$ алкилена-; -CN; -NO₂; -OR^a; -SR^a; -NHOR^a; -C(O)R^a; -C(O)NR^aR^a; -C(O)NHOR^a; -C(O)OR^a; -C(O)NR^aS(O)₂R^a; -OC(O)R^a; -OC(O)NR^aR^a; -NHR^a; -NR^aR^a; -NR^aC(O)R^a; -NR^aC(=NR^a)R^a; -NR^aC(O)OR^a; -NR^aC(O)NR^aR^a; -C(=NR^a)R^a; -C(=NOH)R^a; -C(=NOH)NR^a; -C(=NCN)NR^aR^a; -NR^aC(=NCN)NR^aR^a; -C(=NR^a)NR^aR^a; -NR^aC(=NR^a)NR^aR^a; -NR^aS(O)R^a; -NR^aS(O)₂R^a; -NR^aS(O)₂NR^aR^a; -S(O)R^a; -S(O)NR^aR^a; -S(O)₂R^a; -S(O)₂NR^aC(O)R^a; -P(O)R^aR^a; -P(O)(OR^a)(OR^a); -B(OH)₂; -B(OR^a)₂; и -S(O)₂NR^aR^a; где (C_1-C_6) алкил; (C_2-C_6) алкенил; (C_2-C_6) алкинил; (C_6-C_{10}) арил; (C_3-C_{10}) циклоалкил; (C_6-C_{10}) арил- (C_1-C_4) алкилен-; (C_3-C_{10}) циклоалкил- (C_1-C_4) алкилен-; $(5-14-членный\ гетероарил)-(C_1-C_4)$ алкилен-; и $(4-14-членный\ гетероциклоалкил)-(C_1-C_4)$ алкилен- из R_{18} или R_{19} , каждый, необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b ; или

R_{18} и R_{19} , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированное C_{3-7} циклоалкильное кольцо или конденсированное 4-10-членное гетероциклоалкильное кольцо, где конденсированное C_{3-7} циклоалкильное кольцо и конденсированное 4-10-членное гетероциклоалкильное кольцо, каждое, необязательно замещены 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^b ;

R_{10} и R_{11} , каждый независимо выбран из группы, состоящей из -H; галогена; (C_1 - C_6) алкила; (C_1 - C_6) галогеналкила; (C_1 - C_6) галогеналкокси; (C_6 - C_{10}) арила; (C_3 - C_{10}) циклоалкила; 5-14-членного гетероарила; 4-14-членного гетероциклоалкила; (C_6 - C_{10}) арил-(C_1 - C_4) алкилена-; (C_3 - C_{10}) циклоалкил-(C_1 - C_4) алкилена-; (5-14-членный гетероарил)-(C_1 - C_4) алкилена-; (4-14-членный гетероциклоалкил)-(C_1 - C_4) алкилена-; -CN; -NO₂; -OR^a; -SR^a; -NHOR^a; -C(O)R^a; -C(O)NR^aR^a; -C(O)OR^a; -C(O)NR^aS(O)₂R^a; -OC(O)R^a; -OC(O)NR^aR^a; -NHR^a; -NR^aR^a; -NR^aC(O)R^a; -NR^aC(=NR^a)R^a; -NR^aC(O)OR^a; -NR^aC(O)NR^aR^a; -C(=NR^a)R^a; -C(=NOH)R^a; -C(=NOH)NR^a; -C(=NCN)NR^aR^a; -NR^aC(=NCN)NR^aR^a; -C(=NR^a)NR^aR^a; -NR^aC(=NR^a)NR^aR^a; -NR^aS(O)R^a; -NR^aS(O)₂R^a; -NR^aS(O)₂NR^aR^a; -S(O)R^a; -S(O)NR^aR^a; -S(O)₂R^a; -S(O)₂NR^aC(O)R^a; -P(O)R^aR^a; -P(O)(OR^a)(OR^a); -B(OH)₂; -B(OR^a)₂; и S(O)₂NR^aR^a; где (C_1 - C_6) алкил; (C_6 - C_{10}) арил; (C_3 - C_{10}) циклоалкил; 5-14-членный гетероарил; 4-14-членный гетероциклоалкил; (C_6 - C_{10}) арил-(C_1 - C_4) алкилен-; (C_3 - C_{10}) циклоалкил-(C_1 - C_4) алкилен-; (5-14-членный гетероарил)-(C_1 - C_4) алкилен-; и (4-14-членный гетероциклоалкил)-(C_1 - C_4) алкилен- из R_1 или R_2 , каждый, необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b ;

каждый R_{13} независимо выбран из группы, состоящей из -H, галогена, -OH, -CN, необязательно замещенного (C_1 - C_6) алкила, (C_1 - C_6) алкокси, (C_1 - C_6) галогеналкокси, -NH₂, --NH(C_1 - C_6)алкила, -N(C_1 - C_6 алкила)₂, и (C_3 - C_6) циклоалкила, где (C_1 - C_6) алкокси, -NH(C_1 - C_6)алкил, -N(C_1 - C_6 алкил)₂ и (C_3 - C_6) циклоалкил из R_3 , каждый, необязательно замещены 1, 2, или 3 независимо выбранными заместителями R^g ;

каждый R_{14} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -OH, -NH₂, -CN, (C_1 - C_6) алкила, (C_1 - C_6) алкокси, (C_1 - C_6) галогеналкила, (C_1 - C_6) галогеналкокси, -COOH, -NH(C_1 - C_6)алкила, -N(C_1 - C_6 алкила)₂, фенила, фенил-(C_1 - C_2) алкилена, (C_3 - C_6) циклоалкила, (C_3 - C_6) циклоалкил-(C_1 - C_4) алкилена-, 4-6-членного гетероциклоалкила, (4-6-членный гетероциклоалкил)-(C_1 - C_4) алкилена-, 5-6-членного гетероарила, (5-6-членный гетероарил)-(C_1 - C_4) алкилена- и -OR^e, где (C_1 - C_6) алкил, фенил, фенил-(C_1 - C_2) алкилен, (C_3 - C_6) циклоалкил, (C_3 - C_6) циклоалкил-(C_1 - C_4) алкилен-, 4-6-членный гетероциклоалкил, (4-6-членный гетероциклоалкил)-(C_1 - C_4) алкилен-, 5-6-членный гетероарил и (5-6-членный гетероарил)-(C_1 - C_4) алкилен- из R_{14} , каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^g ,

R_{15} представляет собой H;

каждый R_{12} независимо выбран из группы, состоящей из -H, галогена, -OH, -COOR^e, -CONR^eR^e, -CN, -NH₂, -NH((C_1 - C_6) алкила), -N((C_1 - C_6) алкила)₂, (C_1 - C_6) алкила, (C_1 - C_6) алкокси, (C_1 - C_6) галогеналкила, (C_1 - C_6) галогеналкокси, -CONR^aR^a, -NR^aCOR^a, -NR^aCONR^aR^a, -SO₂R^a, -NR^aS(O)₂R^a, -NR^aS(O)₂NR^aR^a, (C_3 - C_6) циклоалкила, 4-6-членного

гетероциклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, (C₃-C₆) циклоалкил-(C₁-C₄) алкилена-, (4-6-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилена-, фенил-(C₁-C₂) алкилена и (5- или 6-членный гетероарил)-(C₁-C₄) алкилена-, где (C₁-C₆) алкил, (C₃-C₆) циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, фенил, 5- или 6-членный гетероарил, (C₃-C₆) циклоалкил-(C₁-C₄) алкилен-, (4-6-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилен-, фенил-(C₁-C₂) алкилен и (5- или 6-членный гетероарил)-(C₁-C₄) алкилен- из R₁₂, каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^f;

каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из -H, -CN, (C₁-C₆) алкила, (C₁-C₆) галогеналкила, (C₂-C₆) алкенила, (C₂-C₆) алкинила, (C₆-C₁₀) арила, (C₃-C₁₀) циклоалкила, 5-14-членного гетероарила, 4-14-членного гетероциклоалкила, (C₆-C₁₀) арила-(C₁-C₄) алкилена-, (C₃-C₁₀) циклоалкила-(C₁-C₄) алкилена-, (5-14-членный гетероарил)-(C₁-C₄) алкилена- и (4-14-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилена-, где (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₂-C₆) алкенил, (C₂-C₆) алкинил, (C₆-C₁₀) арил, (C₃-C₁₀) циклоалкил, 5-14-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, (C₆-C₁₀) арил-(C₁-C₄) алкилен-, (C₃-C₁₀) циклоалкил-(C₁-C₄) алкилен-, (5-14-членный гетероарил)-(C₁-C₄) алкилен- и (4-14-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилен- из R^a, каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^d;

