

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202391755** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки  
**2023.10.04**

(22) Дата подачи заявки  
**2021.12.15**

(51) Int. Cl. *A61K 31/5025* (2006.01)  
*C07D 487/04* (2006.01)  
*C07D 401/04* (2006.01)  
*C07D 401/14* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)

---

**(54) МУЛЬТИЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ, ИНГИБИРУЮЩИЕ IRAK И FLT3, И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ**

---

(31) **63/125,654**

(32) **2020.12.15**

(33) **US**

(86) **PCT/US2021/063567**

(87) **WO 2022/132936 2022.06.23**

(71) Заявитель:

**ЧИЛДРЕН'З ХОСПИТАЛ  
МЕДИКАЛ СЕНТЕР; ДЗЕ ЮЭсЭй,  
ЭЗ РЕПРЕЗЕНТЕД БАЙ ДЗЕ  
СЕКРЕТЭРИ, ДЕПАРТМЕНТ ОФ  
ХЕЛТ ЭНД ХЬЮМАН СЕРВИСИЗ;  
КЬЮРОМ ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.  
(US)**

(72) Изобретатель:

**Хойт Скотт Брайан, Томас Крейг  
Джозеф, Старчиновски Дэниел Т.,  
Саттер Патрик Джозеф, Тава Грегори  
Джеймс, Финоккьо Крис Джеймс,  
Розенбаум Джен Сьюзан, Грасия  
Мальдонадо Габриэль (US)**

(74) Представитель:

**Медведев В.Н. (RU)**

---

(57) Некоторые варианты осуществления изобретения включают соединения по изобретению (например, соединения формулы (I)) и композиции (например, фармацевтические композиции), которые ингибируют IRAK и/или FLT3, и которые можно использовать для лечения, например, определенных заболеваний. Некоторые варианты осуществления включают способы применения соединения по изобретению (например, в композициях или в фармацевтических композициях) для введения и лечения (например, таких заболеваний, как гемопоэз, миелодиспластические синдромы (MDS), острый миелоидный лейкоз (AML) и т.д.). Дополнительные варианты осуществления предлагают лечение заболевания с использованием комбинаций соединений по изобретению, ингибирующих IRAK и/или FLT3, с другими терапиями, такими как терапии рака.

---

**A1**

**202391755**

**202391755**

**A1**

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-578453EA/55

### МУЛЬТИЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ, ИНГИБИРУЮЩИЕ IRAK И FLT3, И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

#### ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка представляет собой международную заявку, по которой испрашивается приоритет предварительной заявки США № 63/125,654, поданной 15 декабря 2020 г., которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

#### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] Настоящее изобретение в целом относится к соединениям и композициям, которые представляют собой ингибиторы киназы, и к их применению для лечения заболеваний и нарушений, включая рак.

#### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] Миелодиспластические синдромы (MDS) представляют собой злокачественные, потенциально смертельные заболевания крови, возникающие из-за дефектных гемопоэтических стволовых клеток/клеток-предшественников, обуславливающие предрасположенность к острому миелоидному лейкозу (AML) (Corey et al., 2007; Nimer, 2008) и часто прогрессирующие до резистентного к химиотерапии вторичного острого миелоидного лейкоза (sAML). Большинство пациентов с MDS умирают от недостаточности костного мозга, иммунной дисфункции и/или трансформации в явный лейкоз.

[0004] MDS представляют собой гетерогенные заболевания с небольшим количеством вариантов лечения, так как отсутствуют эффективные лекарственные средства, способные обеспечить устойчивый ответ. Текущие варианты лечения MDS ограничены, но включают аллогенную трансплантацию HSC, деметилирующие агенты и иммуномодулирующие терапии (Ebert, 2010). В то время как трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (HSC) может использоваться в качестве радикального лечения MDS, этот вариант недоступен для многих пожилых пациентов, которые вместо этого получают поддерживающую терапию и переливания крови для уменьшения осложнений заболевания. К сожалению, клоны MDS могут сохраняться в костном мозге даже после трансплантации HSC, и болезнь всегда прогрессирует (Tehranchi et al., 2010). При прогрессирующем заболевании или MDS высокого риска, пациенты могут также получать иммунодепрессивную терапию, эпигенетические модифицирующие препараты и/или химиотерапию (Greenberg, 2010). Несмотря на недавний прогресс, у большинства пациентов с MDS наблюдаются связанные с лечением токсические эффекты или рецидивы (Sekeris, 2010a). В целом, эффективность этих методов лечения варьируется, и, как правило, ожидаемая продолжительность жизни лишь немного улучшается по сравнению с поддерживающей терапией. Сложность и гетерогенность MDS, а также отсутствие моделей ксенотрансплантатов человека являются препятствиями, затрудняющими идентификацию и оценку новых молекулярных мишеней для этого заболевания.

[0005] Приблизительно у 30% пациентов с MDS также развивается агрессивный AML из-за приобретения дополнительных мутаций в дефектных гемопоэтических стволовых клетках/клетках-предшественниках (HSPC) (Greenberg et al., 1997). AML представляет собой рак миелоидной линии клеток крови, характеризующийся быстрым ростом аномальных лейкоцитов, которые накапливаются в костном мозге и препятствуют продуцированию нормальных клеток крови. AML является наиболее частым острым лейкозом, поражающим взрослых, и его заболеваемость увеличивается с возрастом. Хотя AML является относительно редким заболеванием, на долю которого приходится примерно 1,2% смертей от рака в Соединенных Штатах, ожидается, что заболеваемость им будет увеличиваться по мере старения населения. Было выявлено несколько факторов риска и хромосомных аномалий, но конкретная причина не ясна. В качестве острого лейкоза, AML быстро прогрессирует и обычно приводит к летальному исходу в течение нескольких недель или месяцев, если его не лечить. Прогноз для AML, возникающего из-за MDS, хуже по сравнению с другими типами AML.

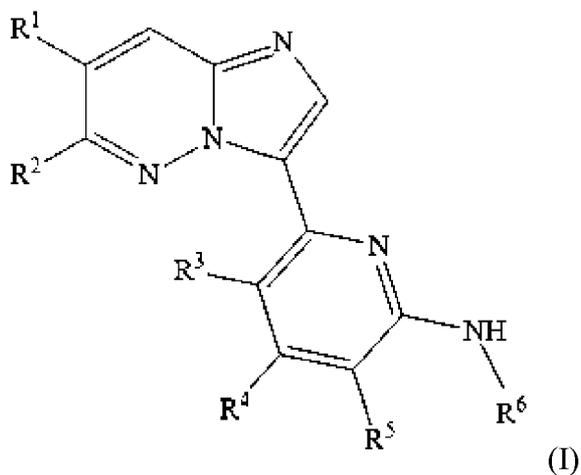
[0006] Известны несколько соединений для лечения нарушений крови и раков (например, MDS, AML), но они делают это недостаточно. Хотя некоторые известные соединения, такие как квизартиниб, гилтеритиниб и креноланиб, можно использовать для лечения AML, некоторые из этих методов лечения не приводят к полной или частичной ремиссии. В некоторых случаях, например, лечение может привести к адаптивной резистентности или выбору мутаций, резистентных к ингибиторам, как, например, в случае с квизартинибом, где повторное введение может привести к десенсибилизации при подавлении пролиферации опухолевых клеток (Melgar et al., 2019).

[0007] При лечении MDS и/или AML, необходимо разработать методы лечения, способные ингибировать механизм адаптивной резистентности, чтобы улучшить выживаемость в контексте AML и MDS. Существует также неудовлетворенная потребность при AML в лекарственных средствах, которые увеличивают общую выживаемость, сокращают продолжительность пребывания в больнице, а также частоту повторных госпитализаций, преодолевают приобретенную резистентность к другим методам лечения и повышают вероятность успеха трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Кроме того, существует потребность в лекарственных средствах для лечения MDS, которые могут замедлить скорость превращения в AML и снизить зависимость от переливаний.

[0008] Следовательно, необходимо разработать методы лечения и способы эффективного лечения MDS и/или AML, и/или других состояний или нарушений, характеризующихся нарушением регуляции (например, гиперактивностью) IRAK (например, IRAK 1 и/или 4). Кроме того, при этом будет важно определить, может ли пациент отвечать на конкретный метод лечения или способ лечения. Некоторые варианты осуществления описания могут решать одну или несколько из этих проблем.

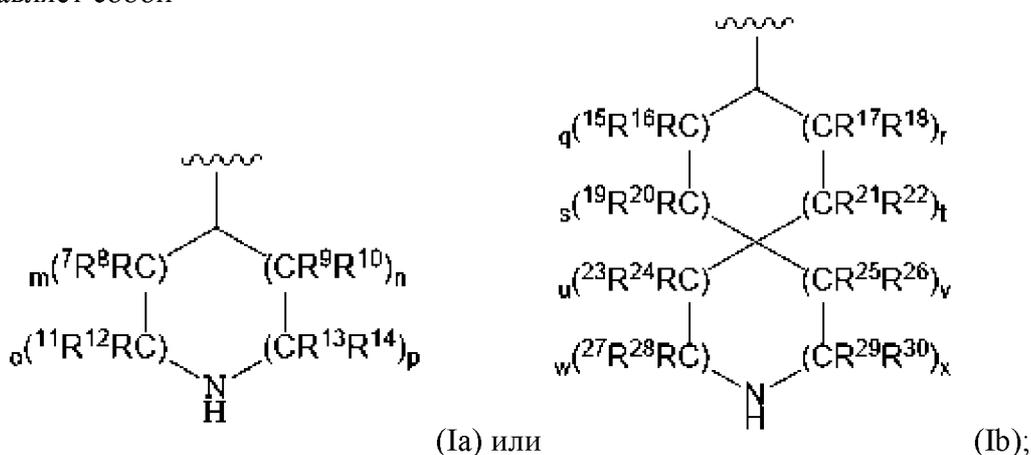
#### СУЩНОСТЬ ОПИСАНИЯ

[0009] В одном аспекте, настоящее описание относится к соединению Формулы (I)



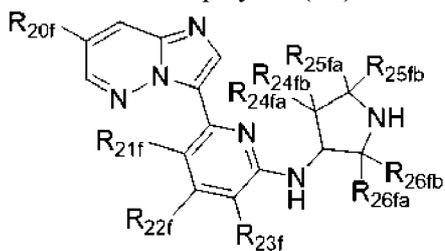
или его соли, сложному эфиру, сольвату, оптическому изомеру, геометрическому изомеру, соли изомера, пролекарству или его производному, где: R<sup>1</sup> выбран из H, галогена, гидроксид, оксо, -CN, амидо, метаноила (-COH), карбокси (-CO<sub>2</sub>H), C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкила, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкинила, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> гетероалкила, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкокси, циклоалкила, спиро-конденсированного циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила или конденсированного кольцевого гетероарила, где амидо, метаноил (-COH), карбокси (-CO<sub>2</sub>H), C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкокси, циклоалкил, спиро-конденсированный циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил или конденсированный кольцевой гетероарил необязательно замещены одним или несколькими из галогена, гидроксид, оксо, метаноила (-COH), карбокси (-CO<sub>2</sub>H), нитро (-NO<sub>2</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, циано (-CN), этинила (-CCH), пропинала, сульфо (-SO<sub>3</sub>H), гетероциклила, арила, гетероарила, пирролила, пиперидила, пиперазина, морфолина, -СО-морфолин-4-ила, -CONH<sub>2</sub>, -CONHCH<sub>3</sub>, -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> гетероалкила, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> галогеналкила, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> перфторированного алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> галогеналкокси или C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкила, который замещен циклоалкилом; R<sup>2</sup> выбран из H, галогена, гидроксид, оксо, -CN, амино, -О-арила, метаноила (-COH), карбокси (-CO<sub>2</sub>H), C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкила, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкинила, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкокси, циклоалкила, гетероциклила, спиро-конденсированного циклоалкила, арила, гетероарила или конденсированного кольцевого гетероарила, где амино, -О-арил, метаноил (-COH), карбокси (-CO<sub>2</sub>H), C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> гетероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкокси, циклоалкил, гетероциклил, спиро-конденсированный циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил или конденсированный кольцевой гетероарил необязательно замещены одним или несколькими из галогена, гидроксид, оксо, метаноила (-COH), карбокси (-CO<sub>2</sub>H), нитро (-NO<sub>2</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, циано (-CN), этинила (-CCH), пропинала, сульфо (-SO<sub>3</sub>H), гетероарила, пирролила, пиперидила, пиперазина, морфолина, -СО-морфолин-4-ила, -CONH<sub>2</sub>, -CONHCH<sub>3</sub>, -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> гетероалкила, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> галогеналкила, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> перфторированного алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> галогеналкокси, циклоалкила, гетероциклила, спиро-конденсированного циклоалкила, арила, конденсированного кольцевого арила, гетероарила, конденсированного кольцевого гетероарила или C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкила, который замещен циклоалкилом; R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> каждый

независимо выбран из H, галогена, гидроксид, оксо, -CN, метаноила (-COH), карбокси (-CO<sub>2</sub>H), C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкила, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкинила, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкокси, циклоалкила, спиро-конденсированного циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила или конденсированного кольцевого гетероарила, где метаноил (-COH), карбокси (-CO<sub>2</sub>H), C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкокси, циклоалкил, спиро-конденсированный циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил или конденсированный кольцевой гетероарил необязательно замещены одним или несколькими из галогена, гидроксид, оксо, метаноила (-COH), карбокси (-CO<sub>2</sub>H), нитро (-NO<sub>2</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, циано (-CN), этинила (-CCH), пропирила, сульфо (-SO<sub>3</sub>H), гетероциклила, арила, гетероарила, пирролила, пиперидила, пиперазина, морфолина, -CO-морфолин-4-ила, -CONH<sub>2</sub>, -CONHCH<sub>3</sub>, -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> галогеналкила, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> перфторированного алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> галогеналкокси или C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкила, который замещен циклоалкилом; R<sup>6</sup> представляет собой



R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup> каждый независимо выбран из H, галогена, гидроксид, оксо, -CN, метаноила (-COH), карбокси (-CO<sub>2</sub>H), C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкила, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкинила, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкокси, циклоалкила, спиро-конденсированного циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила или конденсированного кольцевого гетероарила, где метаноил (-COH), карбокси (-CO<sub>2</sub>H), C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкокси, циклоалкил, спиро-конденсированный циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил или конденсированный кольцевой гетероарил необязательно замещен одним или несколькими галогенами; R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup>, R<sup>24</sup>, R<sup>25</sup>, R<sup>26</sup>, R<sup>27</sup>, R<sup>29</sup>, R<sup>29</sup> и R<sup>30</sup> каждый независимо выбран из H, галогена, гидроксид, оксо, -CN, метаноила (-COH), карбокси (-CO<sub>2</sub>H), C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкила, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкинила, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкокси, циклоалкила, спиро-конденсированного циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила или конденсированного кольцевого гетероарила, где метаноил (-COH), карбокси (-CO<sub>2</sub>H), C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкокси, циклоалкил, спиро-конденсированный циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил или конденсированный кольцевой гетероарил необязательно замещен одним или несколькими галогенами; и m, n, o, p, q, r, s, t, u, v, w и x каждый независимо выбран из 0, 1, 2, 3, 4 или 5, где q+r+s+t равно по меньшей мере 1 и где u+v+w+x равно по меньшей мере 1.

[0010] В одном варианте осуществления, соединение Формулы (I) представляет собой соединение Формулы (Iif)



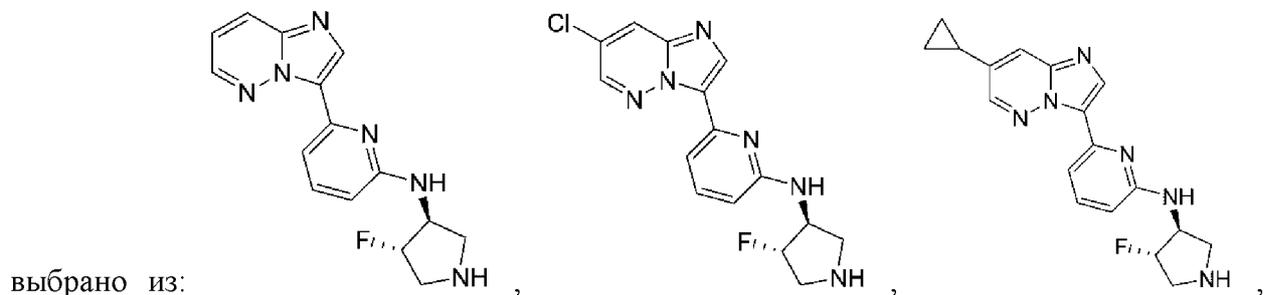
Формула (Iif),

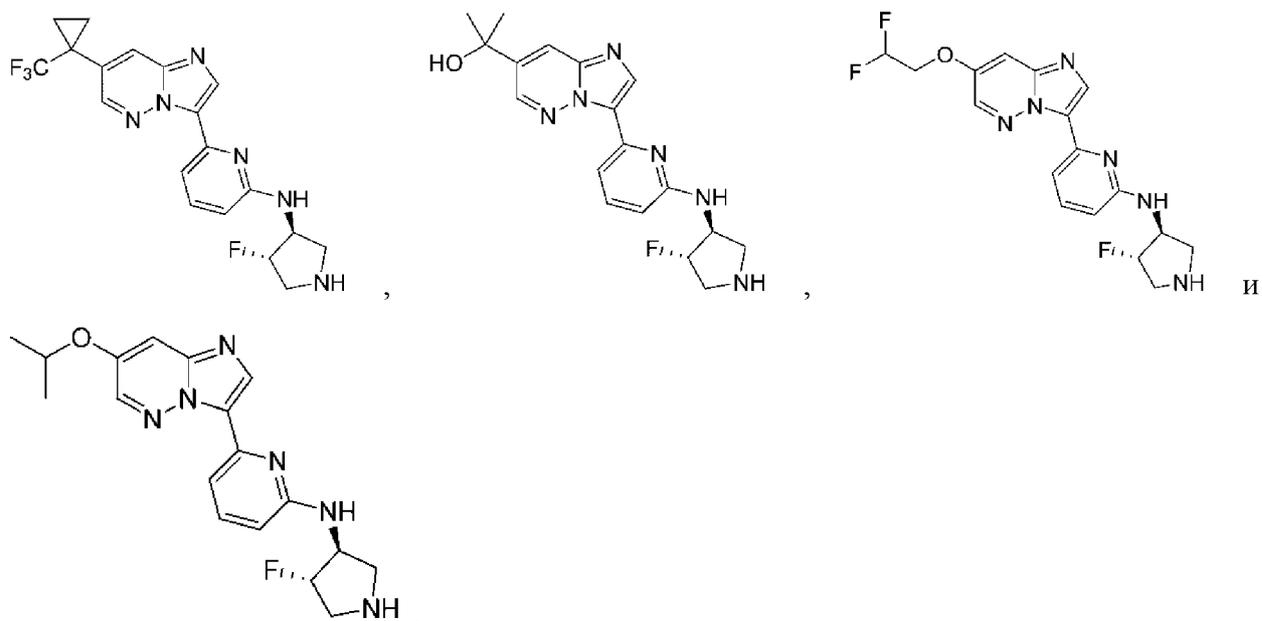
или его соль, сложный эфир, сольват, оптический изомер, геометрический изомер или соль изомера; где:

$R_{20f}$  выбран из H, галогена,  $C_1$ - $C_6$  алкила,  $C_1$ - $C_6$  алкокси,  $C_3$ - $C_6$  циклоалкила и  $-O$ -( $C_3$ - $C_6$  циклоалкила), где  $C_1$ - $C_6$  алкил и  $C_1$ - $C_6$  алкокси каждый независимо замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $-OH$  и галогена, и  $C_3$ - $C_6$  циклоалкил и  $-O$ -( $C_3$ - $C_6$  циклоалкил) каждый независимо замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $C_1$ - $C_6$  алкила и галогена;  $R_{21f}$ ,  $R_{22f}$  и  $R_{23f}$  каждый независимо выбран из H и галогена; и  $R_{24fa}$ ,  $R_{24fb}$ ,  $R_{25fa}$ ,  $R_{25fb}$ ,  $R_{26fa}$  и  $R_{26fb}$  каждый независимо выбран из H, галогена,  $-OH$ ,  $C_1$ - $C_6$  алкила и  $C_1$ - $C_6$  алкокси, где  $C_1$ - $C_6$  алкил и  $C_1$ - $C_6$  алкокси каждый независимо замещен одним или несколькими атомами галогена. В одном варианте осуществления, один или несколько из  $R_{24fa}$ ,  $R_{24fb}$ ,  $R_{25fa}$ ,  $R_{25fb}$ ,  $R_{26fa}$  и  $R_{26fb}$  независимо выбран из галогена,  $-OH$ , необязательно замещенного  $C_1$ - $C_6$  алкила и необязательно замещенного  $C_1$ - $C_6$  алкокси. В одном варианте осуществления,  $R_{20f}$  представляет собой H. В одном варианте осуществления, по меньшей мере в одном из (i)-(iii) применяется: (i)  $R_{20f}$  выбран из Cl,

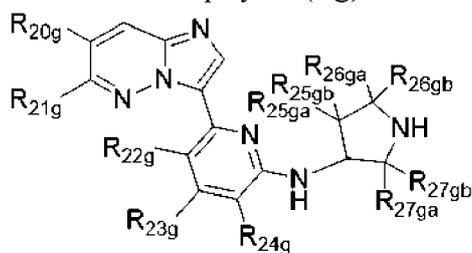


незамещенного  $C_3$  циклоалкила и  $CF_3$ ; (ii)  $R_{21f}$ ,  $R_{22f}$  и  $R_{23f}$  каждый представляет собой H; (iii)  $R_{25fa}$ ,  $R_{25fb}$ ,  $R_{26fa}$  и  $R_{26fb}$  каждый представляет собой H и  $R_{24fa}$  и/или  $R_{24fb}$  представляет собой F. В одном варианте осуществления, соединение



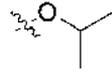


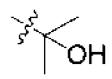
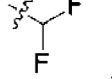
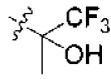
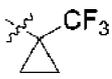
[0011] В одном варианте осуществления, соединение Формулы (I) представляет собой соединение Формулы (IIg)

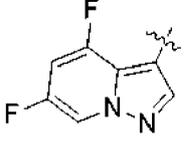
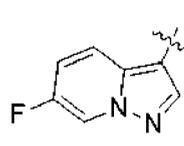
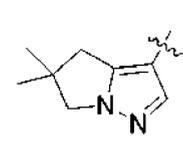
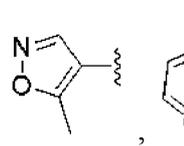
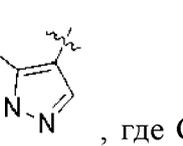


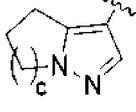
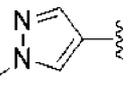
формула (IIg),

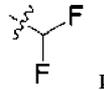
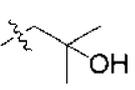
или его соль, сложный эфир, сольват, оптический изомер, геометрический изомер или соль изомера; где:  $R_{20g}$  выбран из H и  $C_1$ - $C_6$  алкокси;  $R_{21g}$  выбран из галогена,  $C_1$ - $C_6$  алкила,  $C_1$ - $C_6$  алкокси,  $C_3$ - $C_6$  циклоалкила,  $-O-(C_6-C_{12}$  арила),  $C_3$ - $C_9$  гетероциклила и  $-NR_{28ga}R_{28gb}$ , где  $C_1$ - $C_6$  алкил и  $C_1$ - $C_6$  алкокси каждый независимо замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $-OH$  и галогена,  $C_3$ - $C_6$  циклоалкил обязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $C_1$ - $C_6$  алкила и галогена, и  $C_3$ - $C_9$  гетероциклил обязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $C_1$ - $C_6$  алкила,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкила,  $C_3$ - $C_9$ -гетероциклила,  $-OH$  и галогена;  $R_{22g}$ ,  $R_{23g}$  и  $R_{24g}$  каждый независимо выбран из H и галогена;  $R_{25ga}$ ,  $R_{25gb}$ ,  $R_{26ga}$ ,  $R_{26gb}$ ,  $R_{27ga}$  и  $R_{27gb}$  каждый независимо выбран из H, галогена,  $-OH$ ,  $C_1$ - $C_6$  алкила и  $C_1$ - $C_6$  алкокси, где  $C_1$ - $C_6$  алкил и  $C_1$ - $C_6$  алкокси каждый независимо замещен одним или несколькими атомами галогена; и  $R_{28ga}$  и  $R_{28gb}$  каждый независимо выбран из H,  $C_1$ - $C_6$  алкила и  $C_3$ - $C_6$  циклоалкила. В одном варианте осуществления, один или несколько из  $R_{25ga}$ ,  $R_{25gb}$ ,  $R_{26ga}$ ,  $R_{26gb}$ ,  $R_{27ga}$  и  $R_{27gb}$  независимо выбран из галогена,  $-OH$ , обязательно замещенного  $C_1$ - $C_6$  алкила и обязательно замещенного  $C_1$ - $C_6$  алкокси. В одном варианте осуществления,  $R_{20g}$  представляет собой H. В одном варианте осуществления, по меньшей

мере в одном из (i)-(ix) применяется: (i)  $R_{20g}$  выбран из  $-OCH_3$  и ; (ii)  $R_{21g}$  выбран из трет-бутила, незамещенного  $C_3$  циклоалкила, морфолинила, азетидинила, пиперидинила,

изоксазолила, Cl,  $-CF_3$ ,  $-OCH_3$ ,  $-O$ -фенила, , , , ,

, , , , , где G представляет

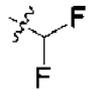
собой N или CH, и , где s равен 1 или 2;  $R_{21g}$  представляет собой  $R_{29g}$ , где  $R_{29g}$  выбран из H, изопропила, незамещенного  $C_3$  циклоалкила, азетидинила,

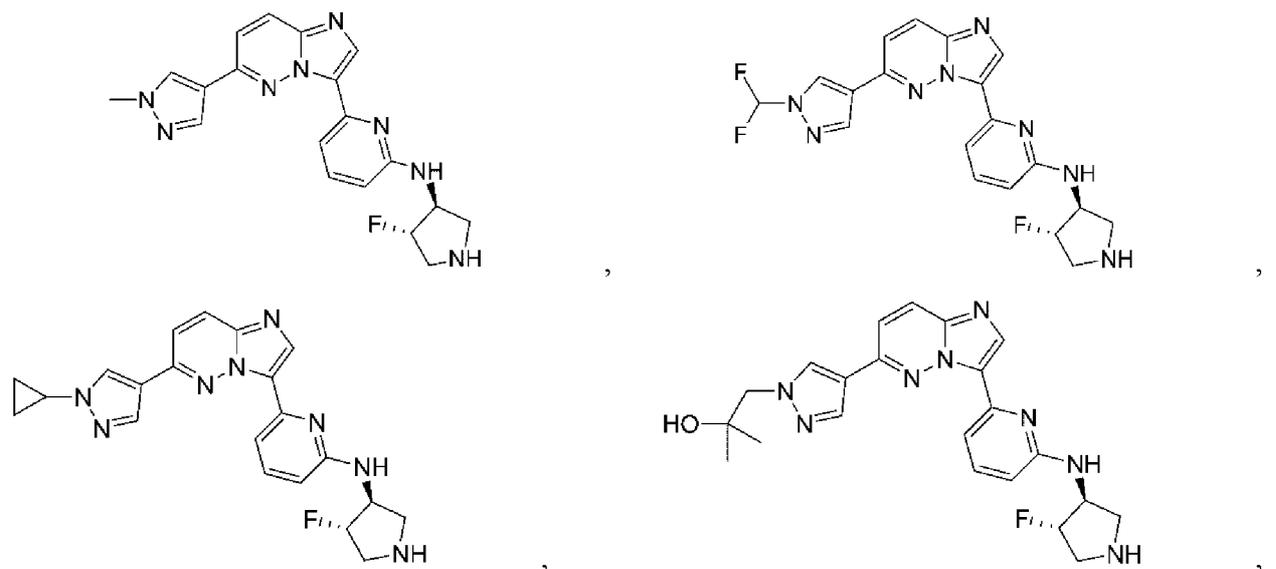
тетрагидропиранила  $-CH_3$ ,  и ; (iv)  $R_{21g}$   $-NR_{28ga}R_{28gb}$ , где  $R_{28ga}$  представляет

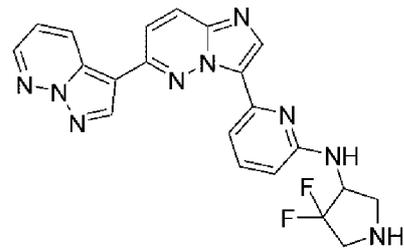
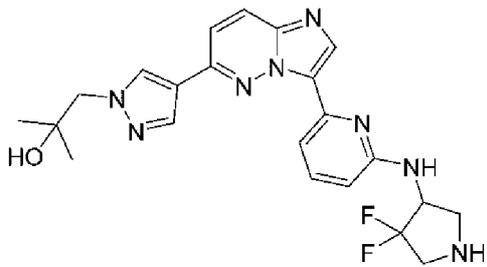
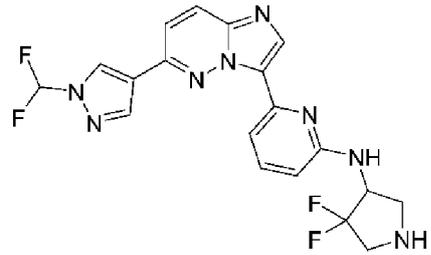
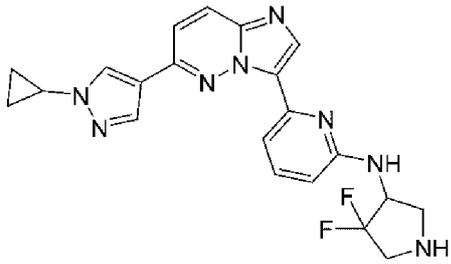
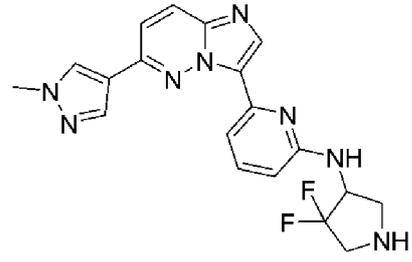
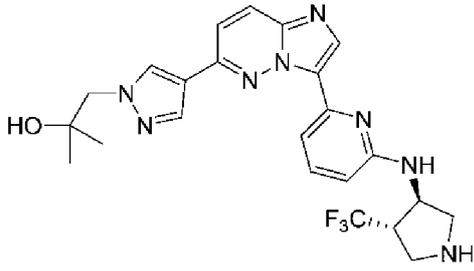
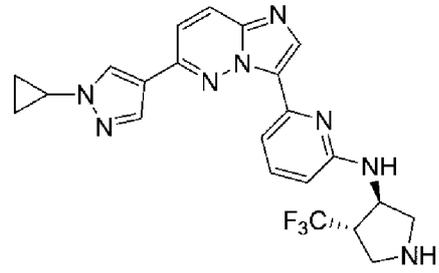
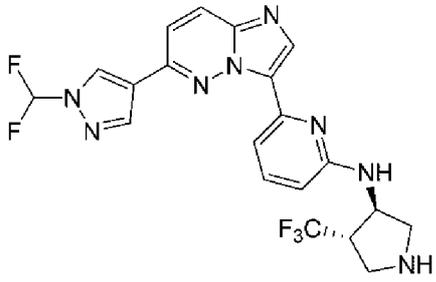
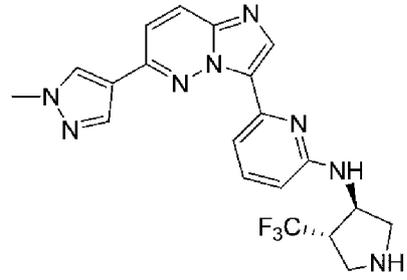
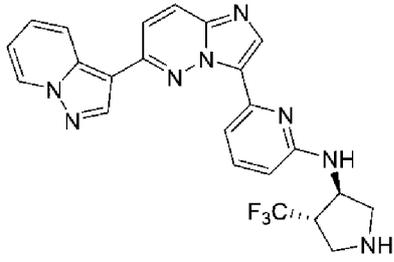
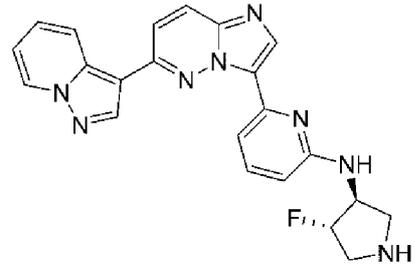
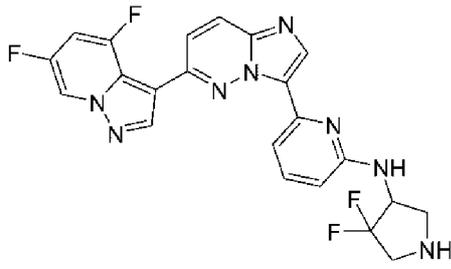
собой H и  $R_{28gb}$  выбран из  $-CH_3$ , циклобутила и циклогексила, или где  $R_{28ga}$  и  $R_{28gb}$  каждый представляет собой  $-CH_3$ ; (v)  $R_{22g}$ ,  $R_{23g}$  и  $R_{24g}$  каждый представляет собой H; (vi)  $R_{22g}$  и  $R_{24g}$

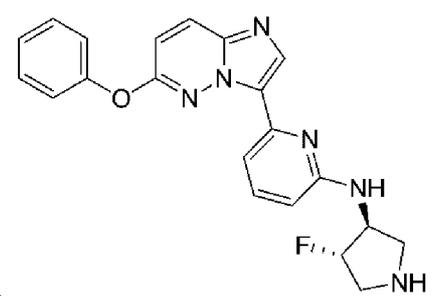
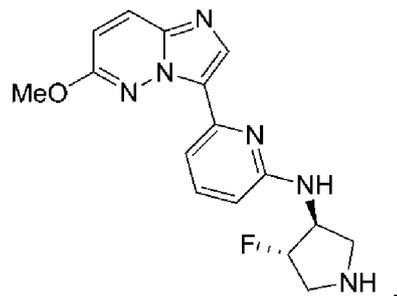
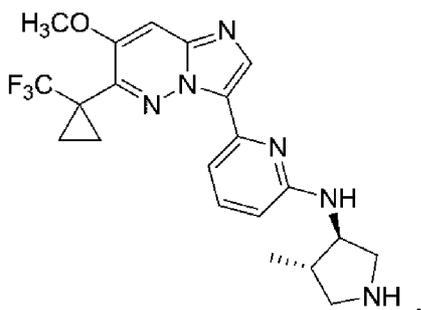
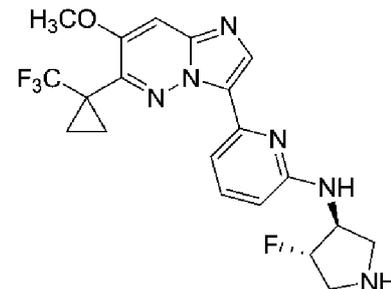
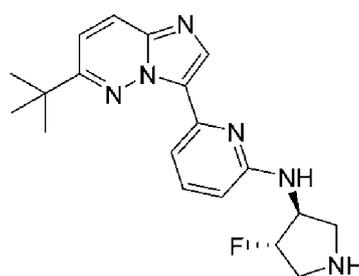
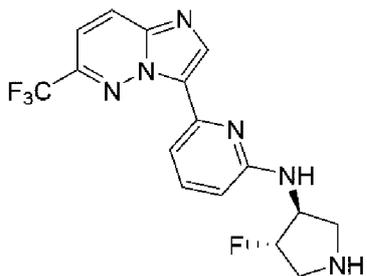
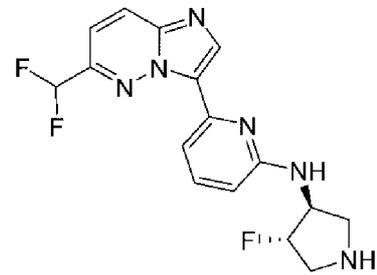
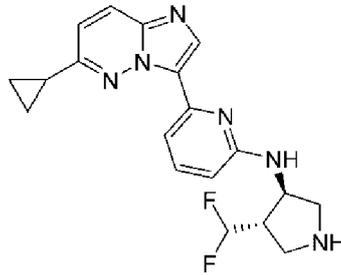
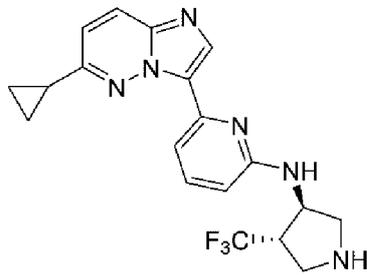
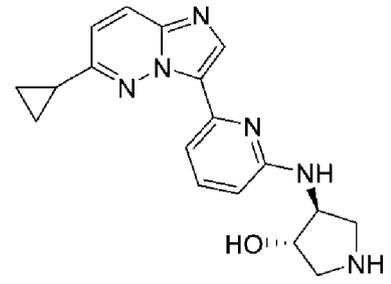
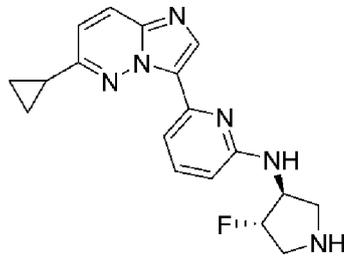
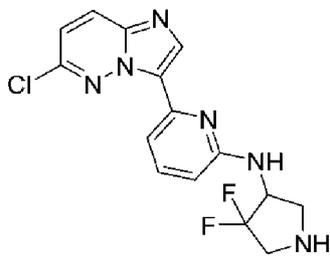
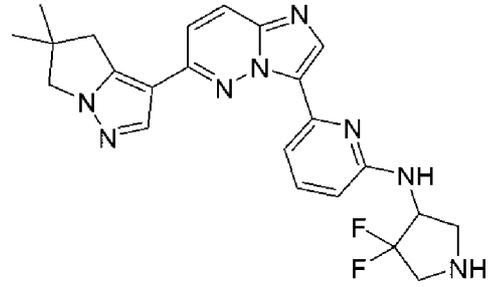
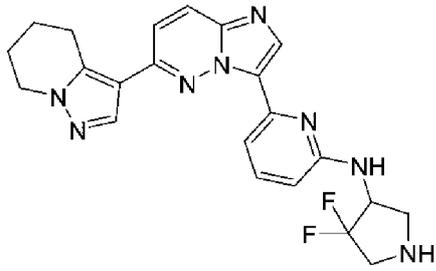
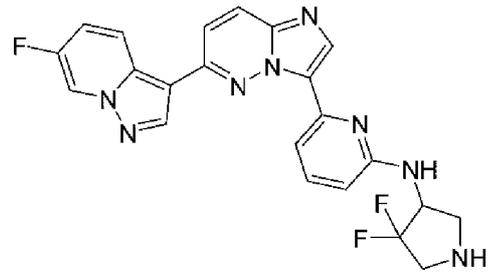
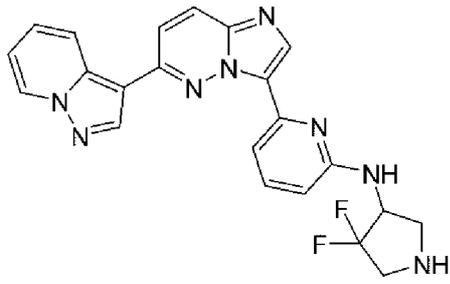
каждый представляет собой F и  $R_{23g}$  представляет собой H; (vii)  $R_{22g}$  и  $R_{24g}$  каждый представляет собой H и  $R_{23g}$  представляет собой F; (viii)  $R_{25ga}$ ,  $R_{25gb}$ ,  $R_{26ga}$ ,  $R_{26gb}$ ,  $R_{27ga}$  и  $R_{27gb}$

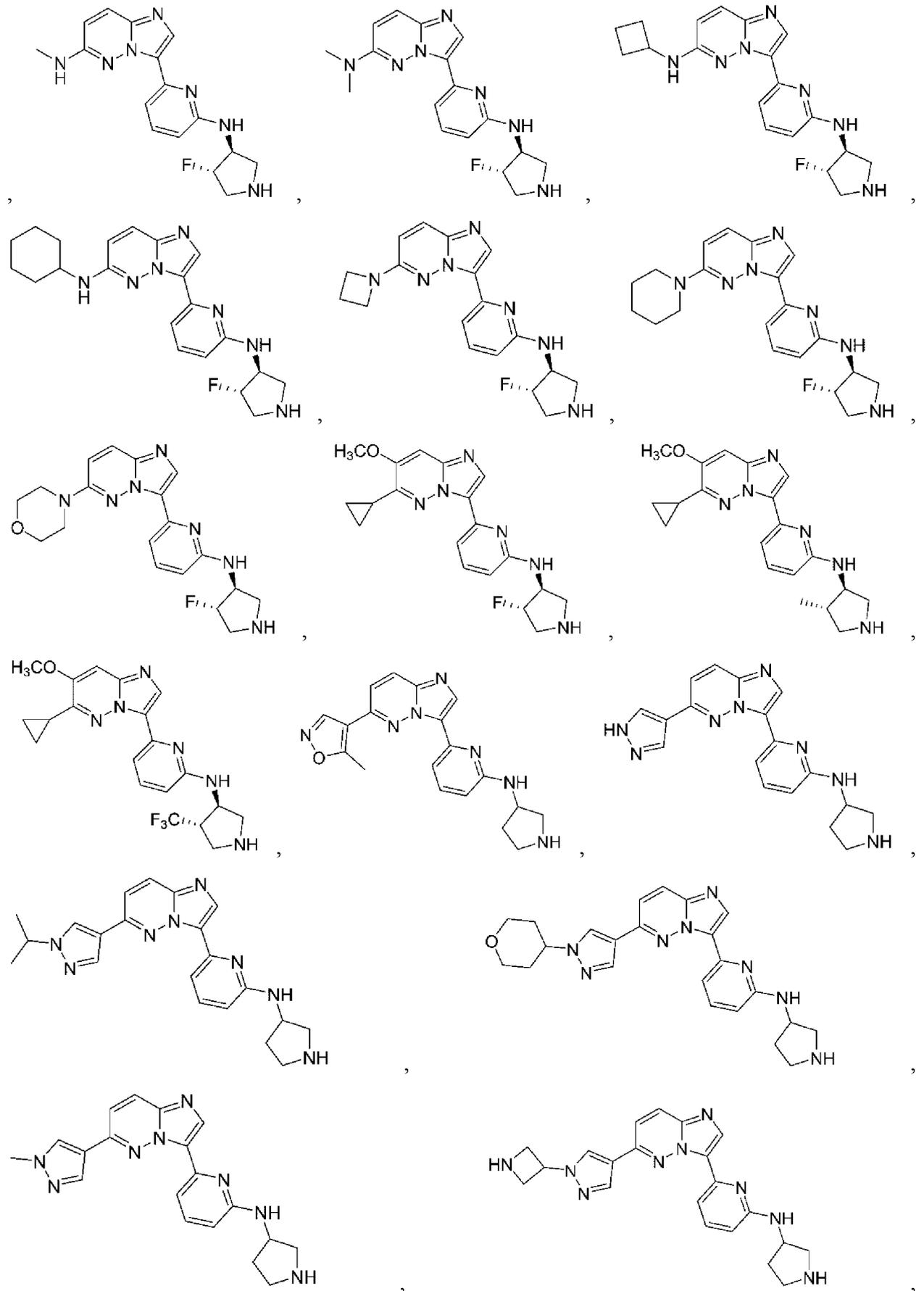
каждый представляет собой H; (ix)  $R_{26ga}$ ,  $R_{26gb}$ ,  $R_{27ga}$  и  $R_{27gb}$  каждый представляет собой H и

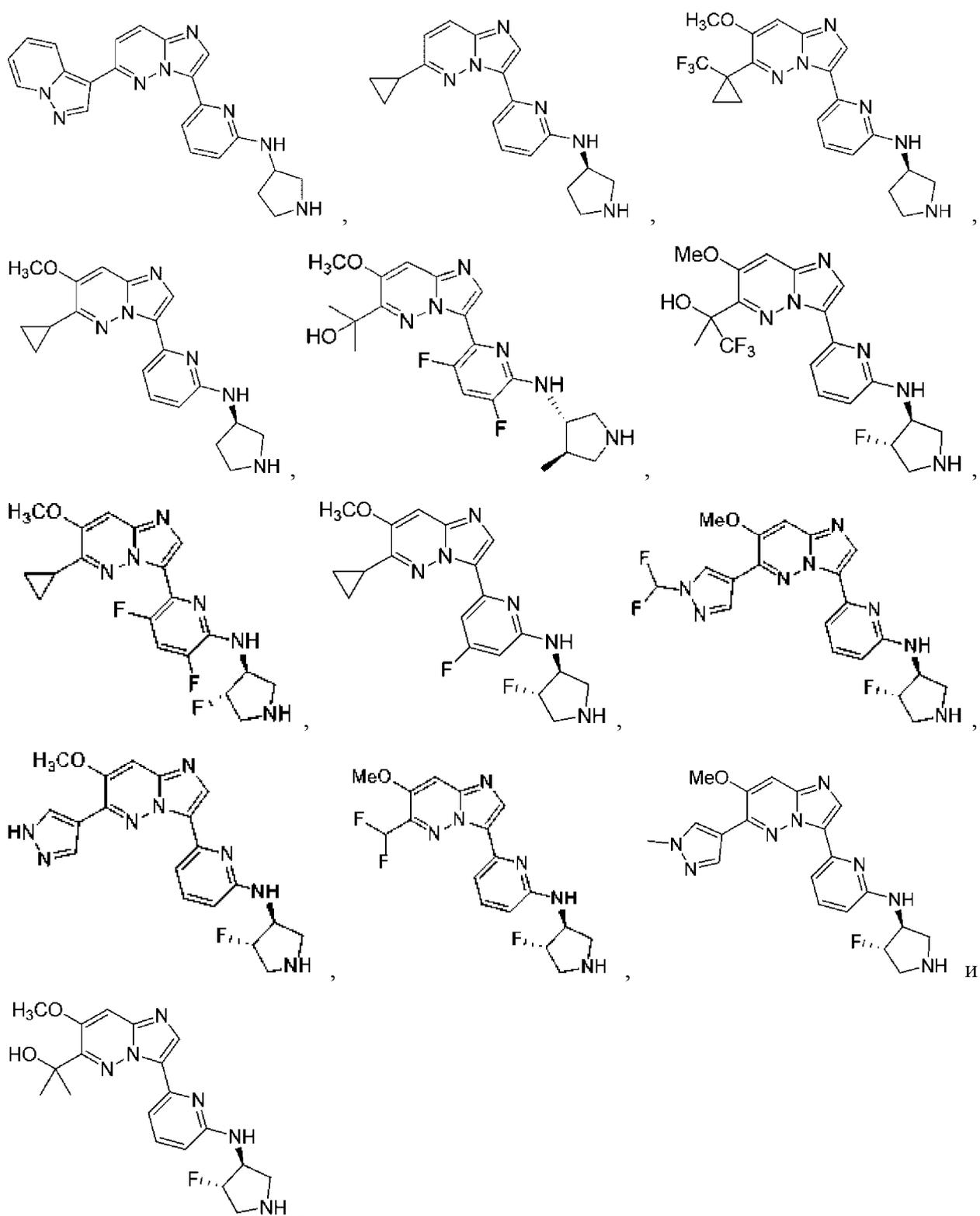
$R_{25ga}$  и/или  $R_{25gb}$  выбраны из F,  $-CH_3$ ,  $-OH$ ,  $-CF_3$ ,  и  $-OCH_3$ . В одном варианте осуществления, соединение выбрано из:



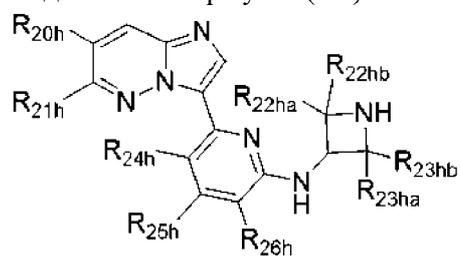






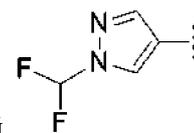


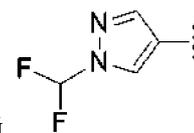
[0012] В одном варианте осуществления, соединение Формулы (I) представляет собой соединение Формулы (IIIh)

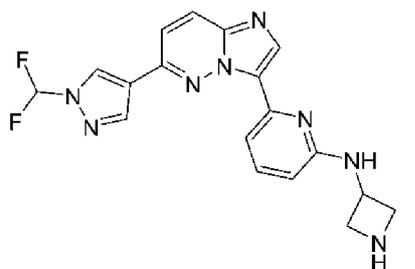


Формула (IIIh),

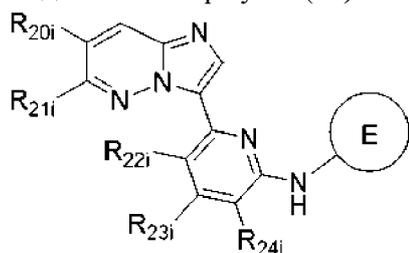
или его соль, сложный эфир, сольват, оптический изомер, геометрический изомер или соль изомера; где:  $R_{20h}$  выбран из H и  $C_1-C_6$  алкокси;  $R_{21h}$  выбран из  $C_1-C_6$  алкила,  $C_3-C_6$  циклоалкила и  $C_3-C_9$  гетероциклила, где  $C_1-C_6$  алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из -ОН и галогена, и  $C_3-C_6$  циклоалкил и  $C_3-C_9$  гетероциклил каждый независимо замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $C_1-C_6$  алкила, -ОН и галогена;  $R_{22ha}$ ,  $R_{22hb}$ ,  $R_{23ha}$  и  $R_{23hb}$  каждый независимо выбран из H и  $C_1-C_6$  алкила, где  $C_1-C_6$  алкил необязательно замещен одним или несколькими атомами галогена; и  $R_{24h}$ ,  $R_{25h}$  и  $R_{26h}$  каждый независимо выбран из H и галогена. В одном варианте осуществления, по меньшей мере в одном из (i)-(iv)



применяется: (i)  $R_{20h}$  представляет собой H; (ii)  $R_{21h}$  представляет собой ; (iii)  $R_{22ha}$ ,  $R_{22hb}$ ,  $R_{23ha}$  и  $R_{23hb}$  каждый представляет собой H; (iii)  $R_{24h}$ ,  $R_{25h}$  и  $R_{26h}$  каждый представляет собой H. В одном варианте осуществления, соединение представляет собой

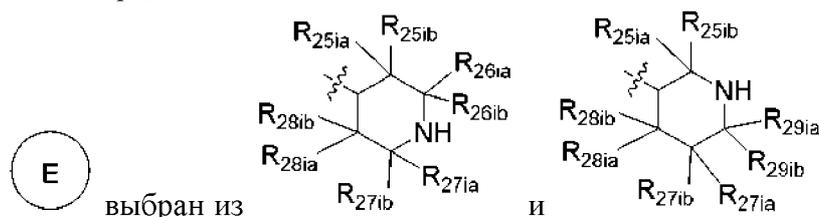


[0013] В одном варианте осуществления, соединение Формулы (I) представляет собой соединение Формулы (III)



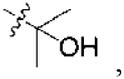
Формула (III),

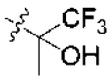
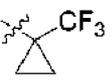
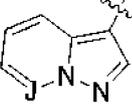
или его соль, сложный эфир, сольват, оптический изомер, геометрический изомер или соль изомера; где:

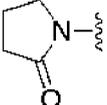
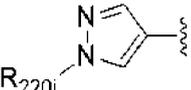


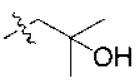
$E$  выбран из  $C_1-C_6$  алкила,  $C_1-C_6$  алкокси,  $C_3-C_6$  циклоалкила и  $C_3-C_9$  гетероциклила, где  $C_1-C_6$  алкил и  $C_1-C_6$  алкокси каждый независимо замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из -ОН и галогена,  $C_3-C_6$  циклоалкил

необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила и галогена и C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub> гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкила, C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>-гетероциклила, -OH, -C=O и галогена; R<sub>22i</sub>, R<sub>23i</sub> и R<sub>24i</sub> каждый независимо выбран из H и галогена; и R<sub>25ia</sub>, R<sub>25ib</sub>, R<sub>26ia</sub>, R<sub>26ib</sub>, R<sub>27ia</sub>, R<sub>27ib</sub>, R<sub>28ia</sub>, R<sub>28ib</sub>, R<sub>29ia</sub> и R<sub>29ib</sub> каждый независимо выбран из H, галогена, -OH или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила. В одном варианте осуществления, один или несколько из R<sub>25ia</sub>, R<sub>25ib</sub>, R<sub>26ia</sub>, R<sub>26ib</sub>, R<sub>27ia</sub>, R<sub>27ib</sub>, R<sub>28ia</sub>, R<sub>28ib</sub>, R<sub>29ia</sub> и R<sub>29ib</sub> независимо выбран из галогена, -OH и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила. В одном варианте осуществления, каждый из R<sub>25ia</sub>, R<sub>25ib</sub>, R<sub>26ia</sub>, R<sub>26ib</sub>, R<sub>27ia</sub>, R<sub>27ib</sub>, R<sub>28ia</sub>, R<sub>28ib</sub>, R<sub>29ia</sub> и R<sub>29ib</sub> представляет собой H. В одном варианте осуществления, по меньшей мере

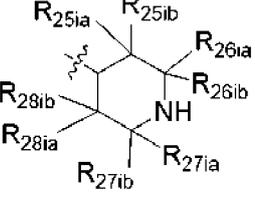
в одном из (i)-(xi) применяется: (i) R<sub>20i</sub> выбран из H и -OCH<sub>3</sub>; (ii) R<sub>21i</sub> выбран из ,

, , незамещенного C<sub>3</sub> циклоалкила, ,  где J представляет

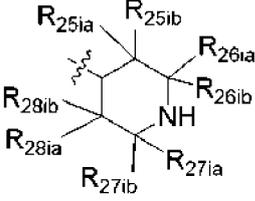
собой N или CH, и ; (iii) R<sub>21i</sub> представляет собой , где R<sub>220i</sub> выбран

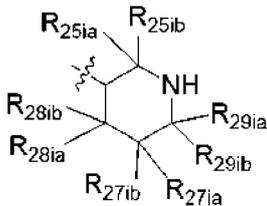
из H, -CH<sub>3</sub>, ,  и незамещенного C<sub>3</sub> циклоалкила; (iv) R<sub>22i</sub>, R<sub>23i</sub> и R<sub>24i</sub> каждый представляет собой H; (v) R<sub>22i</sub> и R<sub>24i</sub> каждый представляет собой F и R<sub>23i</sub> представляет собой

H; (vi) R<sub>22i</sub> и R<sub>24i</sub> каждый представляет собой H и R<sub>23i</sub> представляет собой F; (vii) 

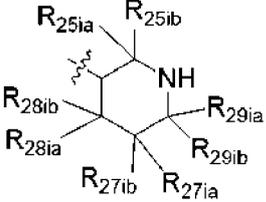
представляет собой , каждый из R<sub>25ia</sub>, R<sub>26ia</sub>, R<sub>26ib</sub>, R<sub>27ia</sub>, R<sub>27ib</sub>, R<sub>28ia</sub> и R<sub>28ib</sub>

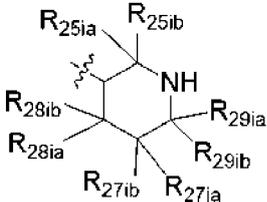
представляет собой H и R<sub>25ib</sub> представляет собой F; (viii)  представляет собой

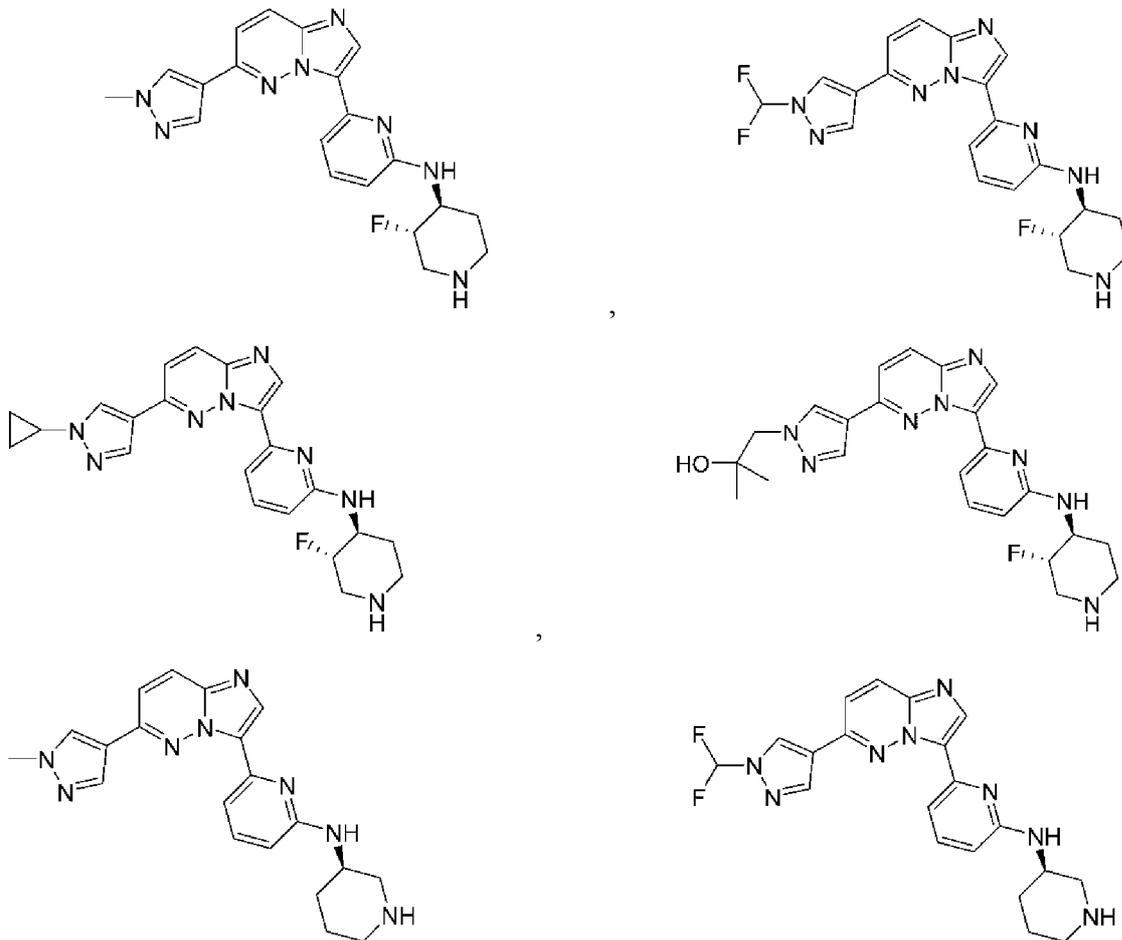
, каждый из R<sub>25ia</sub>, R<sub>25ib</sub>, R<sub>26ia</sub>, R<sub>26ib</sub>, R<sub>27ia</sub>, R<sub>27ib</sub>, R<sub>28ia</sub> и R<sub>28ib</sub> представляет

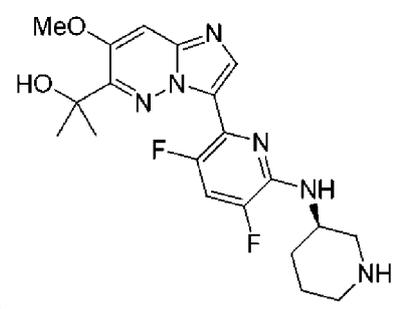
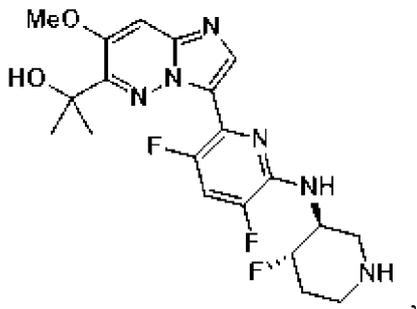
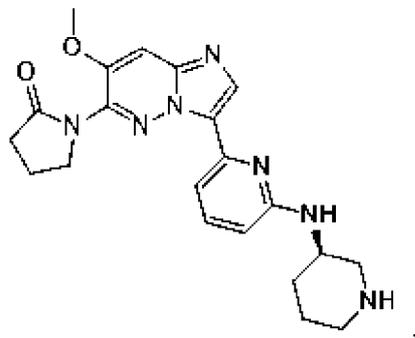
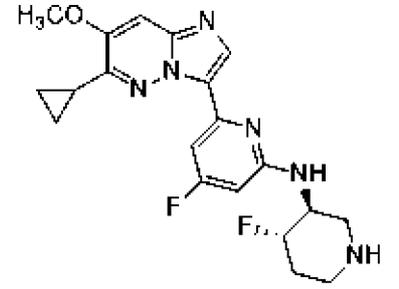
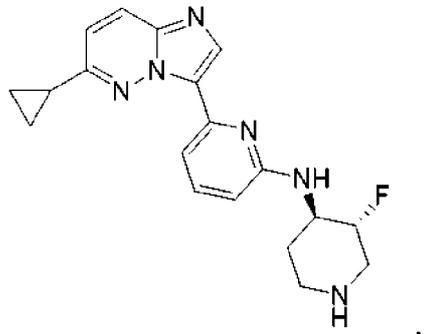
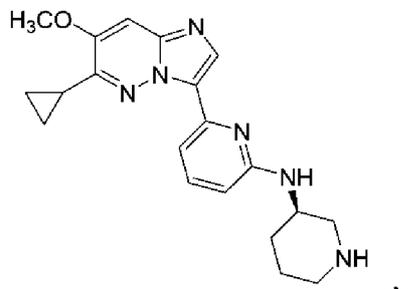
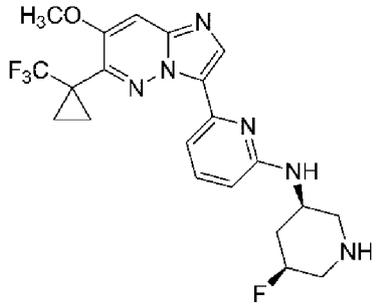
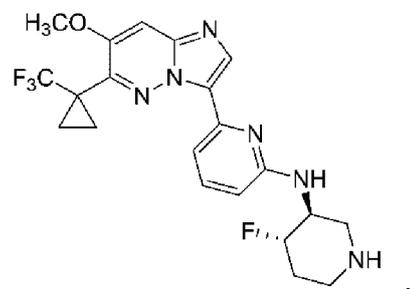
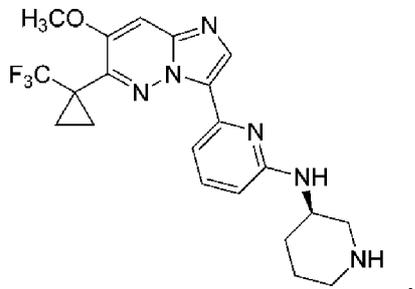
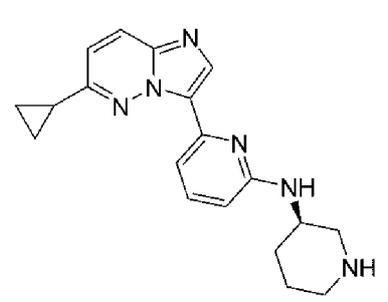
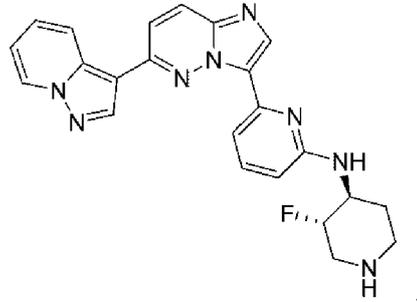
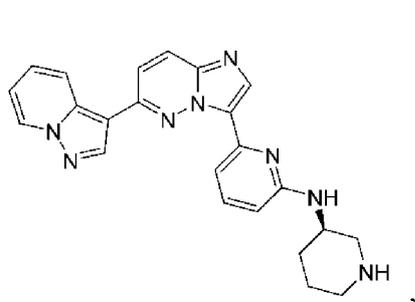
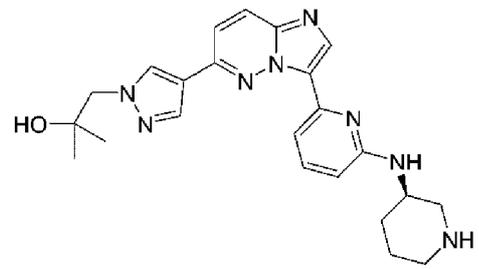
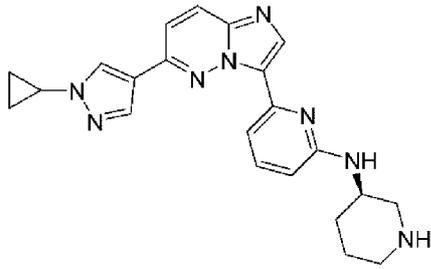
с собой H; (ix)  представляет собой , каждый из R<sub>25ia</sub>, R<sub>25ib</sub>, R<sub>27ia</sub>,

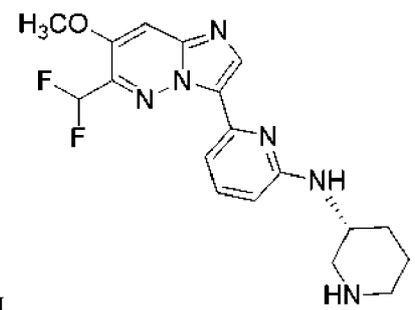
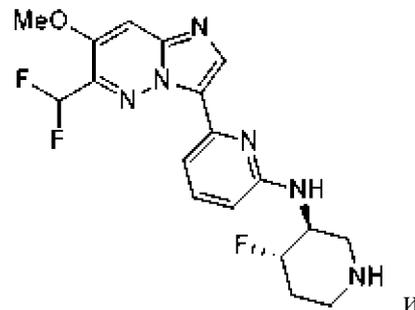
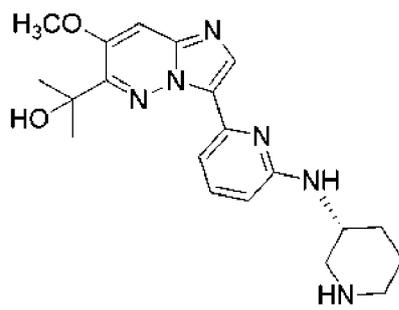
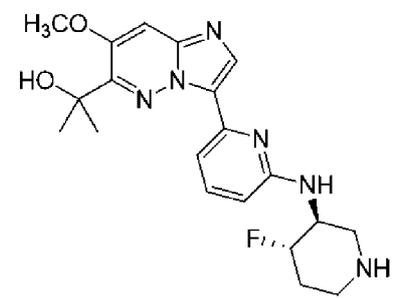
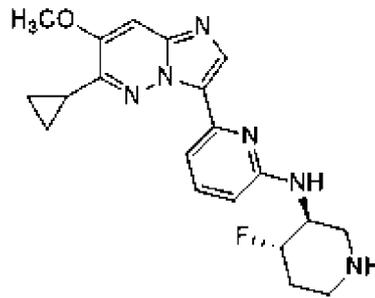
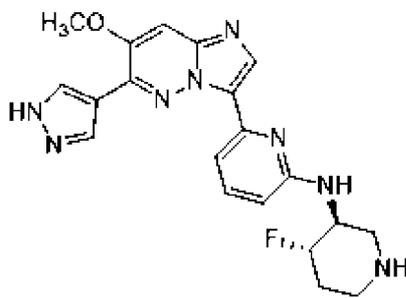
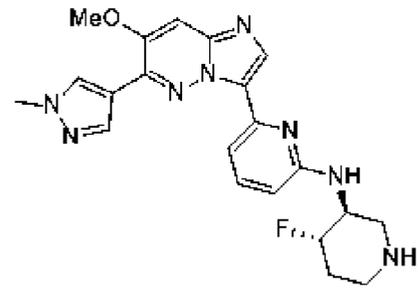
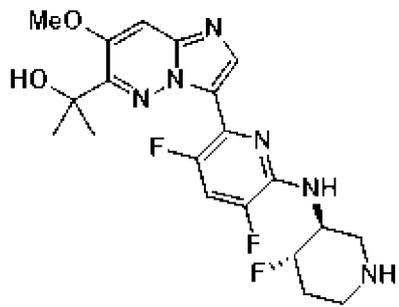
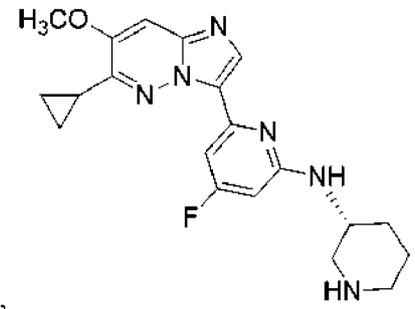
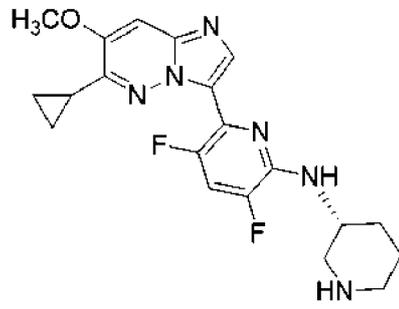
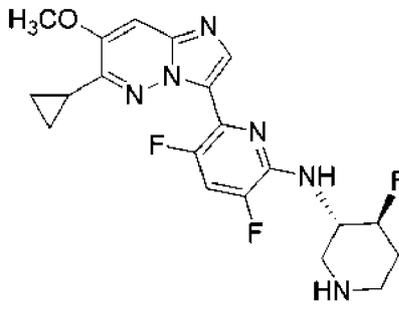
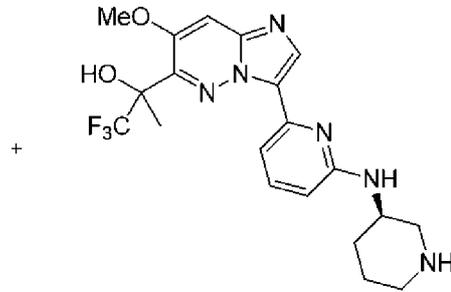
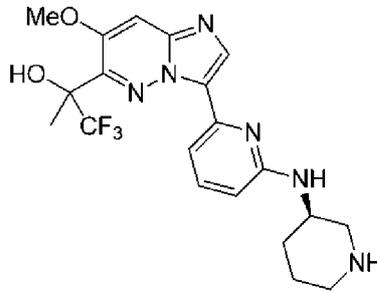
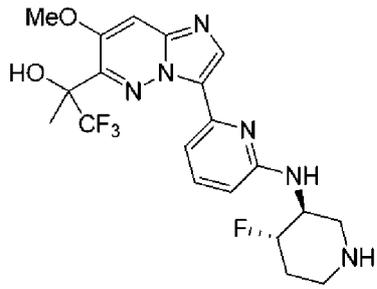
R<sub>27ib</sub>, R<sub>28ia</sub>, R<sub>28ib</sub>, R<sub>29ia</sub> и R<sub>29ib</sub> представляет собой H; (x)  представляет собой

, каждый из R<sub>25ia</sub>, R<sub>25ib</sub>, R<sub>27ia</sub>, R<sub>27ib</sub>, R<sub>28ia</sub>, R<sub>29ia</sub> и R<sub>29ib</sub> представляет собой

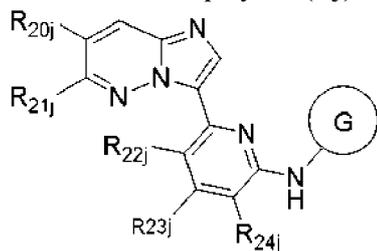
H и R<sub>28ib</sub> представляет собой F; (xi)  представляет собой , каждый из R<sub>25ia</sub>, R<sub>25ib</sub>, R<sub>27ia</sub>, R<sub>28ia</sub>, R<sub>28ib</sub>, R<sub>29ia</sub> и R<sub>29ib</sub> представляет собой H и R<sub>27ib</sub> представляет собой F. В одном варианте осуществления, соединение выбрано из:





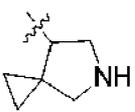
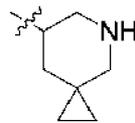


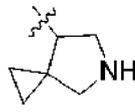
[0014] В одном варианте осуществления, соединение Формулы (I) представляет собой соединение Формулы (IIj)

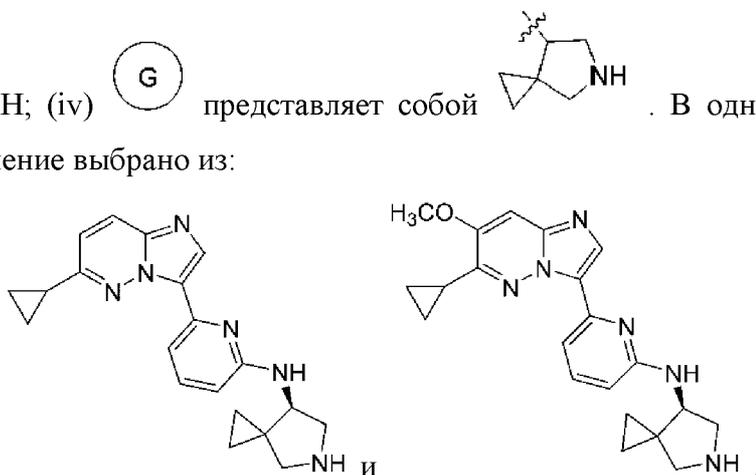


Формула (IIj),

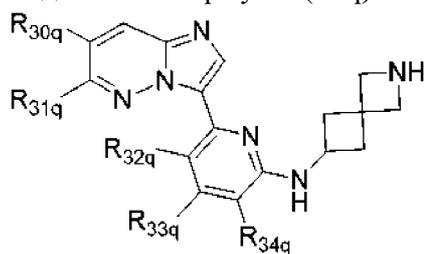
или его соль, сложный эфир, сольват, оптический изомер, геометрический изомер

или соль изомера; где:  выбран из , , и ; R<sub>20j</sub> выбран из H и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси; R<sub>21j</sub> выбран из H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси и C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкила, где C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси каждый независимо замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена и -OH, и C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила и галогена; и R<sub>22j</sub>, R<sub>23j</sub> и R<sub>24j</sub> каждый независимо выбран из H и галогена. В одном варианте осуществления, по меньшей мере в одном из (i)-(iv) применяется: (i) R<sub>20j</sub> выбран из H и -OCH<sub>3</sub>; (ii) R<sub>21j</sub> представляет собой незамещенный C<sub>3</sub> циклоалкил; (iii) R<sub>22j</sub>, R<sub>23j</sub> и R<sub>24j</sub> каждый представляет

собой H; (iv)  представляет собой . В одном варианте осуществления, соединение выбрано из:



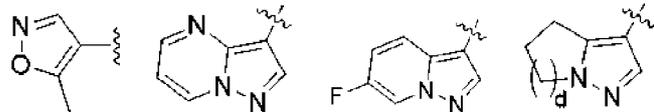
[0015] В одном варианте осуществления, соединение Формулы (I) представляет собой соединение Формулы (IIIq)

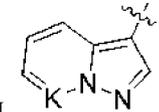


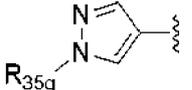
Формула (IIIq),

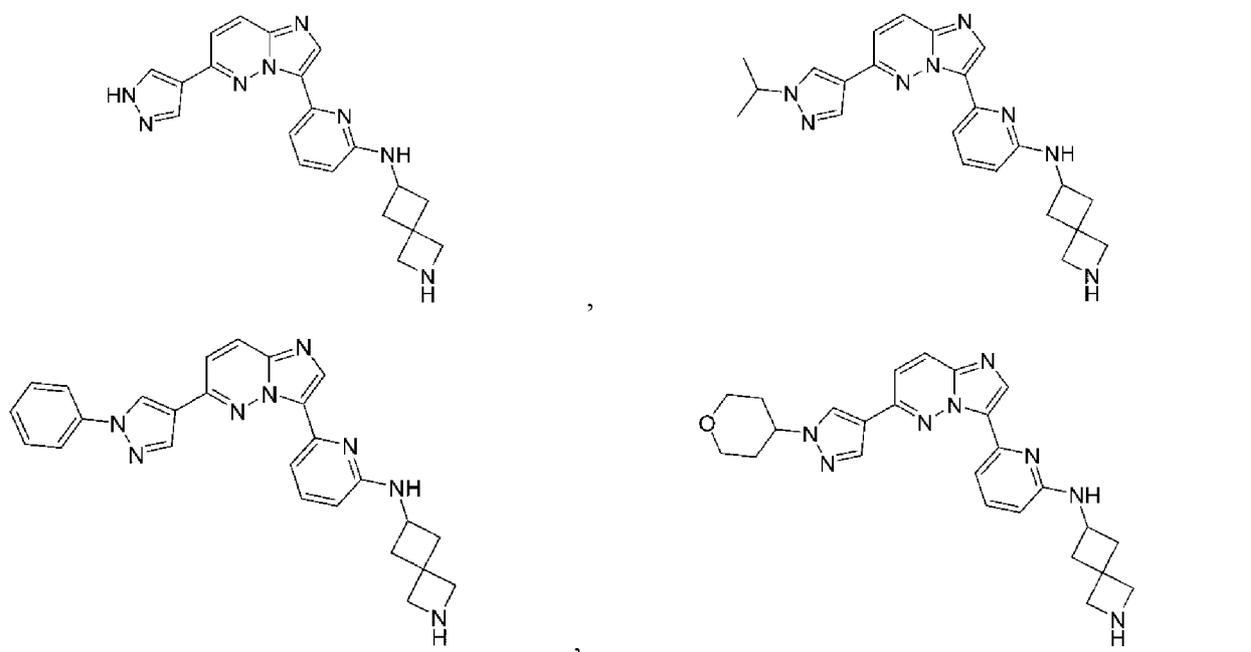
или его соль, сложный эфир, сольват, оптический изомер, геометрический изомер

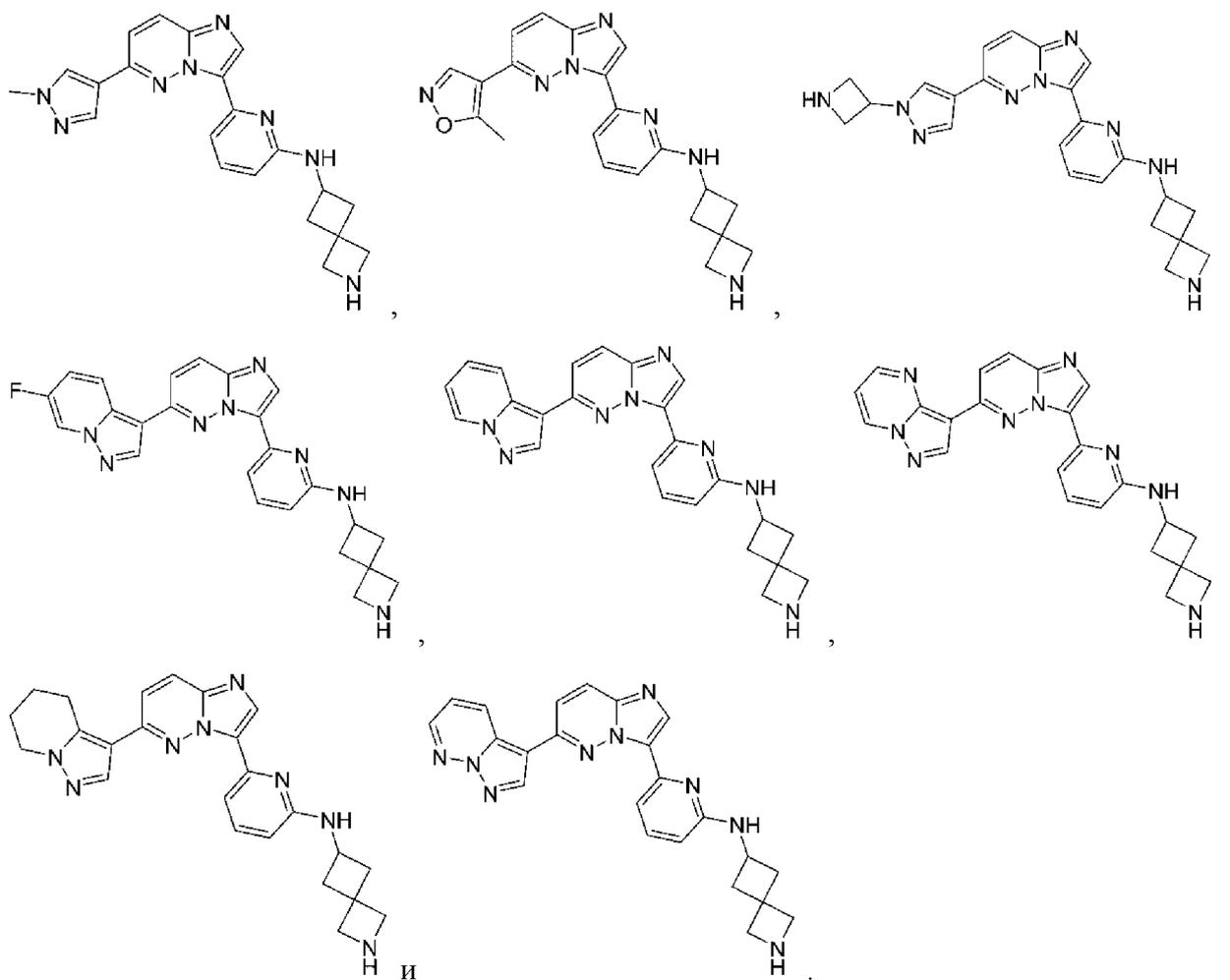
или соль изомера; где:  $R_{30q}$  выбран из H и  $C_1-C_6$  алкокси;  $R_{31q}$  выбран из  $C_1-C_6$  алкила,  $C_1-C_6$  алкокси,  $C_3-C_6$  циклоалкила и  $C_3-C_9$  гетероциклила, где  $C_1-C_6$  алкил и  $C_1-C_6$  алкокси каждый независимо замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из -ОН и галогена,  $C_3-C_6$  циклоалкил обязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $C_1-C_6$  алкила и галогена и  $C_3-C_9$  гетероциклил обязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $C_1-C_6$  алкила,  $C_3-C_6$ -циклоалкила,  $C_3-C_9$ -гетероциклила,  $C_6-C_{12}$  арила, -ОН, -C=O и галогена; и  $R_{32q}$ ,  $R_{33q}$  и  $R_{34q}$  каждый независимо выбран из H и галогена. В одном варианте осуществления, по меньшей мере в одном из (i)-(iv) применяется: (i)  $R_{30q}$  представляет

собой H; (ii)  $R_{31q}$  выбран из , где d равен 1

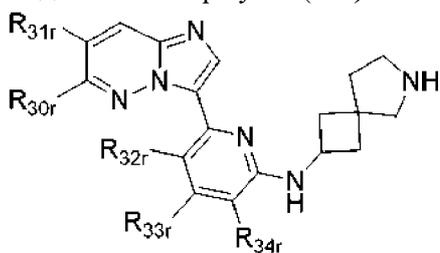
или 2, и , где K представляет собой N или CH; (iii)  $R_{31q}$  представляет собой

, где  $R_{35q}$  выбран из H, -CH<sub>3</sub>, изопропила, фенила, азетидинила и тетрагидропиранила; (iv)  $R_{32q}$ ,  $R_{33q}$  и  $R_{34q}$  каждый представляет собой H. В одном варианте осуществления, соединение выбрано из:



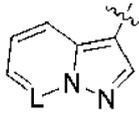
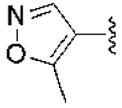
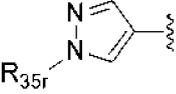


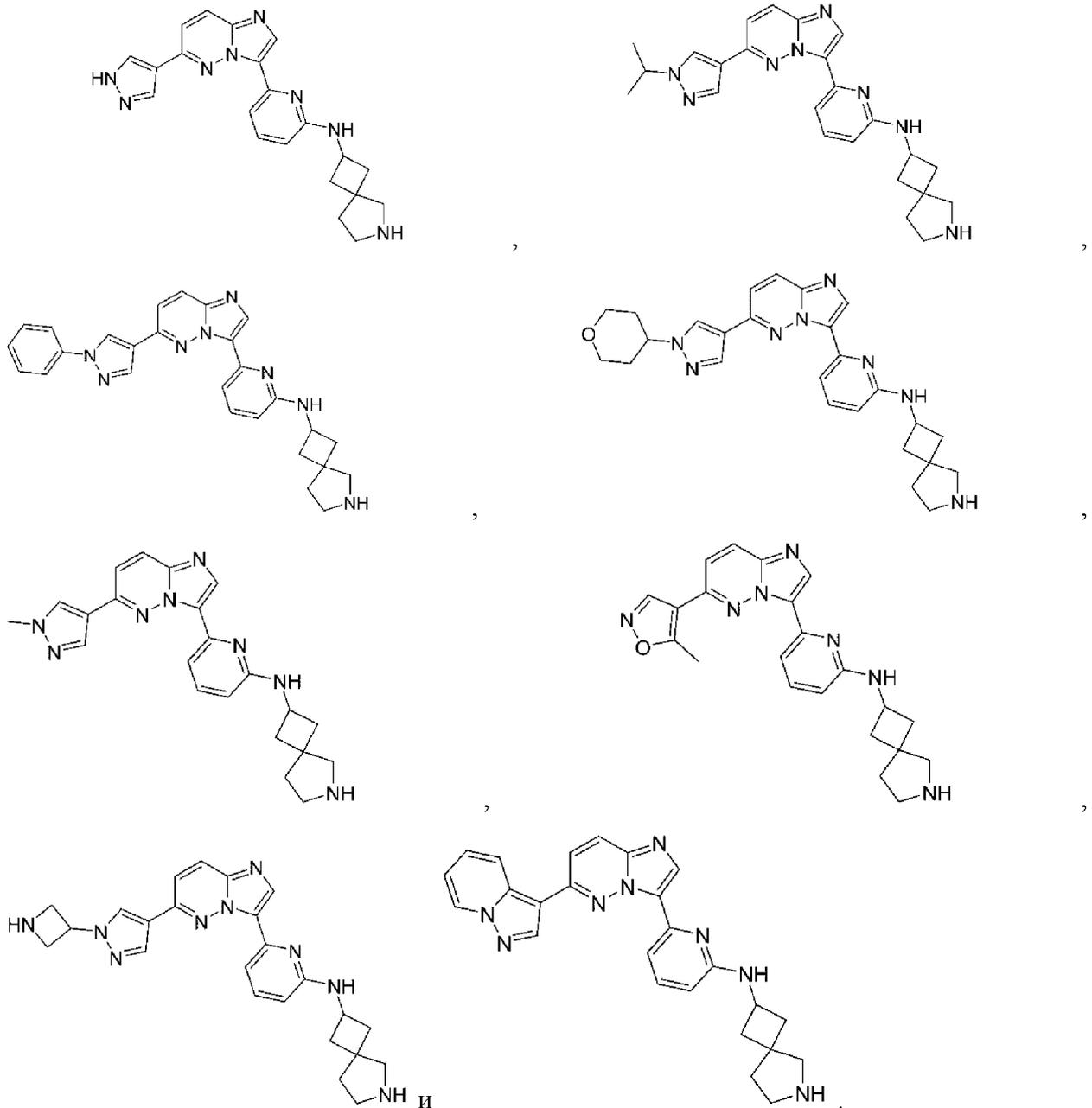
[0016] В одном варианте осуществления, соединение Формулы (I) представляет собой соединение Формулы (IIIr)



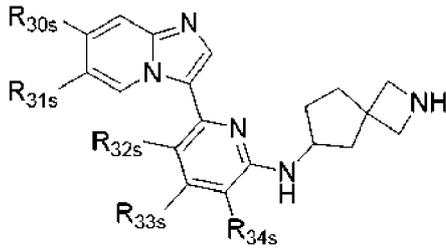
Формула (IIIr),

или его соль, сложный эфир, сольват, оптический изомер, геометрический изомер или соль изомера; где:  $R_{30r}$  выбран из  $C_1-C_6$  алкила,  $C_1-C_6$  алкокси,  $C_3-C_6$  циклоалкила и  $C_3-C_9$  гетероциклила, где  $C_1-C_6$  алкил и  $C_1-C_6$  алкокси каждый независимо замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $-OH$  и галогена,  $C_3-C_6$  циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $C_1-C_6$  алкила и галогена, и  $C_3-C_9$  гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $C_1-C_6$  алкила,  $C_3-C_6$ -циклоалкила,  $C_3-C_9$ -гетероциклила,  $C_6-C_{12}$  арила,  $-OH$ ,  $-C=O$  и галогена;  $R_{31r}$  выбран из  $H$  и  $C_1-C_6$  алкокси; и  $R_{32r}$ ,  $R_{33r}$  и  $R_{34r}$  каждый независимо выбран из  $H$  и галогена. В одном варианте осуществления, по меньшей мере в

одном из (i)-(iv) применяется: (i)  $R_{30r}$  выбран из , где L представляет собой N или CH, и ; (ii)  $R_{30r}$  представляет собой  $R_{35r}$  , где  $R_{35r}$  выбран из H, -CH<sub>3</sub>, изопропила, фенила, азетидинила и тетрагидропирана; (iii)  $R_{31r}$  представляет собой H; (iv)  $R_{32r}$ ,  $R_{33r}$  и  $R_{34r}$  каждый представляет собой H. В одном варианте осуществления, соединение выбрано из:

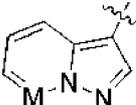
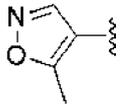


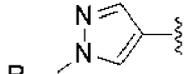
[0017] В одном варианте осуществления, соединение Формулы (I) представляет собой соединение Формулы (IIIa)

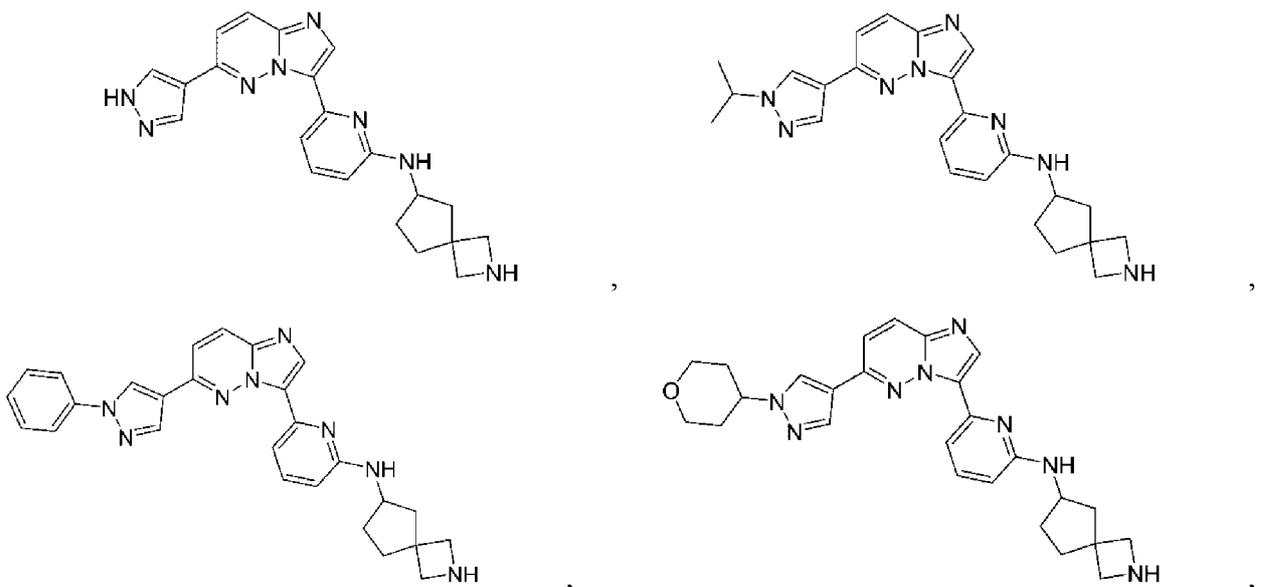


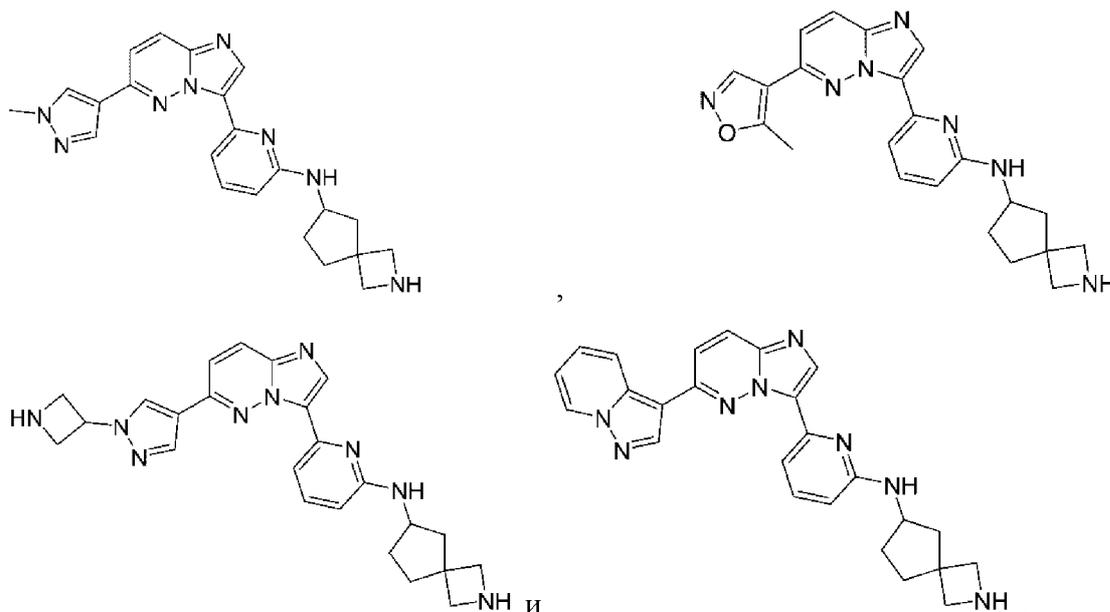
Формула (III),

или его соль, сложный эфир, сольват, оптический изомер, геометрический изомер или соль изомера; где:  $R_{30s}$  выбран из H и  $C_1-C_6$  алкокси;  $R_{31s}$  выбран из  $C_1-C_6$  алкила,  $C_1-C_6$  алкокси,  $C_3-C_6$  циклоалкила и  $C_3-C_9$  гетероциклила, где  $C_1-C_6$  алкил и  $C_1-C_6$  алкокси каждый независимо замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из -OH и галогена,  $C_3-C_6$  циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $C_1-C_6$  алкила и галогена, и  $C_3-C_9$  гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $C_1-C_6$  алкила,  $C_3-C_6$ -циклоалкила,  $C_3-C_9$ -гетероциклила,  $C_6-C_{12}$  арила, -OH, -C=O и галогена; и  $R_{32s}$ ,  $R_{33s}$  и  $R_{34s}$  каждый независимо выбран из H и галогена. В одном варианте осуществления, по меньшей мере в одном из (i)-(iv) применяется: (i)  $R_{30s}$  представляет

собой H; (ii)  $R_{31s}$  выбран из , где M представляет собой N или CH, и  ;

(iii)  $R_{31s}$  представляет собой  где  $R_{35s}$  выбран из H, -CH<sub>3</sub>, изопропила, фенила, азетидинила и тетрагидропиранила; (iv)  $R_{32s}$ ,  $R_{33s}$  и  $R_{34s}$  каждый представляет собой H. В одном варианте осуществления, соединение выбрано из:





[0018] В другом аспекте, настоящее описание относится к соединению любой формулы, описанной в настоящем документе, где соединение является ингибитором по меньшей мере одного из IRAK1, IRAK4 и FLT3. В одном варианте осуществления, соединение является ингибитором по меньшей мере двух из IRAK1, IRAK4 и FLT3. В одном варианте осуществления, соединение представляет собой ингибитор IRAK1 и IRAK4. В одном варианте осуществления, соединение представляет собой ингибитор IRAK1, IRAK4 и FLT3. В одном варианте осуществления, FLT3 выбрана из FLT3 дикого типа, активированной FLT3 и мутантного FLT3. В одном варианте осуществления, мутантный FLT3 представляет собой D835Y мутантный FLT3 или F691L мутантный FLT3.