каждый R^b независимо выбран из группы, состоящей из галогена; (C₁-C₆) алкила; (C₂-C₆) алкенила; (C₂-C₆) алкинила; (C₁-C₆) галогеналкила; (C₁-C₆) галогеналкокси; (C₆-C₁₀) арила; (C₃-C₁₀) циклоалкила; 5-10-членного гетероарила; 4-10-членного гетероциклоалкила; (C₆-C₁₀) арил-(C₁-C₄) алкилена-; (C₃-C₁₀) циклоалкил-(C₁-C₄) алкилена-; (5-10-членный гетероарил)-(C₁-C₄) алкилена-; (4-10-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилена-; -CN; -OH; -NH₂; -NO₂; -NHOR^c; -OR^c; -SR^c; -C(O)R^c; -C(O)NR^cR^c; -C(O)OR^c; -C(O)NR^cS(O)₂R^c; -OC(O)R^c; -OC(O)NR^cR^c; -C(=NOH)R^c; -C(=NOH)NR^c; -C(=NCN)NR^cR^c; -NR^cC(=NCN)NR^cR^c; -C(=NR^c)NR^cR^c; -NR^cC(=NR^c)NR^cR^c; -NHR^c; -NR^cR^c; -NR^cC(O)R^c; -NR^cC(=NR^c)R^c; -NR^cC(O)OR^c; -NR^cC(O)NR^cR^c; -NR^cS(O)R^c; -NR^cS(O)₂R^c; -NR^cS(O)₂NR^cR^c; -S(O)R^c; -S(O)NR^cR^c; -S(O)₂R^c; -S(O)₂NR^cC(O)R^c; -Si(R^c)₃; -P(O)R^cR^c; -P(O)(OR^c)(OR^c); -B(OH)₂; -B(OR^c)₂; и -S(O)₂NR^cR^c; где (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси; (C₂-C₆) алкенил; (C₂-C₆) алкинил; (C₆-C₁₀) арил; (C₃-C₁₀) циклоалкил; 5-10-членный гетероарил; 4-10-членный гетероциклоалкил; (C₆-C₁₀) арил-(C₁-C₄) алкилен-; (C₃-C₁₀) циклоалкил-(C₁-C₄) алкилен-; (5-10-членный гетероарил)-(C₁-C₄) алкилен-; и (4-10-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилен- из R^b, каждый, дополнительно необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^d;

каждый R^c независимо выбран из группы, состоящей из -H, (C₁-C₆) алкила, (C₁-C₆) галогеналкила, (C₂-C₆) алкенила, (C₂-C₆) алкинила, (C₆-C₁₀) арила, (C₃-C₁₀) циклоалкила, 5-

10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, (C₆-C₁₀) арил-(C₁-C₄) алкилена-, (C₃-C₁₀) циклоалкил-(C₁-C₄) алкилена-, (5-10-членный гетероарил)-(C₁-C₄) алкилена- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилена-, где (C₁-C₆) алкил, (C₂-C₆) алкенил, (C₂-C₆) алкинил, (C₆-C₁₀) арил, (C₃-C₁₀) циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, (C₆-C₁₀) арил-(C₁-C₄) алкилен-, (C₃-C₁₀) циклоалкил-(C₁-C₄) алкилен-, (5-10-членный гетероарил)-(C₁-C₄) алкилен- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилен- из R^c, каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^f;

каждый R^d независимо выбран из группы, состоящей из (C₁-C₆) алкила, (C₁-C₆) галогеналкила, галогена, (C₆-C₁₀) арила, 5-10-членного гетероарила, (C₃-C₁₀) циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, (C₆-C₁₀) арил-(C₁-C₄) алкилена-, (C₃-C₁₀) циклоалкил-(C₁-C₄) алкилена-, (5-10-членный гетероарил)-(C₁-C₄) алкилена-, (4-10-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилена-, -CN, -NH₂, -NHOR^e, -OR^e, -SR^e, -C(O)R^e, -C(O)NR^eR^e, -C(O)OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)NR^eR^e, -NHR^e, -NR^eR^e, -NR^eC(O)R^e, -NR^eC(O)NR^eR^e, -NR^eC(O)OR^e, -C(=NR^e)NR^eR^e, -NR^eC(=NR^e)NR^eR^e, -NR^eC(=NOH)NR^eR^e, -NR^eC(=NCN)NR^eR^e, -S(O)R^e, -S(O)NR^eR^e, -S(O)₂R^e, -NR^eS(O)₂R^e, -NR^eS(O)₂NR^eR^e и -S(O)₂NR^eR^e, где (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₆-C₁₀) арил, 5-10-членный гетероарил, (C₃-C₁₀) циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, (C₆-C₁₀) арил-(C₁-C₄) алкилен-, (C₃-C₁₀) циклоалкил-(C₁-C₄) алкилен-, (5-10-членный гетероарил)-(C₁-C₄) алкилен- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилен- из R^d, каждый необязательно замещен 1, 2, и 3 независимо выбранными заместителями R^f;

каждый R^e независимо выбран из группы, состоящей из -H, (C₁-C₆) алкила, (C₃-C₆) циклоалкила, (C₃-C₆) циклоалкил-(C₁-C₄) алкилена-, (C₆-C₁₀) арила, (C₆-C₁₀) арил-(C₁-C₄) алкилена-, 5- или 6-членного гетероарила, (5- или 6-членный гетероарил)-(C₁-C₄) алкилена-, 4-7-членного гетероциклоалкила, (4-7-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилена-, (C₁-C₆) галогеналкила, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₂-C₄) алкенила и (C₂-C₄) алкинила, где (C₁-C₄) алкил, (C₃-C₆) циклоалкил, (C₆-C₁₀) арил, 5- или 6-членный гетероарил, 4-7-членный гетероциклоалкил, (C₆-C₁₀) арил-(C₁-C₄) алкилен-, (5- или 6-членный гетероарил)-(C₁-C₄) алкилен-, (4-7-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилен-, (C₂-C₄) алкенил и (C₂-C₄) алкинил из R^e, каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями R^f,

или любые два заместителя R^a вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членный гетероциклоалкил, каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^f;

или любые два заместителя R^c вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членный гетероциклоалкил, каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^f ;

или любые два заместителя R^e вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членный гетероциклоалкил, каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^f ;

каждый R^f независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -ОН, -СN, -СOОН, -NH₂, -NH-(C₁-C₆) алкила, -N((C₁-C₆) алкила)₂, (C₁-C₆) алкила, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) алкилтио, (C₁-C₆) галогеналкила, (C₁-C₆) галогеналкокси, фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкила и (C₃-C₆) циклоалкила, где (C₁-C₆) алкил, фенил, (C₃-C₆) циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил из R^f , каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из галогена, -ОН, -СN, -СOОН, -NH₂, (C₁-C₄) алкила, (C₁-C₄) алкокси, (C₁-C₄) галогеналкила, (C₁-C₄) галогеналкокси, фенила, (C₃-C₁₀) циклоалкила, 5-6-членного гетероарила и 4-6-членного гетероциклоалкила;

каждый R^g независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -ОН, -СN, -СOОН, -СOО-(C₁-C₄) алкила, -NH₂, -NH-(C₁-C₆) алкила, -N((C₁-C₆) алкила)₂, (C₁-C₆) алкила, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) алкилтио, (C₁-C₆) галогеналкила, (C₁-C₆) галогеналкокси, фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкила и (C₃-C₆) циклоалкила;

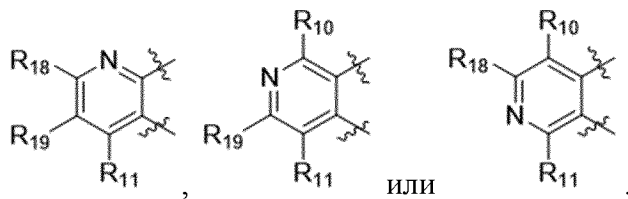
кольцевой атом азота в хинолиновом фрагменте формулы А необязательно окислен;

подстрочный индекс n равен целому числу 1, 2, 3 или 4;

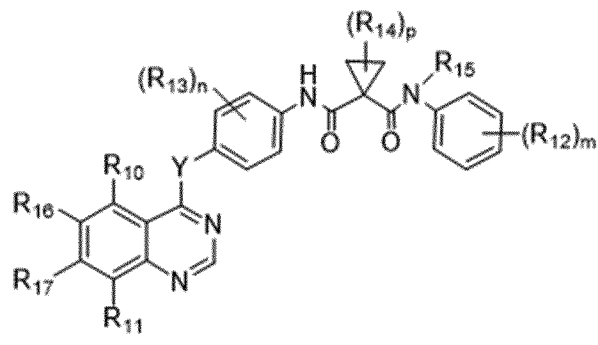
подстрочный индекс m равен целому числу 1, 2, 3, 4 или 5; и

подстрочный индекс p равен целому числу 0, 1, 2, 3 или 4;

при условии, что когда X представляет собой С-Н, кольцо А представляет собой

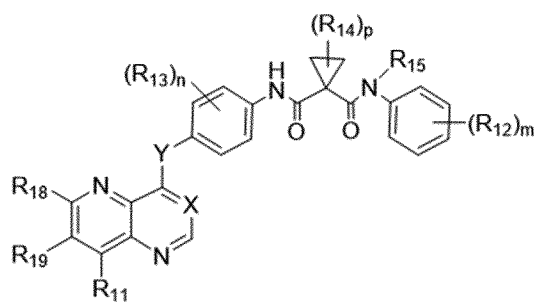


2. Соединение по п. 1, имеющее формулу Г'а:

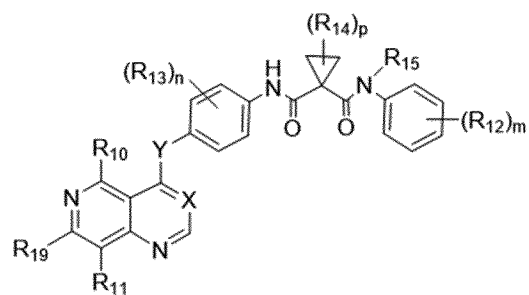


(Г'а).