[0019] В другом аспекте, настоящее описание относится к композиции, содержащей соединение любой формулы, описанной в настоящем документе, где композиция дополнительно содержит формулярный ингредиент, адъювант или носитель. В одном варианте осуществления, композицию используют в комбинации с одним или несколькими из: химиотерапевтического агента, ингибитора BCL2, иммуномодулятора, ингибитора ВТК, ингибитора ДНК метилтрансферазы/гипометилирующего агента, антрациклина, ингибитора гистондеацетилазы (HDAC), аналога пуринового нуклеозида (антиметаболита), ингибитора изоцитратдегидрогеназы 1 или 2 (IDH1 и/или IDH2), конъюгата антитело-лекарственное средство, mAb/иммунотерапии, ингибитора Plk, ингибитора MEK, ингибитора CDK, ингибитора CDK9, ингибитора CDK8, агониста рецептора ретиноевой кислоты, активатора TP53, CELMoD, антагониста рецептора smoothed, ингибитора ERK, включая ингибитор ERK2/MAPK1 или ERK1/MAPK3, ингибитора PI3K, ингибитора mTOR, стероидного или глюкокортикоидного рецептора модулятора, ингибитора EZH2, ингибитора hedgehog (Hh), ингибитора топоизомеразы I, ингибитора топоизомеразы II, ингибитора аминопептидазы/лейкотриен A4 гидролазы, ингибитора FLT3/Axl/ALK, FLT3/KIT/PDGFR, PKC и/или ингибитора KDR, ингибитора Syk, ингибитора E-селектина, активатора NEDD8, ингибитора MDM2, ингибитора PLK1, ингибитора Aura A, ингибитора аврора-киназы, ингибитора EGFR, ингибитора AuroгаB/C/VEGFR1/2/3/FLT3/CSF-

1R/Kit/PDGFR $\alpha$ /B, ингибитора АКТ 1, 2 и/или 3, ингибитора ABL1/2/SRC/EPHA2/LCK/YES1/KIT/PDGFR $\beta$ /FYN, ингибитора фарнезилтрансферазы, ингибитора BRAF/MAP2K1/MAP2K2, ингибитора Menin-KMT2A/MLL и мультикиназного ингибитора. В одном варианте осуществления, композиция используется в комбинации с ингибитором BCL2. В одном варианте осуществления, ингибитор BCL2 представляет собой венетоклакс или его фармацевтически приемлемую соль.

[0020] В другом аспекте, настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или нарушения у субъекта, включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения любой формулы, описанной в настоящем документе, или композиции, содержащей соединение любой формулы, описанной в настоящем документе. В одном варианте осуществления, способ включает введение субъекту композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) и формулярный ингредиент, адъювант или носитель. В одном варианте осуществления, заболевание или нарушение отвечает, по меньшей мере, на одно из ингибирования киназы, ассоциированной с рецептором интерлейкина-1 (IRAK), и на ингибирование fms-подобной тирозинкиназы 3 (FLT3). В одном варианте осуществления, введение включает парентеральное введение, мукозальное введение, внутривенное введение, подкожное введение, местное введение, интрадермальное введение, пероральное введение, подъязычное введение, интраназальное введение или внутримышечное введение. В одном варианте осуществления, соединение вводят субъекту в количестве от примерно 0,005 мг/кг массы тела субъекта до примерно 1000 мг/кг массы тела субъекта. В одном варианте осуществления, заболевание или нарушение включает гемобластоз. В одном варианте осуществления, заболевание или нарушение включает миелодиспластический синдром (MDS) и/или острый миелоидный лейкоз (AML). В одном варианте осуществления, заболевание или нарушение включает лимфому, лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелоидный лейкоз (CML), острый лимфобластный лейкоз (ALL), рак костного мозга, неходжкинскую лимфому, макроглобулинемию Вальденстрема, В-клеточную лимфому, диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), DLBCL с мутацией MYD88, фолликулярную лимфому или лимфому маргинальной зоны. В одном варианте осуществления, заболевание или нарушение включает по меньшей мере один рак, выбранный из мультиформной глиобластомы, рака эндометрия, меланомы, рака предстательной железы, рака легких, рака молочной железы, рака почки, рака мочевого пузыря, базально-клеточной карциномы, рака щитовидной железы, плоскоклеточной карциномы, нейробластомы, рака яичников, почечно-клеточного рака, гепатоцеллюлярного рака, рака толстой кишки, рака поджелудочной железы, рабдомиосаркомы, менингиомы, рака желудка, глиомы, рака ротовой полости, рака носоглотки, рака прямой кишки, рака желудка и рака матки, или одного или нескольких воспалительных заболеваний или аутоиммунных заболеваний, характеризующихся гиперактивностью IRAK1 и/или IRAK4 или их комбинацией. В одном варианте осуществления, заболевание или нарушение включает одно или несколько воспалительных заболеваний или аутоиммунных

заболеваний, выбранных из хронического воспаления, сепсиса, ревматоидного артрита, системной красной волчанки, воспалительного заболевания кишечника, рассеянного склероза, псориаза, синдрома Шегрена, анкилозирующего спондилоартрита, системного склероза, сахарного диабета 1 типа или их комбинаций. В одном варианте осуществления, заболевание или нарушение включает: (i) MDS, MDS с мутацией фактора сплайсинга, MDS с мутацией изоцитратдегидрогеназы 1, MDS с мутацией изоцитратдегидрогеназы 2; или (ii) AML с мутацией фактора сплайсинга, AML с повышенной экспрессией IRAK4-Long и/или активностью по сравнению с IRAK4-Short, и/или AML, где AML не управляется мутациями FLT3, но экспрессирует IRAK4-Long. В одном варианте осуществления, MDS с мутацией фактора сплайсинга включает MDS с мутацией фактора сплайсинга в U2AF1 или SF3B1, и мутация фактора сплайсинга AML включает мутацию фактора сплайсинга в U2AF1 или SF3B1. В одном варианте осуществления, заболевание или нарушение включает DLBCL, где DLBCL содержит L265P MYD88 мутантный (ABC) подтип DLBCL или S219C MYD88 мутантный (GCB) подтип DLBCL. В одном варианте осуществления, способ дополнительно включает введение субъекту одной или нескольких дополнительных терапий, выбранных из: химиотерапевтического агента, ингибитора BCL2, иммуномодулятора, ингибитора ВТК, ингибитора ДНК метилтрансферазы/гипометилирующего агента, антрациклина, ингибитора гистондеацетилазы (HDAC), аналога пуринового нуклеозида (антиметаболита), ингибитора изоцитратдегидрогеназы 1 или 2 (IDH1 и/или IDH2), конъюгата антитело-лекарственное средство, mAb/иммунотерапии, ингибитора Plk, ингибитора MEK, ингибитора CDK, ингибитора CDK9, ингибитора CDK8, агониста рецептора ретиноевой кислоты, активатора TP53, CELMoD, антагониста рецептора smoothened, ингибитора ERK, включая ингибитор ERK2/MAPK1 или ERK1/MAPK3, ингибитора PI3K, ингибитора mTOR, модулятора стероидных или глюкокортикоидных рецепторов, ингибитора EZH2, ингибитора hedgehog (Hh), ингибитора топоизомеразы I, ингибитора топоизомеразы II, ингибитора гидролазы аминоксипептидазы/лейкотриен A4, ингибитора FLT3/Axl/ALK, ингибитора FLT3/KIT/PDGFR, PKC и/или KDR, ингибитора Syk, ингибитора E-селектина, активатора NEDD8, ингибитора MDM2, ингибитора PLK1, ингибитора Aura A, ингибитора авроракиназы, ингибитора EGFR, ингибитора AuroraB/C/VEGFR1/2/3/FLT3/CSF-1R/Kit/PDGFRB, ингибитора АКТ 1, 2 и/или 3, ингибитора ABL1/2/SRC/EPHA2/LCK/YES1/KIT/PDGFRB/FYN, ингибитора фарнезилтрансферазы, ингибитора BRAF/MAP2K1/MAP2K2, ингибитора Menin-KMT2A/MLL и мультикиназного ингибитора. В одном варианте осуществления, способ дополнительно включает введение субъекту ингибитора BCL2. В одном варианте осуществления, ингибитор BCL2 представляет собой венетоклакс или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления, заболевание или нарушение представляет собой заболевание или нарушение, резистентное к ингибитору BCL2. В одном варианте осуществления, заболевание или нарушение представляет собой заболевание или нарушение, резистентное к венетоклаксу. В одном варианте осуществления, заболевание или нарушение

представляет собой заболевание или нарушение, резистентное к ингибитору FLT3. В одном варианте осуществления, заболевание или нарушение представляет собой острый миелоидный лейкоз (AML), резистентный к ингибитору BCL2. В одном варианте осуществления, заболевание или нарушение представляет собой острый миелоидный лейкоз (AML), резистентный к венетоклаксу. В одном варианте осуществления, заболевание или нарушение представляет собой острый миелоидный лейкоз (AML), резистентный к ингибитору FLT3. В одном варианте осуществления, заболевание или нарушение представляет собой острый миелоидный лейкоз (AML), резистентный к ингибитору BCL2. В одном варианте осуществления, заболевание или нарушение представляет собой трудно поддающийся лечению острый миелоидный лейкоз (AML), резистентный к венетоклаксу. В одном варианте осуществления, заболевание или нарушение представляет собой острый миелоидный лейкоз (AML), резистентный к ингибитору FLT3. В одном варианте осуществления, заболевание или нарушение представляет собой рецидивирующий острый миелоидный лейкоз (AML), резистентный к ингибитору BCL2. В одном варианте осуществления, заболевание или нарушение представляет собой рецидивирующий острый миелоидный лейкоз (AML), резистентный к венетоклаксу. В одном варианте осуществления, заболевание или нарушение представляет собой рецидивирующий острый миелоидный лейкоз (AML), резистентный к ингибитору FLT3. В одном варианте осуществления, соединение любой формулы, описанной в настоящем документе, или композиция, содержащая соединение любой формулы, описанной в настоящем документе, и одну или несколько дополнительных терапий вводят вместе в одном введении или композиции. В одном варианте осуществления, соединение любой формулы, описанной в настоящем документе, или композиция, содержащая соединение любой формулы, описанной в настоящем документе, и одну или несколько дополнительных терапий вводят отдельно в более чем одно введение или в более чем одной композиции. В одном варианте осуществления, заболевание или нарушение облегчают путем ингибирования по меньшей мере одного из IRAK1, IRAK4 и FLT3 у субъекта. В одном варианте осуществления, заболевание или нарушение облегчают путем ингибирования по меньшей мере двух из IRAK1, IRAK4 и FLT3 у субъекта. В одном варианте осуществления, заболевание или нарушение облегчают путем ингибирования IRAK1 и IRAK4 у субъекта. В одном варианте осуществления, заболевание или нарушение облегчают путем ингибирования IRAK1, IRAK4 и FLT3 у субъекта. В одном варианте осуществления, FLT3 выбрана из FLT3 дикого типа, активированной FLT3 и мутантного FLT3. В одном варианте осуществления, мутантный FLT3 представляет собой D835Y мутантный FLT3 или F691L мутантный FLT3.

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0021] На ФИГ. 1A-1B показана концентрация (нМ) ответа на соединения 106 и венетоклакса для ингибирования жизнеспособности клеток, измеренная через 48 часов. Цифры в каждой ячейке представляют % жизнеспособных клеток (ФИГ. 1A) или оценки избытка HSA (ФИГ. 1B) при каждой заданной комбинации концентраций. ФИГ. 1A:

Комбинация 10×10 венетоклакса с соединением 106 в клетках MOLM14 (D835Y). Цифры в каждой ячейке представляют% ответа при каждой заданной комбинации концентраций. ФИГ. 1В: Комбинация 10×10 венетоклакса с соединением 106 в клетках MOLM14 (D835Y). Цифры в каждой ячейке представляют собой оценку избытка HSA при каждой заданной комбинации концентраций. Отрицательная оценка избытка HSA показывает, что комбинация лекарственных средств лучше, чем каждое лекарственное средство по отдельности, и больший синергизм наблюдается при больших отрицательных значениях оценки избытка HSA.

[0022] На ФИГ. 2А-2В показана концентрация (нМ) ответа на соединение 108 и венетоклакс для ингибирования жизнеспособности клеток, измеренная через 48 часов. Цифры в каждой ячейке представляют% жизнеспособных клеток (ФИГ. 2А) или оценки избытка HSA (ФИГ. 2В) при каждой заданной комбинации концентраций. ФИГ. 2А: Комбинация 10×10 венетоклакса с соединением 108 в клетках MOLM14 (D835Y). Цифры в каждой ячейке представляют% ответа при каждой заданной комбинации концентраций. ФИГ. 2В: Комбинация 10×10 венетоклакса с соединением 108 в клетках MOLM14 (D835Y). Цифры в каждой ячейке представляют оценку избытка HSA при каждой данной комбинации концентраций. Отрицательная оценка избытка HSA показывает, что комбинация лекарственных средств лучше, чем каждое лекарственное средство по отдельности, и больший синергизм наблюдается при больших отрицательных значениях оценки избытка HSA.

[0023] На ФИГ. 3А-3В показана относительная эффективность различных соединений для синергизма с венетоклаксом в 10×10 комбинации в клетках MOLM14 (D835Y). Здесь, относительная эффективность выражена как концентрация соединения, необходимая для полного потенцирования 7,8 нМ концентрации венетоклакса до <5% от максимального ответа в эксперименте по жизнеспособности клеток. Цифры в каждой ячейке представляют% ответа при каждой заданной комбинации концентраций. ФИГ. 3А: Соединение 106 (см. структуру под диаграммой) полностью потенцирует ответ 7,8 нМ венетоклакса при 3,1 нМ, тогда как ингибитор FLT3/BTK CG-806 (см. структуру справа от диаграммы) требует значительно более высоких концентраций для достижения аналогичного уровня потенцирования той же 7,8 нМ концентрации венетоклакса. ФИГ. 3В: Другие ингибиторы FLT3 гемифумарат гилтеритиниба (см. структуру под диаграммой), квизартиниб (см. структуру справа от диаграммы) и СА-4948 (см. структуру справа от диаграммы) также требуют значительно более высоких концентраций для достижения аналогичного уровня потенцирования, как у соединения 106, с той же 7,8 нМ концентрацией венетоклакса.

#### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ОПИСАНИЯ

[0024] Следующие родственные заявки включены в настоящий документ посредством ссылки полностью и для всех целей: заявка на патент США № 62/414,058 «Overexpression of U2AF1 as a Genetic Predictor of Activated IRAK», поданная 28 октября 2016 г.; заявка на патент США № 62/429,289, «Overexpression of U2AF1 as a Genetic Predictor

of Activated IRAK», поданная 2 декабря 2016 г.; публикация патента PCT № WO 2018081738, «TREATMENT OF DISEASES ASSOCIATED WITH ACTIVATED IRAK», поданного 30 октября 2017 г.; заявка на патент США № 16/339,692, «TREATMENT OF DISEASES ASSOCIATED WITH ACTIVATED IRAK», поданная 4 апреля 2019 г.; заявка на патент США № 61/826,211, «Combination Therapy for MDS», поданная 22 мая 2013 г.; публикация патента PCT № WO 2014190163, «Combination Therapy for MDS», поданного 22 мая 2014 г.; патент США № 9168257 «Combination Therapy for MDS», выданный 27 октября 2015 г.; патент США № 9,504,706 «Combination Therapy for MDS», выданный 29 ноября 2016 г.; патент США № 9,855,273 «Combination Therapy for MDS», выданный 2 января 2018 г.; патент США № 10,487,329 «Methods and Compositions for the Treatment of Head and Neck Cancer», выданный 26 ноября 2019 г.; заявка на патент США № 62/375,965, «Compounds, Compositions, Methods for Treating Diseases, and Methods for Preparing Compounds», поданная 17 августа 2016 г.; публикация патента PCT № WO 2018038988, «Compounds, Compositions, Methods for Treating Diseases, and Methods for Preparing Compounds», поданного 16 августа 2017 г.; заявка на патент США № 16/326,571, «COMPOUNDS, COMPOSITIONS, METHODS FOR TREATING DISEASES, AND METHODS FOR PREPARING COMPOUNDS», поданная 19 февраля 2019 г.; заявка на патент США № 16/804,518, «COMPOUNDS, COMPOSITIONS, METHODS FOR TREATING DISEASES, AND METHODS FOR PREPARING COMPOUNDS», поданная 28 февраля 2020 г.; заявка на патент США № 62/812,948, «COMPOUNDS, COMPOSITIONS, METHODS FOR TREATING DISEASES, AND METHODS FOR PREPARING COMPOUNDS», поданная 1 марта 2019 г.; заявка на патент США № 63/059815, «Multi-Cyclic IRAK and FLT3 Inhibiting Compounds and Uses Thereof», поданная 31 июля 2020 г.; международная патентная заявка № PCT/US2021/044089, «Multi-Cyclic IRAK and FLT3 Inhibiting Compounds and Uses Thereof», поданная 31 июля 2021 г.; заявка на патент США № 63/129,895, «Multi-Cyclic IRAK and FLT3 Inhibiting Compounds and Uses Thereof», поданная 23 декабря 2020 г.; и заявка на патент США № 63/285,663, «IRAQ Inhibitors Combination Therapies», поданная 3 декабря 2021 г.

[0025] Хотя варианты осуществления, охватывающие общие идеи изобретения, могут принимать различные формы, здесь будут описаны различные варианты осуществления с пониманием того, что настоящее описание следует рассматривать просто как пример, и общие идеи изобретения не предназначены для ограничения описанными вариантами осуществления.

[0026] Некоторые варианты осуществления изобретения включают соединения по изобретению (например, соединения формулы (I)). Другие варианты осуществления включают композиции (например, фармацевтические композиции), содержащие соединение по изобретению. Другие варианты осуществления изобретения включают композиции для лечения, например, некоторых заболеваний с использованием соединений по изобретению. Некоторые варианты осуществления включают способы применения соединения по изобретению (например, в композициях или фармацевтических

композициях) для введения и лечения. Дополнительные варианты осуществления включают способы получения соединения по изобретению. Еще дополнительные варианты осуществления включают способы определения того, может ли конкретный пациент отвечать на такое лечение соединениями и композициями по изобретению.

[0027] Если не указано иное, термины следует понимать в соответствии с общепринятым использованием специалистами в соответствующей области техники.

[0028] Аббревиатуры, используемые в настоящем документе, имеют свое обычное значение в области химии и биологии. Химические структуры и формулы, изложенные в настоящем документе, построены в соответствии со стандартными правилами химической валентности, известными в области химии.

[0029] Там, где группы заместителей обозначены из обычными химическими формулами, написанными слева направо, они в равной степени охватывают химически идентичные заместители, которые были бы получены при написании структуры справа налево, например,  $-\text{CH}_2\text{O}-$  является эквивалентом  $-\text{OCH}_2-$ .

[0030] Используемый в настоящем документе в отношении соединений формул (I), (II), (III) и т. д. термин «присоединенный» означает стабильную ковалентную связь, при этом специалисту в данной области техники очевидны определенные предпочтительные точки присоединения.

[0031] Используемый в настоящем документе (если не указано иное) термин «алкил» означает одновалентную, прямую или разветвленную углеводородную цепь, которая может быть полностью насыщенной, моно- или полиненасыщенной, и может включать двух- и мультивалентные радикалы, имеющие число атомов углерода, обозначенное (т.е.  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{10}$  означает от одного до десяти атомов углерода). Например, термины « $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$  алкил» или « $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  алкил» относятся к насыщенным углеводородным группам с прямой или разветвленной цепью, имеющим от 1 до 7 (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7) или от 1 до 4 (например, 1, 2, 3 или 4) атомов углерода, соответственно. Примеры  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$  алкильных групп включают, но не ограничены ими, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, втор-пентил, н-гексил и н-гептил. Примеры  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  алкильных групп включают, но не ограничены ими, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил и трет-бутил.

[0032] Используемый в настоящем документе (если не указано иное) термин «алкенил» означает одновалентную, прямую или разветвленную углеводородную цепь, которая включает одну или несколько (например, 1, 2, 3 или 4) двойных связей. Двойные связи могут возникать в любой стабильной точке цепи, и двойные связи углерод-углерод могут иметь либо *цис*, либо *транс* конфигурацию. Например, это определение должно включать, но не ограничено ими, этенил, пропенил, бутенил, пентенил, гексенил, гептенил, октенил, ноненил, деценил, ундеценил, 1,5-октадиенил, 1,4,7-нонтриенил, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил, циклооктенил, этилциклогексенил, бутенилциклопентил, 1-пентенил-3-циклогексенил и подобные. Точно так же, «гетероалкенил» относится к гетероалкилу, имеющему одну или несколько двойных связей. Другие примеры алкенильных групп включают, но не ограничены ими, винил, аллил, 1-пропенил, 2-

пропенил, 1-бутенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 1-пентенил, 2-пентенил, 3-пентенил, 4-пентенил, 1-гексенил, 2-гексенил, 3-гексенил, 4-гексенил и 5-гексенил.

[0033] Используемый в настоящем документе (если не указано иное) термин «алкинил» означает одновалентную, прямую или разветвленную углеводородную цепь, которая включает одну или несколько (например, 1, 2, 3 или 4) тройных связей, и которая также может необязательно включать одну или несколько (например, 1, 2, 3 или 4) двойных связей в цепи. Примеры алкинильных групп включают, но не ограничены ими, этинил, 1-пропинил, 2-пропинил, 1-бутинил, 2-бутинил, 3-бутинил, 1-пентинил, 2-пентинил, 3-пентинил, 4-пентинил, 1-гексинил, 2-гексинил, 3-гексинил, 4-гексинил и 5-гексинил.

[0034] Используемый в настоящем документе (если не указано иное) термин «алкокси» означает любую из вышеуказанных алкильных, алкенильных или алкилнильных групп, которая присоединена к остальной части молекулы атомом кислорода (алкил-О-). Примеры алкоксигрупп включают, но не ограничены ими, метокси (иногда обозначаемую как MeO-), этокси, изопропокси, пропокси и бутилокси.

[0035] Термин «алкилен», сам по себе или как часть другого заместителя, означает, если не указано иное, двухвалентный радикал, полученный из алкильной, алкенильной или алкинильной группы, например, но не ограничиваясь ими,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ . Как правило, алкильная (или алкиленовая) группа будет иметь от 1 до 24 атомов углерода, где группы, содержащие 10 или менее атомов углерода, являются предпочтительными в соединениях, описанных в настоящем документе. «Низший алкил» или «низший алкилен» представляет собой алкильную или алкиленовую группу с более короткой цепью, обычно содержащую восемь или меньше атомов углерода.

[0036] Используемый в настоящем документе (если не указано иное) термин «циклоалкил» означает одновалентную, моноциклическую или бициклическую, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12-членную углеводородную группу. Кольца могут быть насыщенными или частично ненасыщенными. Примеры циклоалкильных групп включают, но не ограничены ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил и бициклоалкилы (например, бициклооктаны, такие как [2.2.2]бициклооктан или [3.3.0]бициклооктан, бициклононаны, такие как [4.3.0]бициклононан и бициклодеканы, такие как [4.4.0]бициклодекан (декалин) или спиро соединения). Для моноциклического циклоалкила, кольцо не является ароматическим. Для бициклического циклоалкила, если одно кольцо является ароматическим, то другое не является ароматическим. Для бициклического циклоалкила, одно или оба кольца могут быть замещены.

[0037] Термин «гетероалкил», сам по себе или в комбинации с другим термином, означает, если не указано иное, стабильную прямую или разветвленную цепь или их комбинации, состоящие по меньшей мере из одного атома углерода и по меньшей мере из одного гетероатома, выбранного из группы, состоящей из O, N, P, Si и S, и где атомы азота и серы могут быть необязательно окислены, и гетероатом азота необязательно может быть кватернизован. Гетероатом(ы) O, N, P, S и Si могут находиться в любом внутреннем положении гетероалкильной группы или в положении, в котором алкильная группа

присоединена к остальной части молекулы. Примеры включают, но не ограничены ими:  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ ,  $-\text{O}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$  и  $-\text{CN}$ . До двух гетероатомов могут быть последовательными, как, например,  $-\text{CH}_2-\text{NHOCCH}_3$ .

[0038] Точно так же, термин «гетероалкилен», сам по себе или как часть другого заместителя, означает, если не указано иное, двухвалентный радикал, полученный из гетероалкила, например, но не ограничиваясь ими,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  и  $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$ . Для гетероалкиленовых групп, гетероатомы также могут занимать один или оба конца цепи (например, алкиленокси, алкилендиокси, алкиленамино, алкилендиамино и подобные). Кроме того, для алкиленовых и гетероалкиленовых связующих групп, ориентация связующей группы не подразумевается направлением, в котором написана формула связующей группы. Например, формула  $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$  представляет как  $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$ , так и  $-\text{R}'\text{C}(\text{O})_2$ . Как описано выше, гетероалкильные группы, используемые в настоящем документе, включают те группы, которые присоединены к остальной части молекулы через гетероатом, такие как  $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NR}'$ ,  $-\text{NR}'\text{R}''$ ,  $-\text{OR}'$ ,  $\text{SR}'$  и/или  $-\text{SO}_2\text{R}'$ . Когда упоминается «гетероалкил», за которым следуют конкретные гетероалкильные группы, такие как  $-\text{NR}'\text{R}''$  или подобные, следует понимать, что термины «гетероалкил» и  $-\text{NR}'\text{R}''$  не являются дублирующими или взаимоисключающими. Скорее, конкретные гетероалкильные группы указаны для большей ясности. Таким образом, термин «гетероалкил» не следует интерпретировать в настоящем документе как исключая определенные гетероалкильные группы, такие как  $-\text{NR}'\text{R}''$  или подобные.

[0039] Используемый в настоящем документе (если не указано иное) термин «галоген» или «гало» означает одновалентный Cl, F, Br или I. Кроме того, подразумевается, что такие термины, как «галогеналкил», включают моногалогеналкил и полигалогеналкил. Например, термин «галоген( $\text{C}_1-\text{C}_4$ )алкил» включает, но не ограничен ими, фторметил, дифторметил, трифторметил, 2,2,2-трифторэтил, 4-хлорбутил, 3-бромпропил и подобные.

[0040] Используемый в настоящем документе (если не указано иное) термин «арил» означает одновалентную, моноциклическую или бициклическую, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12-членную ароматическую углеводородную группу, и также означает полиненасыщенный, ароматический, углеводородный заместитель, который может представлять собой одно кольцо или множество колец (предпочтительно, от 1 до 3 колец), которые конденсированы вместе (т.е. конденсированное арильное кольцо) или ковалентно связаны. Арил с конденсированным кольцом относится к множеству колец, конденсированных вместе, где по меньшей мере одно из конденсированных колец представляет собой арильное кольцо. Примеры арильных групп включают, но не ограничены ими, фенил, нафтил, толил и ксиллил. Для арила, который является бициклическим, одно или оба кольца могут быть замещены.

[0041] Используемый в настоящем документе (если не указано иное) термин «гетероарил» означает одновалентную, моноциклическую или бициклическую, 5, 6, 7, 8, 9,

10, 11 или 12-членную углеводородную группу, где 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода замещены гетероатомом, независимо выбранным из атома азота, кислорода или серы, и моноциклическая или бициклическая кольцевая система является ароматической. Гетероарильные группы (или кольца) могут содержать от одного до четырех гетероатомов, выбранных из N, O и S, где атомы азота и серы необязательно окислены, а атом(ы) азота необязательно кватернизованы. Таким образом, термин «гетероарил» включает конденсированные кольцевые гетероарильные группы (т.е. несколько колец, конденсированных вместе, где по меньшей мере одно из конденсированных колец представляет собой гетероароматическое кольцо). Гетероарилен с 5,6-конденсированным кольцом относится к двум кольцам, конденсированным вместе, где одно кольцо имеет 5 членов, и другое кольцо имеет 6 членов, и где по меньшей мере одно кольцо представляет собой гетероарильное кольцо. Точно так же гетероарилен с 6,6-конденсированным кольцом относится к двум кольцам, конденсированным вместе, где одно кольцо имеет 6 членов, и другое кольцо имеет 6 членов, и где по меньшей мере одно кольцо представляет собой гетероарильное кольцо. И гетероарилен с 6,5-конденсированным кольцом относится к двум кольцам, конденсированным вместе, где одно кольцо имеет 6 членов, и другое кольцо имеет 5 членов, и где по меньшей мере одно кольцо представляет собой гетероарильное кольцо. Гетероарильная группа может быть присоединена к остальной части молекулы через атом углерода или гетероатом. Примеры гетероарильных групп включают, но не ограничены ими, тиенил (или тиофенил), фурил, индолил, пирролил, пиридилил, пиразинил, оксазолил, тиазолил, хинолинил, пиримидинил, имидазолил, триазолил, тетразолил, 1Н-пиразол-4-ил, 1-Ме-пиразол-4-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, 3,5-диметилизоксазолил, 1Н-пиррол-3-ил, 3,5-ди-Ме-пиразолил и 1Н-пиразол-4-ил. Для бициклического гетероарила, если одно кольцо является арилом, то другое кольцо является гетероарилом. Для бициклического гетероарила, одно или оба кольца могут иметь один или несколько гетероатомов. Для бициклического гетероарила, одно или оба кольца могут быть замещены.

[0042] «Арилен» и «гетероарилен», сами по себе или как часть другого заместителя, означают двухвалентный радикал, полученный из арила и гетероарила, соответственно. Соответственно, термин «арил» может представлять собой незамещенные, моно-, ди- или тризамещенные моноциклические, полициклические, биарильные и гетероциклические ароматические группы, ковалентно присоединенные в любом положении кольца, способные образовывать стабильную ковалентную связь, где определенные предпочтительные точки присоединения очевидны для специалиста в данной области техники (например, 3-индолил, 4-имидазолил). Арильные заместители независимо выбраны из группы, состоящей из галогена, нитро, циано, тригалогенметила, C<sub>1-16</sub> алкила, арилC<sub>1-16</sub> алкила, C<sub>0-16</sub>алкилоксиC<sub>0-16</sub>алкила, арилC<sub>0-16</sub>алкилоксиC<sub>0-16</sub>алкила, C<sub>0-16</sub>алкилтиоC<sub>0-16</sub>алкила, арилC<sub>0-16</sub>алкилтиоC<sub>0-16</sub>алкила, C<sub>0-16</sub>алкиламиноC<sub>0-16</sub>алкила, арилC<sub>0-16</sub>алкиламиноC<sub>0-16</sub>алкила, ди(арилC<sub>1-16</sub>алкил)аминоC<sub>0-16</sub>алкила, C<sub>1-16</sub>алкилкарбонилC<sub>0-16</sub>алкила, арилC<sub>1-16</sub>алкилкарбонилC<sub>0-16</sub>алкила, C<sub>1-16</sub>алкилкарбоксоC<sub>0-16</sub>алкила, арилC<sub>1-16</sub>алкилкарбоксоC<sub>0-16</sub>алкила, C<sub>1-16</sub>алкилкарбониламиноC<sub>0-16</sub>алкила, арилC<sub>1-</sub>

$C_{16}$ алкилкарбониламино $C_{0-16}$ алкила,  $-C_{0-16}$ алкилCOOR<sub>4</sub>,  $-C_{0-16}$ алкилCONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, где R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> и R<sub>6</sub> независимо выбраны из водорода,  $C_1$ - $C_{11}$ алкила, арил $C_0$ - $C_{11}$ алкила, или R<sub>5</sub> и R<sub>6</sub> вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют циклическую систему, содержащую от 3 до 8 атомов углерода с или без одного  $C_{1-16}$ алкильного, арил $C_0$ - $C_{16}$ алкильного или  $C_0$ - $C_{16}$ алкиларильного заместителя. Арил включает, но не ограничен ими, пиразолил и триазолил.

[0043] Для краткости, термин «арил» при использовании в комбинации с другими терминами (например, арилокси, арилтиокси, арилалкил) включает как арильные, так и гетероарильные кольца, как определено выше. Таким образом, термины «арилалкил», «аралкил» и подобные включают те радикалы, в которых арильная группа присоединена к алкильной группе (например, бензил, фенетил, пиридилметил и подобные), включая те алкильные группы, в которых атом углерода (например, метиленовая группа) замещен, например, атомом кислорода (например, феноксиметилом, 2-пиридилоксиметилом, 3-(1-нафтилокси)пропилом и подобными) или атомом серы. Соответственно, термины «арилалкил» и подобные (например, (4-гидроксифенил)этил, (2-аминонафтил)гексил, пиридилциклопентил) представляют собой арильную группу, как определено выше, присоединенную через алкильную группу, как определено выше, имеющую указанное число атомов углерода.

[0044] Термины «циклоалкил» и «гетероциклоалкил», также называемые «гетероциклил», сами по себе или в комбинации с другими терминами означают, если не указано иное, циклические версии «алкила» и «гетероалкила», соответственно. Примеры циклоалкила включают, но не ограничены ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, 1-циклогексенил, 3-циклогексенил, циклогептил и подобные. Используемый в настоящем документе (если не указано иное) термин «гетероциклоалкил» или «гетероциклил» означает одновалентный, моноциклический или бициклический, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12-членный углеводород, где 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода замещены гетероатомом, независимо выбранным из атома азота, атома кислорода или атома серы, и моноциклическая или бициклическая кольцевая система не является ароматической. Кроме того, для гетероциклоалкила, гетероатом может занимать положение, в котором гетероцикл присоединен к остальной части молекулы. Примеры гетероциклоалкила включают, но не ограничены ими, 1-(1,2,5,6-тетрагидропиридил), 1-пиперидинил, 2-пиперидинил, 3-пиперидинил, 4-морфолинил, 3-морфолинил, тетрагидрофуран-2-ил, тетрагидрофуран-3-ил, тетрагидротиен-2-ил, тетрагидротиен-3-ил, 1-пиперазинил, 2-пиперазинил, тетрагидропиран, пирролидинил (например, пирролидин-1-ил, пирролидин-2-ил, пирролидин-3-ил, или пирролидин-4-ил), пиперазинил (например, пиперазин-1-ил, пиперазин-2-ил, пиперазин-3-ил или пиперазин-4-ил), пиперидинил (например, пиперадин-1-ил, пиперадин-2-ил, пиперадин-3-ил или пиперадин-4-ил) и морфолинил (например, морфолин-1-ил, морфолин-2-ил, морфолин-3-ил или морфолин-4-ил). Для бициклического гетероциклила, если одно кольцо является ароматическим (например, моноциклический арил или гетероарил), то другое кольцо не является ароматическим. Для бициклического

гетероциклила, одно или оба кольца могут иметь один или несколько гетероатомов. Для бициклического гетероциклила, одно или оба кольца могут быть замещены, и подобное. «Циклоалкилен» и «гетероциклоалкилен», отдельно или как часть другого заместителя, означают двухвалентный радикал, полученный из циклоалкила и гетероциклоалкила, соответственно.

[0045] Используемый в настоящем документе (если не указано иное) термин «гетероатом» означает атом, выбранный из атома азота, атома кислорода или атома серы.

[0046] Используемые в настоящем документе (если не указано иное) термины «гидрокси» или «гидроксил» означают одновалентную группу -ОН.

[0047] Термин «ацил» означает, если не указано иное,  $-C(O)R$ , где R представляет собой замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил.

[0048] Используемый в настоящем документе термин «оксо» означает кислород, который связан двойной связью с атомом углерода.

[0049] Используемый в настоящем документе термин «алкилсульфонил» означает группу, имеющую формулу  $-S(O_2)-R'$ , где R' представляет собой алкильную группу, как определено выше. R' может иметь определенное количество атомов углерода (например, «C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкилсульфонил»).

[0050] Термин «карбонилокси» представляет собой карбонильную группу, присоединенную через кислородный мостик.

[0051] В вышеприведенных определениях, термины «алкил» и «алкенил» могут использоваться взаимозаменяемо, поскольку образуется стабильное химическое соединение, что очевидно специалистам в данной области техники.

[0052] Термин «линкер» относится к группам присоединения, расположенным между заместителями. В некоторых вариантах осуществления, линкер включает амидо ( $-CONH-R^n$  или  $-NHCO-R^n$ ), тиоамидо ( $-CSNH-R^n$  или  $-NHCS-R^n$ ), карбоксил ( $-CO_2-R^n$  или  $-OCOR^n$ ), карбонил ( $-COR^n$ ), мочевины ( $-NHCONH-R^n$ ), тиомочевину ( $-NHCSNH-R^n$ ), сульфонамидо ( $-NHSO_2-R^n$  или  $-SO_2NHR^n$ ), эфир ( $-O-R^n$ ), сульфонила ( $-SO_2R^n$ ), сульфоксила ( $-SO-R^n$ ), карбамоила ( $-NHCO_2-R^n$  или  $-OCONH-R^n$ ) или амина ( $-NHR^n$ ) связывающие группы.

[0053] Каждый из приведенных выше терминов (например, «алкил», «гетероалкил», «арил» и «гетероарил» и так далее) включает как замещенные, так и незамещенные формы указанного радикала. В настоящем документе представлены предпочтительные заместители для каждого типа радикала.

[0054] Используемый в настоящем документе (если не указано иное) термин «замещенный» (например, как в замещенном алкиле) означает, что один или несколько атомов водорода химической группы (с одним или несколькими атомами водорода) могут быть замещены одним или несколькими не-водородными заместителями, выбранными из

указанных вариантов. Замещение может происходить в одном или нескольких положениях. Термин «необязательно замещенный» означает, что один или несколько атомов водорода химической группы (с одним или несколькими атомами водорода) могут быть замещены, но не обязательно.

[0055] «Замещающая группа», как используется в данном документе, означает группу, не являющуюся заместителем водорода, которая может быть и, предпочтительно, представляет собой группу, выбранную из следующих групп:

(A)  $-NH_2$ ,  $-SH$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $-NO_2$ , галоген, гидроксид, оксо-,  $-CN$ , метаноил ( $-COH$ ), карбоксид ( $-CO_2H$ ), нитро ( $-NO_2$ ),  $-N(CH_3)_2$ , этинил ( $-CCH$ ), пропинил, сульфо ( $-SO_3H$ ),  $-CONH_2$ ,  $-CONHCH_3$ ,  $-CON(CH_3)_2$ , незамещенный  $C_1-C_7$  алкил, незамещенный  $C_1-C_7$  гетероалкил, незамещенный  $C_1-C_7$  перфторированный алкил, незамещенный  $C_1-C_7$  алкоксид, незамещенный  $C_1-C_7$  галогеналкоксид, незамещенный циклоалкил, незамещенный гетероциклоалкил, незамещенный арил, незамещенный гетероарил, и

(B)  $C_1-C_7$  алкил,  $C_1-C_7$  гетероалкил,  $C_1-C_7$  перфторированный алкил,  $C_1-C_7$  алкоксид,  $C_1-C_7$  галогеналкоксид, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил, замещенный по меньшей мере одним заместителем, выбранным из:

(i)  $-NH_2$ ,  $-SH$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $-NO_2$ , галогена, гидроксид, оксо-,  $-CN$ , метаноила ( $-COH$ ), карбоксид ( $-CO_2H$ ), нитро ( $-NO_2$ ),  $-N(CH_3)_2$ , этинила ( $-CCH$ ), пропинила, сульфо ( $-SO_3H$ ),  $-CONH_2$ ,  $-CONHCH_3$ ,  $-CON(CH_3)_2$ , незамещенного  $C_1-C_7$  алкила, незамещенного  $C_1-C_7$  гетероалкила, незамещенного  $C_1-C_7$  перфторированного алкила, незамещенного  $C_1-C_7$  алкоксид, незамещенного  $C_1-C_7$  галогеналкоксид, незамещенного циклоалкила, незамещенного гетероциклоалкила, незамещенного арила, незамещенного гетероарила, и

(ii)  $C_1-C_7$  алкила,  $C_1-C_7$  гетероалкила,  $C_1-C_7$  перфторированного алкила,  $C_1-C_7$  алкоксид,  $C_1-C_7$  галогеналкоксид, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила, замещенного по меньшей мере одним заместителем, выбранным из:

(a)  $-NH_2$ ,  $-SH$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $-NO_2$ , галогена, гидроксид, оксо-,  $-CN$ , метаноила ( $-COH$ ), карбоксид ( $-CO_2H$ ), нитро ( $-NO_2$ ),  $-N(CH_3)_2$ , этинила ( $-CCH$ ), пропинила, сульфо ( $-SO_3H$ ),  $-CONH_2$ ,  $-CONHCH_3$ ,  $-CON(CH_3)_2$ , незамещенного  $C_1-C_7$  алкила, незамещенного  $C_1-C_7$  гетероалкила, незамещенного  $C_1-C_7$  перфторированного алкила, незамещенного  $C_1-C_7$  алкоксид, незамещенного  $C_1-C_7$  галогеналкоксид, незамещенного циклоалкила, незамещенного гетероциклоалкила, незамещенного арила, незамещенного гетероарила, и

(b)  $C_1-C_7$  алкила,  $C_1-C_7$  гетероалкила,  $C_1-C_7$  перфторированного алкила,  $C_1-C_7$  алкоксид,  $C_1-C_7$  галогеналкоксид, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила, замещенного по меньшей мере одним заместителем, выбранным из:  $-NH_2$ ,  $-SH$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $-NO_2$ , галогена, гидроксид, оксо-,  $-CN$ , метаноила ( $-COH$ ), карбоксид ( $-CO_2H$ ), нитро ( $-NO_2$ ),  $-N(CH_3)_2$ , этинила ( $-CCH$ ), пропинила, сульфо ( $-SO_3H$ ),  $-CONH_2$ ,  $-CONHCH_3$ ,  $-CON(CH_3)_2$ , незамещенного  $C_1-C_7$  алкила, незамещенного  $C_1-C_7$  гетероалкила, незамещенного  $C_1-C_7$  перфторированного алкила, незамещенного  $C_1-C_7$  алкоксид, незамещенного  $C_1-C_7$  галогеналкоксид, незамещенного циклоалкила, незамещенного гетероциклоалкила, незамещенного арила, незамещенного гетероарила.

[0056] Используемые в настоящем документе термины «заместитель ограниченного размера» или «замещающая группа ограниченного размера» означают группу, например, выбранную из всех заместителей, описанных выше, для «замещающей группы», где каждый замещенный или незамещенный алкил представляет собой замещенный или незамещенный  $C_1$ - $C_{20}$  алкил, каждый замещенный или незамещенный гетероалкил представляет собой замещенный или незамещенный 2-20-членный гетероалкил, каждый замещенный или незамещенный циклоалкил представляет собой замещенный или незамещенный  $C_4$ - $C_8$  циклоалкил, и каждый замещенный или незамещенный гетероциклоалкил представляет собой замещенный или незамещенный 4-8-членный гетероциклоалкил.

[0057] Используемые в настоящем документе термины «низший заместитель» или «низшая замещающая группа» означают группу, например, выбранную из всех заместителей, описанных выше для «замещающей группы», где каждый замещенный или незамещенный алкил представляет собой замещенный или незамещенный  $C_1$ - $C_8$  алкил, каждый замещенный или незамещенный гетероалкил представляет собой замещенный или незамещенный 2-8-членный гетероалкил, каждый замещенный или незамещенный циклоалкил представляет собой замещенный или незамещенный  $C_5$ - $C_7$  циклоалкил, и каждый замещенный или незамещенный гетероциклоалкил представляет собой замещенный или незамещенный 5-7-членный гетероциклоалкил.

[0058] Термин «примерно», используемый в контексте числового значения, указывает на диапазон +/- 10% числового значения, если прямо не указано иное.

[0059] Некоторые соединения по изобретению могут иметь один или несколько хиральных центров и могут существовать и быть выделены в оптически активных и рацемических формах для любого из одного или нескольких хиральных центров. Некоторые соединения могут демонстрировать полиморфизм. Соединения по настоящему изобретению (например, формулы I) охватывают любые оптически активные, рацематные, стереоизомерные формы, полиморфизмы или их смеси. Если хиральный центр не указывает на его конфигурацию (т.е. R или S) в химической структуре, следует считать, что он представляет собой R, S или рацемат.

[0060] Используемый в настоящем документе термин «образец» включает образец, полученный от субъекта или пациента. Образец может представлять собой любую биологическую ткань или жидкость. Такие образцы включают, но не ограничены ими, мокроту, слюну, буккальный образец, оральный образец, кровь, сыворотку, слизь, плазму, мочу, клетки крови (например, лейкоциты), циркулирующие клетки (*например*, стволовые клетки или эндотелиальные клетки в крови), ткань, образцы толстоигольной или тонкоигольной биопсии, содержащие клетки жидкости организма, свободно плавающие нуклеиновые кислоты, моча, стул, перитонеальная жидкость и плевральная жидкость, слезная жидкость или клетки из них. Образцы могут также включать срезы тканей, такие как замороженные или фиксированные срезы, взятые для гистологических целей, или микрорассеченные клетки или внеклеточные части. Образец для анализа может

представлять собой тканевый материал из биопсии ткани, полученный путем аспирации или перфорации, иссечения или любым другим хирургическим методом, ведущим к биопсии или резекции клеточного материала. Такой образец может содержать клетки, полученные от субъекта или пациента. В некоторых вариантах осуществления, образец представляет собой жидкость организма, которая включает, например, жидкости крови, сыворотку, слизь, плазму, лимфу, асцитные жидкости, гинекологические жидкости или мочу, но не ограничивается этими жидкостями. В некоторых вариантах осуществления, образец может быть неинвазивным образцом, таким как, например, полоскание солевым раствором, буккальный соскоб, буккальный мазок и подобные.

[0061] Используемый в настоящем документе термин «кровь» может включать, например, плазму, сыворотку, цельную кровь, лизаты крови и подобные.

[0062] Используемый в настоящем документе термин «оценка» включает любую форму измерения, и включает определение того, присутствует элемент или нет. Термины «определение», «измерение», «оценка», «оценка», «анализ» и «тестирование» могут использоваться взаимозаменяемо и могут включать количественные и/или качественные определения.

[0063] Используемый в настоящем документе термин «мониторинг» в отношении типа рака относится к способу или процессу определения тяжести или степени типа рака или стратификации типа рака на основе риска и/или вероятности смертности. В некоторых вариантах осуществления, мониторинг относится к способу или процессу определения терапевтической эффективности лечения, проводимого пациенту.

[0064] Используемый в настоящем документе термин «исход» может относиться к изучаемому исходу. В некоторых вариантах осуществления, «исход» может относиться к выживаемости/смертности в течение заданного периода времени. Например, «исход» может относиться к выживаемости/смертности в течение 1 месяца, 3 месяцев, 6 месяцев, 1 года, 5 лет или 10 лет или дольше. В некоторых вариантах осуществления, повышенный риск неблагоприятного исхода указывает на низкую эффективность терапии, и сниженный риск неблагоприятного исхода указывает на хорошую эффективность терапии.

[0065] Используемый в настоящем документе термин «клиническое испытание с высоким риском» относится к испытанию, в котором тестируемый агент имеет «более чем минимальный риск» (согласно определению терминологии, используемой экспертными советами учреждений или IRB). В некоторых вариантах осуществления, клинические испытания с высоким риском представляют собой испытания лекарственных средств.

[0066] Используемый в настоящем документе термин «клиническое испытание с низким риском» относится к испытанию, в котором тестируемый агент имеет «минимальный риск» (как определено в терминологии, используемой IRB). В некоторых вариантах осуществления, клиническое испытание с низким риском не является испытанием лекарственного средства. В некоторых вариантах осуществления, клиническое испытание с низким риском представляет собой испытание, включающее использование процесс мониторинга или клинической практики. В некоторых вариантах осуществления,

клиническое исследование с низким риском представляет собой наблюдательное клиническое исследование.

[0067] Используемые в настоящем документе термины «модулированный» или «модуляция», «регулируемый» или «регуляция» и «дифференциально регулируемый» могут относиться как к повышающей регуляции (*т.е.* активации или стимуляции, *например*, путем агонизации или потенцирования), так и к понижающей регуляции (*т.е.* ингибированию или подавлению, *например*, путем противодействия, уменьшения или ингибирования), если иное не указано или не ясно из контекста конкретного использования.

[0068] Используемый в настоящем документе термин «субъект» относится к любому подходящему (например, поддающемуся лечению) представителю животного мира. В способах, субъект, предпочтительно, представляет собой млекопитающее. В способах, субъект, предпочтительно, представляет собой пациента-человека. В способах, субъект может представлять собой млекопитающего педиатрического пациента. В способах, педиатрический пациент может представлять собой млекопитающее (например, предпочтительно, человека) в возрасте до 18 лет, и взрослый пациент имеет возраст 18 лет или старше.

[0069] Используемый в настоящем документе термин «лечение» (и его вариации, такие как «лечение», «лечить» и подобные) следует, если не указано иное, рассматривать в самом широком контексте и относится к получению желаемого фармакологического и/или физиологического эффекта. В частности, например, термин «лечение» может не обязательно подразумевать или требовать, чтобы животное лечили до полного выздоровления. Соответственно, «лечение» включает ослабление симптомов, облегчение симптомов или эффектов, связанных с состоянием, снижение тяжести состояния или профилактику, превентивное облегчение симптомов или иное снижение риска развития конкретного состояния. В некоторых аспектах, «лечение» может не требовать или не включать профилактику. Используемый в настоящем документе термин «лечение» животного включает но не ограничивается, профилактическим лечением и терапевтическим лечением. Эффект может быть профилактическим с точки зрения полной или частичной профилактики заболевания или его симптома, и/или может быть терапевтическим с точки зрения частичного или полного излечения заболевания и/или неблагоприятного эффекта, связанного с заболеванием. Используется в настоящем документе термин «лечение» охватывает любое лечение заболевания у субъекта, предпочтительно у млекопитающего (например, у человека), и может включать одно или несколько из следующих действий: (а) профилактику возникновения заболевания у субъекта, который может быть предрасположен к заболеванию, но еще не диагностирован, как имеющий его; (б) ингибирование заболевания, *т.е.* прекращение его развития; и (с) облегчение заболевания, *т.е.* регрессию или ликвидацию заболевания и/или ослабление одного или нескольких симптомов заболевания. В конкретных аспектах способов, таких как состояния или нарушения, характеризующиеся нарушением регуляции экспрессии IRAK или нарушением регуляции (например, гиперактивностью) IRAK-опосредованного(ых)

сигнального(ых) пути(ей), лечение может заключаться или заключается в уменьшении такой экспрессии или передачи сигнала. «Лечение» также может охватывать доставку агента или введение терапии для обеспечения фармакологического эффекта даже при отсутствии заболевания или состояния. Любая из композиций (например, фармацевтических композиций), описанных в настоящем документе, может быть использована для лечения подходящего субъекта.

[0070] «Терапевтически эффективное количество» означает количество, эффективное для достижения желаемого и/или полезного эффекта. Эффективное количество можно вводить за одно или несколько введений. В способах, терапевтически эффективным количеством является количество, подходящее для лечения показания. Под лечением показания подразумевают достижение любого желаемого эффекта, такого как одно или несколько из следующего: облегчение, ослабление, стабилизация, обращение вспять, замедление или задержка прогрессирования заболевания, повышение качества жизни или продление жизни. Такое достижение может быть измерено любым подходящим способом, таким как измерение размера опухоли или количества клеток крови, или любым другим подходящим измерением.

[0071] Используемый в настоящем документе термин «маркер» или «биомаркер» относится к биологической молекуле, такой как, например, нуклеиновая кислота, пептид, белок, гормон и подобные, присутствие или концентрация которой может быть обнаружена и коррелирована с известным состоянием, таким как болезненное состояние. Его также можно использовать для обозначения дифференциально экспрессируемого гена, паттерн экспрессии которого можно использовать как часть предсказательного, прогностического или диагностического процесса в здоровых условиях или болезненном состоянии, или который, альтернативно, можно использовать в способах идентификации полезной лечебной или профилактической терапии.

[0072] Используемый в настоящем документе термин «изоформа» мРНК представляет собой альтернативный транскрипт для конкретной мРНК или гена. Этот термин включает пре-мРНК, незрелую мРНК, зрелую мРНК, расщепленную или иным образом усеченную, укороченную или aberrантную мРНК, модифицированную мРНК (например, содержащую любые модификации остатков, варианты кэпирования, варианты полиаденилирования и т.п.) и подобные.

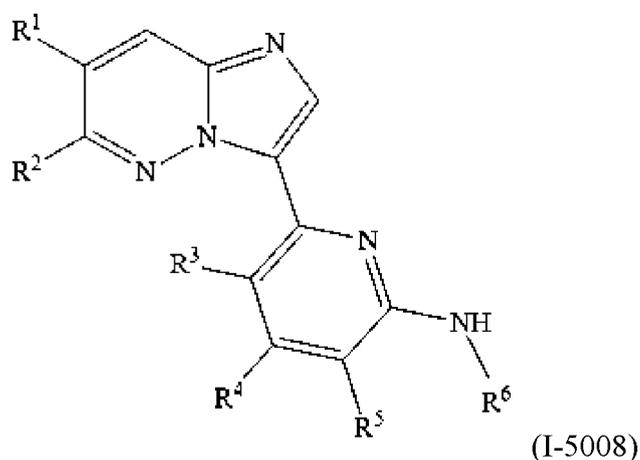
[0073] «Антитело» или «пептид(ы) антитела» относятся к интактному антителу или его связывающему фрагменту, который конкурирует с интактным антителом за специфическое связывание; это определение также охватывает моноклональные и поликлональные антитела. Связывающие фрагменты получают методами рекомбинантной ДНК или ферментативным или химическим расщеплением интактных антител. Связывающие фрагменты включают Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, Fv и одноцепочечные антитела. Подразумевается, что антитело, отличное от «биспецифического» или «бифункционального» антитела, понимается как имеющее каждый из его сайтов связывания идентичными. Антитело, например, по существу ингибирует адгезию

рецептора к контррецептору, когда избыток антитела снижает количество рецептора, связанного с контррецептором, по меньшей мере примерно на 20%, 40%, 60% или 80%, и чаще всего более чем примерно 85% (по результатам анализа конкурентного связывания *in vitro*).

[0074] Варианты осуществления изобретения, изложенные в настоящем документе, включают соединения по изобретению (например, соединения формулы (I), такие как соединения формулы (II) и формулы (III)). Другие варианты осуществления включают композиции (например, фармацевтические композиции), содержащие соединение по изобретению. Другие варианты осуществления изобретения включают композиции (например, фармацевтические композиции) для лечения, например, некоторых заболеваний с использованием соединений по изобретению. Некоторые варианты осуществления включают способы применения соединения по изобретению (например, в композициях или в фармацевтических композициях) для введения и лечения (например, таких заболеваний, как рак или нарушения крови). Некоторые варианты осуществления включают способы определения того, подходит ли пациент или может ли он положительно отвечать на конкретное лечение. Дополнительные варианты осуществления включают способы получения соединений по изобретению. В настоящем документе также обсуждаются дополнительные варианты осуществления изобретения.

***Соединения и композиции, включая фармацевтические композиции***

[0075] Некоторые варианты осуществления изобретения включают соединения, имеющие структуру согласно формуле (I-5008):



или их соль, сложный эфир, сольват, оптический изомер, геометрический изомер, соль изомера, пролекарство или производное. В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир, сольват, оптический изомер, геометрический изомер, соль изомера, пролекарство или производное соединения формулы (I-5008). В некоторых вариантах осуществления, соединение не является ни сложным эфиром, ни сольватом и ни пролекарством.

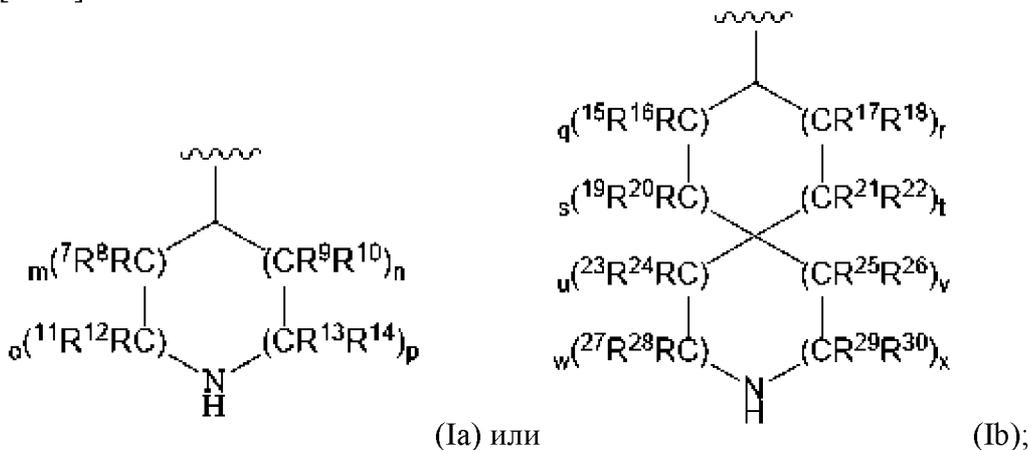
[0076] В типовых вариантах осуществления, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> независимо выбраны из H, галогена, гидроксигруппы, оксо-, -CN, амидо-, метаноило (-COH), карбокси (-CO<sub>2</sub>H), C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкила, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкинила, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> гетероалкила, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкокси, циклоалкила,

спиро-конденсированного циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила или конденсированного кольцевого гетероарила, где амидо, метаноил (-СОН), карбокси (-СО<sub>2</sub>Н), С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub> алкил, С<sub>2</sub>-С<sub>7</sub> алкенил, С<sub>2</sub>-С<sub>7</sub> алкинил, С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub> алкокси, циклоалкил, спиро-конденсированный циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил или конденсированный кольцевой гетероарил необязательно замещены одним или несколькими из галогена, гидроксид, оксо, метаноила (-СОН), карбокси (-СО<sub>2</sub>Н), нитро (-NO<sub>2</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, циано (-CN), этинила (-CCH), пропирила, сульфо (-SO<sub>3</sub>H), гетероциклила, арила, гетероарила, пирролила, пиперидила, пиперазинила, морфолинила, -СО-морфолин-4-ила, -CONH<sub>2</sub>, -CONHCH<sub>3</sub>, -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub> алкила, С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub> перфторированного алкила, С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub> алкокси, С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub> галогеналкокси или С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub> алкила, который замещен циклоалкилом.

[0077] В некоторых вариантах осуществления, R<sup>1</sup> может быть Н, галогеном, гидроксид, оксо, -CN, амидо, метаноилом (-СОН), карбокси (-СО<sub>2</sub>Н), С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub> алкилом, С<sub>2</sub>-С<sub>7</sub> алкенилом, С<sub>2</sub>-С<sub>7</sub> алкинилом, С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub> гетероалкилом, С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub> алкокси, циклоалкилом, спиро-конденсированным циклоалкилом, гетероциклилом, арилом, гетероарилом или конденсированным кольцевым гетероарилом, где амидо, метаноил (-СОН), карбокси (-СО<sub>2</sub>Н), С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub> алкил, С<sub>2</sub>-С<sub>7</sub> алкенил, С<sub>2</sub>-С<sub>7</sub> алкинил, С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub> алкокси, циклоалкил, спиро-конденсированный циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил или конденсированный кольцевой гетероарил необязательно замещены одним или несколькими из галогена, гидроксид, оксо, метаноила (-СОН), карбокси (-СО<sub>2</sub>Н), нитро (-NO<sub>2</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, циано (-CN), этинила (-CCH), пропирила, сульфо (-SO<sub>3</sub>H), гетероциклила, арила, гетероарила, пирролила, пиперидила, пиперазинила, морфолинила, -СО-морфолин-4-ила, -CONH<sub>2</sub>, -CONHCH<sub>3</sub>, -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub> алкила, С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub> гетероалкила, С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub> галогеналкила, С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub> перфторированного алкила, С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub> алкокси, С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub> галогеналкокси или С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub> алкила, который замещен циклоалкилом; R<sup>2</sup> может быть Н, галогеном, гидроксид, оксо, -CN, амина, -О-арил, метаноилом (-СОН), карбокси (-СО<sub>2</sub>Н), С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub> алкилом, С<sub>2</sub>-С<sub>7</sub> алкенилом, С<sub>2</sub>-С<sub>7</sub> алкинилом, С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub> алкокси, циклоалкилом, гетероциклилом, спиро-конденсированным циклоалкилом, арилом, гетероарилом или конденсированным кольцевым гетероарилом, где амина, -О-арил, метаноил (-СОН), карбокси (-СО<sub>2</sub>Н), С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub> алкил, С<sub>2</sub>-С<sub>7</sub> алкенил, С<sub>2</sub>-С<sub>7</sub> алкинил, С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub> гетероалкил, С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub> алкокси, циклоалкил, гетероциклил, спиро-конденсированный циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил или конденсированный кольцевой гетероарил необязательно замещены одним или несколькими из галогена, гидроксид, оксо, метаноила (-СОН), карбокси (-СО<sub>2</sub>Н), нитро (-NO<sub>2</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, циано (-CN), этинила (-CCH), пропирила, сульфо (-SO<sub>3</sub>H), гетероарила, пирролила, пиперидила, пиперазинила, морфолинила, -СО-морфолин-4-ила, -CONH<sub>2</sub>, -CONHCH<sub>3</sub>, -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub> алкила, С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub> гетероалкила, С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub> галогеналкила, С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub> перфторированного алкила, С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub> алкокси, С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub> галогеналкокси, циклоалкила, гетероциклила, спиро-конденсированного циклоалкила, арила, конденсированного кольцевого арила, гетероарила, конденсированного кольцевого гетероарила или С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub> алкила, который замещен циклоалкилом; R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> могут быть Н, галогеном, гидроксид, оксо, -CN, метаноилом (-СОН), карбокси (-СО<sub>2</sub>Н), С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub> алкилом, С<sub>2</sub>-С<sub>7</sub> алкенилом, С<sub>2</sub>-С<sub>7</sub>

алкинилом, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкокси, циклоалкилом, спиро-конденсированным циклоалкилом, гетероциклилом, арилом, гетероарилом или конденсированным кольцевым гетероарилом, где метаноил (-COH), карбокси (-CO<sub>2</sub>H), C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкокси, циклоалкил, спиро-конденсированный циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил или конденсированный кольцевой гетероарил необязательно замещены одним или несколькими из галогена, гидроксид, оксо, метаноила (-COH), карбокси (-CO<sub>2</sub>H), нитро (-NO<sub>2</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, циано (-CN), этинила (-CCH), пропирила, сульфо (-SO<sub>3</sub>H), гетероциклила, арила, гетероарила, пирролила, пиперидила, пиперазинила, морфолинила, -CO-морфолин-4-ила, -CONH<sub>2</sub>, -CONHCH<sub>3</sub>, -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> галогеналкила, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> перфторированного алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> галогеналкокси или C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкила, который замещен циклоалкилом.

[0078] R<sup>6</sup> может быть



[0079] R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup> могут быть H, галогеном, гидроксид, оксо, -CN, метаноилом (-COH), карбокси (-CO<sub>2</sub>H), C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкилом, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкенилом, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкинилом, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкокси, циклоалкилом, спиро-конденсированным циклоалкилом, гетероциклилом, арилом, гетероарилом или конденсированным кольцевым гетероарилом, где метаноил (-COH), карбокси (-CO<sub>2</sub>H), C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкокси, циклоалкил, спиро-конденсированный циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил или конденсированный кольцевой гетероарил необязательно замещен одним или несколькими галогенами; R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup>, R<sup>24</sup>, R<sup>25</sup>, R<sup>26</sup>, R<sup>27</sup>, R<sup>29</sup>, R<sup>29</sup> и R<sup>30</sup> могут быть H, галогеном, гидроксид, оксо, -CN, метаноилом (-COH), карбокси (-CO<sub>2</sub>H), C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкилом, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкенилом, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкинилом, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкокси, циклоалкилом, спиро-конденсированным циклоалкилом, гетероциклилом, арилом, гетероарилом или конденсированным кольцевым гетероарилом, где метаноил (-COH), карбокси (-CO<sub>2</sub>H), C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкокси, циклоалкил, спиро-конденсированный циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил или конденсированный кольцевой гетероарил необязательно замещен одним или несколькими галоген; и m, n, o, p, q, r, s, t, u, v, w и x могут быть 0, 1, 2, 3, 4 или 5, где q+r+s+t равно по меньшей мере 1, и где u+v+w+x равно по меньшей мере 1.

[0080] В некоторых вариантах осуществления, R<sup>1</sup> представляет собой H, галоген, -

CONH<sub>2</sub>, -CONHCH<sub>3</sub>, -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, бензил, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкокси или циклоалкил, где C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкокси или циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими галогеном, гидроксилом, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> галогеналкилом. В некоторых вариантах осуществления, R<sup>1</sup> представляет собой H, Cl, -CONH<sub>2</sub>, -CONHCH<sub>3</sub>, метокси, этокси, циклопропил или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, где метокси, этокси, циклопропил или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил необязательно замещен одним или несколькими F, -ОН, метилами или CF<sub>3</sub>. В некоторых вариантах осуществления, R<sup>1</sup> не является H.

[0081] В некоторых вариантах осуществления, R<sup>2</sup> представляет собой H, галоген, гидроксид, О-арил, амино, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкокси, циклоалкил, гетероцикл, арил, конденсированный кольцевой арил, гетероарил или конденсированный кольцевой гетероарил, где О-арил, амино, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкинил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, циклоалкил, гетероцикл, арил, конденсированный кольцевой арил, гетероарил или конденсированный кольцевой гетероарил необязательно замещены одним или несколькими из галогена, гидроксид, -CN, амино, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, конденсированного кольцевого арила, конденсированного кольцевого гетероарила, пирролила, пиперидила, пиперазина, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> галогеналкила, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> перфторированного алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> галогеналкокси или C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкила, который замещен циклоалкилом. В некоторых вариантах осуществления, R<sup>2</sup> представляет собой H, галоген, гидроксид, О-арил, амино, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкокси, циклоалкил, гетероцикл, арил, конденсированный кольцевой арил, гетероарил или конденсированный кольцевой гетероарил, где О-арил, амино, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкинил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил или конденсированный кольцевой гетероарил необязательно замещены одним или несколькими из галогена, гидроксид, амино, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, пирролила, пиперидила, пиперазина, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> галогеналкила, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> перфторированного алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> галогеналкокси или C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкила, который замещен циклоалкилом. В некоторых вариантах осуществления, R<sup>2</sup> представляет собой H, Cl, гидроксид, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, -OPh, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, незамещенный C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкил, замещенный амино, замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкил, замещенный циклоалкил, незамещенный циклоалкил, незамещенный гетероцикл, замещенный пирролил, замещенный конденсированный кольцевой гетероарил или незамещенный конденсированный кольцевой гетероарил. В некоторых вариантах осуществления, R<sup>2</sup> не является H.

[0082] В некоторых вариантах осуществления, R<sup>3</sup> представляет собой H, галоген, гидроксид, -CN, метаноил (-COH), карбокси (-CO<sub>2</sub>H), C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкил или C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкокси, где C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкил или C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, необязательно замещены одним или несколькими из галогена, гидроксид, метаноила (-COH), карбокси (-CO<sub>2</sub>H), нитро (-NO<sub>2</sub>), -NH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, циано (-CN), этинила (-CCH), пропирила, сульфо (-SO<sub>3</sub>H), гетероцикла, арила, гетероарила, пирролила, пиперидила, пиперазина, морфолина, -СО-морфолин-4-ила, -CONH<sub>2</sub>, -CONHCH<sub>3</sub>, -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> перфторированного алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкокси, C<sub>1</sub>-

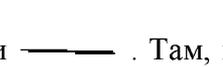
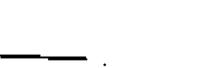
$C_7$  галогеналкокси или  $C_1$ - $C_7$  алкила, который замещен циклоалкилом. В некоторых вариантах осуществления,  $R^3$  представляет собой H, галоген, гидроксид, -CN, метил, -CF<sub>3</sub> или метокси.

[0083] В некоторых вариантах осуществления,  $R^4$  представляет собой H, галоген, гидроксид, -CN, метаноил (-COH), карбоксид (-CO<sub>2</sub>H),  $C_1$ - $C_7$  алкил или  $C_1$ - $C_7$  алкокси, где  $C_1$ - $C_7$  алкил или  $C_2$ - $C_6$  алкокси, необязательно замещены одним или несколькими из галогена, гидроксид, метаноила (-COH), карбоксид (-CO<sub>2</sub>H), нитро (-NO<sub>2</sub>), -NH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, циано (-CN), этинила (-CCH), пропирила, сульфо (-SO<sub>3</sub>H), гетероциклила, арила, гетероарила, пирролила, пиперидила, пиперазина, морфолина, -CO-морфолин-4-ила, -CONH<sub>2</sub>, -CONHCH<sub>3</sub>, -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,  $C_1$ - $C_7$  алкила,  $C_1$ - $C_7$  перфторированного алкила,  $C_1$ - $C_7$  алкокси,  $C_1$ - $C_7$  галогеналкокси или  $C_1$ - $C_7$  алкила, который замещен циклоалкилом. В некоторых вариантах осуществления,  $R^4$  представляет собой H, галоген, гидроксид, -CN, метил, -CF<sub>3</sub> или метокси.

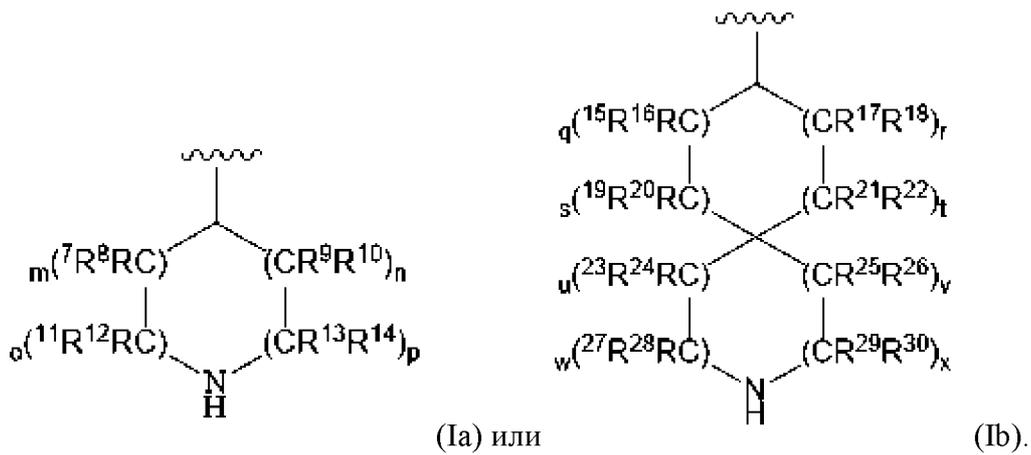
[0084] В некоторых вариантах осуществления,  $R^5$  представляет собой H, галоген, гидроксид, -CN, метаноил (-COH), карбоксид (-CO<sub>2</sub>H),  $C_1$ - $C_7$  алкил или  $C_1$ - $C_7$  алкокси, где  $C_1$ - $C_7$  алкил или  $C_2$ - $C_6$  алкокси необязательно замещены одним или несколькими из галогена, гидроксид, метаноила (-COH), карбоксид (-CO<sub>2</sub>H), нитро (-NO<sub>2</sub>), -NH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, циано (-CN), этинила (-CCH), пропирила, сульфо (-SO<sub>3</sub>H), гетероциклила, арила, гетероарила, пирролила, пиперидила, пиперазина, морфолина, -CO-морфолин-4-ила, -CONH<sub>2</sub>, -CONHCH<sub>3</sub>, -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,  $C_1$ - $C_7$  алкила,  $C_1$ - $C_7$  перфторированного алкила,  $C_1$ - $C_7$  алкокси,  $C_1$ - $C_7$  галогеналкокси или  $C_1$ - $C_7$  алкила, который замещен циклоалкилом. В некоторых вариантах осуществления,  $R^5$  представляет собой H, галоген, гидроксид, -CN, метил, -CF<sub>3</sub> или метокси.

[0085] В некоторых вариантах осуществления,  $R^4$  представляет собой метил или -CF<sub>3</sub> и по меньшей мере один из  $R^3$  и  $R^5$  представляет собой H или галоген.

[0086] В некоторых вариантах осуществления, имеется хиральный центр на  $R^6$  атоме углерода присоединения. В некоторых вариантах осуществления, хиральный центр представляет собой R хиральный центр. В некоторых вариантах осуществления, хиральный центр представляет собой S хиральный центр. В определенных вариантах осуществления, хиральный центр может быть представлен следующими связями:

,  ,  или  . Там, где хиральный центр возможен в других положениях соединений Формулы (I), как будет понятно специалисту в данной области техники, показанная прямая связь также может быть  ,  ,  ,  или  .

[0087] В некоторых вариантах осуществления,  $R^6$  представляет собой



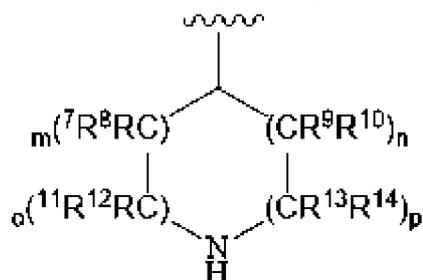
[0088] В некоторых вариантах осуществления,  $R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}$  независимо выбраны из H, галогена, гидроксид, оксо-, -CN, метаноила (-COH), карбокси (-CO<sub>2</sub>H), C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкила, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкинила, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкокси, циклоалкила, спиро-конденсированного циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила или конденсированного кольцевого гетероарила, где метаноил (-COH), карбокси (-CO<sub>2</sub>H), C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкинил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, циклоалкил, спиро-конденсированный циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил или конденсированный кольцевой гетероарил необязательно замещен одним или несколькими галогеном, гидроксид, оксо-, метаноилом (-COH), карбокси (-CO<sub>2</sub>H), нитро (-NO<sub>2</sub>), -NH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, циано (-CN), этинилом (-CCH), пропилилом, сульфо (-SO<sub>3</sub>H), гетероциклилом, арилом, гетероарилом, пирролилом, пиперидилом, пиперазинилом, морфолинилом, -CO-морфолин-4-илом, -CONH<sub>2</sub>, -CONHCH<sub>3</sub>, -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкилом, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> перфторированным алкилом, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> галогеналкокси или C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкилом, который замещен циклоалкилом, при условии, что по меньшей мере один из  $R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}$  и  $R^{14}$  не является H. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{29}, R^{29}$  и  $R^{30}$  независимо выбраны из H, галогена, гидроксид, оксо-, -CN, метаноила (-COH), карбокси (-CO<sub>2</sub>H), C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкила, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкинила, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкокси, циклоалкила, спиро-конденсированного циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила или конденсированного кольцевого гетероарила, где метаноил (-COH), карбокси (-CO<sub>2</sub>H), C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкинил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, циклоалкил, спиро-конденсированный циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил или конденсированный кольцевой гетероарил необязательно замещен одним или несколькими галогеном, гидроксид, оксо-, метаноилом (-COH), карбокси (-CO<sub>2</sub>H), нитро (-NO<sub>2</sub>), -NH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, циано (-CN), этинилом (-CCH), пропилилом, сульфо (-SO<sub>3</sub>H), гетероциклилом, арилом, гетероарилом, пирролилом, пиперидилом, пиперазинилом, морфолинилом, -CO-морфолин-4-илом, -CONH<sub>2</sub>, -CONHCH<sub>3</sub>, -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкилом, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> перфторированным алкилом, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> галогеналкокси или C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкилом, который замещен циклоалкилом. В некоторых вариантах осуществления, m, n, o, p, q, r, s, t, u, v, w и x независимо выбраны из 0, 1, 2, 3, 4 или 5, где q+r+s+t равно по меньшей мере 1, и где u+v+w+x равно по меньшей мере 1.

[0089] В одном варианте осуществления, по меньшей мере один из  $R^7, R^8, R^9, R^{10}$ ,

$R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  и  $R^{14}$  не является H. В другом варианте осуществления, каждый из  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  и  $R^{14}$ , если присутствует, представляет собой H.

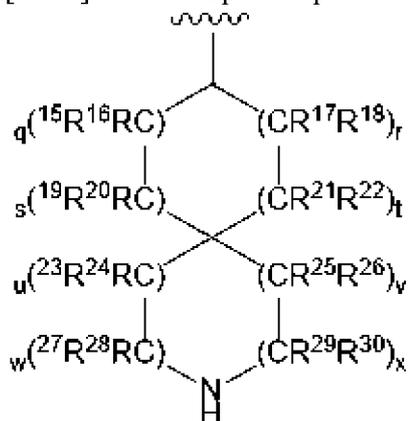
[0090] В одном варианте осуществления, по меньшей мере один из  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{24}$ ,  $R^{25}$ ,  $R^{26}$ ,  $R^{27}$ ,  $R^{29}$ ,  $R^{29}$  и  $R^{30}$  не является H. В другом варианте осуществления, каждый из  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{24}$ ,  $R^{25}$ ,  $R^{26}$ ,  $R^{27}$ ,  $R^{29}$ ,  $R^{29}$  и  $R^{30}$ , если присутствует, представляет собой H.

[0091] В некоторых вариантах осуществления,  $R^6$  представляет собой



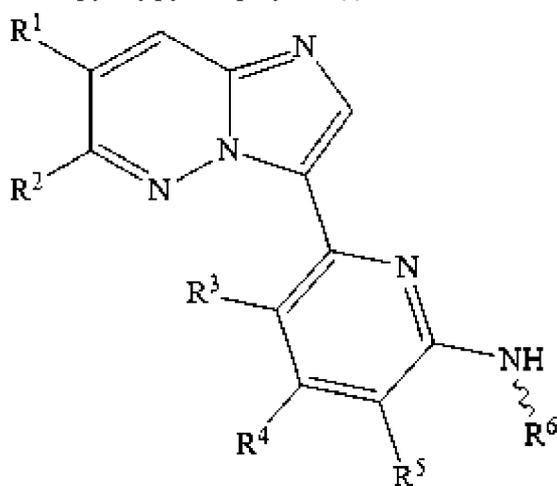
(Ia).

[0092] В некоторых вариантах осуществления,  $R^6$  представляет собой



(Ib).

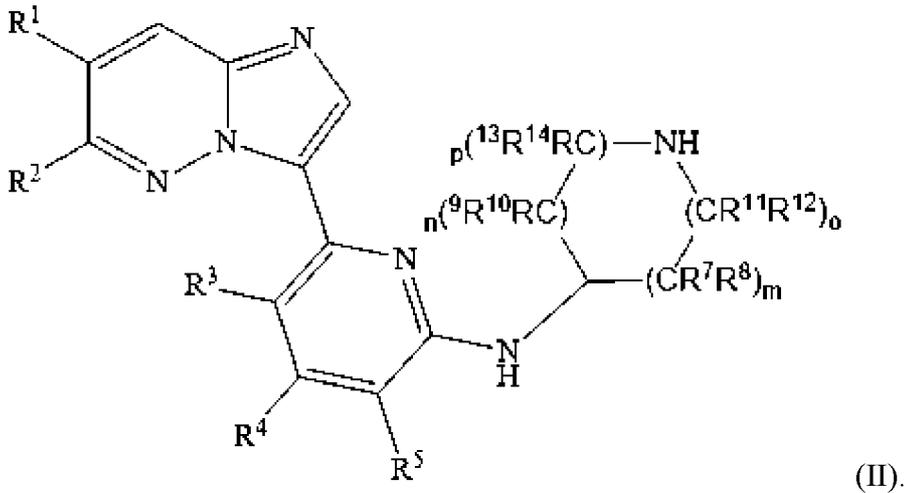
[0093] Некоторые варианты осуществления изобретения включают соединения, имеющие структуру Формулы (I):



где волнистая связь от Y до  $R^6$  (т.е., ) означает что, в некоторых случаях, имеется хиральный центр на  $R^6$  атоме углерода присоединения. В некоторых вариантах осуществления, существует хиральный центр на  $R^6$  атоме углерода присоединения,

волнистая связь может означать R хиральный центр, S хиральный центр или рацемат. В определенных вариантах осуществления,  может быть , , ,  или . Там, где хиральный центр возможен в других положениях соединений Формулы (I), как будет понятно специалисту в данной области техники, показанная прямая связь также может быть , , ,  или .

[0094] В некоторых вариантах осуществления, R<sup>6</sup> представляет собой (Ia), давая структуру Формулы (II), следующим образом:

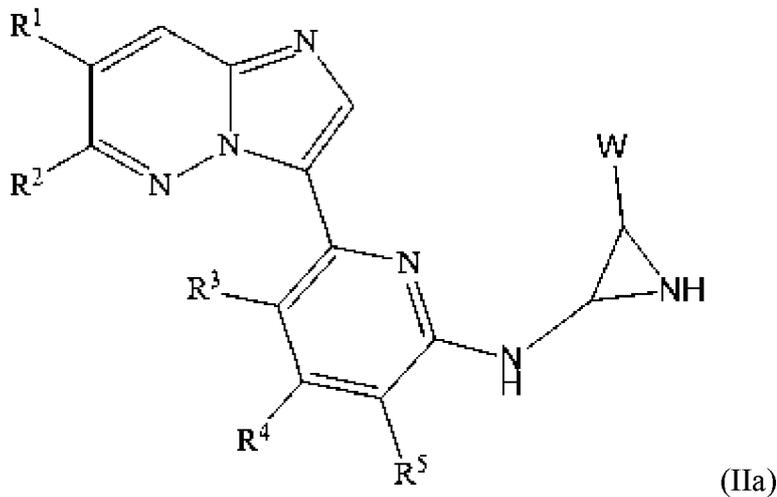


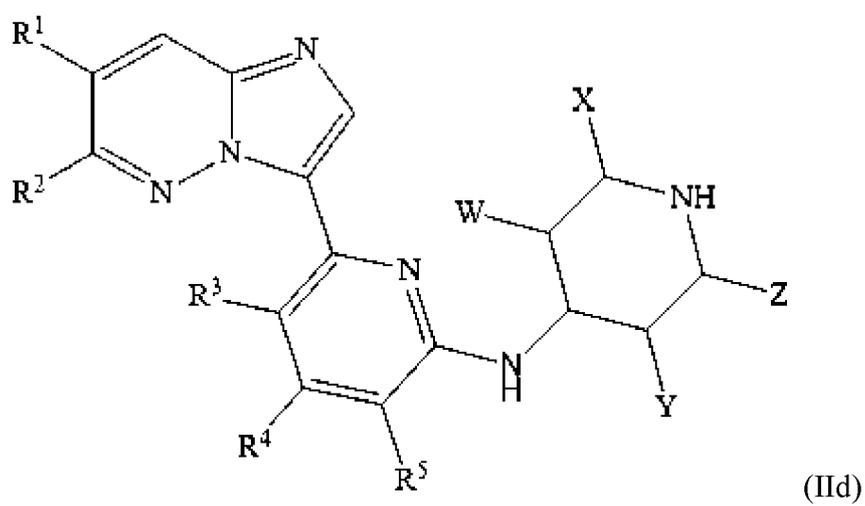
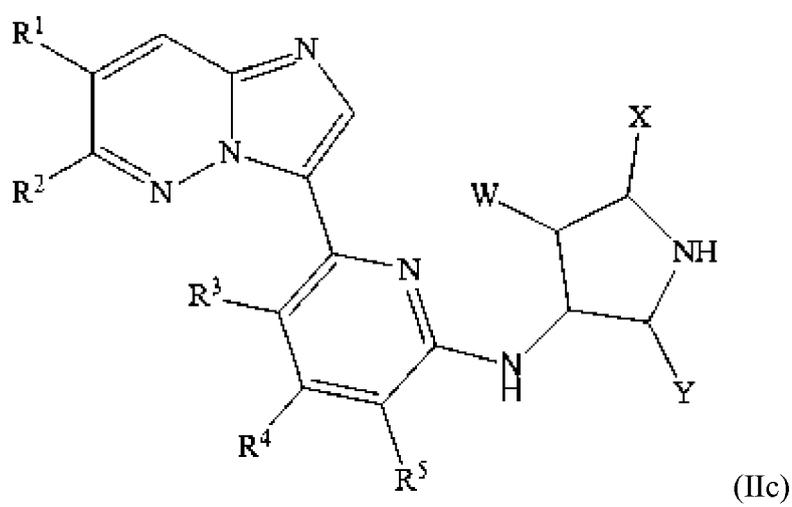
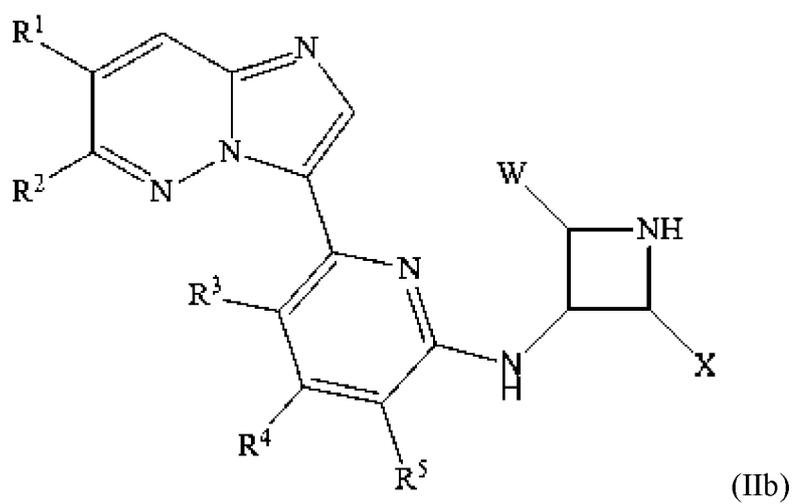
[0095] В некоторых вариантах осуществления, согласно Формулы (II), m равно 0 или 1, n равно 0 или 1, o равно 0 или 1 и p равно 0 или 1.

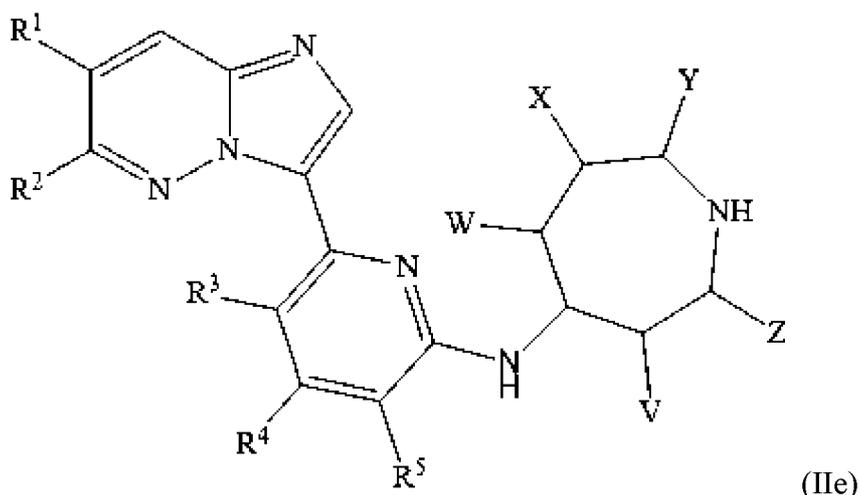
[0096] В некоторых вариантах осуществления, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> представляют собой H, и по меньшей мере один из R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> и R<sup>14</sup> не является H, и/или R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> и R<sup>14</sup> представляют собой H и по меньшей мере один из R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> не является H. В конкретных вариантах осуществления, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> и R<sup>14</sup> независимо выбраны из H, галогена, гидроксид, оксо, метаноила (-COH), карбокси (-CO<sub>2</sub>H), C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкокси или спиро-конденсированного циклоалкила, где метаноил (-COH), карбокси (-CO<sub>2</sub>H), C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкинил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкокси или спиро-конденсированный циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими галогенами. В некоторых вариантах осуществления, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> представляют собой H и по меньшей мере один из R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> и R<sup>14</sup> представляет собой галоген, гидроксид, оксо, метаноил (-COH), карбокси (-CO<sub>2</sub>H), C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкокси или спиро-конденсированный циклоалкил, где метаноил (-COH), карбокси (-CO<sub>2</sub>H), C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкинил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкокси или спиро-конденсированный циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими галогенами. В некоторых вариантах осуществления, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> и R<sup>14</sup> представляют собой H и по меньшей мере один из R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> представляет собой галоген, гидроксид, оксо, метаноил (-COH), карбокси (-CO<sub>2</sub>H), C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкокси или спиро-конденсированный циклоалкил, где метаноил (-

СОН), карбокси (-CO<sub>2</sub>H), C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкинил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкокси или спиро-конденсированный циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими галогенами. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере один из R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> представляет собой галоген, гидроксил, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> галогеналкил, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкокси или спиро-конденсированный циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере один из R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> представляет собой F, гидроксил, метил, метокси, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, спиро-конденсированный циклопропил, спиро-конденсированный циклобутил или спиро-конденсированный циклопентил. В некоторых вариантах осуществления, оба из R<sup>7</sup> и R<sup>8</sup> или оба из R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> представляют собой F или оба из R<sup>7</sup> и R<sup>8</sup> или оба из R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> представляют собой метил. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере один из R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> и R<sup>14</sup> представляет собой галоген, гидроксил, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> галогеналкил, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкокси или спиро-конденсированный циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере один из R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> и R<sup>14</sup> представляет собой F, гидроксил, метил, метокси, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, спиро-конденсированный циклопропил, спиро-конденсированный циклобутил или спиро-конденсированный циклопентил. В некоторых вариантах осуществления, оба из R<sup>11</sup> и R<sup>12</sup> или оба из R<sup>13</sup> и R<sup>14</sup> представляют собой F или где оба из R<sup>11</sup> и R<sup>12</sup> или оба из R<sup>13</sup> и R<sup>14</sup> представляют собой метил.

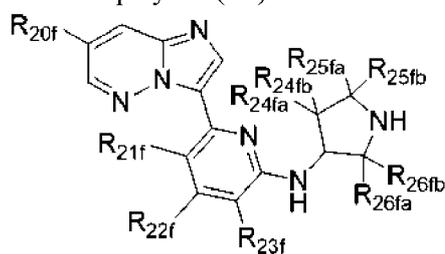
[0097] Дополнительно к любому из вариантов осуществления выше, где соединение имеет структуру Формулы (II), соединение может иметь структуру, любую из (IIa)-(IIe), где V, W, X, Y и Z могут независимо представлять любой из R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> или R<sup>14</sup>, и где по меньшей мере один из V, W, X, Y и Z не является H.