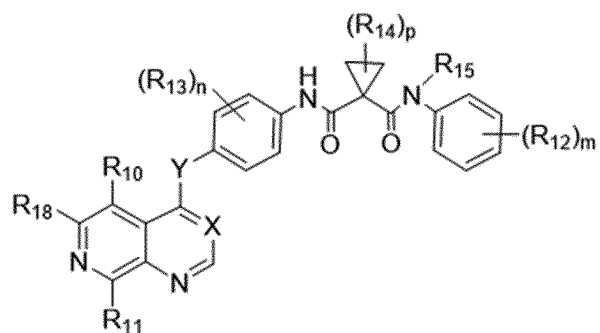
3. Соединение по п. 1, имеющее формулу Г'б, Г'с или Г'д:



(I'b)

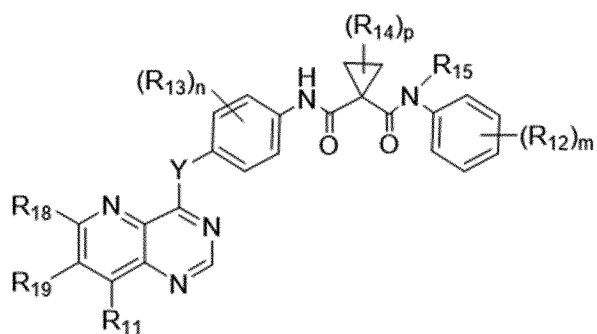


(I'c)



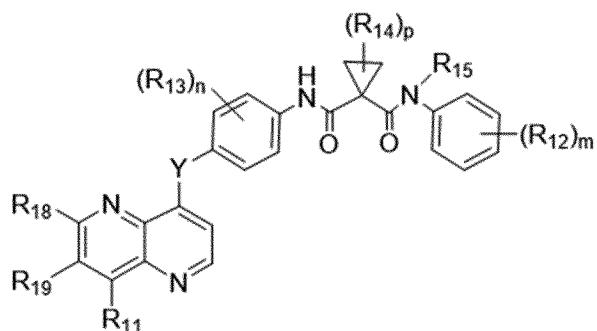
(I'd)

4. Соединение по п. 1 или 3, имеющее формулу (I'b-1):



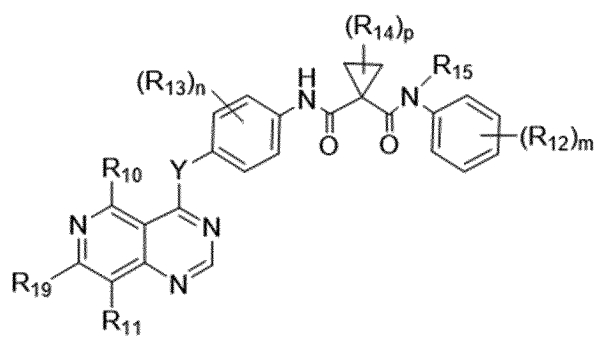
(I'b-1).

5. Соединение по п. 1 или 3, имеющее формулу (I'b-2):

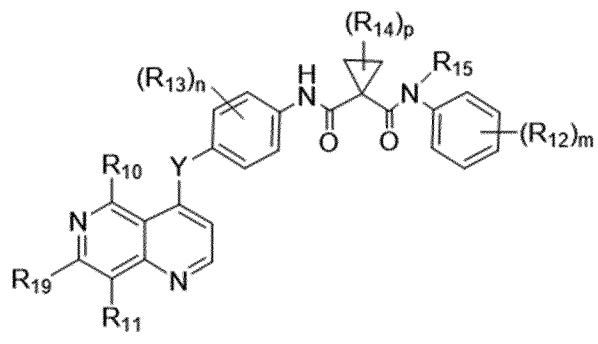


(I'b-2).

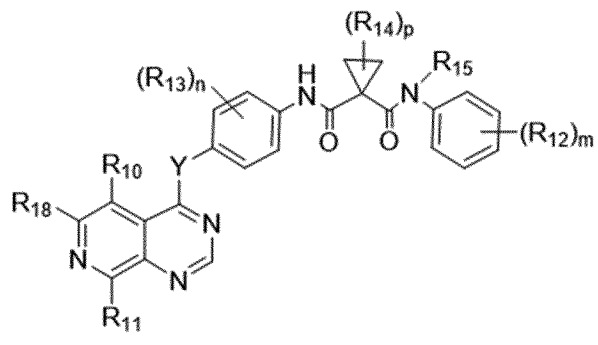
6. Соединение по пп. 1 или 3, имеющее формулу (I'c-1):



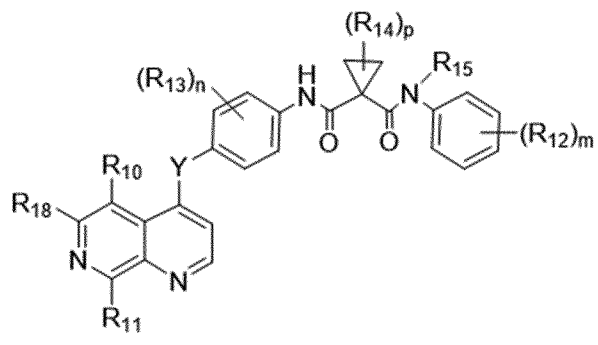
7. Соединение по пп. 1 или 3, имеющее формулу (I'c-2):



8. Соединение по пп. 1 или 3, имеющее формулу (I'd-1):



9. Соединение по пп. 1 или 3, имеющее формулу (I'd-2):



10. Соединение по любому из пп. 1-3, где R_{16} выбран из -H, (C_1-C_6) алкила, (C_2-C_6) алкенила, (C_2-C_6) алкинила, $-C(=NO-(C_1-C_6)$ алкила) R^a ; галогена, -CN, OR^a , $-C(O)OR^a$; $-C(O)NR^aR^a$, $-C(O)NHOR^a$, $-S(O)_2NR^aR^a$, фенила, 5-6-членного гетероарила, (C_3-C_6) циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, где (C_1-C_6) алкил; (C_2-C_6) алкенил, (C_2-C_6) алкинил, фенил, 5-6-членный гетероарил, (C_3-C_6) циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил из R_{16} , каждый необязательно, замещены 1, 2 или 3 заместителями R^g .

11. Соединение по любому из пп. 1-3, где R_{17} выбран из -H, (C_1-C_6) алкила, (C_2-C_6) алкенила, (C_2-C_6) алкинила, $-C(=NO-(C_1-C_6)$ алкила) R^a , галогена, -CN, OR^a , $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^a$, $-C(O)NHOR^a$, $-S(O)_2NR^aR^a$, фенила, 5-6-членного гетероарила, (C_3-C_6) циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, где (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_6) алкенил, (C_2-C_6) алкинил, фенил, 5-6-членный гетероарил, (C_3-C_6) циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил из R_{16} , каждый необязательно, замещены 1, 2 или 3 заместителями R^g .

12. Соединение по любому из пп. 4-9, где R_{18} и R_{19} , каждый независимо, выбраны из -H, (C_1-C_6) алкила, (C_2-C_6) алкенила, (C_2-C_6) алкинила, $-C(=NO-(C_1-C_6)$ алкила) R^a , галогена, -CN, OR^a , $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^a$, $-C(O)NHOR^a$, $-S(O)_2NR^aR^a$, фенила, 5-6-членного гетероарила, (C_3-C_6) циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, где (C_1-C_6) алкил; (C_2-C_6) алкенил, (C_2-C_6) алкинил, фенил, 5-6-членный гетероарил, (C_3-C_6) циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил из R_{16} , каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями R^b .

13. Соединение по любому из пп. 1-3 и 10-11, где R_{16} выбран из H, галогена, NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкила), $N(C_{1-6}$ алкила), метокси, метила, CN, 3-морфолинопропокси, 2-метоксиэтоксид, (оксетан-3-илокси)карбамоила, циклопропилкарбамоила, карбамоила, 2-(пирролидин-1-ил)этилкарбамоила, 1-(трет-бутоксикарбонилпирролидин-2-ил)метилкарбамоила, 1-(пирролидин-2-ил)метилкарбамоила, 2-метоксиэтиламино, азетидин-1-ила, диметилкарбамоила, метиламино, 3-морфолинопропокси, 2-метоксиэтоксид, 2-гидроксиэтоксид, пропокси, 2-гидроксипропокси, метоксикарбонила, карбокси, метилкарбамоила, 2-оксазолила, пиразол-3-ила, пиразол-4-ила, 4-изоксазолила, 3,5-диметилизоксазол-4-ила, 1-метилпиразол-4-ила, 2-метилпиразол-3-ила, 2-этилпиразол-3-ила, 2-(2-гидроксиэтил)пиразол-3-ила, 2-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-3-ила, 2-(2-фторэтил)пиразол-3-ила, 2-(2,2-дифторэтил)пиразол-3-ила, 2-трифторметилпиразол-3-ила, 2-дифторметилпиразол-3-ила, 1-метилимидазол-4-ила, 1-метилимидазол-2-ила, 1H-имидазол-2-ила, (2-гидроксиэтоксид)карбамоила, (2,2-дигидроксиэтоксид)карбамоила, (оксетан-3-ил)карбамоила, метоксикарбамоила, 2-триметилсилилэтинила, этинила, 1,3,4-оксадиазол-3-ила, 1H-1,2,3-триазол-5-ила, сульфоамила, ацетила и $-C(=NOCH_3)CH_3$.

14. Соединение по любому из пп. 4-11 и 12, где R_{18} и R_{19} , каждый независимо, выбраны из H, галогена, NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкила), $N(C_{1-6}$ алкила), метокси, метила, CN, 3-морфолинопропокси, 2-метоксиэтоксид, (оксетан-3-илокси)карбамоила, циклопропилкарбамоила, карбамоила, 2-(пирролидин-1-ил)этилкарбамоила, 1-(трет-бутоксикарбонилпирролидин-2-ил)метилкарбамоила, 1-(пирролидин-2-ил)метилкарбамоила, 2-метоксиэтиламино, азетидин-1-ила, диметилкарбамоила, метиламино, 3-морфолинопропокси, 2-метоксиэтоксид, 2-гидроксиэтоксид, пропокси, 2-

гидроксипропокс, метоксикарбонила, карбокси, метилкарбамоила, 2-оксазолила, пиразол-3-ила, пиразол-4-ила, 4-изоксазолила, 3,5-диметилизоксазол-4-ила, 1-метилпиразол-4-ила, 2-метилпиразол-3-ила, 2-этилпиразол-3-ила, 2-(2-гидроксиэтил)пиразол-3-ила, 2-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-3-ила, 2-(2-фторэтил)пиразол-3-ила, 2-(2,2-дифторэтил)пиразол-3-ила, 2-трифторметилпиразол-3-ила, 2-дифторметилпиразол-3-ила, 1-метилимидазол-4-ила, 1-метилимидазол-2-ила, 1H-имидазол-2-ила, (2-гидроксиэтокси)карбамоила, (2,2-дигидроксиэтокси)карбамоила, (оксетан-3-ил)карбамоила, метоксикарбамоила, 2-триметилсилилэтинила, этинила, 1,3,4-оксадиазол-3-ила, 1H-1,2,3-триазол-5-ила, сульфамоида, ацетила и $-C(=NOCH_3)CH_3$.

15. Соединение по любому из пп. 1-3, отличающееся тем, что R_{16} представляет собой $R^aNHC(O)-$, а R_{17} представляет собой H или $-OR^a$.

16. Соединение по любому из пп. 4-9, отличающееся тем, что R_{18} и R_{19} , каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, $R^aNHC(O)-$, $-OR^a$ или 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными заместителями R^b .

17. Соединение по любому из пп. 1-16, отличающееся тем, что R_{10} и R_{11} , каждый, представляют собой водород.

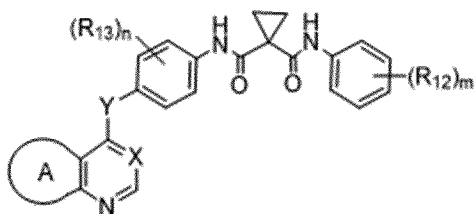
18. Соединение по любому из пп. 1-17, отличающееся тем, что подстрочный индекс m равен 1.

19. Соединение по любому из пп. 1-17, отличающееся тем, что подстрочный индекс n равен 1.

20. Соединение по любому из пп. 1-17, отличающееся тем, что подстрочный индекс r равен 1.

21. Соединение по любому из пп. 1-20, отличающееся тем, что соединение выбрано из соединений, перечисленных в таблице 1.

22. Соединение по п. 1, имеющее формулу I:



I


где:

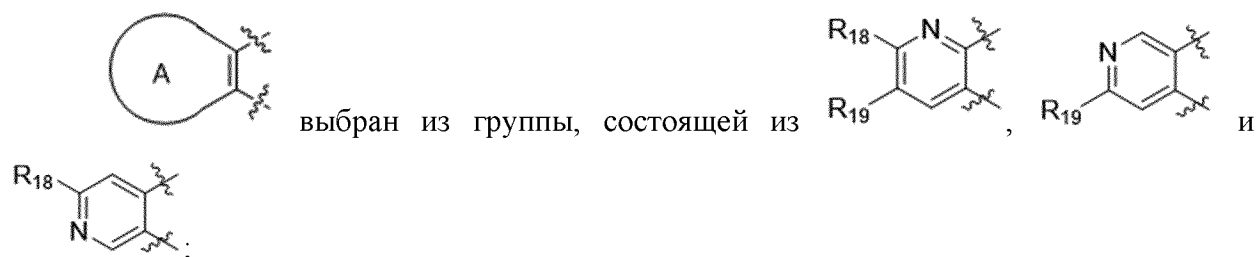
X выбран из N и C-H;

Y представляет собой O, S, SO, SO₂, NH или N-(C₁-C₆ алкил);

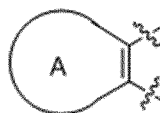
R_{13} выбран из -H, галогена, -CN и необязательно замещенного C₁₋₆ алкила;

R_{12} представляет собой -H или галоген;

 необязательно замещен одной, двумя, тремя или четырьмя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена и C₁-C₆ алкила, где « wavy » указывает точки присоединения;

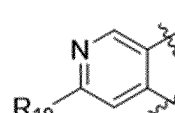


где R₁₈ и R₁₉ выбраны из группы, состоящей из H, галогена, -CN, необязательно замещенного C₁-C₆ алкила, C(O)NR₅R₆, необязательно замещенного 5- или 6-членного гетероарила и необязательно замещенного C₁-C₆ алкокси; или

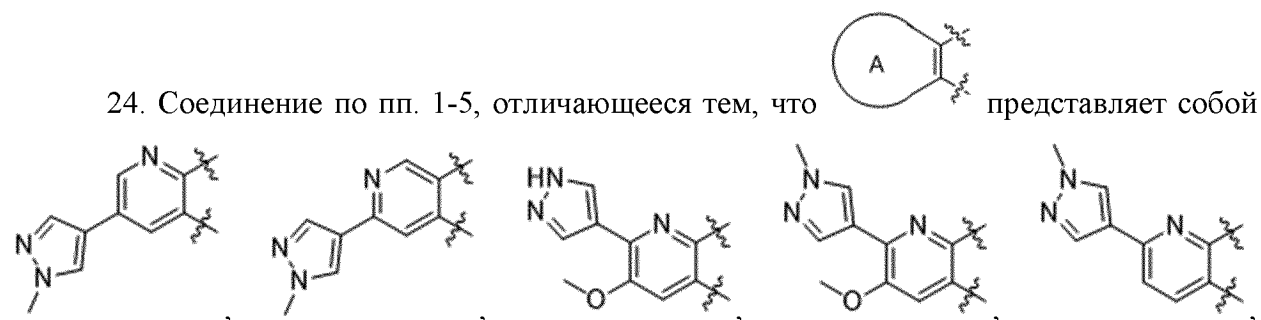
когда  представляет собой , R₁₈ и R₁₉ могут быть соединены вместе с образованием 5- или 6-членного необязательно замещенного циклоалкила или гетероциклоалкила;