[0098] В варианте осуществления, соединение Формулы (II) представляет собой соединение Формулы (IIf)



Формула (IIf), или его соль, сложный эфир, сольват,

оптический изомер, геометрический изомер или соль изомера;

где:

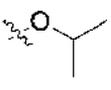
$R_{20f}$  выбран из H, галогена,  $C_1$ - $C_6$  алкила,  $C_1$ - $C_6$  алкокси,  $C_3$ - $C_6$  циклоалкила и  $-O-(C_3-C_6$  циклоалкила), где  $C_1$ - $C_6$  алкил и  $C_1$ - $C_6$  алкокси каждый независимо замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $-OH$  и галогена, и  $C_3$ - $C_6$  циклоалкил и  $-O-(C_3-C_6$  циклоалкил) каждый независимо замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $C_1$ - $C_6$  алкила и галогена;

$R_{21f}$ ,  $R_{22f}$  и  $R_{23f}$  каждый независимо выбран из H и галогена; и

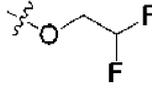
$R_{24fa}$ ,  $R_{24fb}$ ,  $R_{25fa}$ ,  $R_{25fb}$ ,  $R_{26fa}$  и  $R_{26fb}$  каждый независимо выбран из H, галогена,  $-OH$ ,  $C_1$ - $C_6$  алкила и  $C_1$ - $C_6$  алкокси, где  $C_1$ - $C_6$  алкил и  $C_1$ - $C_6$  алкокси каждый независимо замещен одним или несколькими атомами галогена.

[0099] В варианте осуществления, один или несколько из  $R_{24fa}$ ,  $R_{24fb}$ ,  $R_{25fa}$ ,  $R_{25fb}$ ,  $R_{26fa}$  и  $R_{26fb}$  независимо выбран из галогена,  $-OH$ , необязательно замещенного  $C_1$ - $C_6$  алкила и необязательно замещенного  $C_1$ - $C_6$  алкокси. В другом варианте осуществления, каждый из  $R_{24fa}$ ,  $R_{24fb}$ ,  $R_{25fa}$ ,  $R_{25fb}$ ,  $R_{26fa}$  и  $R_{26fb}$  представляет собой H.

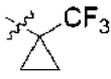
[00100] В варианте осуществления,  $R_{20f}$  представляет собой H. В другом варианте осуществления,  $R_{20f}$  не является H. В варианте осуществления,  $R_{20f}$  представляет собой галоген. В одном варианте осуществления,  $R_{20f}$  представляет собой Cl. В другом варианте осуществления,  $R_{20f}$  представляет собой незамещенный  $C_1$ - $C_6$  алкокси. В одном варианте

осуществления,  $R_{20f}$  представляет собой . В другом варианте осуществления,  $R_{20f}$

представляет собой  $C_1-C_6$  алкокси, замещенный одним или несколькими атомами фтора. В

одном варианте осуществления,  $R_{20f}$  представляет собой . В другом варианте осуществления,  $R_{21g}$  представляет собой  $C_1-C_6$  алкил, замещенный одним или несколькими

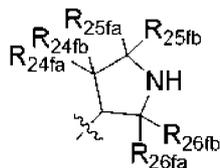
-ОН. В одном варианте осуществления,  $R_{20f}$  представляет собой . В другом варианте осуществления,  $R_{20f}$  представляет собой  $C_3-C_6$  циклоалкил. В одном варианте осуществления,  $R_{20f}$  представляет собой незамещенный  $C_3$  циклоалкил. В одном варианте

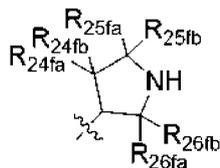
осуществления,  $R_{20f}$  представляет собой .

[00101] В варианте осуществления, каждый из  $R_{21f}$ ,  $R_{22f}$  и  $R_{23f}$  представляет собой Н. В варианте осуществления,  $R_{21f}$  и  $R_{23f}$  каждый независимо представляет собой галоген и  $R_{22f}$  представляет собой Н. В одном варианте осуществления,  $R_{21f}$  и  $R_{23f}$  каждый представляет собой F и  $R_{22f}$  представляет собой Н. В варианте осуществления,  $R_{21f}$  и  $R_{23f}$  каждый представляет собой Н и  $R_{22f}$  представляет собой галоген. В одном варианте осуществления,  $R_{21f}$  и  $R_{23f}$  каждый представляет собой Н и  $R_{22f}$  представляет собой F.

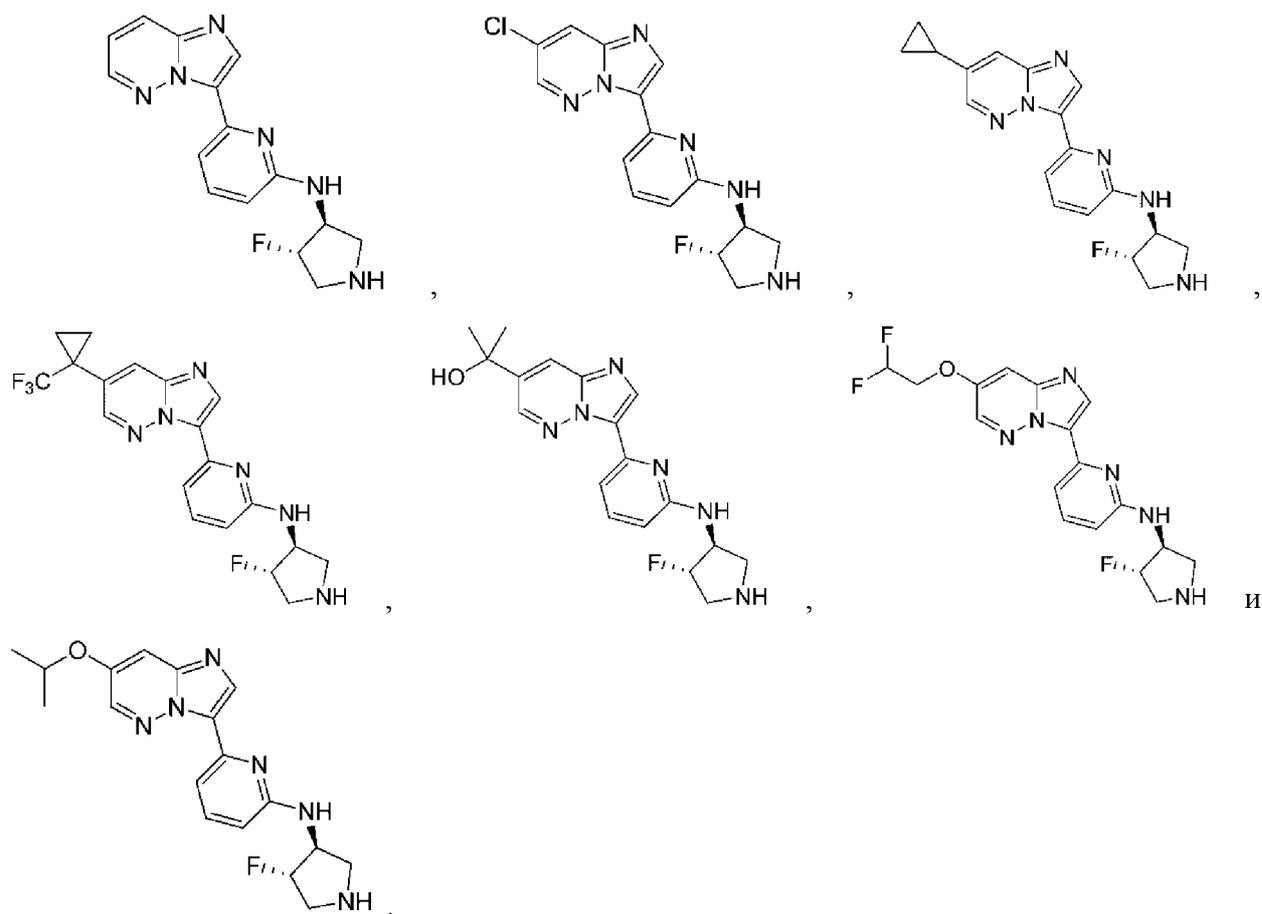
[00102] В варианте осуществления, каждый из  $R_{24fa}$ ,  $R_{24fb}$ ,  $R_{25fa}$ ,  $R_{25fb}$ ,  $R_{26fa}$  и  $R_{26fb}$  представляет собой Н. В варианте осуществления, каждый из  $R_{25fa}$ ,  $R_{25fb}$ ,  $R_{26fa}$  и  $R_{26fb}$  представляет собой Н и  $R_{24fa}$  и/или  $R_{24fb}$  представляет собой галоген. В одном варианте осуществления, каждый из  $R_{24fb}$ ,  $R_{25fa}$ ,  $R_{25fb}$ ,  $R_{26fa}$  и  $R_{26fb}$  представляет собой Н и  $R_{24fa}$  представляет собой F. В одном варианте осуществления, каждый из  $R_{25fa}$ ,  $R_{25fb}$ ,  $R_{26fa}$  и  $R_{26fb}$  представляет собой Н и каждый из  $R_{24fa}$  и  $R_{24fb}$  представляет собой F. В варианте осуществления,  $R_{25fa}$ ,  $R_{25fb}$ ,  $R_{26fa}$  и  $R_{26fb}$  каждый представляет собой Н и  $R_{24fa}$  и/или  $R_{24fb}$  представляет собой  $C_1-C_6$  алкил. В одном варианте осуществления, каждый из  $R_{25fa}$ ,  $R_{25fb}$ ,  $R_{26fa}$  и  $R_{26fb}$  представляет собой Н и каждый из  $R_{24fa}$  и  $R_{24fb}$  представляет собой  $-CH_3$ . В одном варианте осуществления, каждый из  $R_{24fb}$ ,  $R_{25fa}$ ,  $R_{25fb}$ ,  $R_{26fa}$  и  $R_{26fb}$  представляет собой Н и  $R_{24fa}$  представляет собой  $-CH_3$ .

[00103] В варианте осуществления, соединение Формулы (Iif) имеет один или несколько стереоцентров. В одном варианте осуществления, соединение Формулы (Iif)

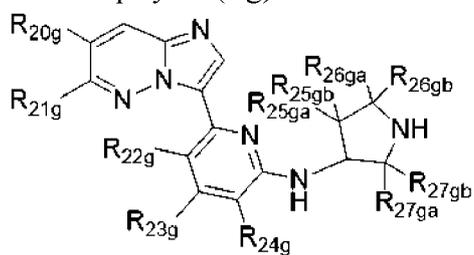


содержит стереоцентр, где группа  соединяет оставшуюся часть Формулы (Iif). В одном варианте осуществления, соединение Формулы (Iif) содержит стереоцентр на одном или нескольких из  $R_{24fa}$ ,  $R_{24fb}$ ,  $R_{25fa}$ ,  $R_{25fb}$ ,  $R_{26fa}$ , и/или  $R_{26fb}$ . В одном варианте осуществления, соединение Формулы (Iif) содержит стереоцентр на  $R_{20f}$ .

[00104] В варианте осуществления, соединение Формулы (Iif) выбрано из:



[00105] В варианте осуществления, соединение Формулы (II) представляет собой соединение Формулы (IIg)



формула (IIg), или его соль, сложный эфир, сольват, оптический изомер, геометрический изомер или соль изомера;

где:

$R_{20g}$  выбран из H и  $C_1-C_6$  алкокси;

$R_{21g}$  выбран из галогена,  $C_1-C_6$  алкила,  $C_1-C_6$  алкокси,  $C_3-C_6$  циклоалкила,  $-O-(C_6-C_{12}$  арила),  $C_3-C_9$  гетероциклила и  $-NR_{28ga}R_{28gb}$ , где  $C_1-C_6$  алкил и  $C_1-C_6$  алкокси каждый независимо замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $-OH$  и галогена,  $C_3-C_6$  циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $C_1-C_6$  алкила и галогена, и  $C_3-C_9$  гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $C_1-C_6$  алкила,  $C_3-C_6$ -циклоалкила,  $C_3-C_9$ -гетероциклила,  $-OH$  и галогена;

$R_{22g}$ ,  $R_{23g}$  и  $R_{24g}$  каждый независимо выбран из H и галогена;

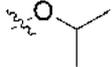
$R_{25ga}$ ,  $R_{25gb}$ ,  $R_{26ga}$ ,  $R_{26gb}$ ,  $R_{27ga}$  и  $R_{27gb}$  каждый независимо выбран из H, галогена,  $-OH$ ,  $C_1-C_6$  алкила и  $C_1-C_6$  алкокси, где  $C_1-C_6$  алкил и  $C_1-C_6$  алкокси каждый независимо замещен

одним или несколькими атомами галогена; и

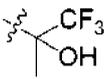
$R_{28ga}$  и  $R_{28gb}$  каждый независимо выбран из H,  $C_1-C_6$  алкила и  $C_3-C_6$  циклоалкила.

[00106] В варианте осуществления, один или несколько из  $R_{25ga}$ ,  $R_{25gb}$ ,  $R_{26ga}$ ,  $R_{26gb}$ ,  $R_{27ga}$  и  $R_{27gb}$  независимо выбран из галогена, -ОН, необязательно замещенного  $C_1-C_6$  алкила и необязательно замещенного  $C_1-C_6$  алкокси. В другом варианте осуществления, каждый из  $R_{25ga}$ ,  $R_{25gb}$ ,  $R_{26ga}$ ,  $R_{26gb}$ ,  $R_{27ga}$  и  $R_{27gb}$  представляет собой H.

[00107] В варианте осуществления,  $R_{20g}$  представляет собой H. В варианте осуществления,  $R_{20g}$  представляет собой незамещенный  $C_1-C_6$  алкокси. В одном варианте

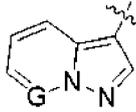
осуществления,  $R_{20g}$  выбран из  $-OCH_3$ ,  $-OCH_2CH_3$  и .

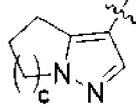
[00108] В варианте осуществления,  $R_{21g}$  представляет собой галоген. В одном варианте осуществления,  $R_{21g}$  представляет собой Cl. В варианте осуществления,  $R_{21g}$  представляет собой незамещенный  $C_1-C_6$  алкил. В одном варианте осуществления,  $R_{21g}$  представляет собой трет-бутил. В другом варианте осуществления,  $R_{21g}$  представляет собой  $C_1-C_6$  алкил, замещенный одним или несколькими F и/или -ОН. В одном варианте

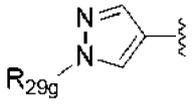
осуществления,  $R_{21g}$  выбран из  $-CF_3$ , ,  и . В другом варианте осуществления,  $R_{21g}$  представляет собой незамещенный  $C_1-C_6$  алкокси. В одном варианте осуществления,  $R_{21g}$  представляет собой  $-OCH_3$ . В другом варианте осуществления,  $R_{21g}$  представляет собой  $C_1-C_6$  алкокси, замещенный одним или несколькими атомами галогена.

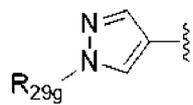
В другом варианте осуществления,  $R_{21g}$  представляет собой -O-( $C_6-C_{12}$  арил). В одном варианте осуществления,  $R_{21g}$  представляет собой -O-фенил. В другом варианте осуществления,  $R_{21g}$  представляет собой незамещенный  $C_3-C_6$  циклоалкил. В одном варианте осуществления,  $R_{21g}$  представляет собой незамещенный  $C_3$  циклоалкил. В одном варианте осуществления,  $R_{21g}$  представляет собой  $C_3$  циклоалкил, замещенный одним или несколькими атомами фтора. В одном варианте осуществления,  $R_{21g}$  представляет собой

. В другом варианте осуществления,  $R_{21g}$  представляет собой незамещенный  $C_3-C_9$  гетероциклил. В одном варианте осуществления,  $R_{21g}$  выбран из морфолинила,

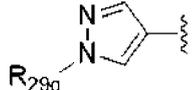
азетидинила, пиперидинила, изоксазолила, пиразолила,  где G представляет

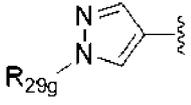
собой N или CH и , где c равен 1 или 2. В другом варианте осуществления,  $R_{21g}$  представляет собой  $C_3-C_9$  гетероциклил замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $C_1-C_6$  алкила,  $C_3-C_6$ -циклоалкила,  $C_3-C_9$ -гетероциклила, -

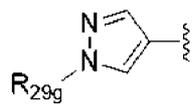
ОН и галогена. В одном варианте осуществления,  $R_{21g}$  представляет собой , где  $R_{29g}$  выбран из H,  $C_1-C_6$  алкила,  $C_3-C_6$  циклоалкила и  $C_3-C_9$  гетероциклила, где  $C_1-C_6$  алкил и  $C_3-C_6$  циклоалкил каждый необязательно замещен одним или несколькими галогеном и/или -ОН. В одном варианте осуществления,  $R_{21g}$  представляет собой



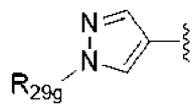
, где  $R_{29g}$  представляет собой H. В одном варианте осуществления,  $R_{21g}$

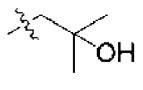
представляет собой , где  $R_{29g}$  представляет собой незамещенный  $C_1-C_6$  алкил.

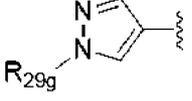
В одном варианте осуществления,  $R_{21g}$  представляет собой , где  $R_{29g}$  выбран из  $-CH_3$  и изопропила. В одном варианте осуществления,  $R_{21g}$  представляет собой

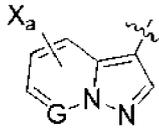


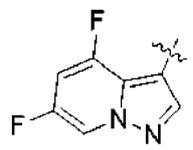
, где  $R_{29g}$  представляет собой  $C_1-C_6$  алкил, замещенный одним или несколькими -ОН и/или F. В одном варианте осуществления,  $R_{21g}$  представляет собой

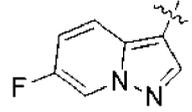


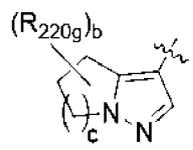
, где  $R_{29g}$  выбран из  и . В другом варианте осуществления,

$R_{21g}$  представляет собой , где  $R_{29g}$  выбран из незамещенного  $C_3$  циклоалкила, азетидинила и тетрагидропиридила. В другом варианте осуществления,  $R_{21g}$  представляет

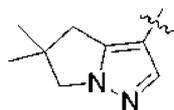
собой , где  $a$  равно 1, 2 или 3, G представляет собой N или CH и каждый X независимо представляет собой галоген. В одном варианте осуществления,  $R_{21g}$  выбран из



и . В другом варианте осуществления,  $R_{21g}$  представляет собой



, где  $b$  равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6,  $c$  равно 1 или 2, и каждый  $R_{220g}$  независимо представляет собой  $C_1-C_6$  алкил. В одном варианте осуществления,  $R_{21g}$  представляет собой



. В другом варианте осуществления,  $R_{21g}$  представляет собой изоксазоллил, замещенный  $C_1-C_6$  алкилом. В одном варианте осуществления,  $R_{21g}$  представляет собой изоксазоллил, монозамещенный  $-CH_3$ . В другом варианте осуществления,  $R_{21g}$  представляет собой  $-NR_{28ga}R_{28gb}$ , где  $R_{28ga}$  представляет собой H и  $R_{28gb}$  выбран из  $-CH_3$ , циклобутил и циклогексил. В другом варианте осуществления,  $R_{21g}$  представляет собой  $-NR_{28ga}R_{28gb}$ , где  $R_{28ga}$  и  $R_{28gb}$  каждый независимо представляет собой  $C_1-C_6$  алкил. В одном варианте осуществления,  $R_{21g}$  представляет собой  $-NR_{28ga}R_{28gb}$ , где  $R_{28ga}$  и  $R_{28gb}$  каждый представляет собой  $-CH_3$ .

[00109] В варианте осуществления,  $R_{22g}$ ,  $R_{23g}$  и  $R_{24g}$  каждый представляет собой H. В варианте осуществления,  $R_{22g}$  и  $R_{24g}$  каждый независимо представляет собой галоген и  $R_{23g}$  представляет собой H. В одном варианте осуществления,  $R_{22g}$  и  $R_{24g}$  каждый представляет собой F и  $R_{23g}$  представляет собой H. В варианте осуществления,  $R_{22g}$  и  $R_{24g}$  каждый представляет собой H и  $R_{23g}$  представляет собой галоген. В одном варианте осуществления,  $R_{22g}$  и  $R_{24g}$  каждый представляет собой H и  $R_{23g}$  представляет собой F.

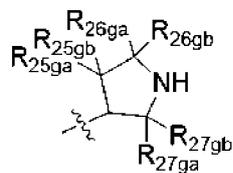
[00110] В варианте осуществления, каждый из  $R_{25ga}$ ,  $R_{25gb}$ ,  $R_{26ga}$ ,  $R_{26gb}$ ,  $R_{27ga}$  и  $R_{27gb}$  представляет собой H. В варианте осуществления, каждый из  $R_{26ga}$ ,  $R_{26gb}$ ,  $R_{27ga}$  и  $R_{27gb}$  представляет собой H и  $R_{25ga}$  и/или  $R_{25gb}$  представляет собой галоген. В одном варианте осуществления, каждый из  $R_{25gb}$ ,  $R_{26ga}$ ,  $R_{26gb}$ ,  $R_{27ga}$  и  $R_{27gb}$  представляет собой H и  $R_{25ga}$  представляет собой F. В одном варианте осуществления, каждый из  $R_{26ga}$ ,  $R_{26gb}$ ,  $R_{27ga}$  и  $R_{27gb}$  представляет собой H и каждый из  $R_{25ga}$  и  $R_{25gb}$  представляет собой F. В варианте осуществления,  $R_{26ga}$ ,  $R_{26gb}$ ,  $R_{27ga}$  и  $R_{27gb}$  каждый представляет собой H и  $R_{25ga}$  и/или  $R_{25gb}$  представляет собой  $C_1-C_6$  алкил. В одном варианте осуществления,  $R_{26ga}$ ,  $R_{26gb}$ ,  $R_{27ga}$  и  $R_{27gb}$  каждый представляет собой H и  $R_{25ga}$  и  $R_{25gb}$  каждый представляет собой  $-CH_3$ . В одном варианте осуществления, каждый из  $R_{25gb}$ ,  $R_{26ga}$ ,  $R_{26gb}$ ,  $R_{27ga}$  и  $R_{27gb}$  представляет собой H и  $R_{25ga}$  представляет собой  $-CH_3$ . В другом варианте осуществления, каждый из  $R_{25gb}$ ,  $R_{26ga}$ ,  $R_{26gb}$ ,  $R_{27ga}$  и  $R_{27gb}$  представляет собой H и  $R_{25ga}$  выбран из замещенный  $C_1-C_6$  алкил и  $-OH$ . В одном варианте осуществления, каждый из  $R_{25gb}$ ,  $R_{26ga}$ ,  $R_{26gb}$ ,  $R_{27ga}$  и  $R_{27gb}$  представляет собой H и  $R_{25ga}$  представляет собой  $-OH$ . В одном варианте осуществления, каждый из  $R_{25gb}$ ,

$R_{26ga}$ ,  $R_{26gb}$ ,  $R_{27ga}$  и  $R_{27gb}$  представляет собой H и  $R_{25ga}$  выбран из  $-CF_3$  и . В другом варианте осуществления, каждый из  $R_{25gb}$ ,  $R_{26ga}$ ,  $R_{26gb}$ ,  $R_{27ga}$  и  $R_{27gb}$  представляет собой H и  $R_{25ga}$  представляет собой незамещенный  $C_1-C_6$  алкокси. В одном варианте осуществления, каждый из  $R_{25gb}$ ,  $R_{26ga}$ ,  $R_{26gb}$ ,  $R_{27ga}$  и  $R_{27gb}$  представляет собой H и  $R_{25ga}$  представляет собой  $-OCH_3$ .

[00111] В варианте осуществления, каждый из  $R_{25ga}$ ,  $R_{25gb}$ ,  $R_{26ga}$ ,  $R_{26gb}$ ,  $R_{27ga}$  и  $R_{27gb}$  представляет собой H и  $R_{26ga}$  представляет собой незамещенный  $C_1$ - $C_6$  алкил. В одном варианте осуществления, каждый из  $R_{25ga}$ ,  $R_{25gb}$ ,  $R_{26ga}$  и  $R_{26gb}$  представляет собой H и каждый из  $R_{27ga}$  и  $R_{27gb}$  представляет собой  $-CH_3$ .

[00112] В варианте осуществления, каждый из  $R_{25ga}$ ,  $R_{25gb}$ ,  $R_{26ga}$  и  $R_{26gb}$  представляет собой H и каждый из  $R_{27ga}$  и  $R_{27gb}$  представляет собой незамещенный  $C_1$ - $C_6$  алкил. В одном варианте осуществления, каждый из  $R_{25ga}$ ,  $R_{25gb}$ ,  $R_{26ga}$  и  $R_{26gb}$  представляет собой H и каждый из  $R_{27ga}$  и  $R_{27gb}$  представляет собой  $-CH_3$ .

[00113] В варианте осуществления, соединение Формулы (IIg) содержит один или несколько стереоцентров. В одном варианте осуществления, соединение Формулы (IIg) содержит стереоцентр на  $R_{21g}$ . В одном варианте осуществления, соединение Формулы (IIg)

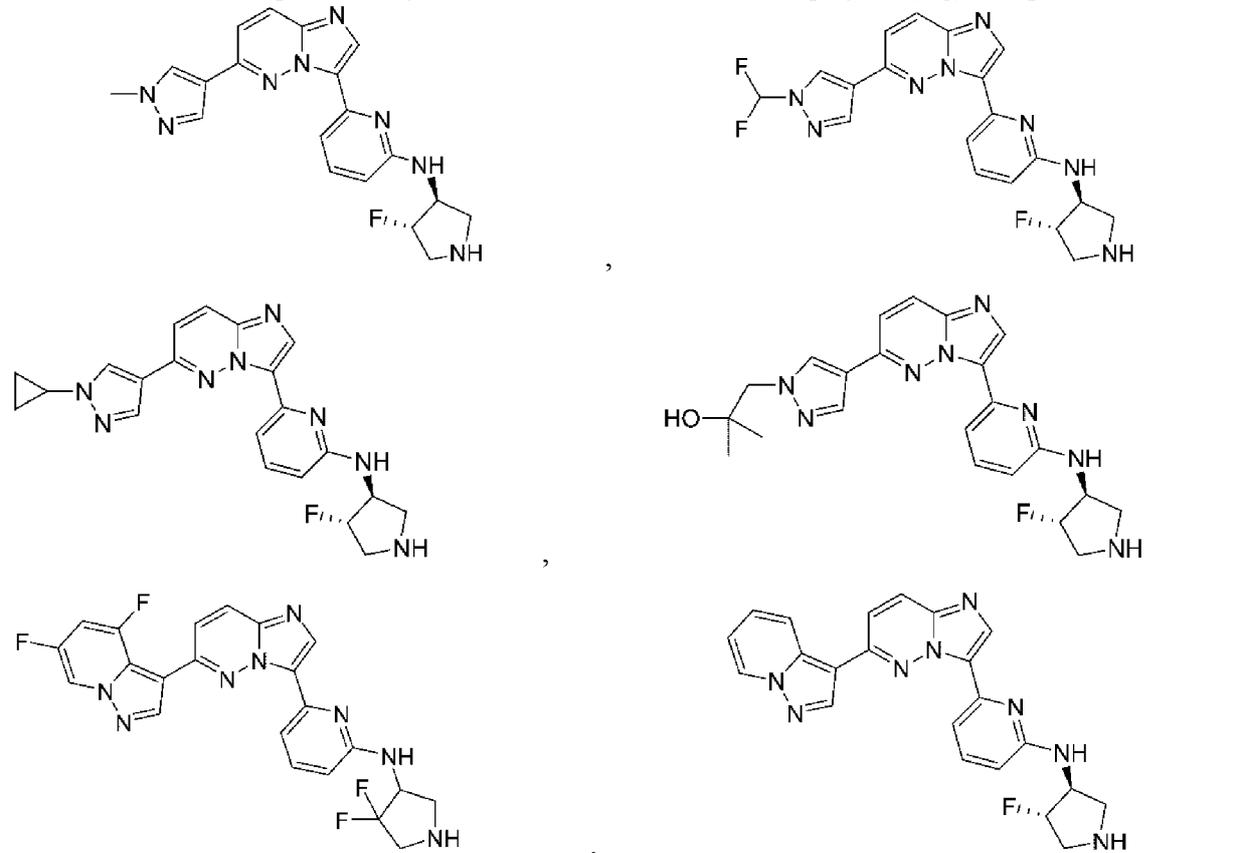


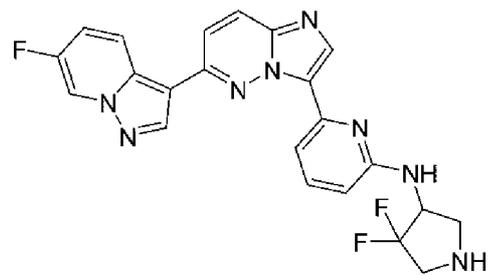
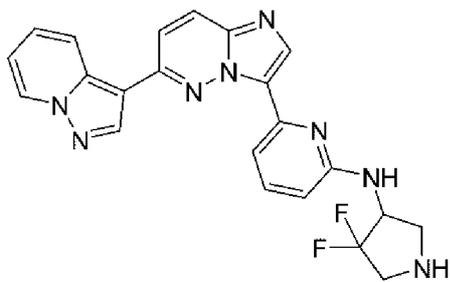
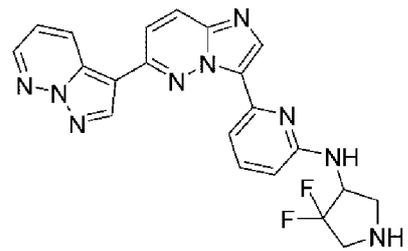
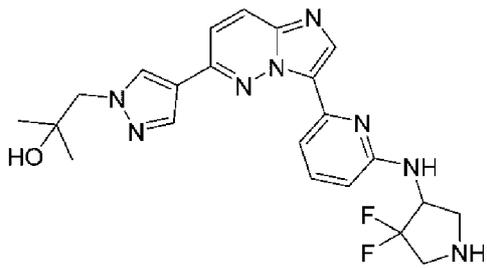
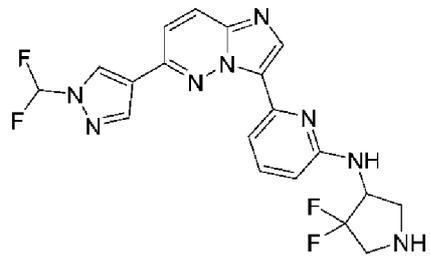
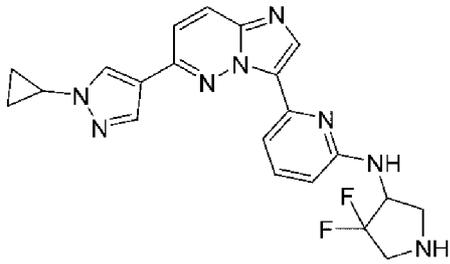
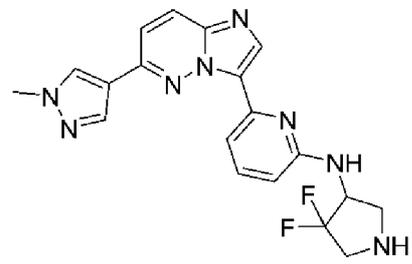
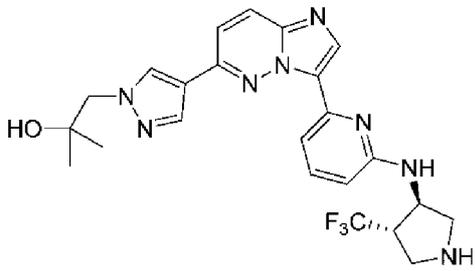
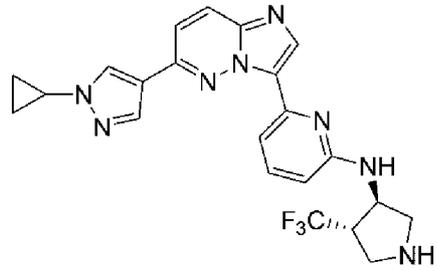
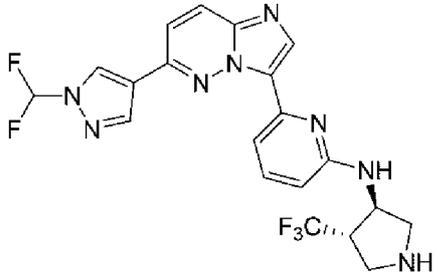
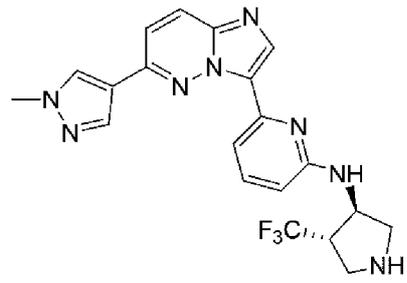
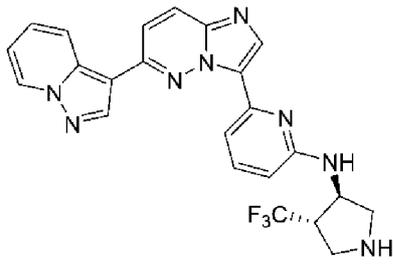
содержит стереоцентр, где группа

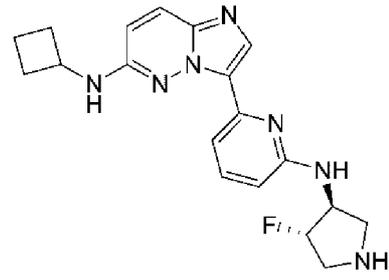
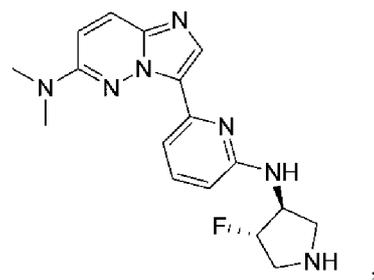
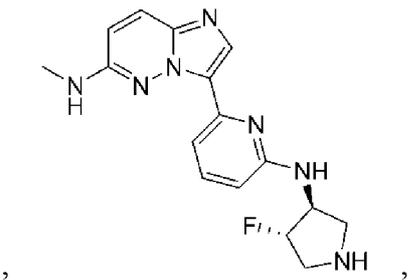
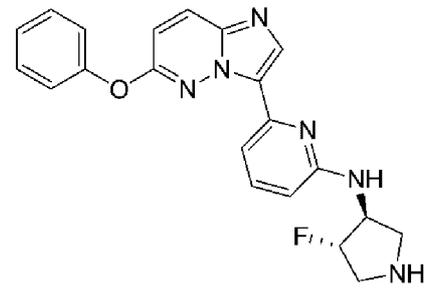
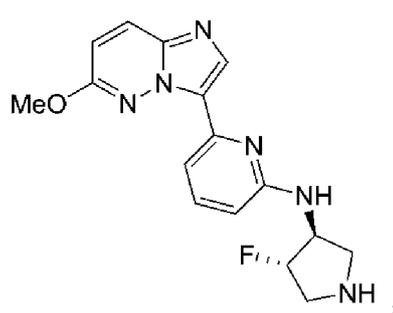
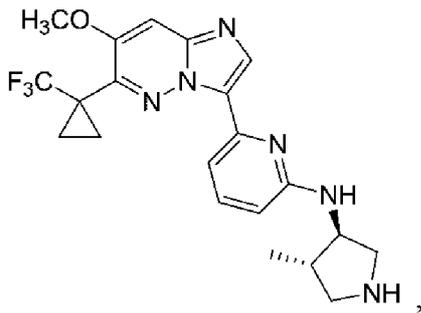
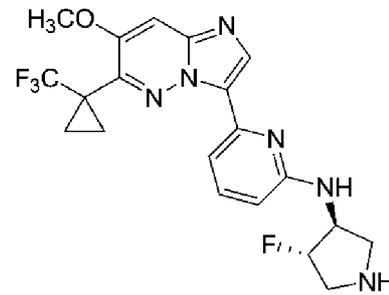
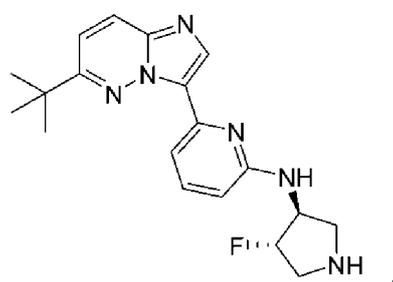
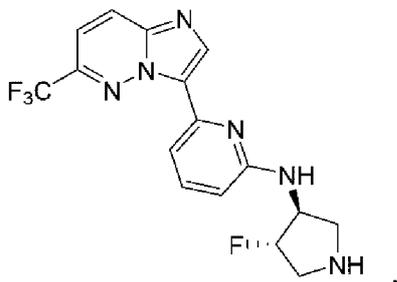
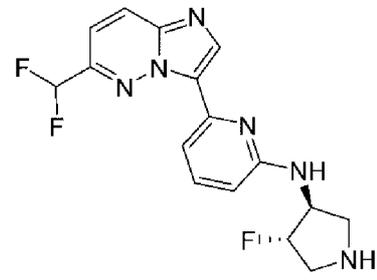
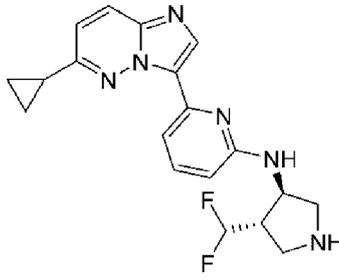
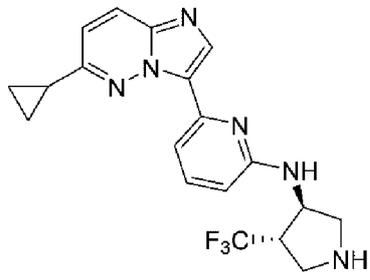
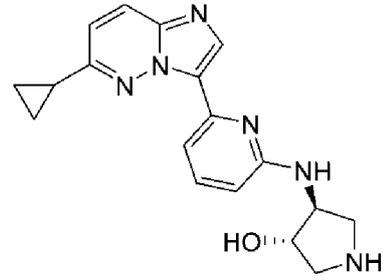
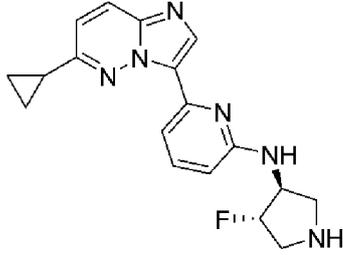
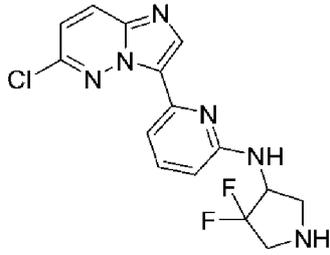
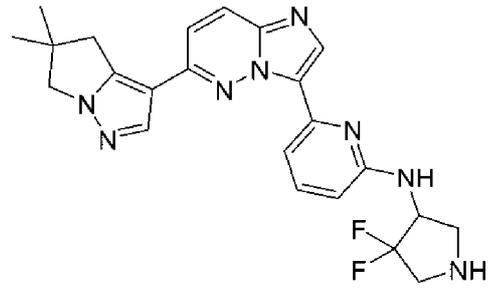
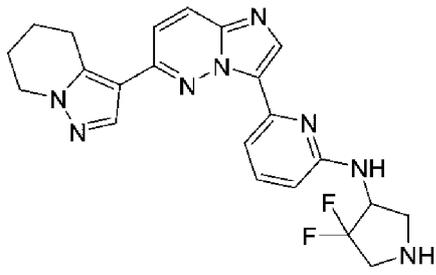
соединяется с оставшейся частью

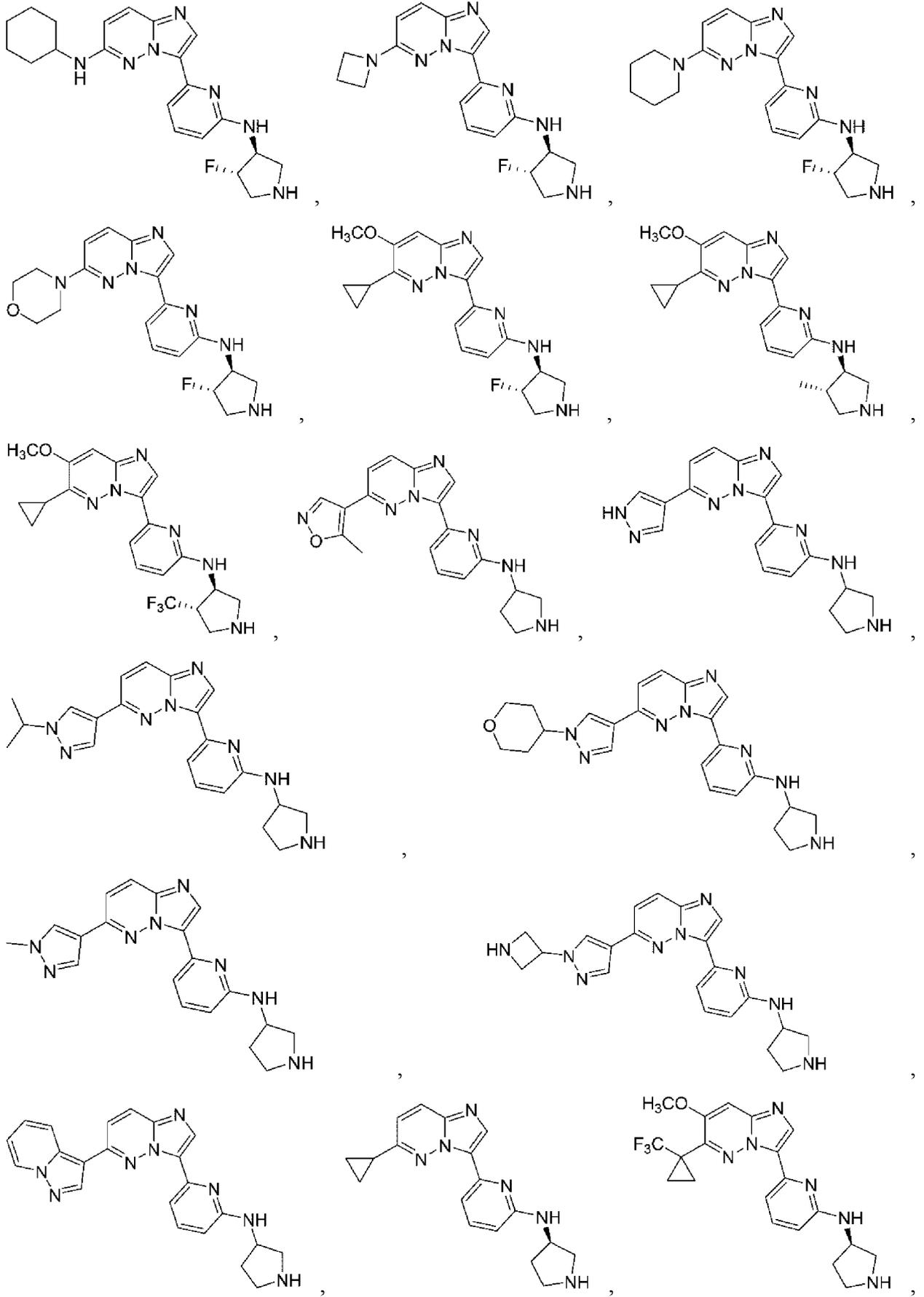
Формулы (IIg). В одном варианте осуществления, соединение Формулы (IIg) содержит один или несколько стереоцентров на  $R_{25ga}$ ,  $R_{25gb}$ ,  $R_{26ga}$ ,  $R_{26gb}$ ,  $R_{27ga}$  и/или  $R_{27gb}$ .

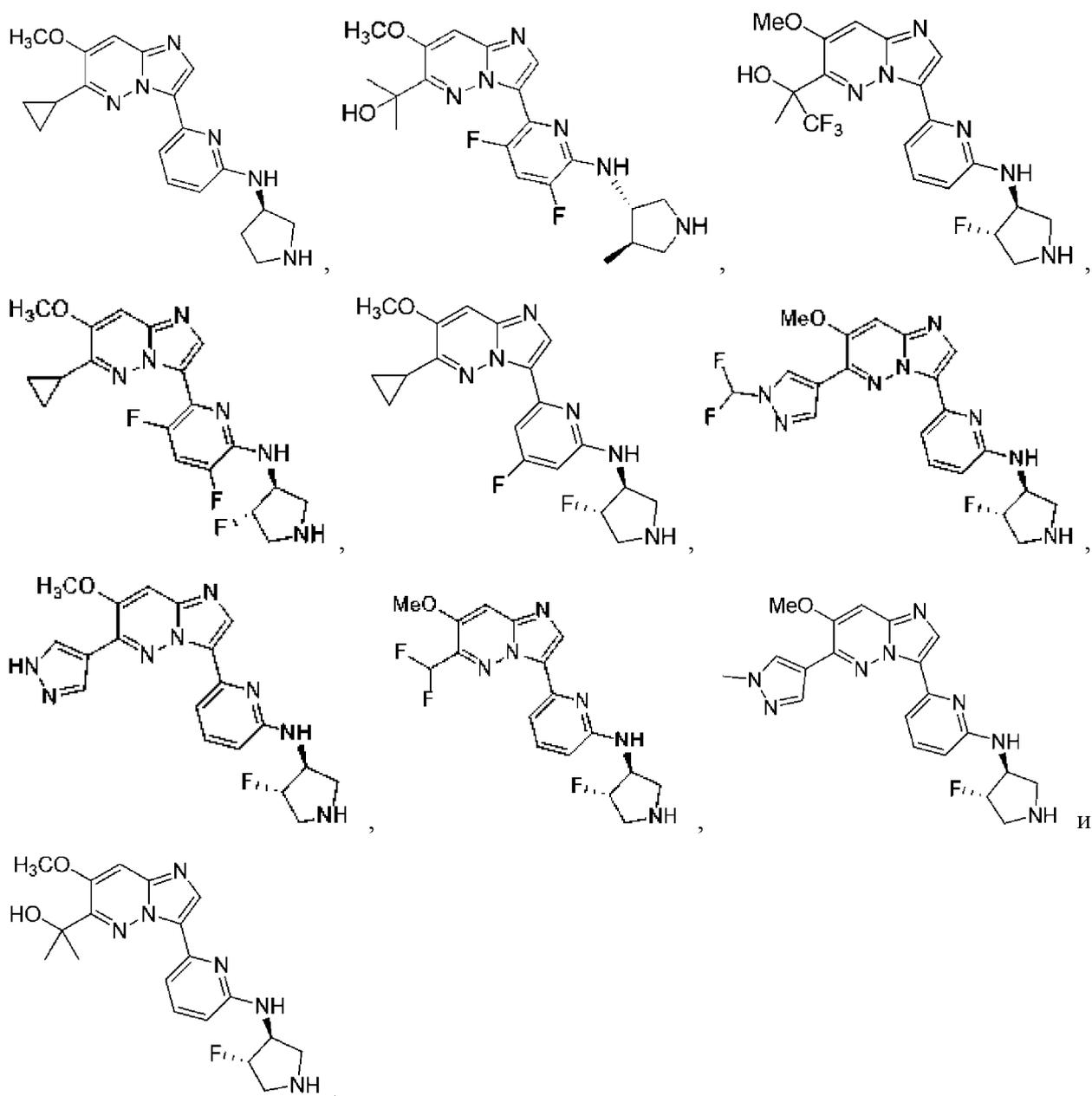
[00114] В варианте осуществления, соединение Формулы (IIg) выбрано из:



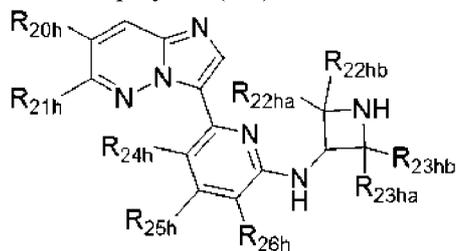








[00115] В варианте осуществления, соединение Формулы (II) представляет собой соединение Формулы (IIIh)



Формула (IIIh), или его соль, сложный эфир, сольват, оптический изомер, геометрический изомер или соль изомера;

где:

$R_{20h}$  выбран из H и  $C_1$ - $C_6$  алкокси;

$R_{21h}$  выбран из  $C_1$ - $C_6$  алкила,  $C_3$ - $C_6$  циклоалкила и  $C_3$ - $C_9$  гетероциклила, где  $C_1$ - $C_6$  алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из -OH

и галогена, и  $C_3$ - $C_6$  циклоалкил и  $C_3$ - $C_9$  гетероциклил каждый независимо замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $C_1$ - $C_6$  алкила, -ОН и галогена;

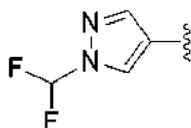
$R_{22ha}$ ,  $R_{22hb}$ ,  $R_{23ha}$  и  $R_{23hb}$  каждый независимо выбран из Н и  $C_1$ - $C_6$  алкила, где  $C_1$ - $C_6$  алкил необязательно замещен одним или несколькими атомами галогена; и

$R_{24h}$ ,  $R_{25h}$  и  $R_{26h}$  каждый независимо выбран из Н и галогена.

[00116] В варианте осуществления,  $R_{20h}$  представляет собой Н.

[00117] В варианте осуществления,  $R_{21h}$  представляет собой  $C_3$ - $C_9$  гетероциклил, замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $C_1$ - $C_6$  алкила, -ОН и галогена. В одном варианте осуществления,  $R_{21h}$  представляет собой пиразолил, замещенный  $C_1$ - $C_6$  алкилом и F. В одном варианте осуществления,  $R_{21h}$  представляет собой

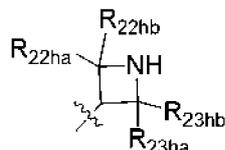
пиразолил, замещенный . В одном варианте осуществления,  $R_{21h}$  представляет собой



[00118] В варианте осуществления, один или несколько из  $R_{22ha}$ ,  $R_{22hb}$ ,  $R_{23ha}$  и  $R_{23hb}$  независимо представляет собой необязательно замещенный  $C_1$ - $C_6$  алкил. В другом варианте осуществления, каждый из  $R_{22ha}$ ,  $R_{22hb}$ ,  $R_{23ha}$  и  $R_{23hb}$  представляет собой Н. В варианте осуществления, каждый из  $R_{22ha}$ ,  $R_{22hb}$  представляют собой Н и  $R_{23ha}$  и/или  $R_{23hb}$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$  алкил. В одном варианте осуществления, каждый из  $R_{22ha}$ ,  $R_{22hb}$  и  $R_{23ha}$  представляет собой Н и  $R_{23hb}$  представляет собой  $-CH_3$ . В другом варианте осуществления, каждый из  $R_{22ha}$  и  $R_{22hb}$  представляет собой Н и каждый из  $R_{23ha}$  и  $R_{23hb}$  представляет собой  $-CH_3$ .

[00119] В варианте осуществления,  $R_{24h}$ ,  $R_{25h}$  и  $R_{26h}$  каждый представляет собой Н. В варианте осуществления,  $R_{24h}$  и  $R_{26h}$  каждый независимо представляет собой галоген и  $R_{25h}$  представляет собой Н. В одном варианте осуществления,  $R_{24h}$  и  $R_{26h}$  каждый представляет собой F и  $R_{25h}$  представляет собой Н. В варианте осуществления,  $R_{24h}$  и  $R_{26h}$  каждый представляет собой Н и  $R_{25h}$  представляет собой галоген. В одном варианте осуществления,  $R_{24h}$  и  $R_{26h}$  каждый представляет собой Н и  $R_{25h}$  представляет собой F.

[00120] В варианте осуществления, соединение Формулы (Ih) содержит один или несколько стереоцентров. В одном варианте осуществления, соединение Формулы (Ih) содержит стереоцентр на  $R_{21h}$ . В одном варианте осуществления, соединение Формулы (Ih)

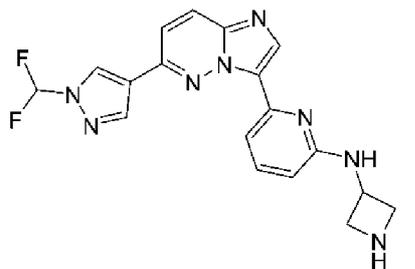


содержит стереоцентр, где группа

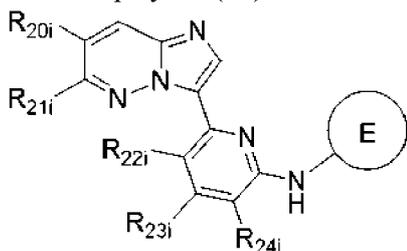
соединяется с оставшейся частью

Формулы (Ih). В одном варианте осуществления, один или несколько из  $R_{22ha}$ ,  $R_{22hb}$ ,  $R_{23ha}$ , и/или  $R_{23hb}$  содержит стереоцентр.

[00121] В варианте осуществления, соединение Формулы (IIIh) представляет собой



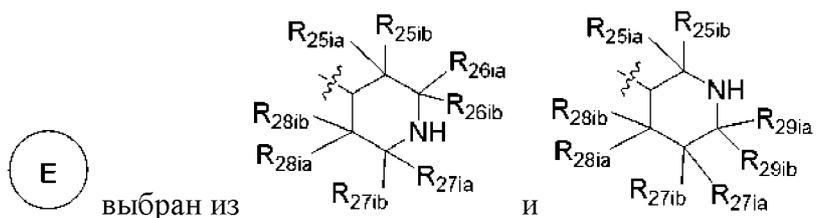
[00122] В варианте осуществления, соединение Формулы (II) представляет собой соединение Формулы (III)



Формула (III), или его соль, сложный эфир, сольват,

оптический изомер, геометрический изомер или соль изомера;

где:



R<sub>20i</sub> выбран из H и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси;

R<sub>21i</sub> выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкила и C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub> гетероциклила, где C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси каждый независимо замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из -ОН и галогена, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила и галогена, и C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub> гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкила, C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>-гетероциклила, -ОН, -C=O и галогена;

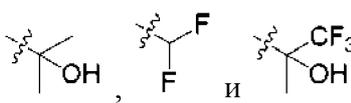
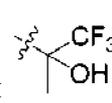
R<sub>22i</sub>, R<sub>23i</sub> и R<sub>24i</sub> каждый независимо выбран из H и галогена; и

R<sub>25ia</sub>, R<sub>25ib</sub>, R<sub>26ia</sub>, R<sub>26ib</sub>, R<sub>27ia</sub>, R<sub>27ib</sub>, R<sub>28ia</sub>, R<sub>28ib</sub>, R<sub>29ia</sub> и R<sub>29ib</sub> каждый независимо выбран из H, галогена, -ОН или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила.

[00123] В варианте осуществления, один или несколько из R<sub>25ia</sub>, R<sub>25ib</sub>, R<sub>26ia</sub>, R<sub>26ib</sub>, R<sub>27ia</sub>, R<sub>27ib</sub>, R<sub>28ia</sub>, R<sub>28ib</sub>, R<sub>29ia</sub> и R<sub>29ib</sub> независимо выбран из галогена, -ОН и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила. В другом варианте осуществления, каждый из R<sub>25ia</sub>, R<sub>25ib</sub>, R<sub>26ia</sub>, R<sub>26ib</sub>, R<sub>27ia</sub>, R<sub>27ib</sub>, R<sub>28ia</sub>, R<sub>28ib</sub>, R<sub>29ia</sub> и R<sub>29ib</sub> представляет собой H.

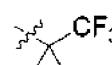
[00124] В варианте осуществления, R<sub>20i</sub> представляет собой H. В другом варианте осуществления, R<sub>20i</sub> представляет собой незамещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси. В одном варианте осуществления, R<sub>20i</sub> представляет собой -OCH<sub>3</sub>.

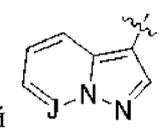
[00125] В варианте осуществления,  $R_{21i}$  представляет собой  $C_1-C_6$  алкил, замещенный одним или несколькими F и/или -ОН. В одном варианте осуществления,  $R_{21i}$

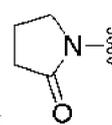
выбран из , F и . В другом варианте осуществления,  $R_{21i}$  представляет

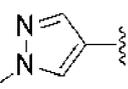
собой незамещенный  $C_3-C_6$  циклоалкил. В одном варианте осуществления,  $R_{21i}$  представляет собой незамещенный  $C_3$  циклоалкил. В одном варианте осуществления,  $R_{21i}$  представляет собой  $C_3$  циклоалкил, замещенный  $C_1-C_6$  алкилом. В одном варианте

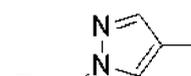
осуществления,  $R_{21i}$  представляет собой . В одном варианте осуществления,  $R_{21i}$  представляет собой  $C_3$  циклоалкил, замещенный одним или несколькими  $C_1-C_6$  алкилом и одним или несколькими атомами фтора. В одном варианте осуществления,  $R_{21i}$

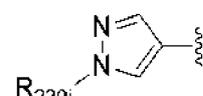
представляет собой . В другом варианте осуществления,  $R_{21i}$  представляет собой незамещенный  $C_3-C_9$  гетероцикл. В одном варианте осуществления,  $R_{21i}$  представляет

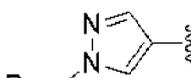
собой пиразолил. В одном варианте осуществления,  $R_{21i}$  представляет собой , где J представляет собой N или CH. В другом варианте осуществления,  $R_{21i}$  представляет собой  $C_3-C_9$  гетероцикл, замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $C_1-C_6$  алкила,  $C_3-C_6$ -циклоалкила,  $C_3-C_9$ -гетероциклила, -ОН, -C=O и галогена. В одном варианте осуществления,  $R_{21i}$  представляет собой пирролидинил,

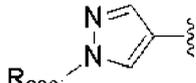
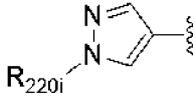
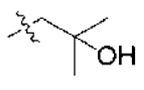
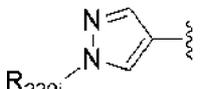
монозамещенный -C=O. В одном варианте осуществления,  $R_{21i}$  представляет собой 

В одном варианте осуществления,  $R_{21i}$  представляет собой   $R_{220i}$ , где  $R_{220i}$  выбран из H,  $C_1-C_6$  алкила,  $C_3-C_6$  циклоалкила и  $C_3-C_9$  гетероциклила, где  $C_1-C_6$  алкил и  $C_3-C_6$  циклоалкил каждый необязательно замещен одним или несколькими галогеном и/или -ОН.

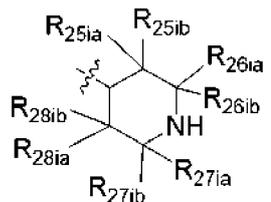
В одном варианте осуществления,  $R_{21i}$  представляет собой   $R_{220i}$ , где  $R_{220i}$  представляет собой H. В одном варианте осуществления,  $R_{21i}$  представляет собой

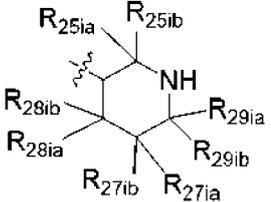
  $R_{220i}$ , где  $R_{220i}$  представляет собой незамещенный  $C_1-C_6$  алкил. В одном варианте

осуществления,  $R_{21i}$  представляет собой   $R_{220i}$ , где  $R_{220i}$  представляет собой -CH<sub>3</sub>.

В одном варианте осуществления,  $R_{21i}$  представляет собой , где  $R_{220i}$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$  алкил, замещенный одним или несколькими -ОН и/или F. В одном варианте осуществления,  $R_{21i}$  представляет собой , где  $R_{220i}$  выбран из  и . В другом варианте осуществления,  $R_{21i}$  представляет собой , где  $R_{220i}$  представляет собой незамещенный  $C_3$  циклоалкил.

[00126] В варианте осуществления, каждый из  $R_{22i}$ ,  $R_{23i}$  и  $R_{24i}$  представляет собой H. В варианте осуществления,  $R_{22i}$  и  $R_{24i}$  каждый независимо представляет собой галоген и  $R_{23i}$  представляет собой H. В одном варианте осуществления,  $R_{22i}$  и  $R_{24i}$  каждый представляет собой F и  $R_{23i}$  представляет собой H. В варианте осуществления,  $R_{22i}$  и  $R_{24i}$  каждый представляет собой H и  $R_{23i}$  представляет собой галоген. В одном варианте осуществления,  $R_{22i}$  и  $R_{24i}$  каждый представляет собой H и  $R_{23i}$  представляет собой F.

[00127] В варианте осуществления,  представляет собой , каждый из  $R_{25ia}$ ,  $R_{25ib}$ ,  $R_{26ia}$ ,  $R_{26ib}$ ,  $R_{27ia}$ ,  $R_{27ib}$ ,  $R_{28ia}$  и  $R_{28ib}$  представляет собой H. В варианте осуществления, каждый из  $R_{26ia}$ ,  $R_{26ib}$ ,  $R_{27ia}$ ,  $R_{27ib}$ ,  $R_{28ia}$  и  $R_{28ib}$  представляет собой H и  $R_{25ia}$  и/или  $R_{25ib}$  представляет собой галоген. В одном варианте осуществления, каждый из  $R_{26ia}$ ,  $R_{26ib}$ ,  $R_{27ia}$ ,  $R_{27ib}$ ,  $R_{28ia}$  и  $R_{28ib}$  представляет собой H и каждый из  $R_{25ia}$  и  $R_{25ib}$  представляет собой F. В одном варианте осуществления, каждый из  $R_{25ia}$ ,  $R_{26ia}$ ,  $R_{26ib}$ ,  $R_{27ia}$ ,  $R_{27ib}$ ,  $R_{28ia}$  и  $R_{28ib}$  представляет собой H и  $R_{25ib}$  представляет собой F.

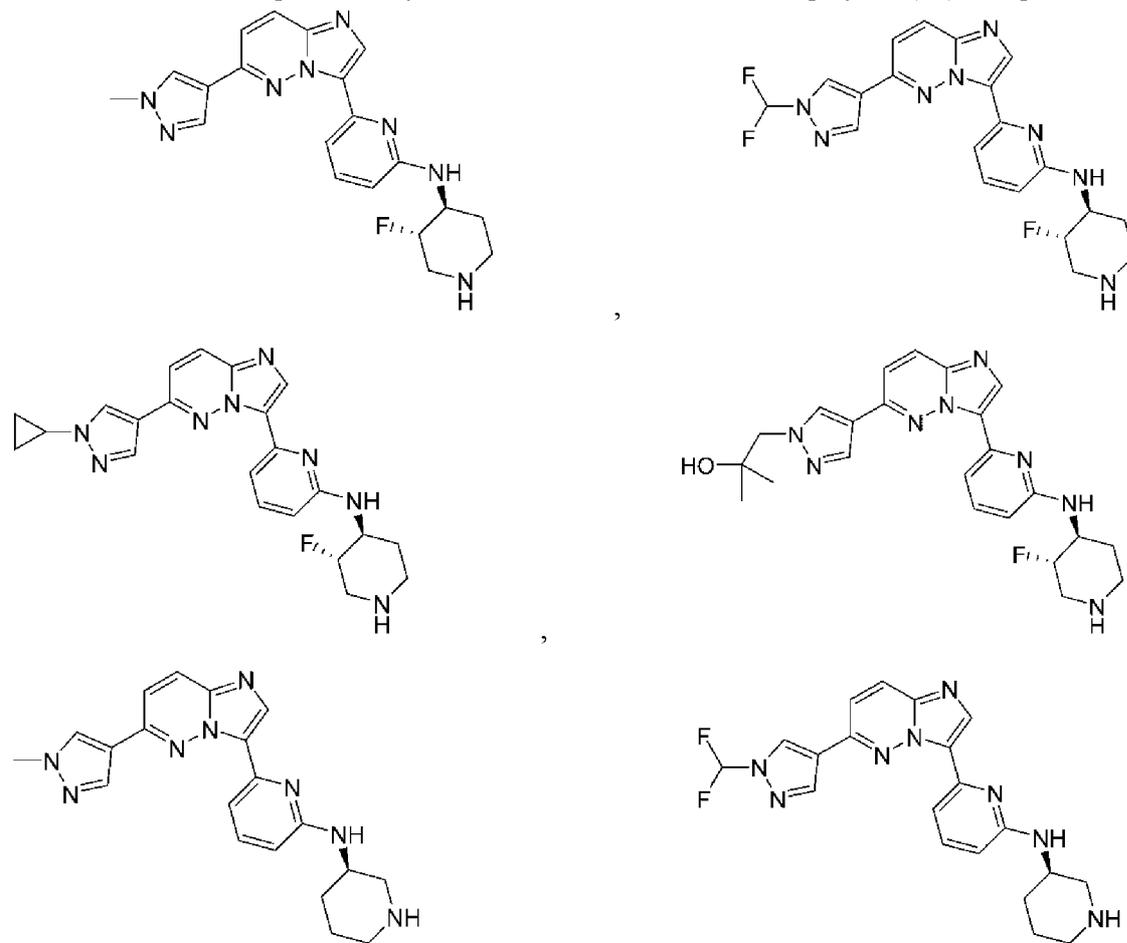
[00128] В варианте осуществления,  представляет собой , каждый из  $R_{25ia}$ ,  $R_{25ib}$ ,  $R_{27ia}$ ,  $R_{27ib}$ ,  $R_{28ia}$ ,  $R_{28ib}$ ,  $R_{29ia}$  и  $R_{29ib}$  представляет собой H. В варианте осуществления, каждый из  $R_{25ia}$ ,  $R_{25ib}$ ,  $R_{27ia}$ ,  $R_{27ib}$ ,  $R_{29ia}$  и  $R_{29ib}$  представляет собой H и  $R_{28ia}$  и/или  $R_{28ib}$  представляет собой галоген. В одном варианте осуществления, каждый из  $R_{25ia}$ ,  $R_{25ib}$ ,  $R_{27ia}$ ,  $R_{27ib}$ ,  $R_{29ia}$  и  $R_{29ib}$  представляет собой H и каждый из  $R_{28ia}$  и  $R_{28ib}$  представляет собой F. В одном варианте осуществления, каждый из  $R_{25ia}$ ,  $R_{25ib}$ ,  $R_{27ia}$ ,  $R_{27ib}$ ,  $R_{28ia}$ ,  $R_{29ia}$  и  $R_{29ib}$  представляет собой H и  $R_{28ib}$  представляет собой F. В другом варианте осуществления,

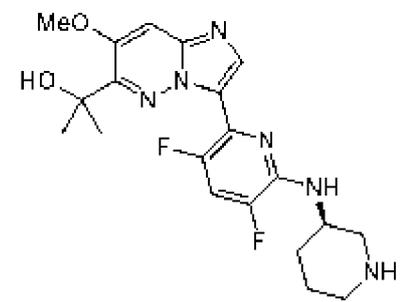
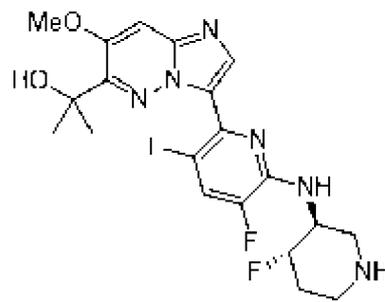
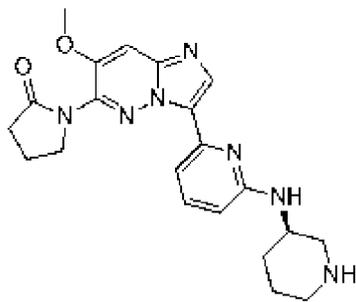
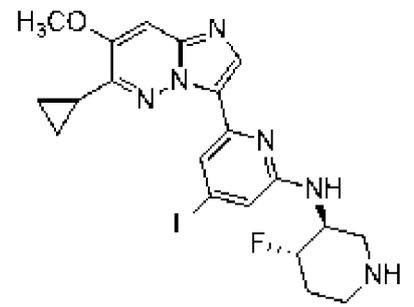
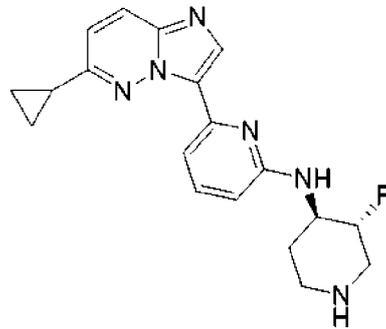
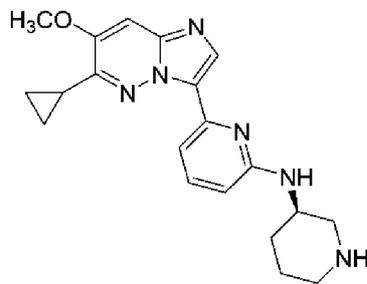
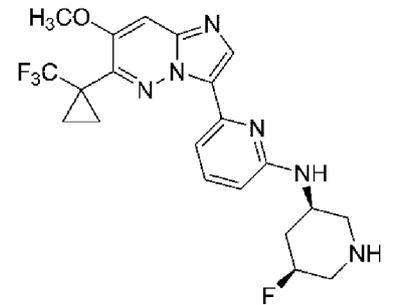
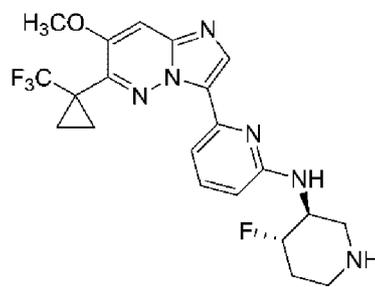
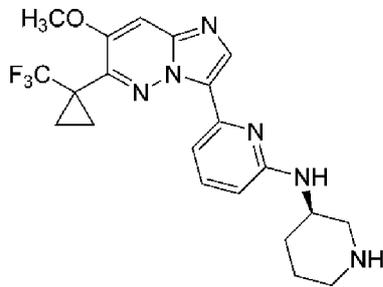
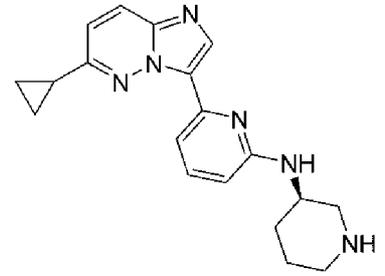
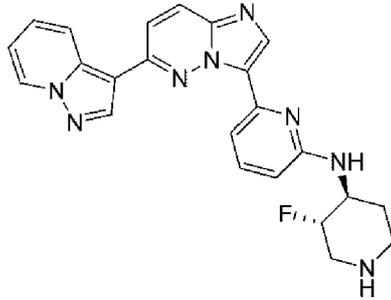
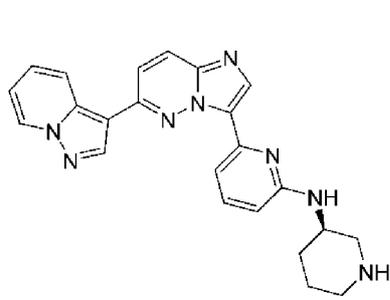
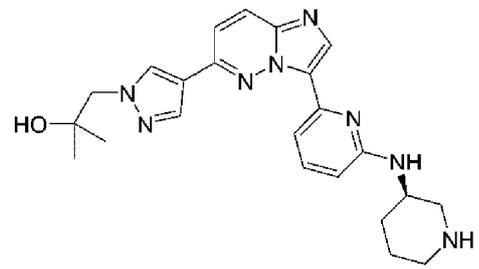
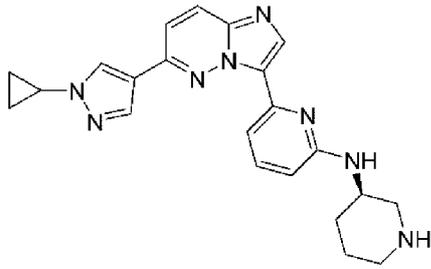
каждый из  $R_{25ia}$ ,  $R_{25ib}$ ,  $R_{28ia}$ ,  $R_{28ib}$ ,  $R_{29ia}$  и  $R_{29ib}$  представляет собой H и  $R_{27ia}$  и/или  $R_{27ib}$  представляет собой галоген. В одном варианте осуществления, каждый из  $R_{25ia}$ ,  $R_{25ib}$ ,  $R_{27ia}$ ,  $R_{28ia}$ ,  $R_{28ib}$ ,  $R_{29ia}$  и  $R_{29ib}$  представляет собой H и  $R_{27ib}$  представляет собой F. В одном варианте осуществления, каждый из  $R_{25ia}$ ,  $R_{25ib}$ ,  $R_{27ia}$ ,  $R_{28ia}$ ,  $R_{28ib}$ ,  $R_{29ia}$  и  $R_{29ib}$  представляет собой H и каждый из  $R_{27ia}$  и  $R_{27ib}$  представляет собой F.

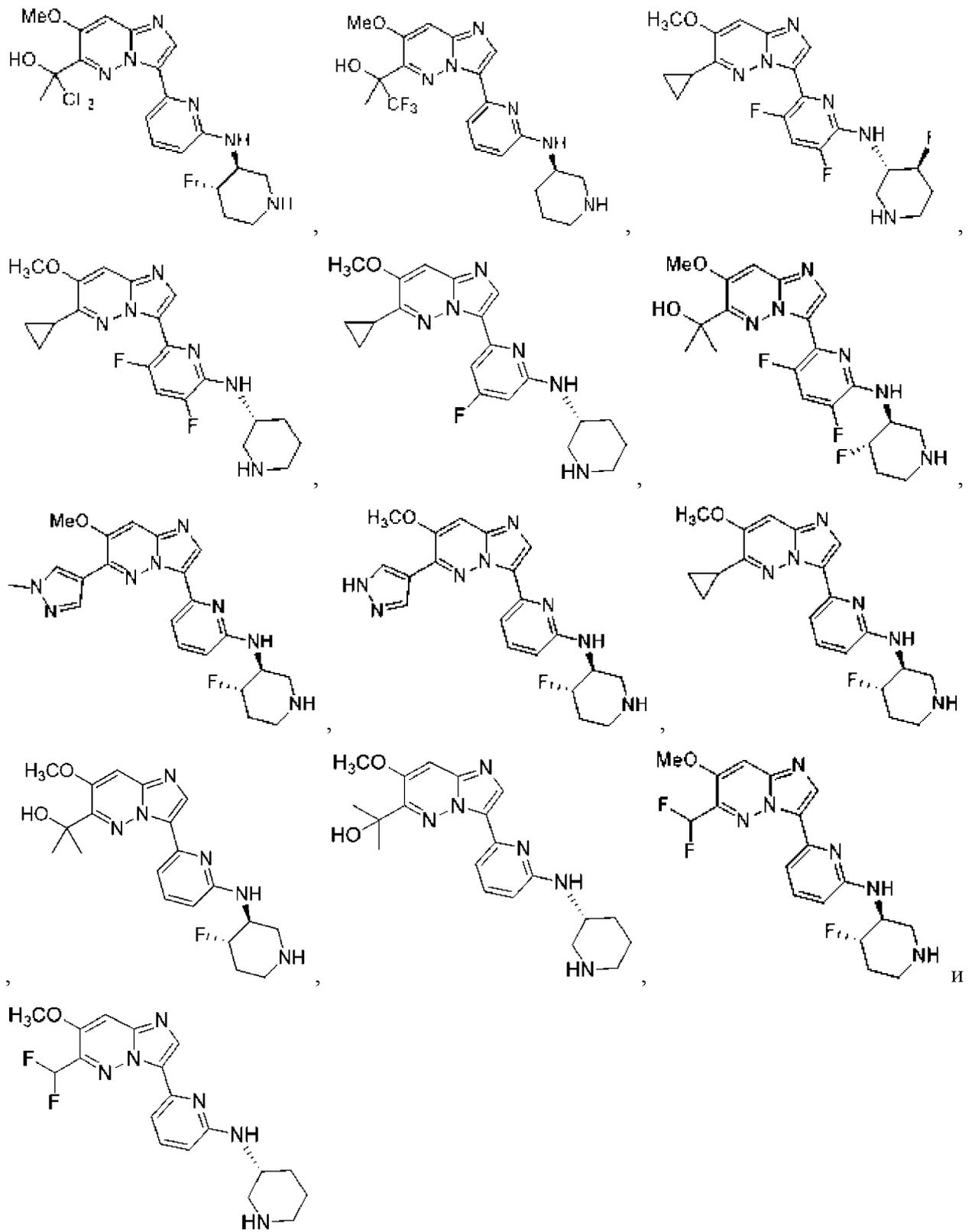
[00129] В варианте осуществления, соединение Формулы (II) содержит один или несколько стереоцентров. В одном варианте осуществления, соединение Формулы (II) содержит стереоцентр на  $R_{20i}$ . В одном варианте осуществления, соединение Формулы (II) содержит стереоцентр на  $R_{21i}$ . В одном варианте осуществления, соединение Формулы (II)

содержит стереоцентр, где  группа соединяется с оставшейся частью Формулы (II). В одном варианте осуществления, один или несколько из  $R_{25ia}$ ,  $R_{25ib}$ ,  $R_{26ia}$ ,  $R_{26ib}$ ,  $R_{27ia}$ ,  $R_{27ib}$ ,  $R_{28ia}$ ,  $R_{28ib}$ ,  $R_{29ia}$  и/или  $R_{29ib}$  содержит стереоцентр.

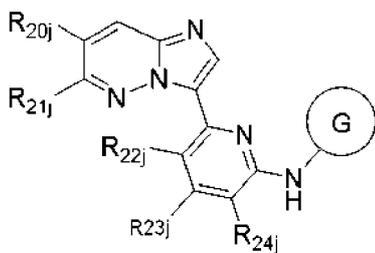
[00130] В варианте осуществления, соединение Формулы (III) выбрана из:





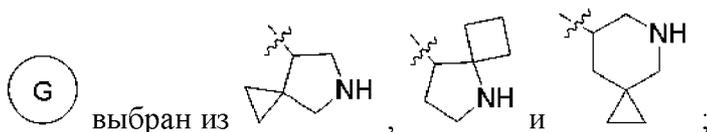


[00131] В варианте осуществления, соединение Формулы (II) представляет собой соединение Формулы (IIj)



Формула (II), или его соль, сложный эфир, сольват, оптический изомер, геометрический изомер или соль изомера;

где:



$R_{20j}$  выбран из H и  $C_1-C_6$  алкокси;

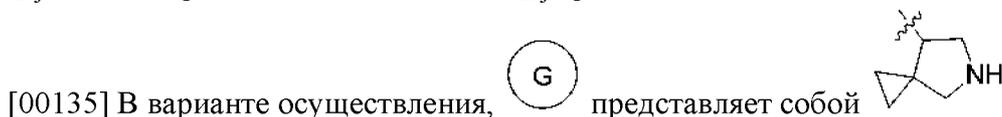
$R_{21j}$  выбран из H,  $C_1-C_6$  алкила,  $C_1-C_6$  алкокси и  $C_3-C_6$  циклоалкила, где  $C_1-C_6$  алкил и  $C_1-C_6$  алкокси каждый независимо замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена и -OH, и  $C_3-C_6$  циклоалкил обязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $C_1-C_6$  алкила и галогена; и

$R_{22j}$ ,  $R_{23j}$  и  $R_{24j}$  каждый независимо выбран из H и галогена.

[00132] В варианте осуществления,  $R_{20j}$  представляет собой H. В другом варианте осуществления,  $R_{20j}$  обязательно замещен  $C_1-C_6$  алкокси. В одном варианте осуществления,  $R_{20j}$  представляет собой незамещенный  $C_1-C_6$  алкокси. В одном варианте осуществления,  $R_{20j}$  представляет собой -OCH<sub>3</sub>.

[00133] В варианте осуществления,  $R_{21j}$  обязательно замещен  $C_3-C_6$  циклоалкил. В одном варианте осуществления,  $R_{21j}$  обязательно замещен  $C_3$  циклоалкилом. В одном варианте осуществления,  $R_{21j}$  представляет собой незамещенный  $C_3$  циклоалкил.

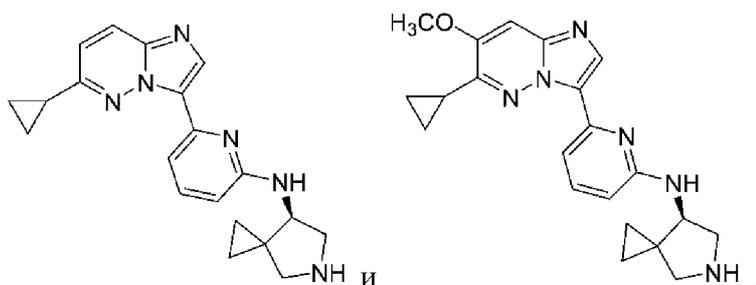
[00134] В варианте осуществления,  $R_{22j}$ ,  $R_{23j}$  и  $R_{24j}$  каждый представляет собой H. В варианте осуществления,  $R_{22j}$  и  $R_{24j}$  каждый независимо представляет собой галоген и  $R_{23j}$  представляет собой H. В одном варианте осуществления,  $R_{22j}$  и  $R_{24j}$  каждый представляет собой F и  $R_{23j}$  представляет собой H. В варианте осуществления,  $R_{22j}$  и  $R_{24j}$  каждый представляет собой H и  $R_{23j}$  представляет собой галоген. В одном варианте осуществления,  $R_{22j}$  и  $R_{24j}$  каждый представляет собой H и  $R_{23j}$  представляет собой F.



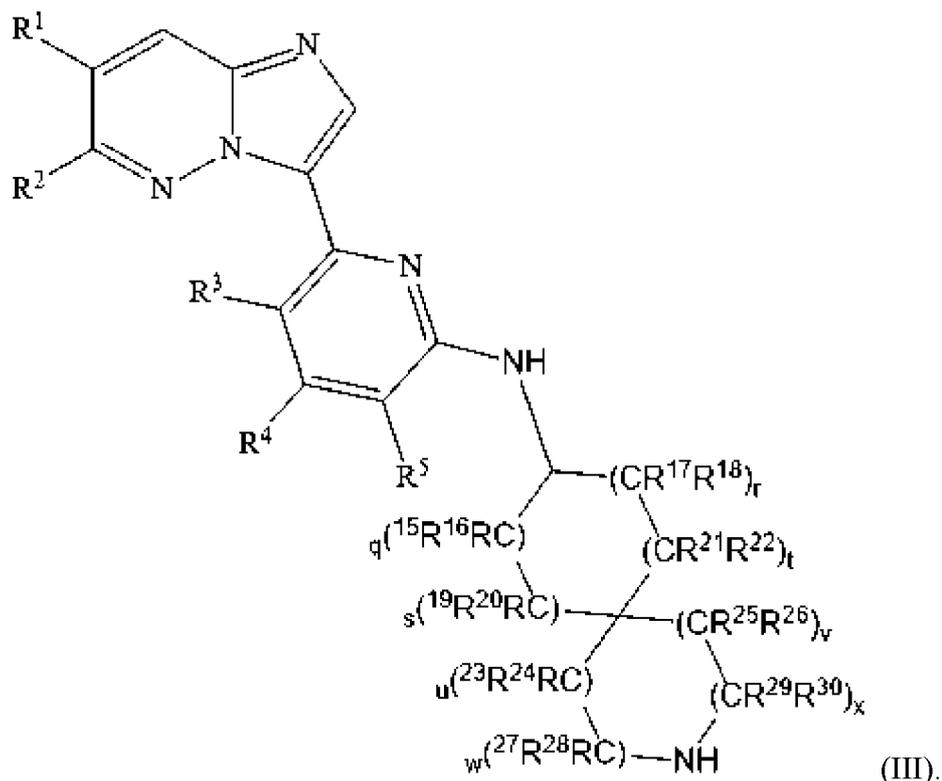
[00136] В варианте осуществления, соединение Формулы (II) содержит один или несколько стереоцентров. В одном варианте осуществления, соединение Формулы (II) содержит стереоцентр на  $R_{21j}$ . В одном варианте осуществления, соединение Формулы (II)

содержит стереоцентр, где  группа соединяется с оставшейся частью Формулы (II).

[00137] В варианте осуществления, соединение Формулы (II) выбрано из:



[00138] В некоторых вариантах осуществления,  $R^6$  представляет собой (Ib), дающую структуру Формулы (III), следующим образом:

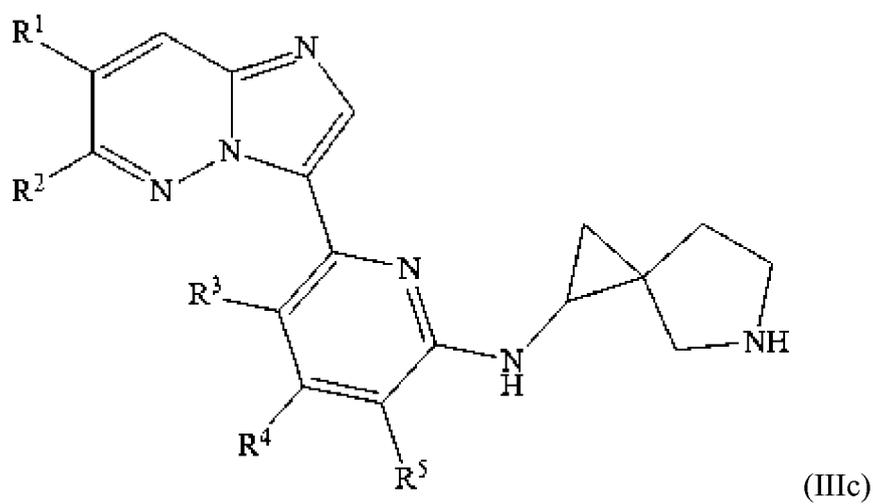
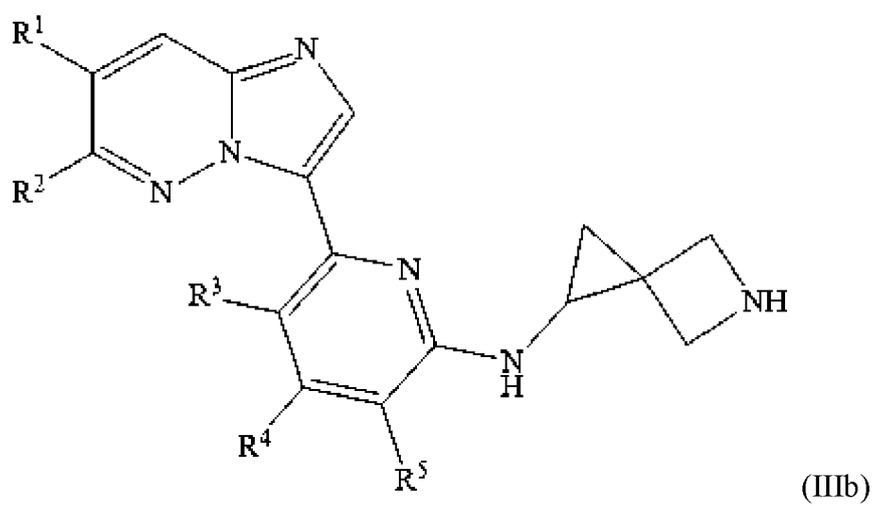
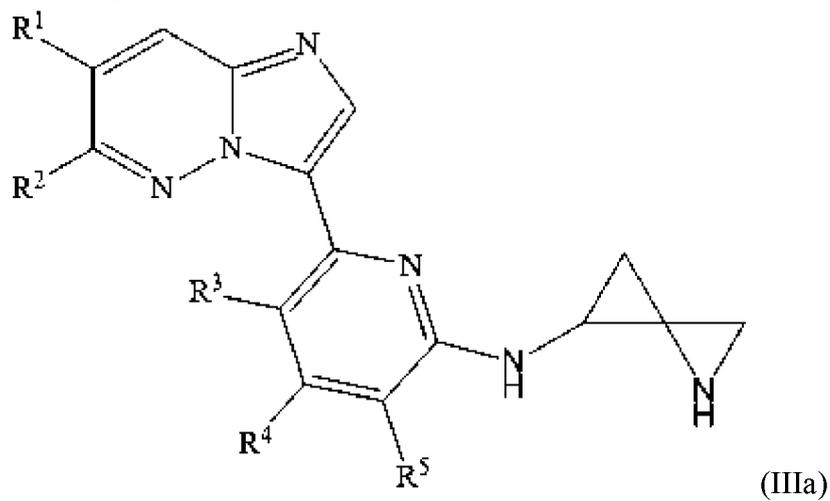


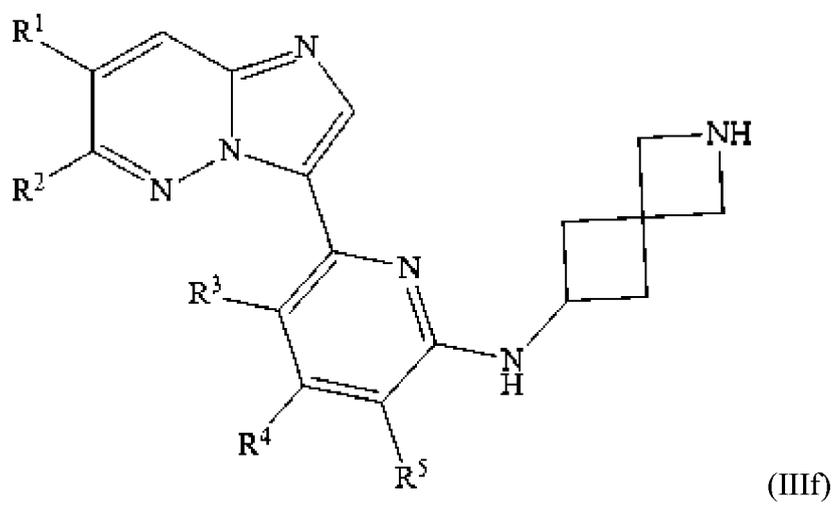
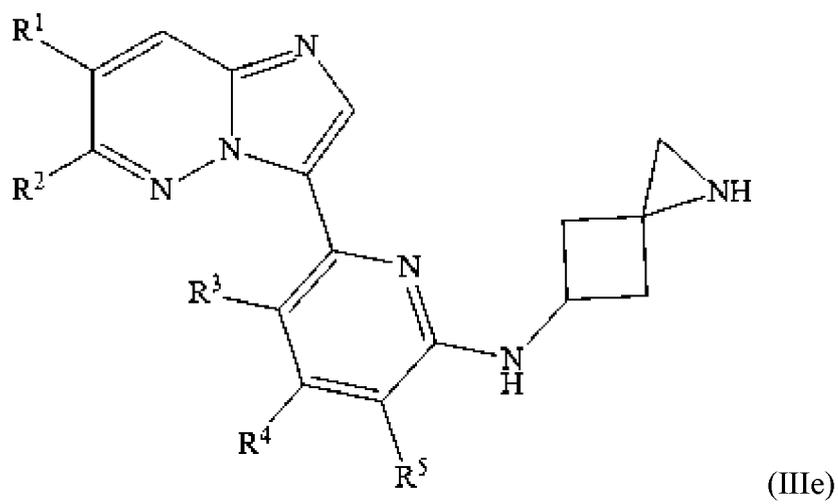
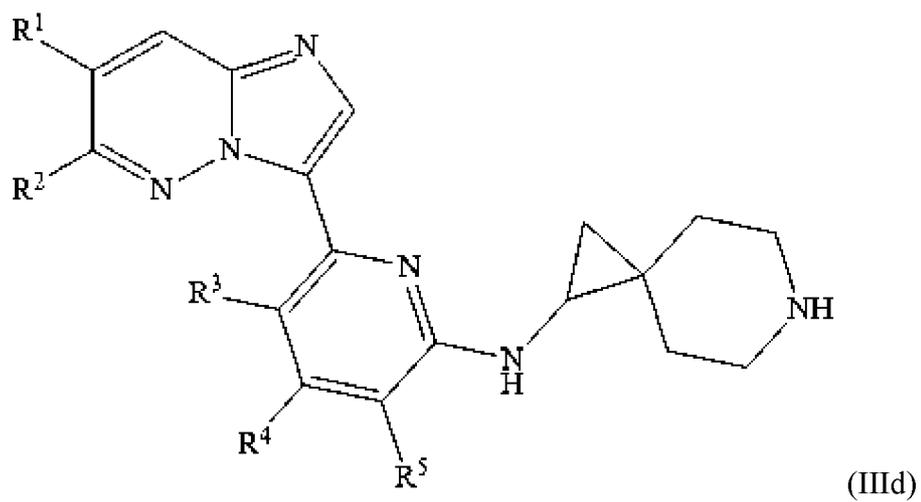
[00139] В некоторых вариантах осуществления Формулы (III),  $q$ ,  $r$ ,  $s$ ,  $t$ ,  $u$ ,  $v$ ,  $w$  и  $x$  независимо равны 0, 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления,  $q$  равен 0 или 1,  $r$  равен 0 или 1,  $s$  равен 0 или 1,  $t$  равен 0 или 1,  $u$  равен 0 или 1,  $v$  равен 0 или 1,  $w$  равен 0 или 1 и  $x$  равен 0 или 1.