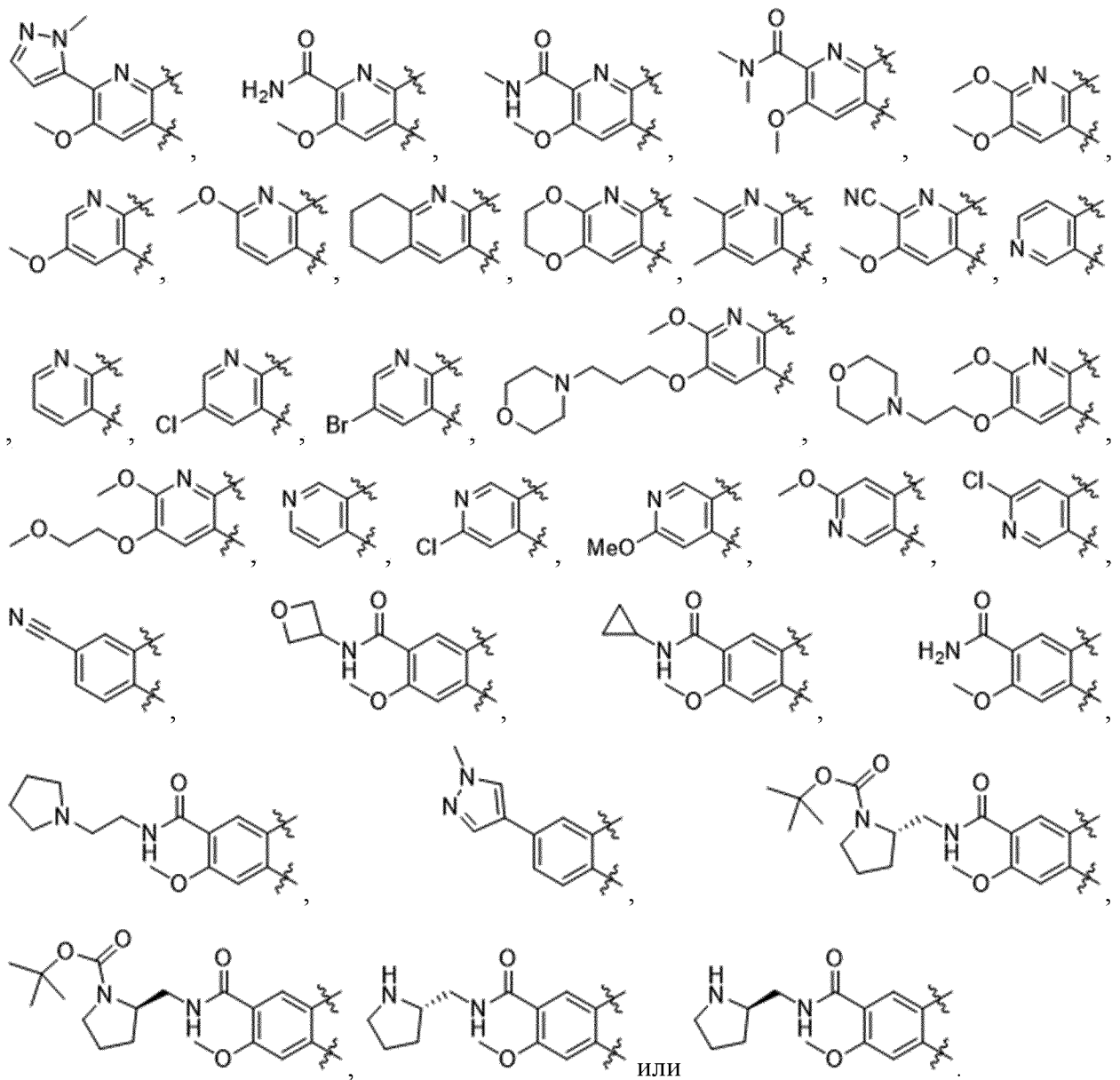
R₅ и R₆ выбраны из группы, состоящей из H, необязательно замещенного C₁₋₆ алкила, или R₅ и R₆, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членный необязательно замещенный гетероцикл; и

m и n каждый независимо равен 1 или 2;

при условии, что, когда  представляет собой , и X представляет собой C-H, R₁₉ не является необязательно замещенным C₁-C₆ алкилом, галогеном или необязательно замещенным C₁-C₆ алкокси.

23. Соединение по п. 22, отличающееся тем, что R₁₉ выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного C₁-C₆ алкокси и -CN.

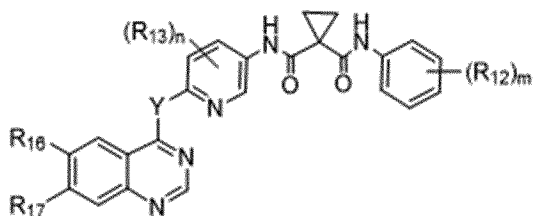




25. Соединение по любому из пп. 22-24, отличающееся тем, что X представляет собой N.

26. Соединение по любому из пп. 22-25, отличающееся тем, что R₁₃ представляет собой H.

27. Соединение по п. 1, имеющее формулу II:



II

или его фармацевтически приемлемая соль, где:


R₁₆ выбран из группы, состоящей из -CN и -CO-NR₅R₆;

R_{17} выбран из H и необязательно замещенного C_1-C_6 алкокси;

R_{13} выбран из группы, состоящей из -H, галогена, -CN или необязательно замещенного C_{1-6} алкила;

R_{12} представляет собой -H или галоген;




необязательно замещен одной, двумя, тремя или четырьмя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена и C_1-C_6 алкила, где «  » указывает точки присоединения;

R_5 и R_6 , каждый независимо выбран из группы, состоящей из H, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного C_3-C_6 гетероциклоалкила и необязательно замещенного C_1-C_6 циклоалкила;

Y представляет собой O, S, SO, SO₂, NH или N-(C_1-C_6 алкила); и

m и n, каждый независимо равен 1 или 2.

28. Соединение по п. 27, отличающееся тем, что R_{17} представляет собой H.

29. Соединение по любому из пп. 22-28, отличающееся тем, что  не замещен.

30. Соединение по любому из пп. 22-29, отличающееся тем, что R_{12} представляет собой галоген.

31. Соединение по любому из пп. 22-30, отличающееся тем, что R_{12} представляет собой пара-фтор.

32. Соединение по любому из пп. 22-31, отличающееся тем, что R_{16} представляет собой -CN или -CO-NR₅R₆.

33. Соединение по любому из пп. 22-32, отличающееся тем, что R_{16} представляет собой -CO-NH₂.

34. Соединение по п. 22 или 27, отличающееся тем, что R_1 и R_2 объединены вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием 5- или 6-членного необязательно замещенного гетероциклоалкила.

35. Соединение по любому из пп. 22-34, отличающееся тем, что Y представляет собой O.

36. Соединение по п. 22, отличающееся тем, что соединение выбрано из соединений, перечисленных в таблице 2.

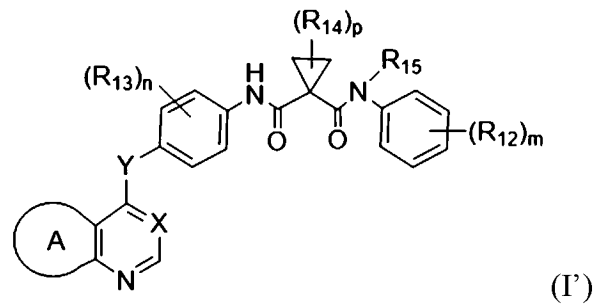
37. Соединение по п. 27, отличающееся тем, что соединение выбрано из соединений, перечисленных в таблице 3.

38. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-37 и фармацевтически приемлемый носитель или наполнитель.

39. Способ лечения заболевания, расстройства или синдрома, опосредованного по меньшей мере частично, путем модулирования активности протеинкиназы *in vivo*, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-37 или фармацевтической композиции по п. 38.

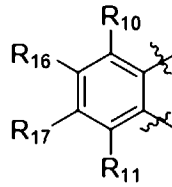
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I':



или его фармацевтически приемлемую соль, где:

Y выбран из O, S, SO, SO₂, NH и -N(C₁₋₆ алкила)-;



(i) кольцо A представляет собой , и X представляет собой N;

R₁₆ выбран из группы, состоящей из (C₂-C₆) алкенила; (C₂-C₆) алкинила; (C₆-C₁₀) арила; (C₃-C₁₀) циклоалкила; 5-14-членного гетероарила; 4-14-членного гетероциклоалкила; -CN; -NHOH, -C(O)R^a; -C(O)NR^aR^a; -C(O)NHOR^a; -C(O)OR^a; -C(O)NR^aS(O)₂R^a; -OC(O)NR^aR^a; C(=NR^a)R^a; -C(=NOH)R^a; -C(=NOH)NR^a; -C(=NCN)NR^aR^a; -NR^aC(=NCN)NR^aR^a; -C(=NR^a)NR^aR^a; -S(O)NR^aR^a; -S(O)₂NR^aC(O)R^a; -P(O)R^aR^a; -P(O)(OR^a)(OR^a); -B(OH)₂; -B(OR^a)₂; и S(O)₂NR^aR^a; и

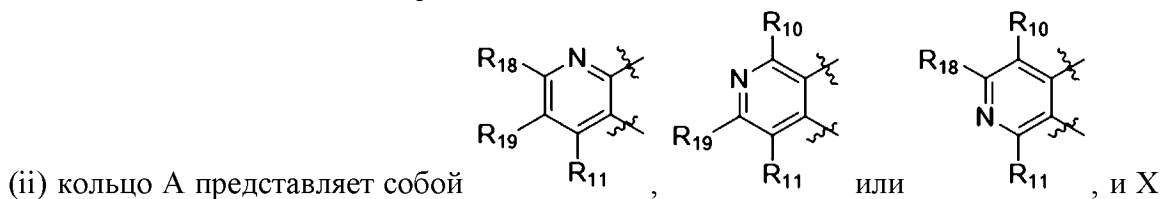
R₁₇ выбран из -H; галогена; (C₁-C₆) алкила; (C₂-C₆) алкенила; (C₂-C₆) алкинила; (C₁-C₆) галогеналкила; (C₁-C₆) галогеналкокси; (C₆-C₁₀) арил-(C₁-C₄) алкилена-; (C₃-C₁₀) циклоалкил-(C₁-C₄) алкилена-; (5-14-членный гетероарил)-(C₁-C₄) алкилена-; (4-14-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилена-; -CN; -NO₂; -OR^a; -SR^a; -NHOR^a; -C(O)R^a; -C(O)NR^aR^a; -C(O)NHOR^a; -C(O)OR^a; -C(O)NR^aS(O)₂R^a; -OC(O)R^a; -OC(O)NR^aR^a; -NHR^a; -NR^aR^a; -NR^aC(O)R^a; -NR^aC(=NR^a)R^a; -NR^aC(O)OR^a; -NR^aC(O)NR^aR^a; -C(=NR^a)R^a; -C(=NOH)R^a; -C(=NOH)NR^a; -C(=NCN)NR^aR^a; -NR^aC(=NCN)NR^aR^a; -C(=NR^a)NR^aR^a; -NR^aC(=NR^a)NR^aR^a; -NR^aS(O)R^a; -NR^aS(O)₂R^a; -NR^aS(O)₂NR^aR^a; -S(O)R^a; -S(O)NR^aR^a; -S(O)₂R^a; -S(O)₂NR^aC(O)R^a; -P(O)R^aR^a; -P(O)(OR^a)(OR^a); -B(OH)₂; -B(OR^a)₂; и -S(O)₂NR^aR^a; где (C₁-C₆) алкил; (C₂-C₆) алкенил; (C₂-C₆) алкинил; (C₆-C₁₀) арил-(C₁-C₄) алкилен-; (C₃-C₁₀) циклоалкил-(C₁-C₄) алкилен-; (5-14-членный гетероарил)-(C₁-C₄) алкилен-; и (4-14-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилен- из R₁₆ или R₁₇, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b, при условии, что если R₁₆ или R₁₇ представляет собой 5-членный гетероарил или 5-7-членный гетероциклоалкил, тогда 5-членный гетероарил или 5-7-членный гетероциклоалкил не соединяется с конденсированным фенильным кольцевым фрагментом через кольцевой атом азота; или

R₁₆ выбран из -H; галогена; (C₁-C₆) алкила; (C₂-C₆) алкенила; (C₂-C₆) алкинила; (C₁-C₆) галогеналкила; (C₁-C₆) галогеналкокси; (C₆-C₁₀) арила; (C₃-C₁₀) циклоалкила; 5-14-членного гетероарила; 4-14-членного гетероциклоалкила; (C₆-C₁₀) арил-(C₁-C₄) алкилена-;

(C₃-C₁₀) циклоалкил-(C₁-C₄) алкилена-; (5-14-членный гетероарил)-(C₁-C₄) алкилена-; (4-14-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилена-; -CN; -NO₂; -OR^a; -SR^a; -NHOR^a; -C(O)R^a; -C(O)NR^aR^a; -C(O)NHOR^a; -C(O)OR^a; -C(O)NR^aS(O)₂R^a; -OC(O)R^a; -OC(O)NR^aR^a; -NHR^a; -NR^aR^a; -NR^aC(O)R^a; -NR^aC(=NR^a)R^a; -NR^aC(O)OR^a; -NR^aC(O)NR^aR^a; -C(=NR^a)R^a; -C(=NOH)R^a; -C(=NOH)NR^a; -C(=NCN)NR^aR^a; -NR^aC(=NCN)NR^aR^a; -C(=NR^a)NR^aR^a; -NR^aC(=NR^a)NR^aR^a; -NR^aS(O)R^a; -NR^aS(O)₂R^a; -NR^aS(O)₂NR^aR^a; -S(O)R^a; -S(O)NR^aR^a; -S(O)₂R^a; -S(O)₂NR^aC(O)R^a; -P(O)R^aR^a; -P(O)(OR^a)(OR^a); -B(OH)₂; -B(OR^a)₂; и -S(O)₂NR^aR^a; где (C₁-C₆) алкил; (C₂-C₆) алкенил; (C₂-C₆) алкинил; (C₆-C₁₀) арил; (C₃-C₁₀) циклоалкил; 5-14-членный гетероарил; 4-14-членный гетероциклоалкил; (C₆-C₁₀) арил-(C₁-C₄) алкилен-; (C₃-C₁₀) циклоалкил-(C₁-C₄) алкилен-; (5-14-членный гетероарил)-(C₁-C₄) алкилен-; и (4-14-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилен- из R₁₆ каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b; и

R₁₇ выбран из группы, состоящей из (C₂-C₆) алкенила; (C₂-C₆) алкинила; -CN; -NHON, -C(O)R^a; -C(O)NR^aR^a; -C(O)NHOR^a; -C(O)OR^a; -C(O)NR^aS(O)₂R^a; -OC(O)NR^aR^a; C(=NR^a)R^a; -C(=NOH)R^a; -C(=NOH)NR^a; -C(=NCN)NR^aR^a; -NR^aC(=NCN)NR^aR^a; -C(=NR^a)NR^aR^a; -S(O)NR^aR^a; -S(O)₂NR^aC(O)R^a; -P(O)R^aR^a; -P(O)(OR^a)(OR^a); -B(OH)₂; -B(OR^a)₂; и S(O)₂NR^aR^a, при условии, что если R₁₆ или R₁₇ представляет собой 5-членный гетероарил или 5-7-членный гетероциклоалкил, тогда 5-членный гетероарил или 5-7-членный гетероциклоалкил не соединяется с конденсированным фенильным кольцевым фрагментом через кольцевой атом азота; или

R₁₆ и R₁₇, взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированное C₃₋₇ циклоалкильное кольцо или конденсированное 4-10-членное гетероциклоалкильное кольцо, где конденсированное C₃₋₇ циклоалкильное кольцо и конденсированное 4-10-членное гетероциклоалкильное кольцо, каждое, необязательно замещены 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^b; или



представляет собой N или CH, где

R₁₈ и R₁₉, каждый независимо выбран из -H; галогена; (C₁-C₆) алкила; (C₂-C₆) алкенила; (C₂-C₆) алкинила; (C₁-C₆) галогеналкила; (C₁-C₆) галогеналкокси; (C₆-C₁₀) арила; (C₃-C₁₀) циклоалкила; (C₆-C₁₀) арил-(C₁-C₄) алкилена-; (C₃-C₁₀) циклоалкил-(C₁-C₄) алкилена-; (5-14-членный гетероарил)-(C₁-C₄) алкилена-; (4-14-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилена-; -CN; -NO₂; -OR^a; -SR^a; -NHOR^a; -C(O)R^a; -C(O)NR^aR^a; -C(O)NHOR^a; -C(O)OR^a; -C(O)NR^aS(O)₂R^a; -OC(O)R^a; -OC(O)NR^aR^a; -NHR^a; -NR^aR^a; -NR^aC(O)R^a; -NR^aC(=NR^a)R^a; -NR^aC(O)OR^a; -NR^aC(O)NR^aR^a; -C(=NR^a)R^a; -C(=NOH)R^a; -C(=NOH)NR^a; -C(=NCN)NR^aR^a; -NR^aC(=NCN)NR^aR^a; -C(=NR^a)NR^aR^a; -NR^aC(=NR^a)NR^aR^a; -NR^aS(O)R^a; -NR^aS(O)₂R^a; -NR^aS(O)₂NR^aR^a; -S(O)R^a; -S(O)NR^aR^a; -S(O)₂R^a; -S(O)₂NR^aC(O)R^a;

$-P(O)R^aR^a$; $-P(O)(OR^a)(OR^a)$; $-B(OH)_2$; $-B(OR^a)_2$; и $-S(O)_2NR^aR^a$, где (C₁-C₆) алкил; (C₂-C₆) алкенил; (C₂-C₆) алкинил; (C₆-C₁₀) арил; (C₃-C₁₀) циклоалкил; (C₆-C₁₀) арил-(C₁-C₄) алкилен-; (C₃-C₁₀) циклоалкил-(C₁-C₄) алкилен-; (5-14-членный гетероарил)-(C₁-C₄) алкилен-; и (4-14-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилен- из R₁₈ или R₁₉, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b; или

R₁₈ и R₁₉, взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированное C₃₋₇ циклоалкильное кольцо или конденсированное 4-10-членное гетероциклоалкильное кольцо, где конденсированное C₃₋₇ циклоалкильное кольцо и конденсированное 4-10-членное гетероциклоалкильное кольцо, каждое, необязательно замещены 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^b;