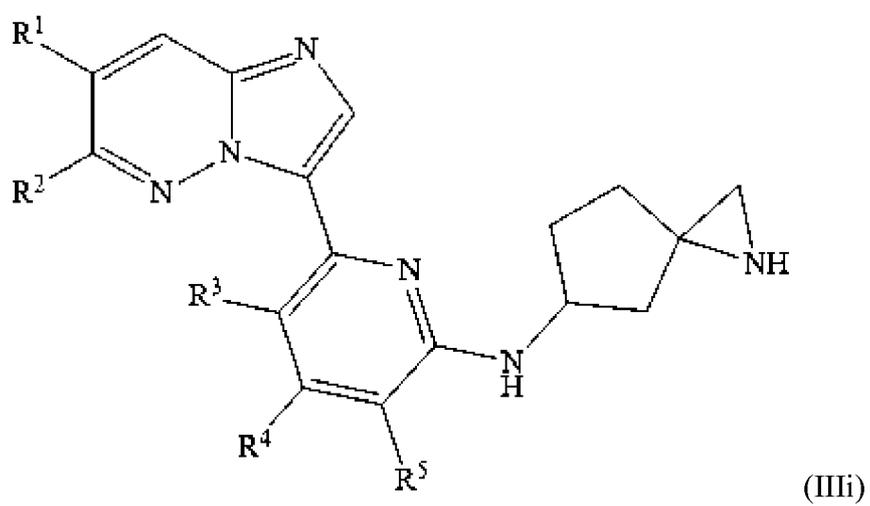
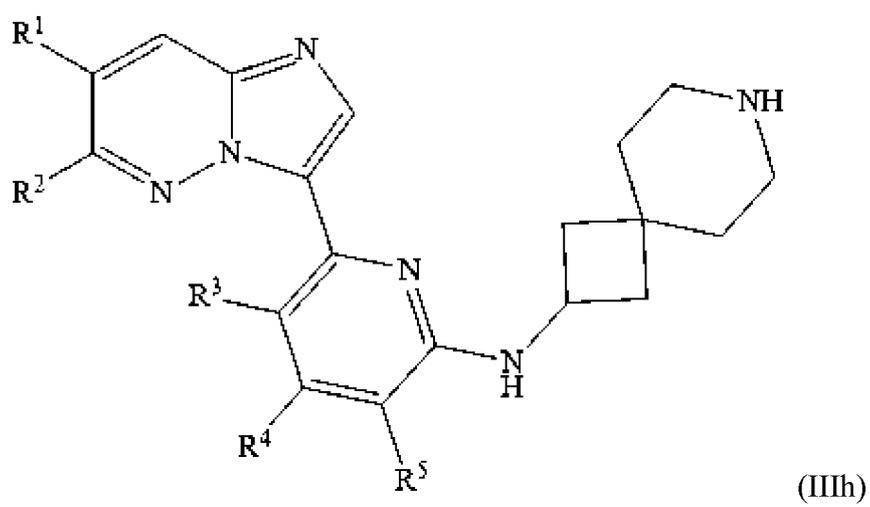
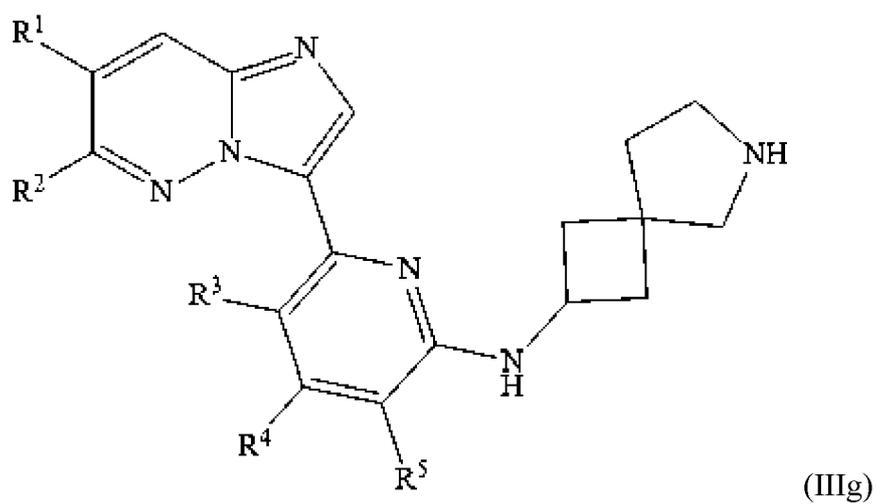
[00140] В некоторых вариантах осуществления,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{24}$ ,  $R^{25}$ ,  $R^{26}$ ,  $R^{27}$ ,  $R^{29}$ ,  $R^{29}$  и  $R^{30}$  независимо выбраны из H, галогена, гидроксильной, оксо-, метаноильной (-COH), карбоксильной (-CO<sub>2</sub>H), C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкокси или спироконденсированного циклоалкила, где метаноил (-COH), карбокси (-CO<sub>2</sub>H), C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкинил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкокси или спироконденсированный циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими галогенами. В некоторых вариантах осуществления, один или несколько из  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{24}$ ,  $R^{25}$ ,  $R^{26}$ ,  $R^{27}$ ,  $R^{29}$ ,  $R^{29}$  и  $R^{30}$  представляют собой H. В некоторых вариантах осуществления, все  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{24}$ ,  $R^{25}$ ,  $R^{26}$ ,  $R^{27}$ ,  $R^{29}$ ,  $R^{29}$  и  $R^{30}$  представляют собой H.

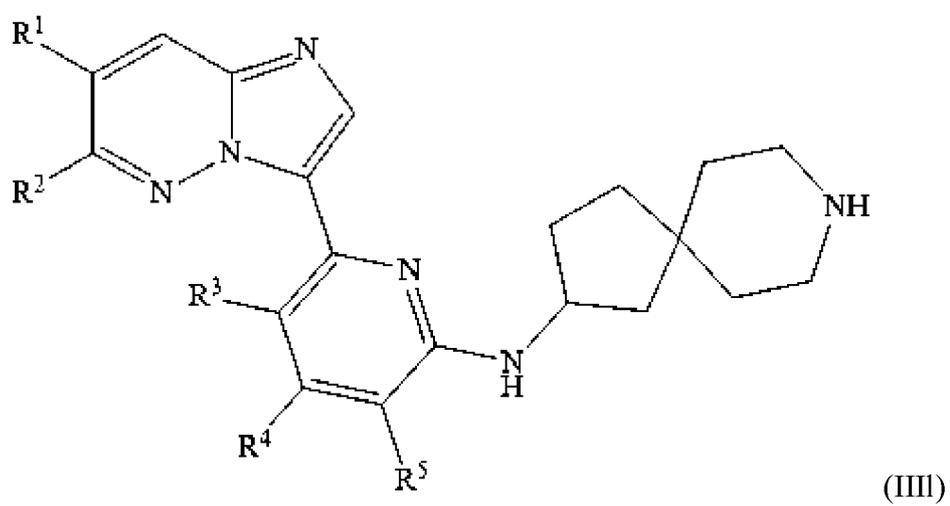
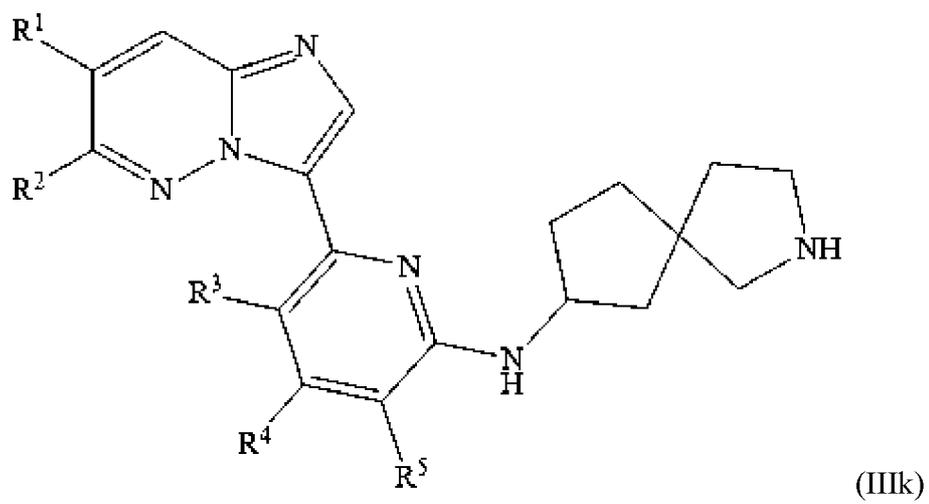
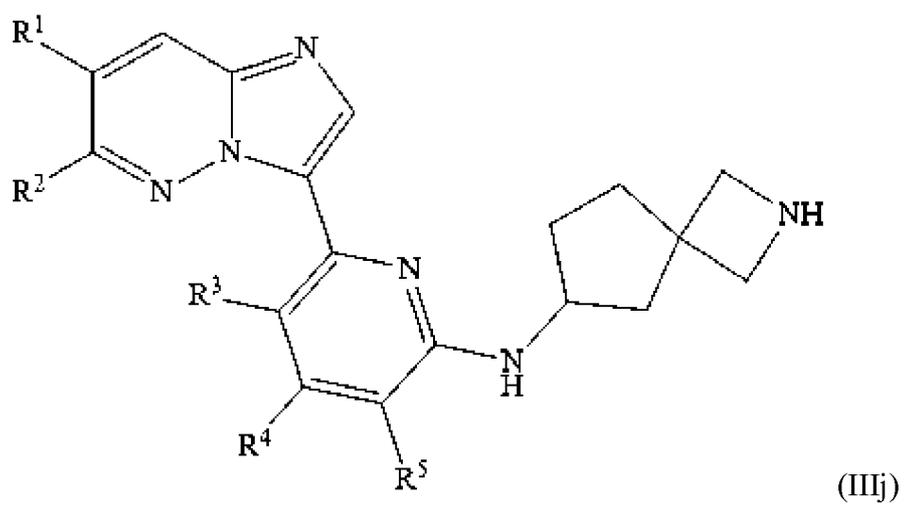
[00141] В дополнение к любому варианту осуществления выше, где соединение имеет структуру Формулы (III), соединение может иметь структуру по любой из (IIIa)-(IIIp),

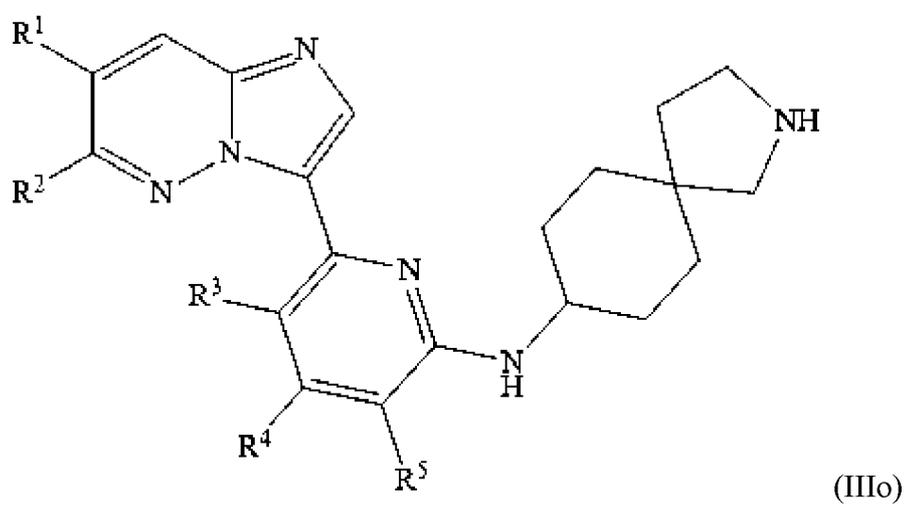
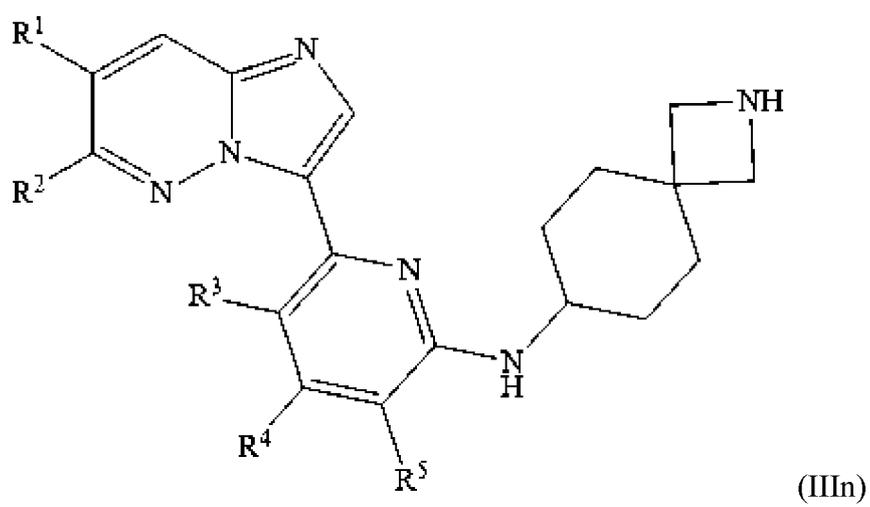
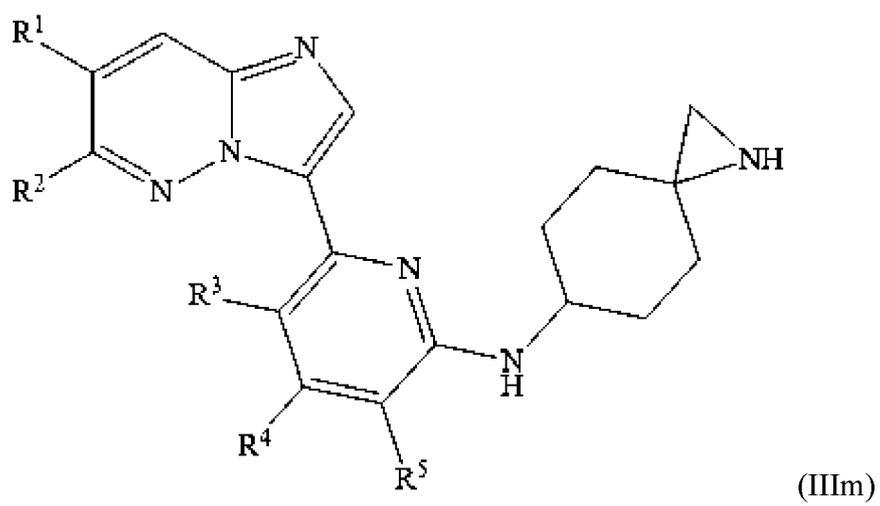
следующим образом:

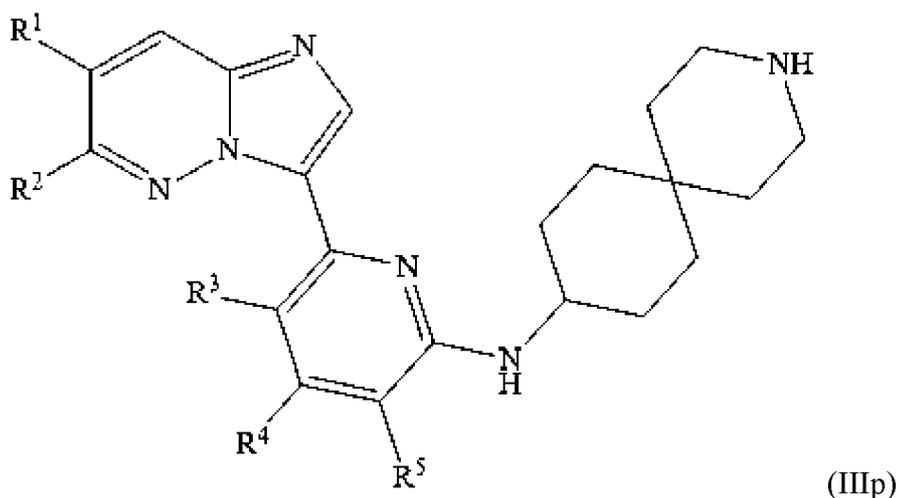




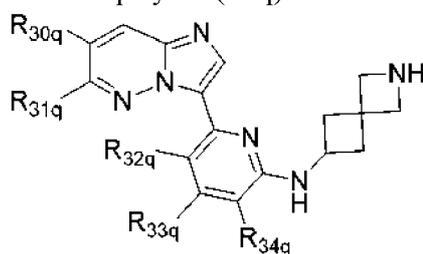








[00142] В варианте осуществления, соединение Формулы (III) представляет собой соединение Формулы (IIIq)



Формула (IIIq), или его соль, сложный эфир, сольват,

оптический изомер, геометрический изомер или соль изомера;

где:

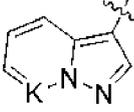
$R_{30q}$  выбран из H и  $C_1-C_6$  алкокси;

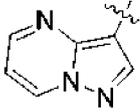
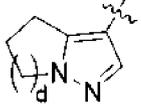
$R_{31q}$  выбран из  $C_1-C_6$  алкила,  $C_1-C_6$  алкокси,  $C_3-C_6$  циклоалкила и  $C_3-C_9$  гетероциклила, где  $C_1-C_6$  алкил и  $C_1-C_6$  алкокси каждый независимо замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из -ОН и галогена,  $C_3-C_6$  циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $C_1-C_6$  алкила и галогена, и  $C_3-C_9$  гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $C_1-C_6$  алкила,  $C_3-C_6$ -циклоалкила,  $C_3-C_9$ -гетероциклила,  $C_6-C_{12}$  арила, -ОН, -С=О и галогена, и

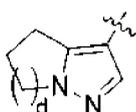
$R_{32q}$ ,  $R_{33q}$  и  $R_{34q}$  каждый независимо выбран из H и галогена.

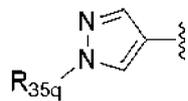
[00143] В варианте осуществления,  $R_{30q}$  представляет собой H.

[00144] В варианте осуществления,  $R_{31q}$  представляет собой незамещенный  $C_3-C_9$  гетероциклил. В одном варианте осуществления,  $R_{31q}$  представляет собой пиразолил. В

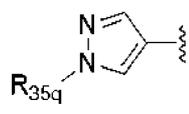
одном варианте осуществления,  $R_{31q}$  выбран из , где K представляет собой N или

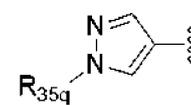
CH,  и  где d равен 1 или 2. В одном варианте осуществления,  $R_{31q}$

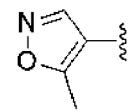
представляет собой , где d равен 2. В другом варианте осуществления, R<sub>31q</sub> представляет собой C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub> гетероцикл, замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкила, C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>-гетероциклила, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> арила, -ОН, -С=О и галогена. В варианте осуществления, R<sub>31q</sub> представляет собой

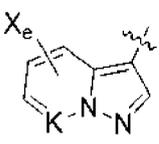


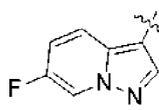
, где R<sub>35q</sub> выбран из Н, незамещенного C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, незамещенного C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> арила и незамещенного C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub> гетероциклила. В одном варианте осуществления, R<sub>31q</sub>

представляет собой , где R<sub>35q</sub> представляет собой Н. В одном варианте

осуществления, R<sub>31q</sub> представляет собой , где R<sub>35q</sub> выбран из -СН<sub>3</sub>, изопропила, фенила, азетидинила и тетрагидропиранила. В другом варианте осуществления, R<sub>31q</sub> представляет собой изоксазол, замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилом. В одном варианте осуществления, R<sub>31q</sub> представляет собой изоксазол, монозамещенный -СН<sub>3</sub>. В

одном варианте осуществления, R<sub>31q</sub> представляет собой . В другом варианте

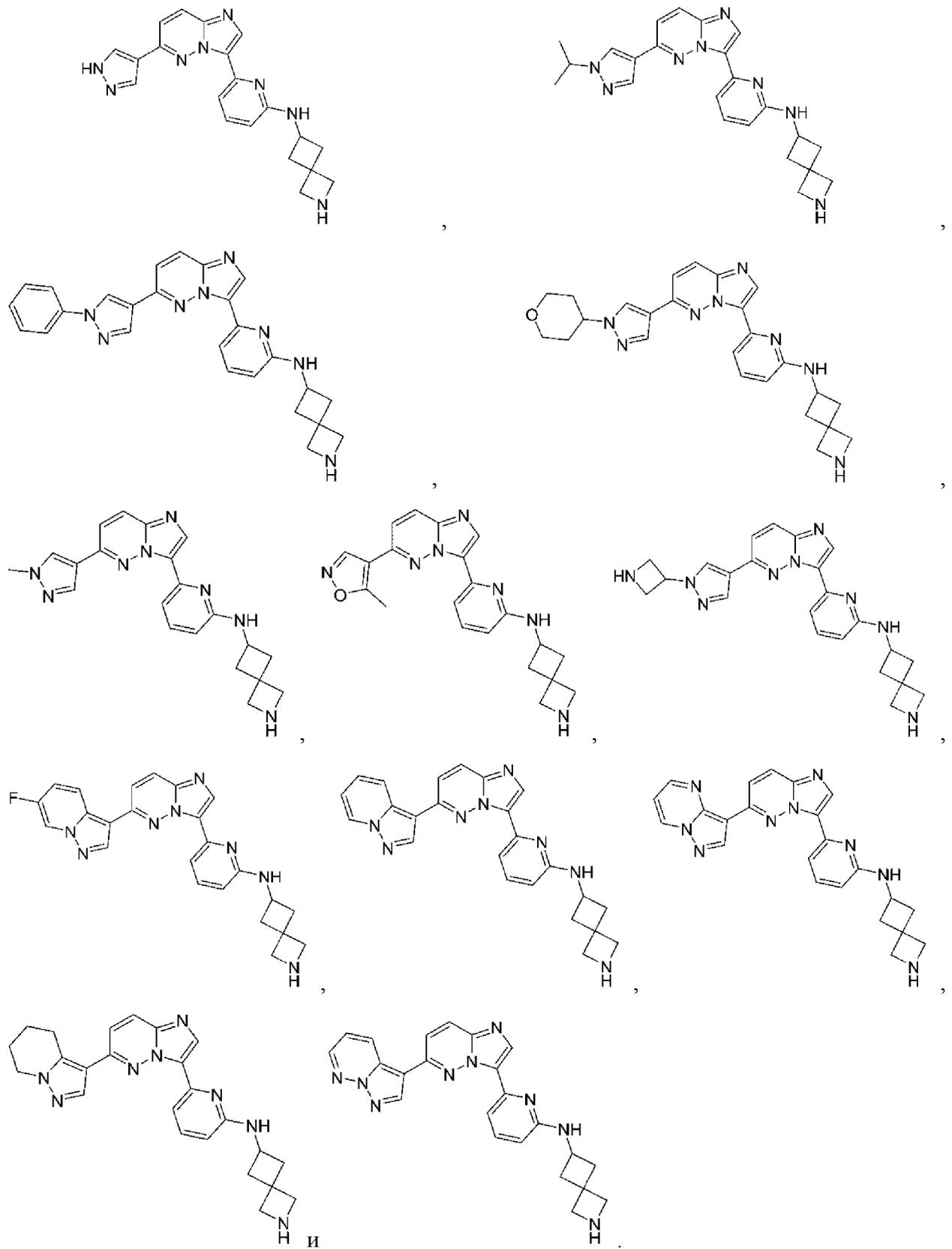
осуществления, R<sub>31q</sub> представляет собой , где e равен 1, 2 или 3, К представляет собой N или СН и каждый X независимо представляет собой галоген. В одном варианте

осуществления, R<sub>31q</sub> представляет собой .

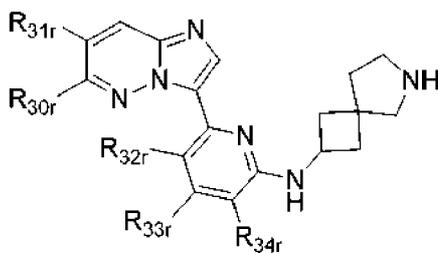
[00145] В варианте осуществления, R<sub>32q</sub>, R<sub>33q</sub> и R<sub>34q</sub> каждый представляет собой Н. В варианте осуществления, R<sub>32q</sub> и R<sub>34q</sub> каждый независимо представляет собой галоген, и R<sub>33q</sub> представляет собой Н. В одном варианте осуществления, R<sub>32q</sub> и R<sub>34q</sub> каждый представляет собой F и R<sub>33q</sub> представляет собой Н. В варианте осуществления, R<sub>32q</sub> и R<sub>34q</sub> каждый представляет собой Н и R<sub>33q</sub> представляет собой галоген. В одном варианте осуществления, R<sub>32q</sub> и R<sub>34q</sub> каждый представляет собой Н и R<sub>33q</sub> представляет собой F.

[00146] В варианте осуществления, соединение Формулы (IIIq) содержит один или несколько стереоцентров.

[00147] В варианте осуществления, соединение Формулы (IIIq) выбрано из:



[00148] В варианте осуществления, соединение Формулы (III) представляет собой соединение Формулы (IIIr)



Формула (IIIr), или его соль, сложный эфир, сольват, оптический изомер, геометрический изомер или соль изомера;

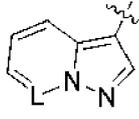
где:

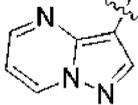
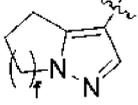
$R_{30r}$  выбран из  $C_1$ - $C_6$  алкила,  $C_1$ - $C_6$  алкокси,  $C_3$ - $C_6$  циклоалкила и  $C_3$ - $C_9$  гетероциклила, где  $C_1$ - $C_6$  алкил и  $C_1$ - $C_6$  алкокси каждый независимо замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $-OH$  и галогена,  $C_3$ - $C_6$  циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $C_1$ - $C_6$  алкила и галогена, и  $C_3$ - $C_9$  гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $C_1$ - $C_6$  алкила,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкила,  $C_3$ - $C_9$ -гетероциклила,  $C_6$ - $C_{12}$  арила,  $-OH$ ,  $-C=O$  и галогена;

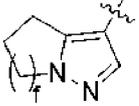
$R_{31r}$  выбран из  $H$  и  $C_1$ - $C_6$  алкокси; и

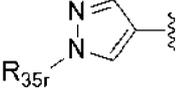
$R_{32r}$ ,  $R_{33r}$  и  $R_{34r}$  каждый независимо выбран из  $H$  и галогена.

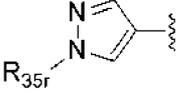
[00149] В варианте осуществления,  $R_{30r}$  представляет собой незамещенный  $C_3$ - $C_9$  гетероциклил. В одном варианте осуществления,  $R_{30r}$  представляет собой незамещенный

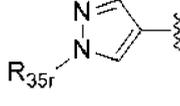
пиразолил. В одном варианте осуществления,  $R_{30r}$  выбран из , где  $L$  представляет

собой  $N$  или  $CH$ ,  и , где  $f$  равен 1 или 2. В одном варианте

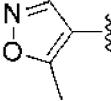
осуществления,  $R_{30r}$  представляет собой , где  $f$  равен 2. В другом варианте осуществления,  $R_{30r}$  представляет собой  $C_3$ - $C_9$  гетероциклил, замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $C_1$ - $C_6$  алкила,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкила,  $C_3$ - $C_9$ -гетероциклила,  $C_6$ - $C_{12}$  арила,  $-OH$ ,  $-C=O$  и галогена. В варианте осуществления,  $R_{30r}$

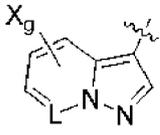
представляет собой , где  $R_{35r}$  выбран из  $H$ , незамещенного  $C_1$ - $C_6$  алкила, незамещенного  $C_6$ - $C_{12}$  арила и незамещенного  $C_3$ - $C_9$  гетероциклила. В варианте

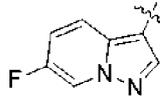
осуществления,  $R_{30r}$  представляет собой , где  $R_{35r}$  представляет собой  $H$ . В

одном варианте осуществления,  $R_{30r}$  представляет собой , где  $R_{35r}$  выбран из -

CH<sub>3</sub>, изопропила, фенила, азетидинила и тетрагидропиридила. В другом варианте осуществления, R<sub>30r</sub> представляет собой изоксазол, замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилом. В одном варианте осуществления, R<sub>30r</sub> представляет собой изоксазол, монозамещенный -CH<sub>3</sub>. В

одном варианте осуществления, R<sub>30r</sub> представляет собой . В другом варианте

осуществления, R<sub>30r</sub> представляет собой , где g равен 1, 2 или 3, L представляет собой N или CH и каждый X независимо представляет собой галоген. В одном варианте

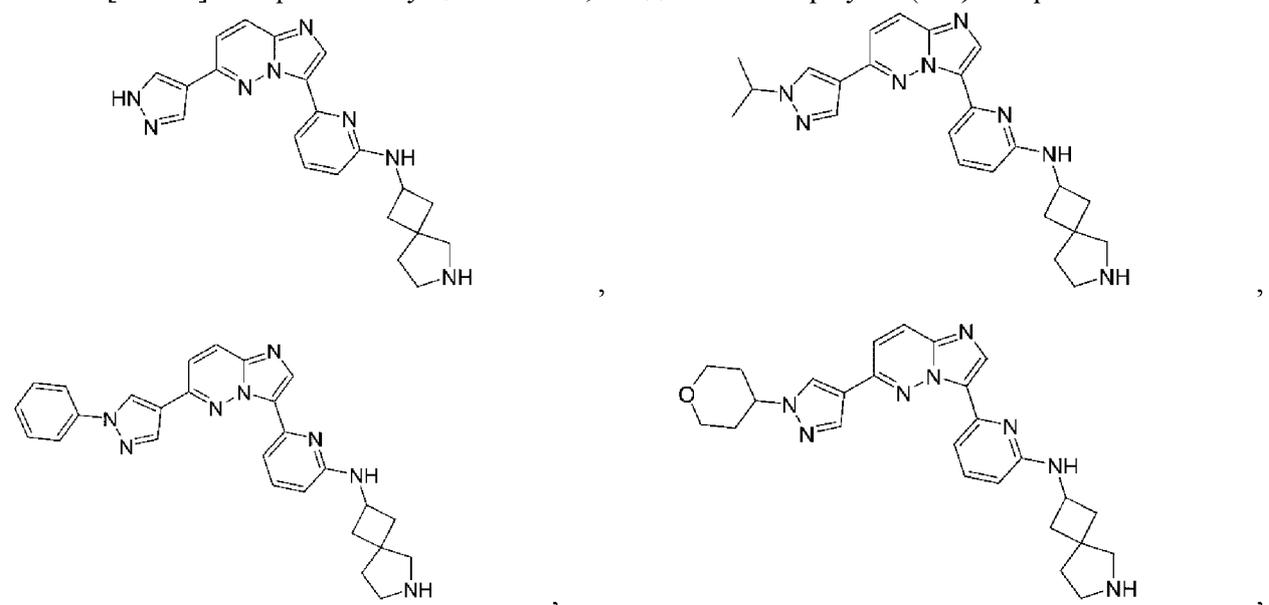
осуществления, R<sub>30r</sub> представляет собой .

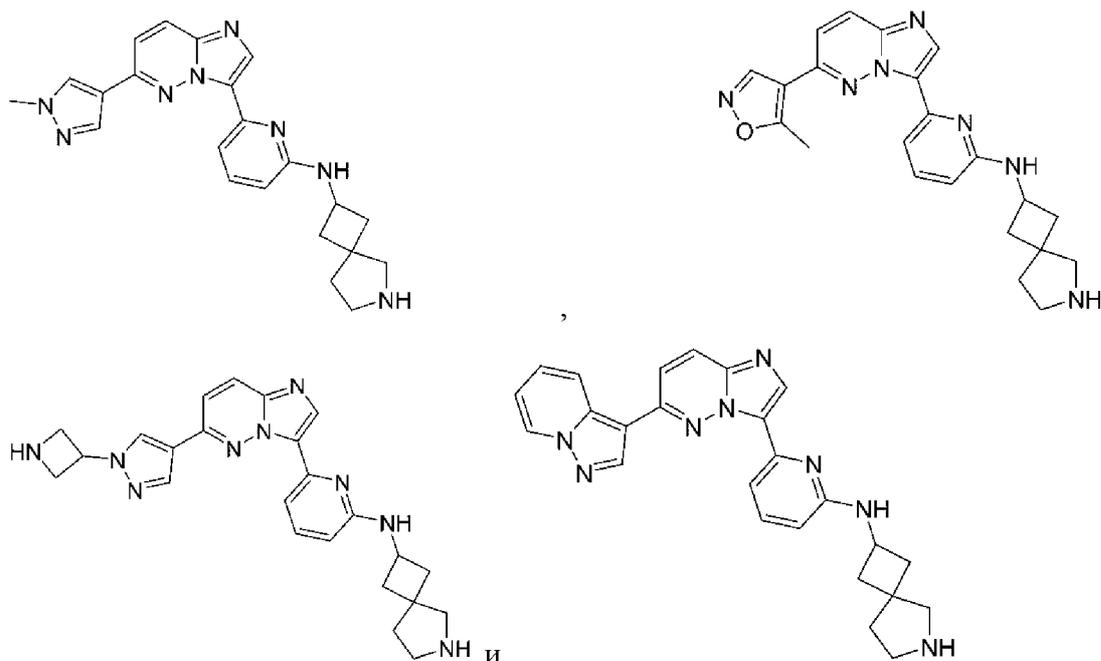
[00150] В варианте осуществления, R<sub>31r</sub> представляет собой H.

[00151] В варианте осуществления, R<sub>32r</sub>, R<sub>33r</sub> и R<sub>34r</sub> каждый представляет собой H. В варианте осуществления, R<sub>32r</sub> и R<sub>34r</sub> каждый независимо представляет собой галоген и R<sub>33r</sub> представляет собой H. В одном варианте осуществления, R<sub>32r</sub> и R<sub>34r</sub> каждый представляет собой F и R<sub>33r</sub> представляет собой H. В варианте осуществления, R<sub>32r</sub> и R<sub>34r</sub> каждый представляет собой H и R<sub>33r</sub> представляет собой галоген. В одном варианте осуществления, R<sub>32r</sub> и R<sub>34r</sub> каждый представляет собой H и R<sub>33r</sub> представляет собой F.

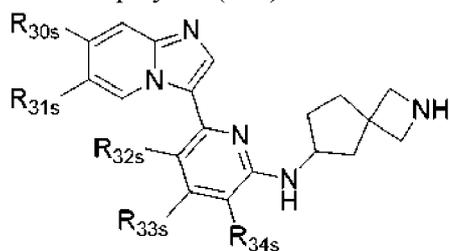
[00152] В варианте осуществления, соединение Формулы (IIIr) содержит один или несколько стереоцентров.

[00153] В варианте осуществления, соединение Формулы (IIIr) выбрано из:





[00154] В варианте осуществления, соединение Формулы (III) представляет собой соединение Формулы (III<sub>s</sub>)



Формула (III<sub>s</sub>), или его соль, сложный эфир, сольват, оптический изомер, геометрический изомер или соль изомера;

где:

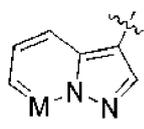
$R_{30s}$  выбран из H и  $C_1-C_6$  алкокси;

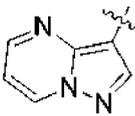
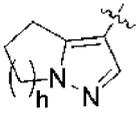
$R_{31s}$  выбран из  $C_1-C_6$  алкила,  $C_1-C_6$  алкокси,  $C_3-C_6$  циклоалкила и  $C_3-C_9$  гетероциклила, где  $C_1-C_6$  алкил и  $C_1-C_6$  алкокси каждый независимо замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из -OH и галогена,  $C_3-C_6$  циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $C_1-C_6$  алкила и галогена, и  $C_3-C_9$  гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $C_1-C_6$  алкила,  $C_3-C_6$ -циклоалкила,  $C_3-C_9$ -гетероциклила,  $C_6-C_{12}$  арила, -OH, -C=O и галогена; и

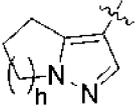
$R_{32s}$ ,  $R_{33s}$  и  $R_{34s}$  каждый независимо выбран из H и галогена.

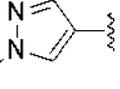
[00155] В варианте осуществления,  $R_{30s}$  представляет собой H.

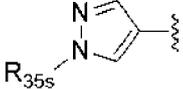
[00156] В варианте осуществления,  $R_{31s}$  представляет собой незамещенный  $C_3-C_9$  гетероциклил. В одном варианте осуществления,  $R_{31s}$  представляет собой пирозолил. В

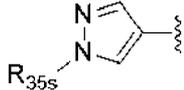
одном варианте осуществления,  $R_{31s}$  выбран из , где M представляет собой N

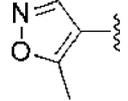
или  $\text{CH}$ ,  и  где  $h$  равен 1 или 2. В одном варианте осуществления,  $R_{31s}$

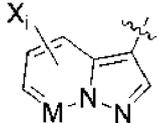
представляет собой  где  $h$  равен 2. В другом варианте осуществления,  $R_{31s}$  представляет собой  $\text{C}_3$ - $\text{C}_9$  гетероцикл замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  алкила,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ -циклоалкила,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_9$ -гетероциклила,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{12}$  арила,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{C}=\text{O}$  и галогена. В варианте осуществления,  $R_{31s}$  представляет собой

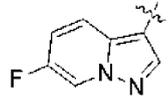
, где  $R_{35s}$  выбран из  $\text{H}$ , незамещенного  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  алкила, незамещенного  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{12}$  арила и незамещенного  $\text{C}_3$ - $\text{C}_9$  гетероциклила. В одном варианте осуществления,  $R_{31s}$  представляет

собой , где  $R_{35s}$  представляет собой  $\text{H}$ . В одном варианте осуществления,  $R_{31s}$

представляет собой , где  $R_{35s}$  выбран из  $-\text{CH}_3$ , изопропила, фенила, азетидинила и тетрагидропиранила. В другом варианте осуществления,  $R_{31s}$  представляет собой изоксазолил замещенный  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  алкилом. В одном варианте осуществления,  $R_{31s}$  представляет собой изоксазолил монозамещенный  $-\text{CH}_3$ . В одном варианте осуществления,

$R_{31s}$  представляет собой . В другом варианте осуществления,  $R_{31s}$  представляет

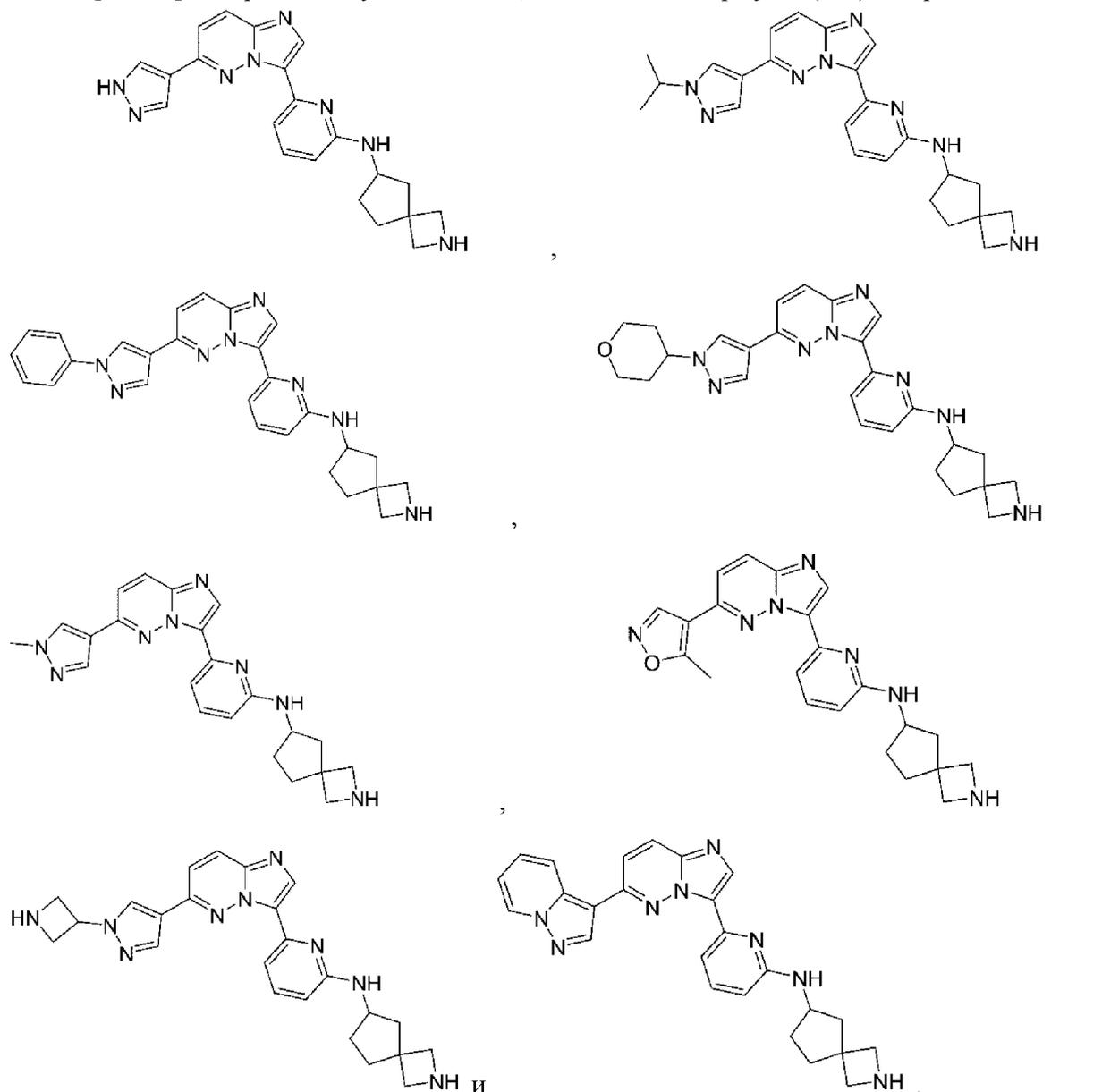
собой , где  $i$  равен 1, 2 или 3,  $M$  представляет собой  $\text{N}$  или  $\text{CH}$  и каждый  $X$  независимо представляет собой галоген. В одном варианте осуществления,  $R_{31s}$

представляет собой .

[00157] В варианте осуществления,  $R_{32s}$ ,  $R_{33s}$  и  $R_{34s}$  каждый представляет собой  $\text{H}$ . В варианте осуществления,  $R_{32s}$  и  $R_{34s}$  каждый независимо представляет собой галоген и  $R_{33s}$  представляет собой  $\text{H}$ . В одном варианте осуществления,  $R_{32s}$  и  $R_{34s}$  каждый представляет собой  $\text{F}$  и  $R_{33s}$  представляет собой  $\text{H}$ . В варианте осуществления,  $R_{32s}$  и  $R_{34s}$  каждый представляет собой  $\text{H}$  и  $R_{33s}$  представляет собой галоген. В одном варианте осуществления,  $R_{32s}$  и  $R_{34s}$  каждый представляет собой  $\text{H}$  и  $R_{33s}$  представляет собой  $\text{F}$ .

[00158] В варианте осуществления, соединение Формулы (III<sub>s</sub>) содержит один или несколько стереоцентров.

[00159] В варианте осуществления, соединение Формулы (III) выбрано из:



[00160] В некоторых вариантах осуществления, соединения Формулы (I), такие как соединения Формулы (II) или Формулы (III), могут быть любыми соединениями, указанными в Соединениях 1-137, как указано в Таблицах 1-15. В некоторых вариантах осуществления, соединение может представлять собой Соединение 1, Соединение 9, Соединение 19, Соединение 20, Соединение 21, Соединение 26, Соединение 31, Соединение 38, Соединение 45, Соединение 56, Соединение 60, Соединение 61, Соединение 62, Соединение 63, Соединение 81, Соединение 84, Соединение 96, Соединение 97 или Соединение 99.

[00161] В некоторых вариантах осуществления, соединения Формулы (I), такие как соединения Формулы (II) или Формулы (III), могут быть в форме солей, оптических и геометрических изомеров и солей изомеров. В других вариантах осуществления, соединения могут находиться в различных формах, таких как незаряженные молекулы, компоненты молекулярных комплексов или нездражающие фармакологически

приемлемые соли, включая, но не ограничиваясь ими, гидрохлорид, гидробромид, сульфат, фосфат, нитрат, борат, ацетат, малеат, тартрат и салицилат. В некоторых случаях, для кислых соединений, соли могут включать металлы, амины или органические катионы (например, четвертичный аммоний). В еще других вариантах осуществления, можно использовать простые производные соединений (например, простые эфиры, сложные эфиры или амиды), которые обладают желаемыми характеристиками удерживания и высвобождения, но которые легко гидролизуются рН тела, ферментами или другими подходящими средствами.

[00162] В некоторых вариантах осуществления, соединения по настоящему описанию, имеющие хиральный центр, могут существовать и быть выделены в оптически активных и рацемических формах. В других вариантах осуществления, соединения могут демонстрировать полиморфизм. Некоторые варианты осуществления настоящего описания охватывают любую рацемическую, оптически активную, полиморфную или стереоизомерную форму или их смеси соединения, описанного в настоящем документе, включая изотопно-меченые и радиоактивно-меченые соединения. См., например, Goding, 1986, *Monoclonal Antibodies Principles and Practice*; Academic Press, p. 104. Такие изомеры могут быть выделены стандартными методами разделения, включая, например, фракционную кристаллизацию, хиральную хроматографию и подобные. См., например, Eliel, E. L. & Wilen S. H., 1993, *Stereochemistry in Organic Compounds*; John Wiley & Sons, New York. Получение оптически активных форм может быть осуществлено любым подходящим способом, включая, но не ограничиваясь ими, разделение рацемической формы методами перекристаллизации, синтез из оптически активных исходных материалов, хиральный синтез или хроматографическое разделение с использованием хиральной стационарной фазы.

[00163] В некоторых вариантах осуществления, соединения, описанные в настоящем документе, имеют центры асимметрии и могут встречаться в виде рацематов, рацемических смесей и в виде индивидуальных энантиомеров или диастереоизомеров, при этом все изомерные формы, а также смеси, следовательно, рассматриваются для использования в соединениях и способах, описанных в настоящем документе. Соединения, рассматриваемые для использования в соединениях и способах, описанных в настоящем документе, не включают соединения, которые, как известно в данной области техники, слишком нестабильны для синтеза и/или выделения.

[00164] Соединения, описанные в настоящем документе, могут также содержать не природные пропорции атомных изотопов у одного или нескольких атомов, составляющих такие соединения. Например, соединения могут быть помечены радиоактивными изотопами, такими как, например, тритий ( $^3\text{H}$ ), йод-125 ( $^{125}\text{I}$ ) или углерод-14 ( $^{14}\text{C}$ ). Все изотопные варианты соединений, описанных в настоящем документе, независимо от того, радиоактивны они или нет, охватываются предполагаемым объемом.

[00165] В некоторых вариантах осуществления, метаболиты соединений, описанных в настоящем документе, применимы для способов, описанных в настоящем документе.

[00166] В некоторых вариантах осуществления, соединения, рассматриваемые в настоящем документе, могут быть предоставлены в форме пролекарства. Термин «пролекарство» относится к соединению, которое может быть преобразовано в описанное в настоящем документе соединение (например, биологически активное соединение) *in vivo*. Пролекарства могут быть полезны по целому ряду причин, известных в данной области техники, включая, например, простоту введения, например, за счет повышенной биодоступности при пероральном введении, и подобные. Пролекарство также может иметь улучшенную растворимость в фармацевтических композициях по сравнению с биологически активными соединениями. Примером, без ограничения, пролекарства является соединение, которое вводят в виде сложного эфира (т.е. «пролекарство») для облегчения проникновения через клеточную мембрану, где растворимость в воде препятствует подвижности, но которое затем метаболически гидролизуется до карбоновой кислоты, активного вещества, будучи внутри клетки, где растворимость в воде полезна. Обычные процедуры выбора и получения подходящих производных пролекарств описаны, например, в *Design of Prodrugs*, (ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985), которая включена в настоящий документ посредством ссылки для ограниченных целей, описывающих процедуры и получение подходящих производных пролекарств.