R₁₀ и R₁₁, каждый независимо выбран из группы, состоящей из -H; галогена; (C₁-C₆) алкила; (C₁-C₆) галогеналкила; (C₁-C₆) галогеналкокси; (C₆-C₁₀) арила; (C₃-C₁₀) циклоалкила; 5-14-членного гетероарила; 4-14-членного гетероциклоалкила; (C₆-C₁₀) арил-(C₁-C₄) алкилена-; (C₃-C₁₀) циклоалкил-(C₁-C₄) алкилена-; (5-14-членный гетероарил)-(C₁-C₄) алкилена-; (4-14-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилена-; -CN; -NO₂; -OR^a; -SR^a; -NHOR^a; -C(O)R^a; -C(O)NR^aR^a; -C(O)OR^a; -C(O)NR^aS(O)₂R^a; -OC(O)R^a; -OC(O)NR^aR^a; -NHR^a; -NR^aR^a; -NR^aC(O)R^a; -NR^aC(=NR^a)R^a; -NR^aC(O)OR^a; -NR^aC(O)NR^aR^a; -C(=NR^a)R^a; -C(=NOH)R^a; -C(=NOH)NR^a; -C(=NCN)NR^aR^a; -NR^aC(=NCN)NR^aR^a; -C(=NR^a)NR^aR^a; -NR^aC(=NR^a)NR^aR^a; -NR^aS(O)R^a; -NR^aS(O)₂R^a; -NR^aS(O)₂NR^aR^a; -S(O)R^a; -S(O)NR^aR^a; -S(O)₂R^a; -S(O)₂NR^aC(O)R^a; -P(O)R^aR^a; -P(O)(OR^a)(OR^a); -B(OH)₂; -B(OR^a)₂; и S(O)₂NR^aR^a; где (C₁-C₆) алкил; (C₆-C₁₀) арил; (C₃-C₁₀) циклоалкил; 5-14-членный гетероарил; 4-14-членный гетероциклоалкил; (C₆-C₁₀) арил-(C₁-C₄) алкилен-; (C₃-C₁₀) циклоалкил-(C₁-C₄) алкилен-; (5-14-членный гетероарил)-(C₁-C₄) алкилен-; и (4-14-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилен- из R₁ или R₂, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b;

каждый R₁₃ независимо выбран из группы, состоящей из -H, галогена, -OH, -CN, необязательно замещенного (C₁-C₆) алкила, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкокси, -NH₂, --NH(C₁-C₆)алкила, -N(C₁-C₆ алкила)₂, и (C₃-C₆) циклоалкила, где (C₁-C₆) алкокси, -NH(C₁-C₆)алкил, -N(C₁-C₆ алкил)₂ и (C₃-C₆) циклоалкил из R₃, каждый, необязательно замещены 1, 2, или 3 независимо выбранными заместителями R^g;

каждый R₁₄ независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -OH, -NH₂, -CN, (C₁-C₆) алкила, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкила, (C₁-C₆) галогеналкокси, -COOH, -NH(C₁-C₆)алкила, -N(C₁-C₆ алкила)₂, фенила, фенил-(C₁-C₂) алкилена, (C₃-C₆) циклоалкила, (C₃-C₆) циклоалкил-(C₁-C₄) алкилена-, 4-6-членного гетероциклоалкила, (4-6-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилена-, 5-6-членного гетероарила, (5-6-членный гетероарил)-(C₁-C₄) алкилена- и -OR^e, где (C₁-C₆) алкил, фенил, фенил-(C₁-C₂) алкилен, (C₃-C₆) циклоалкил, (C₃-C₆) циклоалкил-(C₁-C₄) алкилен-, 4-6-членный гетероциклоалкил, (4-6-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилен-, 5-6-членный гетероарил и (5-6-членный гетероарил)-(C₁-C₄) алкилен- из R₁₄, каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^g,

R_{15} представляет собой H;

каждый R_{12} независимо выбран из группы, состоящей из -H, галогена, -OH, -COOR^e, -CONR^eR^e, -CN, -NH₂, -NH((C₁-C₆) алкила), -N((C₁-C₆) алкила)₂, (C₁-C₆) алкила, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкила, (C₁-C₆) галогеналкокси, -CONR^aR^a, -NR^aCOR^a, -NR^aCONR^aR^a, -SO₂R^a, -NR^aS(O)₂R^a, -NR^aS(O)₂NR^aR^a, (C₃-C₆) циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, (C₃-C₆) циклоалкил-(C₁-C₄) алкилена-, (4-6-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилена-, фенил-(C₁-C₂) алкилена и (5- или 6-членный гетероарил)-(C₁-C₄) алкилена-, где (C₁-C₆) алкил, (C₃-C₆) циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, фенил, 5- или 6-членный гетероарил, (C₃-C₆) циклоалкил-(C₁-C₄) алкилен-, (4-6-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилен-, фенил-(C₁-C₂) алкилен и (5- или 6-членный гетероарил)-(C₁-C₄) алкилен- из R_{12} , каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^f;

каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из -H, -CN, (C₁-C₆) алкила, (C₁-C₆) галогеналкила, (C₂-C₆) алкенила, (C₂-C₆) алкинила, (C₆-C₁₀) арила, (C₃-C₁₀) циклоалкила, 5-14-членного гетероарила, 4-14-членного гетероциклоалкила, (C₆-C₁₀) арила-(C₁-C₄) алкилена-, (C₃-C₁₀) циклоалкила-(C₁-C₄) алкилена-, (5-14-членный гетероарил)-(C₁-C₄) алкилена- и (4-14-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилена-, где (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₂-C₆) алкенил, (C₂-C₆) алкинил, (C₆-C₁₀) арил, (C₃-C₁₀) циклоалкил, 5-14-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, (C₆-C₁₀) арил-(C₁-C₄) алкилен-, (C₃-C₁₀) циклоалкил-(C₁-C₄) алкилен-, (5-14-членный гетероарил)-(C₁-C₄) алкилен- и (4-14-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилен- из R^a, каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^d;

каждый R^b независимо выбран из группы, состоящей из галогена; (C₁-C₆) алкила; (C₂-C₆) алкенила; (C₂-C₆) алкинила; (C₁-C₆) галогеналкила; (C₁-C₆) галогеналкокси; (C₆-C₁₀) арила; (C₃-C₁₀) циклоалкила; 5-10-членного гетероарила; 4-10-членного гетероциклоалкила; (C₆-C₁₀) арил-(C₁-C₄) алкилена-; (C₃-C₁₀) циклоалкил-(C₁-C₄) алкилена-; (5-10-членный гетероарил)-(C₁-C₄) алкилена-; (4-10-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилена-; -CN; -OH; -NH₂; -NO₂; -NHOR^c; -OR^c; -SR^c; -C(O)R^c; -C(O)NR^cR^c; -C(O)OR^c; -C(O)NR^cS(O)₂R^c; -OC(O)R^c; -OC(O)NR^cR^c; -C(=NOH)R^c; -C(=NOH)NR^c; -C(=NCN)NR^cR^c; -NR^cC(=NCN)NR^cR^c; -C(=NR^c)NR^cR^c; -NR^cC(=NR^c)NR^cR^c; -NHR^c; -NR^cR^c; -NR^cC(O)R^c; -NR^cC(=NR^c)R^c; -NR^cC(O)OR^c; -NR^cC(O)NR^cR^c; -NR^cS(O)R^c; -NR^cS(O)₂R^c; -NR^cS(O)₂NR^cR^c; -S(O)R^c; -S(O)NR^cR^c; -S(O)₂R^c; -S(O)₂NR^cC(O)R^c; -Si(R^c)₃; -P(O)R^cR^c; -P(O)(OR^c)(OR^c); -B(OH)₂; -B(OR^c)₂; и -S(O)₂NR^cR^c; где (C₁-C₆) алкил; (C₁-C₆) галогеналкил; (C₁-C₆) галогеналкокси; (C₂-C₆) алкенил; (C₂-C₆) алкинил; (C₆-C₁₀) арил; (C₃-C₁₀) циклоалкил; 5-10-членный гетероарил; 4-10-членный гетероциклоалкил; (C₆-C₁₀) арил-(C₁-C₄) алкилен-; (C₃-C₁₀) циклоалкил-(C₁-C₄) алкилен-; (5-10-членный гетероарил)-(C₁-C₄) алкилен-; и (4-10-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилен- из R^b, каждый, дополнительно необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^d;

каждый R^c независимо выбран из группы, состоящей из -H, (C₁-C₆) алкила, (C₁-C₆) галогеналкила, (C₂-C₆) алкенила, (C₂-C₆) алкинила, (C₆-C₁₀) арила, (C₃-C₁₀) циклоалкила, 5-

10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, (C₆-C₁₀) арил-(C₁-C₄) алкилена-, (C₃-C₁₀) циклоалкил-(C₁-C₄) алкилена-, (5-10-членный гетероарил)-(C₁-C₄) алкилена- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилена-, где (C₁-C₆) алкил, (C₂-C₆) алкенил, (C₂-C₆) алкинил, (C₆-C₁₀) арил, (C₃-C₁₀) циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, (C₆-C₁₀) арил-(C₁-C₄) алкилен-, (C₃-C₁₀) циклоалкил-(C₁-C₄) алкилен-, (5-10-членный гетероарил)-(C₁-C₄) алкилен- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилен- из R^c, каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^f;

каждый R^d независимо выбран из группы, состоящей из (C₁-C₆) алкила, (C₁-C₆) галогеналкила, галогена, (C₆-C₁₀) арила, 5-10-членного гетероарила, (C₃-C₁₀) циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, (C₆-C₁₀) арил-(C₁-C₄) алкилена-, (C₃-C₁₀) циклоалкил-(C₁-C₄) алкилена-, (5-10-членный гетероарил)-(C₁-C₄) алкилена-, (4-10-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилена-, -CN, -NH₂, -NHOR^e, -OR^e, -SR^e, -C(O)R^e, -C(O)NR^eR^e, -C(O)OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)NR^eR^e, -NHR^e, -NR^eR^e, -NR^eC(O)R^e, -NR^eC(O)NR^eR^e, -NR^eC(O)OR^e, -C(=NR^e)NR^eR^e, -NR^eC(=NR^e)NR^eR^e, -NR^eC(=NOH)NR^eR^e, -NR^eC(=NCN)NR^eR^e, -S(O)R^e, -S(O)NR^eR^e, -S(O)₂R^e, -NR^eS(O)₂R^e, -NR^eS(O)₂NR^eR^e и -S(O)₂NR^eR^e, где (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₆-C₁₀) арил, 5-10-членный гетероарил, (C₃-C₁₀) циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, (C₆-C₁₀) арил-(C₁-C₄) алкилен-, (C₃-C₁₀) циклоалкил-(C₁-C₄) алкилен-, (5-10-членный гетероарил)-(C₁-C₄) алкилен- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилен- из R^d, каждый необязательно замещен 1, 2, и 3 независимо выбранными заместителями R^f;

каждый R^e независимо выбран из группы, состоящей из -H, (C₁-C₆) алкила, (C₃-C₆) циклоалкила, (C₃-C₆) циклоалкил-(C₁-C₄) алкилена-, (C₆-C₁₀) арила, (C₆-C₁₀) арил-(C₁-C₄) алкилена-, 5- или 6-членного гетероарила, (5- или 6-членный гетероарил)-(C₁-C₄) алкилена-, 4-7-членного гетероциклоалкила, (4-7-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилена-, (C₁-C₆) галогеналкила, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₂-C₄) алкенила и (C₂-C₄) алкинила, где (C₁-C₄) алкил, (C₃-C₆) циклоалкил, (C₆-C₁₀) арил, 5- или 6-членный гетероарил, 4-7-членный гетероциклоалкил, (C₆-C₁₀) арил-(C₁-C₄) алкилен-, (5- или 6-членный гетероарил)-(C₁-C₄) алкилен-, (4-7-членный гетероциклоалкил)-(C₁-C₄) алкилен-, (C₂-C₄) алкенил и (C₂-C₄) алкинил из R^e, каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями R^f,

или любые два заместителя R^a вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членный гетероциклоалкил, каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^f;

или любые два заместителя R^c вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членный гетероциклоалкил, каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^f;

или любые два заместителя R^e вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членный гетероциклоалкил, каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^f;

каждый R^f независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -ОН, -СN, -СООН, -NH₂, -NH-(C₁-C₆) алкила, -N((C₁-C₆) алкила)₂, (C₁-C₆) алкила, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) алкилтио, (C₁-C₆) галогеналкила, (C₁-C₆) галогеналкокси, фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкила и (C₃-C₆) циклоалкила, где (C₁-C₆) алкил, фенил, (C₃-C₆) циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил из R^f , каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из галогена, -ОН, -СN, -СООН, -NH₂, (C₁-C₄) алкила, (C₁-C₄) алкокси, (C₁-C₄) галогеналкила, (C₁-C₄) галогеналкокси, фенила, (C₃-C₁₀) циклоалкила, 5-6-членного гетероарила и 4-6-членного гетероциклоалкила;

каждый R^g независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -ОН, -СN, -СООН, -СОО-(C₁-C₄) алкила, -NH₂, -NH-(C₁-C₆) алкила, -N((C₁-C₆) алкила)₂, (C₁-C₆) алкила, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) алкилтио, (C₁-C₆) галогеналкила, (C₁-C₆) галогеналкокси, фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкила и (C₃-C₆) циклоалкила;

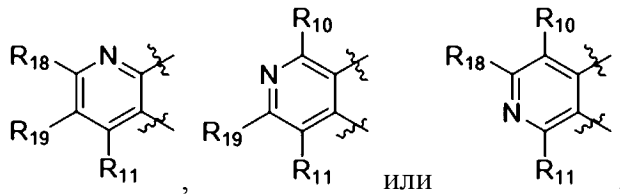
кольцевой атом азота в хинолиновом фрагменте формулы А необязательно окислен;

подстрочный индекс n равен целому числу 1, 2, 3 или 4;

подстрочный индекс m равен целому числу 1, 2, 3, 4 или 5; и

подстрочный индекс p равен целому числу 0, 1, 2, 3 или 4;

при условии, что когда X представляет собой С-Н, кольцо А представляет собой



2. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п. 1 и фармацевтически приемлемый носитель или наполнитель.

3. Способ лечения заболевания, расстройства или синдрома, опосредованного по меньшей мере частично, путем модулирования активности протеинкиназы *in vivo*, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения по п. 1 или фармацевтической композиции по п. 2.

По доверенности

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2019/015289

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 INV. A61K31/4375 A61K31/517 C07D239/88 C07D471/04 A61P35/00
 ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
 Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 A61K C07D A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
 EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2016/184434 A1 (SHANGHAI INST MATERIA MEDICA CAS [CN]) 24 November 2016 (2016-11-24) claims 1-9; examples 1-14,23-34,36-54 -----	1,3,7, 22,24, 29-31, 38,39
X	WO 2012/006960 A1 (ZHEJIANG BETA PHARMA INC [CN]; HU SHAOJING [CN] ET AL.) 19 January 2012 (2012-01-19) claims 1-84; example 3 -----	1,2,38, 39
X	WO 2012/034055 A2 (ADVENCHEN LAB LLC [US]) 15 March 2012 (2012-03-15) Schemes I and II; claims 1-4 -----	1,2,38, 39
X	WO 2010/045095 A1 (XI NING [US]) 22 April 2010 (2010-04-22) claims 1,4-7,10,21,23-26 -----	1-39

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 6 May 2019	Date of mailing of the international search report 13/05/2019
---	--

Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Rufet, Jacques
--	--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2019/015289

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-39

Compounds of formula (I')

1.1. claims: 2, 27, 28(completely); 1, 10-26, 29-39(partially)

Compounds of formula (I') wherein ring A has the first mentioned definition in claim 1, namely a phenyl ring

1.2. claims: 3-9(completely); 1, 10-26, 29-39(partially)

Compounds of formula (I') wherein ring A has the second mentioned definition in claim 1, namely a pyridyl ring

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2019/015289

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 2016184434	A1	24-11-2016	CN 106279147 A	04-01-2017
			CN 107709320 A	16-02-2018
			EP 3299369 A1	28-03-2018
			JP 2018520109 A	26-07-2018
			US 2018244667 A1	30-08-2018
			WO 2016184434 A1	24-11-2016

WO 2012006960	A1	19-01-2012	AU 2011278832 A1	28-02-2013
			CA 2805148 A1	19-01-2012
			EP 2593462 A1	22-05-2013
			ES 2598530 T3	27-01-2017
			JP 5770281 B2	26-08-2015
			JP 2013531016 A	01-08-2013
			KR 20130058036 A	03-06-2013
			SG 187064 A1	28-02-2013
			US 2013123286 A1	16-05-2013
			WO 2012006960 A1	19-01-2012

WO 2012034055	A2	15-03-2012	AU 2011299082 A1	02-05-2013
			BR 112013005523 A2	03-05-2016
			CA 2810528 A1	15-03-2012
			CN 103328447 A	25-09-2013
			CN 105153028 A	16-12-2015
			EP 2621904 A2	07-08-2013
			HK 1218758 A1	10-03-2017
			JP 5939254 B2	22-06-2016
			JP 2013537197 A	30-09-2013
			KR 20140021509 A	20-02-2014
			KR 20180021901 A	05-03-2018
			NZ 609283 A	27-02-2015
			US 2012123126 A1	17-05-2012
			WO 2012034055 A2	15-03-2012

WO 2010045095	A1	22-04-2010	AU 2009303602 A1	22-04-2010
			BR PI0920261 A2	04-08-2015
			CA 2740746 A1	22-04-2010
			EP 2340244 A1	06-07-2011
			EP 2532657 A2	12-12-2012
			ES 2599458 T3	01-02-2017
			HK 1172896 A1	18-08-2017
			JP 5734193 B2	17-06-2015
			JP 6058711 B2	11-01-2017
			JP 2012505888 A	08-03-2012
			JP 2015120733 A	02-07-2015
			KR 20110075016 A	05-07-2011
			RU 2011119478 A	27-11-2012
			US 2010093727 A1	15-04-2010
			US 2012315247 A1	13-12-2012
			WO 2010045095 A1	22-04-2010