[00167] Некоторые описанные в настоящем документе соединения могут существовать в несольватированных формах, а также в сольватированных формах, включая гидратированные формы. Как правило, сольватированные формы эквивалентны несольватированным формам и входят в объем рассматриваемых соединений. Некоторые соединения по настоящему изобретению могут существовать в нескольких кристаллических или аморфных формах. В общем, все физические формы эквивалентны соединениям и способам, рассматриваемым в настоящем документе, и предполагается, что они находятся в пределах объема, описанного в настоящем документе.

[00168] В некоторых вариантах осуществления, одно или несколько соединений по описанию (например, формулы (I)) могут быть частью композиции и могут находиться в количестве (по массе всей композиции) по меньшей мере примерно 0,0001%, по меньшей мере примерно 0,001%, по меньшей мере примерно 0,10%, по меньшей мере примерно 0,15%, по меньшей мере примерно 0,20%, по меньшей мере примерно 0,25%, по меньшей мере примерно 0,50%, по меньшей мере примерно 0,75%, по меньшей мере примерно 1%, по меньшей мере примерно 10%, не менее примерно 25%, по меньшей мере примерно 50%, по меньшей мере примерно 75%, по меньшей мере примерно 90%, по меньшей мере примерно 95%, по меньшей мере примерно 99%, по меньшей мере примерно 99,99%, не более примерно 75%, не более примерно 90%, не более примерно 95%, не более примерно 99% или не более примерно 99,99%, от примерно 0,0001% до примерно 99%, от примерно 0,0001% до примерно 50%, от примерно 0,01% до примерно 95%, от примерно 1% до примерно 95%, от примерно 10% до примерно 90% или от примерно 25% до примерно 75%.

[00169] В некоторых вариантах осуществления, одно или несколько соединений по настоящему изобретению (например, формулы (I)) могут быть очищены или выделены в

количестве (по массе всей композиции) по меньшей мере примерно 0,0001%, по меньшей мере примерно 0,001%, по меньшей мере примерно 0,10%, по меньшей мере примерно 0,15%, по меньшей мере примерно 0,20%, по меньшей мере примерно 0,25%, по меньшей мере примерно 0,50%, по меньшей мере примерно 0,75%, по меньшей мере примерно 1%, по меньшей мере примерно 10%, по меньшей мере примерно 25%, по меньшей мере примерно 50%, по меньшей мере примерно 75%, по меньшей мере примерно 90%, по меньшей мере примерно 95%, по меньшей мере примерно 99%, по меньшей мере примерно 99,99%, не более примерно 75%, не более примерно 90%, не более примерно 95%, не более примерно 99%, не более примерно 99,99%, от примерно 0,0001% до примерно 99%, от примерно 0,0001% до примерно 50%, от примерно 0,01% до примерно 95%, от примерно 1% до примерно 95%, от примерно 10% до примерно 90% или от примерно 25% до примерно 75%.

#### ***Способы получения соединений формулы (I)***

[00170] Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения включают способы получения соединений формулы (I). В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы (I) можно получить, включая одну или несколько стадий, изложенных в Примерах 1-25 настоящего документа. Синтетические пути, показанные и описанные в Примерах 1-25, можно, например, использовать для получения соединений 1-137, как указано в таблицах 1-15, и структурно родственных соединений.

#### ***Фармацевтические композиции и составы***

[00171] Некоторые варианты осуществления настоящего описания включают композиции, содержащие одно или несколько соединений по описанию (например, Формулы (I)). В некоторых вариантах осуществления, композиция представляет собой фармацевтическую композицию, такую как композиции, подходящие для введения животным (например, млекопитающим, приматам, обезьянам, людям, собакам, кошкам, свиньям, мышам, кроликам, крысам и т.д.). В некоторых вариантах осуществления, предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение, описанное в настоящем документе, и фармацевтически приемлемый эксципиент. Соединение может представлять собой соединение любой из Формул (I)-(III), как описано в настоящем документе, соединение, представленное в таблицах 1-16, или их фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир, сольват, оптический изомер, геометрический изомер, соль изомера, пролекарство или производное. В некоторых вариантах осуществления, соединение представлено в любой из Таблиц 1-16 настоящего документа.

[00172] Дополнительные варианты осуществления изобретения относятся к композициям, включающим соединение, как описано выше. В некоторых вариантах осуществления, количество соединения может составлять от примерно 0,0001% (от общей массы композиции) до примерно 99%. В некоторых вариантах осуществления, композиция может дополнительно включать формулярный ингредиент, адъювант или носитель. В некоторых вариантах осуществления, композиция может дополнительно включать ингибитор BCL2. В некоторых вариантах осуществления, композицию можно использовать

в комбинации со второй композицией, включающей ингибитор BCL2. В некоторых вариантах осуществления, BCL2 может представлять собой венетоклакс или его соль, изомер, производное или аналог.

[00173] Предполагается, что термин «фармацевтически приемлемые соли» включает соли активных соединений, которые получают с относительно нетоксичными кислотами или основаниями, в зависимости от конкретных заместителей, обнаруженных в соединениях, описанных в настоящем документе. Когда описанные в настоящем документе соединения содержат относительно кислотные функциональные группы, основно-аддитивные соли могут быть получены путем контакта нейтральной формы таких соединений с достаточным количеством желаемого основания, либо в чистом виде, либо в подходящем инертном растворителе. Примеры фармацевтически приемлемых основно-аддитивных солей включают соль натрия, калия, кальция, аммония, органического амино или магния или аналогичную соль. Когда описанные в настоящем документе соединения содержат относительно основные функциональные группы, кислотнo-аддитивные соли могут быть получены путем контакта нейтральной формы таких соединений с достаточным количеством желаемой кислоты, либо в чистом виде, либо в подходящем инертном растворителе. Примеры фармацевтически приемлемых кислотнo-аддитивных солей включают соли, полученные из неорганических кислот, таких как хлористоводородная, бромистоводородная, азотная, карбоновая, моногидрокарбоновая, фосфорная, моногидрофосфорная, дигидрофосфорная, серная, моногидросерная, водородная или фосфористая кислота и подобные, а также соли, производные из относительно нетоксичных органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, изомасляная, малеиновая, малоновая, бензойная, янтарная, пробковая, фумаровая, молочная, миндальная, фталевая, бензолсульфоновая, п-толилсульфоновая, лимонная, винная, щавелевая, метансульфоновая и подобные. Также включены соли аминокислот, такие как аргинат и подобные, и соли органических кислот, такие как глюкуроновая или галактуриновая кислоты и подобные (см., например, Berge *et al.*, “Pharmaceutical Salts”, *Journal of Pharmaceutical Science*, 1977, 66, 1-19). Некоторые конкретные соединения, описанные в настоящем документе, содержат как основные, так и кислотные функциональные группы, что позволяет превращать соединения либо в основно-аддитивные соли, либо в кислотнo-аддитивные соли.

[00174] Соединения, описанные в настоящем документе, могут существовать в виде солей, например, с фармацевтически приемлемыми кислотами. Соответственно, рассматриваемые в настоящем документе соединения включают такие соли. Примеры таких солей включают гидрохлориды, гидробромиды, сульфаты, метансульфонаты, нитраты, малеаты, ацетаты, цитраты, фумараты, тартраты (например, (+)-тартраты, (-)-тартраты или их смеси, включая рацемические смеси), сукцинаты, бензоаты и соли с аминокислотами, такими как глутаминовая кислота. Эти соли могут быть получены способами, известными специалистам в данной области техники.

[00175] Нейтральные формы соединений предпочтительно регенерируют путем контакта соли с основанием или кислотой и выделения исходного соединения обычным

способом. Исходная форма соединения отличается от различных солевых форм некоторыми физическими свойствами, такими как растворимость в полярных растворителях.

[00176] Фармацевтически приемлемые соли вышеуказанных соединений, в структуре которых присутствует основная или кислотная группа, также входят в объем рассматриваемых в настоящем документе соединений. Когда присутствует кислотный заместитель, такой как  $-\text{NHSO}_3\text{H}$ ,  $-\text{COOH}$  и  $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ , могут образовываться аммониевые, натриевые, калиевые, кальциевые соли и подобные, для использования в качестве дозированной формы. Основные группы, такие как amino или основные гетероарильные радикалы, или пиридил и кислые соли, такие как гидрохлорид, гидробромид, ацетат, малеат, пальмоат, метансульфонат, *p*-толуолсульфонат и подобные, могут быть использованы в качестве дозированной формы.

[00177] Кроме того, в вариантах осуществления, в которых присутствует  $\text{R}-\text{COOH}$ , можно использовать фармацевтически приемлемые сложные эфиры, например, метиловый, этиловый, трет-бутиловый, пивалоилоксиметиловый и подобные, а также сложные эфиры, известные в данной области техники для модификации характеристик растворимости или гидролиза для использования в виде составов с замедленным высвобождением или пролекарств.

[00178] В некоторых случаях, фармацевтическая композиция нетоксична, не вызывает побочных эффектов или и то, и другое. В некоторых вариантах осуществления, могут быть присущие побочные эффекты (например, это может нанести вред пациенту или может быть в некоторой степени токсичным или вредным для некоторых пациентов).

[00179] В некоторых вариантах осуществления, одно или несколько соединений по настоящему изобретению (например, формулы (I)) могут быть частью фармацевтической композиции и могут находиться в количестве по меньшей мере примерно 0,0001%, по меньшей мере примерно 0,001%, по меньшей мере примерно 0,10%, по меньшей мере примерно 0,15%, по меньшей мере примерно 0,20%, по меньшей мере примерно 0,25%, по меньшей мере примерно 0,50%, по меньшей мере примерно 0,75%, по меньшей мере примерно 1%, по меньшей мере примерно 10%, по меньшей мере примерно 25%, по меньшей мере примерно 50%, по меньшей мере примерно 75%, по меньшей мере примерно 90%, по меньшей мере примерно 95%, по меньшей мере примерно 99%, по меньшей мере примерно 99,99%, не более примерно 75%, не более примерно 90%, не более примерно 95%, не более примерно 99%, не более примерно 99,99%, от примерно 0,001% до примерно 99%, от примерно 0,001% до примерно 50%, от примерно 0,1% до примерно 99%, от примерно 1% до примерно 95%, от примерно 10% до примерно 90% или от примерно 25% до примерно 75%. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция может быть представлена в дозированной форме, подходящей для местного, подкожного, подбололочечного, внутрибрюшинного, перорального, парентерального, ректального, кожного, назального, вагинального или глазного пути введения. В других вариантах осуществления, фармацевтическая композиция может быть представлена в дозированной

форме, подходящей для парентерального введения, мукозального введения, внутривенного введения, подкожного введения, местного введения, интрадермального введения, перорального введения, подъязычного введения, интраназального введения или внутримышечного введения. Фармацевтическая композиция может быть в форме, например, таблеток, капсул, пилюль, порошков, гранулятов, суспензий, эмульсий, растворов, гелей (включая гидрогели), паст, мазей, кремов, пластырей, леденцов, средств доставки, суппозиториев, клизм, инъекционных препаратов, имплантатов, спреев, аэрозолей или других подходящих форм.

[00180] В некоторых вариантах осуществления, описанные в настоящем документе соединения можно вводить перорально в виде таблеток, водных или масляных суспензий, пастилок, троше, порошков, гранул, эмульсий, капсул, сиропов или эликсиров. Композиция для перорального применения может содержать один или несколько агентов, выбранных из группы подсластителей, ароматизаторов, красителей и консервантов, для получения фармацевтически элегантных и приятных на вкус препаратов. Соответственно, также предложены фармацевтические композиции, содержащие фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент и одно или несколько соединений, описанных в настоящем документе.

[00181] В некоторых вариантах осуществления, таблетки содержат действующее вещество в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми эксципиентами, пригодными для изготовления таблеток. Эти эксципиенты могут быть, например, (1) инертными разбавителями, такими как карбонат кальция, лактоза, фосфат кальция, карбоксиметилцеллюлоза или фосфат натрия; (2) гранулирующими и разрыхляющими агентами, такими как кукурузный крахмал или альгиновая кислота; (3) связующими агентами, такими как крахмал, желатин или аравийская камедь; и (4) смазывающими агентами, такими как стеарат магния, стеариновая кислота или тальк. Эти таблетки могут быть без оболочки или покрыты известными методами для замедления разрушения и всасывания в желудочно-кишечном тракте и, таким образом, обеспечения устойчивого действия в течение более длительного периода времени. Например, можно использовать материал с временной задержкой, такой как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат.

[00182] Для приготовления фармацевтических композиций из описанных в настоящем документе соединений, фармацевтически приемлемые носители могут быть либо твердыми, либо жидкими. Препараты в твердой форме включают порошки, таблетки, пилюли, капсулы, облатки, суппозитории и диспергируемые гранулы. Твердый носитель может представлять собой одно или несколько веществ, которые также могут действовать как разбавители, ароматизаторы, связующие вещества, консерванты, разрыхлители для таблеток или инкапсулирующий материал.

[00183] Соединение, описанное в настоящем документе, в форме свободного соединения или фармацевтически приемлемого пролекарства, метаболита, аналога, производного, сольвата или соли, можно вводить для применения *in vivo* парентерально путем инъекции или путем постепенной перфузии с течением времени. Введение может

быть внутривенным, внутривнутрибрюшинным, внутримышечным, подкожным, внутривнутриполостным или трансдермальным. Для исследований *in vitro*, соединения могут быть добавлены или растворены в соответствующем биологически приемлемом буфере и добавлены к клетке или ткани.

[00184] В порошках, носитель представляет собой тонкоизмельченное твердое вещество в смеси с тонкоизмельченным активным компонентом. В таблетках, активный компонент смешивают с носителем, обладающим необходимыми связующими свойствами, в подходящих пропорциях и прессуют до желаемой формы и размера.

[00185] Порошки и таблетки предпочтительно содержат от 5% до 70% активного соединения. Подходящими носителями являются карбонат магния, стеарат магния, тальк, сахар, лактоза, пектин, декстрин, крахмал, желатин, трагакант, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия, низкоплавкий воск, масло какао и подобные. Предполагается, что термин «препарат» включает состав активного соединения с инкапсулирующим материалом в качестве носителя, обеспечивающий получение капсулы, в которой активный компонент с другими носителями или без них окружен носителем, который, таким образом, связан с ним. Точно так же включены облатки и леденцы. Таблетки, порошки, капсулы, пилюли, облатки и леденцы могут быть использованы в качестве твердых дозированных форм, подходящих для перорального введения.

[00186] Для получения суппозиториев, сначала расплавляют легкоплавкий воск, такой как смесь глицеридов жирных кислот или масло какао, и гомогенно диспергируют в нем активный компонент, как при перемешивании. Затем расплавленную однородную смесь разливают в формы подходящего размера, дают остыть и, следовательно, затвердеть.

[00187] Препараты в жидкой форме включают растворы, суспензии и эмульсии, например, водные или водно-пропиленгликолевые растворы. Для парентерального введения, жидкие препараты могут быть составлены в виде раствора в водном растворе полиэтиленгликоля.

[00188] Когда парентеральное применение необходимо или желательно, особенно подходящими смесями для соединений, описанных в настоящем документе, являются инъекционные стерильные растворы, предпочтительно, масляные или водные растворы, а также суспензии, эмульсии или имплантаты, включая суппозитории. Эта суспензия может быть составлена в соответствии с известными способами с использованием тех подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов, которые были упомянуты выше. Стерильный инъекционный препарат может также представлять собой стерильный инъекционный раствор или суспензию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Приемлемые носители, носители и растворители, которые можно использовать, включают воду, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно используют стерильные нелетучие масла. Для этой цели можно использовать любое мягкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, жирные кислоты, такие как олеиновая

кислота, находят применение при приготовлении инъекционных препаратов. В частности, носители для парентерального введения включают водные растворы декстрозы, солевой раствор, чистую воду, этанол, глицерин, пропиленгликоль, арахисовое масло, кунжутное масло, блок-полимеры полиоксиэтилена и подобные. Ампулы представляют собой удобные стандартные дозировки. Соединения, описанные в настоящем документе, также могут быть включены в липосомы или вводиться с помощью чрескожных насосов или пластырей. Фармацевтические смеси, подходящие для использования в фармацевтических композициях и способах, описанных в настоящем документе, включают смеси, описанные, например, в *Pharmaceutical Sciences* (17th Ed., Mack Pub. Co., Easton, PA) и WO 96/05309, положения обеих из которых настоящим включены посредством ссылки.

[00189] В некоторых вариантах осуществления, препараты для парентерального введения включают стерильные водные или не водные растворы, суспензии и эмульсии. Примерами не водных растворителей являются пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, растительные масла, такие как оливковое масло, и органические сложные эфиры для инъекций, такие как этилолеат. Водные носители включают воду, спиртовые/водные растворы, эмульсии или суспензии, включая солевой раствор и буферные среды. Часто используемые носители или вспомогательные вещества включают карбонат магния, диоксид титана, лактозу, маннит и другие сахара, тальк, молочный белок, желатин, крахмал, витамины, целлюлозу и ее производные, животные и растительные масла, полиэтиленгликоли и растворители, такие как стерильная вода, спирты, глицерин и многоатомные спирты. Внутривенные носители включают наполнители жидкости и питательных веществ. Парентеральные носители включают раствор хлорида натрия, декстрозу Рингера, декстрозу и хлорид натрия, лактатные внутривенные носители Рингера включают наполнители жидкости и питательных веществ, наполнители электролитов (такие как вещества на основе декстрозы Рингера) и подобные. Также могут присутствовать консерванты и другие добавки, такие как, например, антимикробные вещества, антиоксиданты, хелатирующие агенты, факторы роста и инертные газы и подобные.

[00190] Консерванты включают антимикробные агенты, антиоксиданты, хелатирующие агенты и инертные газы. Другие фармацевтически приемлемые носители включают водные растворы, нетоксичные эксципиенты, включая соли, консерванты, буферы и подобные, как описано, например, в *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 15th ed. Easton: Mack Publishing Co., 1405-1412, 1461-1487 (1975) и *The National Formulary XIV.*, 14th ed. Washington: American Pharmaceutical Association (1975), содержание которых включено в настоящий документ посредством ссылки. pH и точную концентрацию различных компонентов фармацевтической композиции регулируют в соответствии с обычными навыками в данной области техники. См., например, Goodman and Gilman (eds.), 1990, *The Pharmacological Basis for Therapeutics* (7th ed.).

[00191] Водные растворы, подходящие для перорального применения, могут быть приготовлены путем растворения активного компонента в воде и добавления подходящих красителей, ароматизаторов, стабилизаторов и загустителей по желанию. Водные

суспензии, пригодные для перорального применения, могут быть приготовлены путем диспергирования тонкоизмельченного активного компонента в воде с вязким материалом, таким как натуральные или синтетические камеди, смолы, метилцеллюлоза, натрийкарбоксиметилцеллюлоза и другие хорошо известные суспендирующие агенты. Водные суспензии обычно содержат активные вещества в смеси с эксципиентами, подходящими для изготовления водной суспензии. Такими эксципиентами могут быть (1) суспендирующий агент, такой как натрийкарбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовая камедь и аравийская камедь; (2) диспергирующие или смачивающие агенты, которые могут представлять собой (а) встречающийся в природе фосфатид, такой как лецитин; (б) продукт конденсации алкиленоксида с жирной кислотой, например полиоксиэтилен стеарат; (с) продукт конденсации этиленоксида с длинноцепочечным алифатическим спиртом, например, гептадекаэтиленоксицетанол; (d) продукт конденсации этиленоксида с неполным эфиром, полученным из жирной кислоты и гексита, такой как моноолеат полиоксиэтиленсорбита, или (е) продукт конденсации этиленоксида с неполным эфиром, полученным из жирных кислот и ангидридов гексита, например моноолеат полиоксиэтиленсорбитана.

[00192] Также включены препараты в твердой форме, предназначенные для превращения непосредственно перед применением в препараты в жидкой форме для перорального введения. Такие жидкие формы включают растворы, суспензии и эмульсии. Эти препараты могут содержать, помимо активного компонента, красители, ароматизаторы, стабилизаторы, буферы, искусственные и натуральные подсластители, диспергаторы, загустители, солюбилизующие агенты и подобные.

[00193] Фармацевтический препарат предпочтительно находится в стандартной дозированной форме. В такой форме, препарат подразделяют на стандартные дозы, содержащие соответствующие количества активного компонента. Стандартная дозированная форма может представлять собой упакованный препарат, упаковку, содержащую отдельные количества препарата, такую как упакованные таблетки, капсулы и порошки во флаконах или ампулах. Кроме того, стандартная дозированная форма может представлять собой капсулу, таблетку, облатку или лепешку, либо она может представлять собой соответствующее количество любого из них в упакованной форме.

[00194] В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция может включать один или несколько формулярных ингредиентов. «Формулярный ингредиент» может быть любым подходящим ингредиентом (например, подходящим для лекарственного(ых) средства(средств), для дозировки лекарственного(ых) средства(средств), для времени выделения лекарственного(ых) средства(средств), для заболевания, для болезненного состояния или для пути доставки), включая, но не ограничиваясь ими, воду (например, кипяченую воду, дистиллированную воду, фильтрованную воду, апирогенную воду или воду с хлороформом), сахар (например, сахарозу, глюкозу, маннит, сорбит, ксилит или сиропы, полученные из них), этанол,

глицерин, гликоли (например, пропиленгликоль), ацетон, простые эфиры, ДМСО, поверхностно-активные вещества (например, анионные поверхностно-активные вещества, катионные поверхностно-активные вещества, цвиттерионные поверхностно-активные вещества или неионные поверхностно-активные вещества (например, полисорбаты)), масла (например, животные масла, растительные масла (например, кокосовое масло или арахисовое масло) или минеральные масла), производные масел (например, этилолеат, глицерилмоностеарат или гидрогенизированные глицериды), эксципиенты, консерванты (например, цистеин, метионин, антиоксиданты (например, витамины (например, А, Е или С), селен, ретинилпальмитат, цитрат натрия, лимонную кислоту, хлороформ или парабены (например, метилпарабен или пропилпарабен)) или их комбинации.

[00195] В некоторых вариантах осуществления, фармацевтические композиции могут быть составлены таким образом, чтобы высвободить активный ингредиент (например, одно или несколько соединений по настоящему изобретению, таких как Формула (I)) по существу сразу после введения или в любое по существу заранее определенное время или время после введения. Такие составы могут включать, например, составы с контролируемым высвобождением, такие как различные составы и покрытия с контролируемым высвобождением.

[00196] Другие составы (например, составы фармацевтической композиции) могут, в некоторых вариантах осуществления, включать такие, которые вводят лекарственные средства (или составы с контролируемым высвобождением) в продукты питания, пищевые продукты, корма или напитки.

[00197] Некоторые соединения могут иметь ограниченную растворимость в воде и, следовательно, могут требовать поверхностно-активное вещество или другой подходящий соразтворитель в композиции. Такие соразтворители включают: полисорбат 20, 60 и 80; Плурионик F-68, F-84 и P-103; циклодекстрин; и полиоксил 35 касторовое масло. Такие соразтворители обычно используют в количестве от примерно 0,01% до примерно 2% по массе.

[00198] Вязкость выше, чем у простых водных растворов, может быть желательна для уменьшения вариабельности дозирования составов, для уменьшения физического разделения компонентов суспензии или эмульсии состава и/или иным образом для улучшения состава. Такие агенты, повышающие вязкость, включают, например, поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, хондроитинсульфат и их соли, гиалуроновую кислоту и ее соли, а также их комбинации. Такие агенты обычно используют в количестве от примерно 0,01% до примерно 2% по массе.

[00199] Композиции, описанные в настоящем документе, могут дополнительно включать компоненты для обеспечения пролонгированного высвобождения и/или комфорта. Такие компоненты включают высокомолекулярные анионные мукоимитические полимеры, гелеобразующие полисахариды и тонкоизмельченные

субстраты-носители лекарственных средств. Эти компоненты более подробно обсуждаются в патентах США №№ 4,911,920; 5,403,841; 5,212,162; и 4,861,760. Полное содержание этих патентов полностью включено в настоящее описание посредством ссылки для всех целей.

[00200] Предложены различные фармацевтические композиции, полезные для облегчения некоторых заболеваний и нарушений. Фармацевтические композиции в соответствии с одним вариантом осуществления получают путем составления соединения, описанного в настоящем документе, в форме свободного соединения или фармацевтически приемлемого пролекарства, метаболита, аналога, производного, сольвата или соли, либо отдельно, либо вместе с другими фармацевтическими агентами, подходящими для введения субъекту, с использованием носителей, эксципиентов и добавок или вспомогательных веществ. Часто используемые носители или вспомогательные вещества включают карбонат магния, диоксид титана, лактозу, маннит и другие сахара, тальк, молочный белок, желатин, крахмал, витамины, целлюлозу и ее производные, животные и растительные масла, полиэтиленгликоли и растворители, такие как стерильная вода, спирты, глицерин и многоатомные спирты. Внутривенные транспортные средства включают восполнители жидкости и питательных веществ.

[00201] Предложены различные фармацевтические композиции, полезные для облегчения некоторых заболеваний и нарушений. Фармацевтические композиции в соответствии с одним вариантом осуществления получают путем составления соединения, описанного в настоящем документе, в форме свободного соединения или фармацевтически приемлемого пролекарства, метаболита, аналога, производного, сольвата или соли, либо отдельно, либо вместе с другими фармацевтическими агентами, подходящими для введения субъекту, с использованием носителей, эксципиентов и добавок или вспомогательных веществ. Часто используемые носители или вспомогательные вещества включают карбонат магния, диоксид титана, лактозу, маннит и другие сахара, тальк, молочный белок, желатин, крахмал, витамины, целлюлозу и ее производные, животные и растительные масла, полиэтиленгликоли и растворители, такие как стерильная вода, спирты, глицерин и многоатомные спирты. Внутривенные носители включают восполнители жидкости и питательных веществ.

### ***Способы лечения и профилактики заболеваний***

[00202] Дополнительные варианты осуществления описания относятся к способам предоставления субъекту соединения, включающим одно или несколько введений одной или нескольких композиций, содержащих соединение, как описано выше, где композиции могут быть одинаковыми или разными, если имеется более одного введения. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере одна из одной или нескольких композиций дополнительно включает формулярный ингредиент. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере одна из одной или нескольких композиций включает композицию, включающую соединение, как описано выше. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере одно из одного или нескольких введений включает парентеральное введение, мукозальное введение, внутривенное введение, подкожное

введение, местное введение, интрадермальное введение, пероральное введение, подъязычное введение, интраназальное введение или внутримышечное введение. В некоторых вариантах осуществления, при более чем одном введении, по меньшей мере одна композиция, используемая по меньшей мере для одного введения, отличается от композиции по меньшей мере для одного другого введения. В некоторых вариантах осуществления, соединение по меньшей мере одной из одной или нескольких композиций можно вводить субъекту в количестве от примерно 0,005 мг/кг массы тела субъекта до примерно 50 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления, субъект представляет собой млекопитающее, предпочтительно, человека, грызуна или примата.

[00203] Дополнительные варианты осуществления изобретения относятся к способам лечения заболевания или нарушения, где способ включает одно или несколько введений субъекту одной или нескольких композиций, включающих соединение, как описано выше, где композиции могут быть одинаковыми или разными, если есть более одного введения. В некоторых вариантах осуществления, заболевание или нарушение может отвечать по меньшей мере на одно из ингибирования киназы, ассоциированной с рецептором интерлейкина-1 (IRAK), или на ингибирование fms-подобной тирозинкиназы 3 (FLT3). В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере одна из одной или нескольких композиций дополнительно включает формулярный ингредиент. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере одна из одной или нескольких композиций включает композицию, как описано выше.

[00204] В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере одно из одного или более введений включает парентеральное введение, мукозальное введение, внутривенное введение, подкожное введение, местное введение, интрадермальное введение, трансдермальное введение, пероральное введение, подъязычное введение, интраназальное введение или внутримышечное введение. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере одно из одного или нескольких введений включает пероральное введение. В некоторых вариантах осуществления, при более чем одном введении по меньшей мере одна композиция, используемая по меньшей мере для одного введения, отличается от композиции по меньшей мере для одного другого введения. В некоторых вариантах осуществления, соединение по меньшей мере одной из одной или нескольких композиций вводят субъекту в количестве от примерно 0,005 мг/кг массы тела субъекта до примерно 50 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления, субъект может быть млекопитающим, предпочтительно человеком, грызуном или приматом. В некоторых вариантах осуществления, субъект нуждается в лечении.

[00205] В некоторых вариантах осуществления, способ предназначен для лечения гемобластоза. В некоторых вариантах осуществления, способ предназначен для лечения миелодиспластического синдрома (MDS) и/или острого миелоидного лейкоза (AML). В некоторых вариантах осуществления, способ предназначен для лечения по меньшей мере одного из лимфомы, лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), хронического миелоидного лейкоза (CML), острого лимфобластного лейкоза (ALL), рака костного мозга,

неходжкинской лимфомы, макроглобулинемии Вальденстрема, В-клеточной лимфомы, диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), DLBCL с мутацией MYD88, фолликулярной лимфомы или лимфомы маргинальной зоны. В некоторых вариантах осуществления, способ предназначен для лечения по меньшей мере одного вида рака, выбранного из мультиформной глиобластомы, рака эндометрия, меланомы, рака предстательной железы, рака легких, рака молочной железы, рака почки, рака мочевого пузыря, базально-клеточной карциномы, рака щитовидной железы, плоскоклеточной карциномы, нейробластомы, рака яичников, почечно-клеточного рака, гепатоцеллюлярного рака, рака толстой кишки, рака поджелудочной железы, рабдомиосаркомы, менингиомы, рака желудка, глиомы, рака ротовой полости, рака носоглотки, рака прямой кишки, рака желудка и рака матки, или одного или нескольких воспалительных заболеваний или аутоиммунных заболеваний, характеризующихся сверхактивным IRAK1 и/или IRAK4, или их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления, способ предназначен для лечения одного или нескольких воспалительных заболеваний или аутоиммунных заболеваний, выбранных из хронического воспаления (т.е. связанного с вирусной и бактериальной инфекцией), сепсиса, ревматоидного артрита, системной красной волчанки, воспалительного заболевания кишечника, рассеянного склероза, псориаза, синдрома Шегрена, анкилозирующего спондилита, системного склероза, сахарного диабета 1 типа или их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления, способ предназначен для лечения MDS, MDS с мутацией фактора сплайсинга, MDS с мутацией изоцитратдегидрогеназы 1, MDS с мутацией изоцитратдегидрогеназы 2, или способ предназначен для лечения AML с повышенной экспрессией IRAK4-Long и/или активностью по отношению к IRAK4-Short, и/или AML, не обусловленного мутациями FLT3, но экспрессирующего IRAK4-Long. В некоторых вариантах осуществления, способ предназначен для лечения DLBCL, и DLBCL включает L265P MYD88 мутантный (ABC) подтип DLBCL.

[00206] В некоторых вариантах осуществления, способ дополнительно включает введение композиции, включающей ингибитор ВТК. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор ВТК включает ибрутиниб.

[00207] В некоторых вариантах осуществления, субъект восприимчив к AML и/или MDS, и/или способ предотвращает или облегчает течение AML и/или MDS в будущем. В некоторых вариантах осуществления, способ применяется после одного или нескольких случаев миелодиспластического синдрома, миелопролиферативного заболевания, воздействия химического вещества, воздействия ионизирующего излучения или лечения рака.

[00208] В некоторых вариантах осуществления, способ дополнительно включает введение композиции, включающей ингибитор BCL2, или по меньшей мере одной из указанных композиций, включающей описанное выше соединение, дополнительно включающее ингибитор BCL2. В некоторых вариантах осуществления, соединение, как описано выше, и ингибитор BCL2 можно вводить вместе или по отдельности в виде одного

или нескольких введений одной или нескольких композиций. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор BCL2 включает венетоклакс или его соль, изомер, производное или аналог.

[00209] В некоторых вариантах осуществления, способ дополнительно включает введение одной или нескольких дополнительных терапий, выбранных из одной или нескольких из химиотерапии, ингибитора ДНК метилтрансферазы/гипометилирующего агента, антрациклина, ингибитора гистондеацетилазы (HDAC), аналога пуринового нуклеозида (антиметаболита), ингибитора изоцитратдегидрогеназы 1 или 2 (IDH1 и/или IDH2), конъюгата антитело-лекарственное средство, mAb/иммунотерапии, CAR-T клеточной терапии, ингибитора Plk, ингибитора MEK, ингибитора CDK9, ингибитора CDK8, агониста рецептора ретиноевой кислоты, активатора TP53, антагониста рецептора smoothed, ингибитора ERK, ингибитора PI3K, ингибитора mTOR, модулятора глюкокортикоидного рецептора или ингибитора EZH2, или одной или нескольких их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор ДНК метилтрансферазы/гипометилирующий агент включает азацитидин, децитабин, цитарабин и/или гуадецитабин; антрациклин включает даунорубин, идарубин, доксорубин, митоксантрон, эпирубин и/или CPX-351 (комбинацию цитарабина и даунорубина в фиксированном молярном соотношении 5:1); ингибитор гистондеацетилазы (HDAC) включает вориностат, панобиностат, вальпроевую кислоту и/или прациностат; аналог пуринового нуклеозида (антиметаболит) включает флударабин, кладрибин и/или клофарабин; ингибитор изоцитратдегидрогеназы 1 или 2 (IDH1 и/или IDH2) включает ивозидениб и/или эназидениб; конъюгат антитело-лекарственное средство включает анти-CD33 (например, Ac225-линтузумаб, вадастуксимаб или гемтузумаб-озогамицин) и/или анти-CD45 (например, I<sup>131</sup>-апамистамаб); mAb/иммунотерапия включают анти-CD70 (например, ARGX-110, кузатузумаб), биспецифическое антитело (например, флотеузумаб (CD123 x CD3)), анти-CTLA4 (например, ипилимумаб), анти-PD1/PDL1 (например, ниволумаб, пембролизумаб, атезолизумаб, авелумаб, PDR001, MBG453) и/или анти-CD47 (например, 5F9 (магролимаб)); ингибитор Plk включает воласертиб и/или ригосертиб; ингибитор MEK включает траметиниб, кобиметиниб, селуметиниб, пимасертиб и/или рефаметиниб; ингибитор CDK9 включает альвоцидиб и/или воруциклиб; ингибитор CDK8 включает SEL120; агонист рецептора ретиноевой кислоты включает АТРА (политрансретиноевую кислоту) и/или SY-1425 (селективный агонист RAR $\alpha$ ); активатор TP53 включает APR-246 (Эпренетапопт); антагонист рецептора smoothed включает глаздегиб; ингибитор ERK включает ингибитор ERK2/МАРК1 или ERK1/МАРК3, включая уликсертиниб, SCH772984, равоксертиниб, МК-8353 и/или VTX-11e; ингибитор PI3K включает фимепиностат (CUDC-907), алпелисиб, лениолисиб (CDZ-173), пиларалисиб (XL147, SAR245408) и/или бимиралисиб (PQR-309); ингибитор mTOR включает бимирализиб (PQR-309), сапанисертиб (ТАК-228, INK-128), ридафоролимус (МК-8669, AP-23573), эверолимус и/или вистусертиб (AZD2014); модулятор глюкокортикоидного рецептора включает агонист, включая преднизолон, беклометазон, метилпреднизолон,

преднизон, флутиказон, будесонид, дексаметазон и/или кортизол, и/или антагонист, включая мифепристон, мирикориант и/или онапристон, и/или другой связывающий лиганд, включая ваморолон (VBP15); и/или ингибитор EZH2 включает таземетостат.

[00210] Дополнительные варианты осуществления описания относятся к соединениям, как описано выше, для применения в способе лечения заболевания или нарушения, способе, включающем ингибирование по меньшей мере одного из IRAK и FLT3 путем введения одной или нескольких композиций, содержащих соединение, где композиции могут быть одинаковые или разные, если имеется более одного введения. В некоторых вариантах осуществления, заболевание или нарушение может отвечать по меньшей мере на одно из ингибирования киназы, ассоциированной с рецептором интерлейкина-1 (IRAK), или на ингибирование fms-подобной тирозинкиназы 3 (FLT3). В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере одна из одной или нескольких композиций дополнительно включает формулярный ингредиент. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере одна из одной или нескольких композиций включает композицию, как описано выше. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере одно из одного или более введений включает парентеральное введение, мукозальное введение, внутривенное введение, подкожное введение, местное введение, интрадермальное введение, трансдермальное введение, пероральное введение, подъязычное введение, интраназальное введение или внутримышечное введение. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере одно из одного или нескольких введений включает пероральное введение. В некоторых вариантах осуществления, при более чем одном введении по меньшей мере одна композиция, используемая по меньшей мере для одного введения, отличается от композиции по меньшей мере для одного другого введения.

[00211] В некоторых вариантах осуществления, соединение по меньшей мере одной из одной или нескольких композиций можно вводить субъекту в количестве от примерно 0,005 мг/кг массы тела субъекта до примерно 50 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления, субъект представляет собой млекопитающее, предпочтительно человека, грызуна или примата. В некоторых вариантах осуществления, субъект нуждается в лечении.

[00212] В некоторых вариантах осуществления, способ предназначен для лечения гемобластоза. В некоторых вариантах осуществления, способ предназначен для лечения MDS и/или AML. В некоторых вариантах осуществления, способ предназначен для лечения по меньшей мере одного из лимфомы, лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), хронического миелоидного лейкоза (CML), острого лимфобластного лейкоза (ALL), рака костного мозга, неходжкинской лимфомы, макроглобулинемии Вальденстрема, В-клеточной лимфомы, диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), DLBCL с мутацией MYD88, фолликулярной лимфомы или лимфомы маргинальной зоны. В некоторых вариантах осуществления, способ предназначен для лечения по меньшей мере одного вида рака, выбранного из мультиформной глиобластомы, рака эндометрия,

меланомы, рака предстательной железы, рака легких, рака молочной железы, рака почки, рака мочевого пузыря, базально-клеточной карциномы, рака щитовидной железы, плоскоклеточной карциномы, нейробластомы, рака яичников, почечно-клеточного рака, гепатоцеллюлярного рака, рака толстой кишки, рака поджелудочной железы, рабдомиосаркомы, менингиомы, рака желудка, глиомы, рака ротовой полости, рака носоглотки, рака прямой кишки, рака желудка и рака матки, или одного или нескольких воспалительных заболеваний или аутоиммунных заболеваний, характеризующихся сверхактивным IRAK1 и/или IRAK4, или их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления, способ предназначен для лечения одного или нескольких воспалительных заболеваний или аутоиммунных заболеваний, выбранных из хронического воспаления (т.е. связанного с вирусной и бактериальной инфекцией), сепсиса, ревматоидного артрита, системной красной волчанки, воспалительного заболевания кишечника, рассеянного склероза, псориаза, синдрома Шегрена, анкилозирующего спондилита, системного склероза, сахарного диабета 1 типа или их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления, способ предназначен для лечения MDS, MDS с мутацией фактора сплайсинга, MDS с мутацией изоцитратдегидрогеназы 1, MDS с мутацией изоцитратдегидрогеназы 2, или способ предназначен для лечения AML с повышенной экспрессией IRAK4-Long и/или активностью по отношению к IRAK4-Short, и/или AML, не обусловленного мутациями FLT3, но экспрессирующего IRAK4-Long. В некоторых вариантах осуществления, способ предназначен для лечения DLBCL, и DLBCL включает L265P MYD88 мутантный (ABC) подтип DLBCL.

[00213] В некоторых вариантах осуществления, способ дополнительно включает введение композиции, включающей ингибитор ВТК. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор ВТК включает ибрутиниб.

[00214] В некоторых вариантах осуществления, субъект восприимчив к AML и/или MDS, и/или способ предотвращает или облегчает течение AML и/или MDS в будущем. В некоторых вариантах осуществления, способ применяется после одного или нескольких случаев миелодиспластического синдрома, миелопролиферативного заболевания, воздействия химического вещества, воздействия ионизирующего излучения или лечения рака. В некоторых вариантах осуществления, способ дополнительно включает введение композиции, включающей ингибитор BCL2, или по меньшей мере одной из указанных композиций, включающих соединение по любому из пунктов 1-39, дополнительно включающей ингибитор BCL2. В некоторых вариантах осуществления, соединение по любому из пунктов 1-39 и ингибитор BCL2 можно вводить вместе или по отдельности, в виде одного или нескольких введений одной или нескольких композиций. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор BCL2 включает венетоклакс или его соль, изомер, производное или аналог.

[00215] В некоторых вариантах осуществления, способ дополнительно включает введение одной или нескольких дополнительных терапий, выбранных из одной или нескольких из химиотерапии, ингибитора ДНК метилтрансферазы/гипометилирующего

агента, антрациклина, ингибитора гистондеацетилазы (HDAC), аналога пуринового нуклеозида (антиметаболита), ингибитора изоцитратдегидрогеназы 1 или 2 (IDH1 и/или IDH2), конъюгата антитело-лекарственное средство, mAb/иммунотерапии, CAR-T клеточной терапии, ингибитора Plk, ингибитора MEK, ингибитора CDK9, ингибитора CDK8, агониста рецептора ретиноевой кислоты, активатора TP53, антагониста рецептора smoothed, ингибитора ERK, ингибитора PI3K, ингибитора mTOR, модулятора глюкокортикоидного рецептора или ингибитора EZH2, или одной или нескольких их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор ДНК метилтрансферазы/гипометилирующий агент включает азацитидин, децитабин, цитарабин и/или гуадецитабин; антрациклин включает даунорубин, идарубин, доксорубин, митоксантрон, эпирубин и/или CPX-351 (комбинацию цитарабина и даунорубина в фиксированном молярном соотношении 5:1); ингибитор гистондеацетилазы (HDAC) включает вориносат, панобиносат, вальпроевую кислоту и/или праиносат; аналог пуринового нуклеозида (антиметаболит) включает флударабин, кладрибин и/или клофарабин; ингибитор изоцитратдегидрогеназы 1 или 2 (IDH1 и/или IDH2) включает ивозидениб и/или эназидениб; конъюгат антитело-лекарственное средство включает анти-CD33 (например, Ас225-линтузумаб, вадастуксимаб или гемтузумаб-озогамицин) и/или анти-CD45 (например, I<sup>131</sup>-апамистамаб); mAb/иммунотерапия включают анти-CD70 (например, ARGX-110, кузатузумаб), биспецифическое антитело (например, флотеузумаб (CD123 x CD3)), анти-CTLA4 (например, ипилимумаб), анти-PD1/PDL1 (например, ниволумаб, пембролизумаб, атезолизумаб, авелумаб, PDR001, MBG453) и/или анти-CD47 (например, 5F9 (магролимаб)); ингибитор Plk включает воласертиб и/или ригосертиб; ингибитор MEK включает траметиниб, кобиметиниб, селуметиниб, пимасертиб и/или рефаметиниб; ингибитор CDK9 включает альвоцидиб и/или воруциклиб; ингибитор CDK8 включает SEL120; агонист рецептора ретиноевой кислоты включает АТРА (политрансретиноевую кислоту) и/или SY-1425 (селективный агонист RAR $\alpha$ ); активатор TP53 включает APR-246 (Эпренетапопт); антагонист рецептора smoothed включает глаздегиб; ингибитор ERK включает ингибитор ERK2/MAPK1 или ERK1/MAPK3, включая уликсертиниб, SCH772984, равоксертиниб, МК-8353 и/или VTX-11e; ингибитор PI3K включает фимепиносат (CUDC-907), алпелисиб, лениолисиб (CDZ-173), пиларалисиб (XL147, SAR245408) и/или бимиралисиб (PQR-309); ингибитор mTOR включает бимирализиб (PQR-309), сапанисертиб (ТАК-228, INK-128), ридафоролимус (МК-8669, AP-23573), эверолимус и/или вистусертиб (AZD2014); модулятор глюкокортикоидного рецептора включает агонист, включая преднизолон, беклометазон, метилпреднизолон, преднизон, флутиказон, будесонид, дексаметазон и/или кортизол, и/или антагонист, включая мифепристон, мирикориант и/или онапристон, и/или другой связывающий лиганд, включая ваморолон (VBP15); и/или ингибитор EZH2 включает таземетостат.

[00216] В дополнение к их способности ингибировать IRAK, было показано, что ингибиторы IRAK обладают селективностью в отношении многих киназ. В некоторых вариантах осуществления, соединения, описанные в настоящем документе в соответствии

с Формулой (I), такие как Соединения 1-137, перечисленные в Таблицах 1-15, проявляют ингибирующее действие в отношении одной или нескольких киназ, таких как киназа, ассоциированная с рецептором интерлейкина-1 (IRAK) и FMS-подобная тирозинкиназа 3 (FLT3). Ингибирующее действие в отношении одной или нескольких киназ, таких как IRAK и FLT3, может позволить лечить и/или предотвращать заболевания у животных (например, у млекопитающих, свиней, собак, птиц (например, кур), крупного рогатого скота, кошек, приматов, грызунов, обезьян, кроликов, мышей, крыс и людей) с использованием соединения по настоящему изобретению (например, Формулы (I)), включая, но не ограничиваясь ими, гемобластозы (например, нарушения гемопоэтических стволовых клеток в костном мозге или нарушения, связанные с миелоидной линией), MDS, AML, миелопролиферативное заболевание и заболевания (например, гемопоэзы), связанные с мутациями в IRAK1, IRAK4 и/или FLT3 (например, мутациями в околочелювной области FLT3, мутациями в киназном домене FLT3, точечными мутациями FLT3, мутациями внутренней тандемной дупликации FLT3, мутациями FLT3-ITD, D835Y FLT3 мутациями, D835V FLT3 мутациями, F691L FLT3 мутациями или R834Q FLT3 мутациями).

[00217] В некоторых вариантах осуществления, соединения по описанию могут ингибировать активность одного или нескольких FLT3, мутаций FLT3 (например, мутаций в околочелювной области FLT3, мутаций в киназном домене FLT3, точечных мутаций FLT3, мутаций внутренней тандемной дупликации FLT3, FLT3-ITD мутации, D835Y FLT3 мутации, D835V FLT3 мутации, F691L FLT3 мутации или R834Q FLT3 мутации), IRAK4 (киназы 4, ассоциированной с рецептором интерлейкина-1), изоформ IRAK4, мутаций IRAK4, IRAK1 (киназы 1, ассоциированной с рецептором интерлейкина-1), изоформ IRAK1 и/или мутаций IRAK1. В некоторых вариантах осуществления, соединения по описанию могут ингибировать активность одного или обоих FLT3 и мутаций FLT3 (например, мутаций в околочелювной области FLT3, мутаций в киназном домене FLT3, точечных мутаций FLT3, мутаций внутренней тандемной дупликации FLT3, FLT3-ITD мутации, D835Y FLT3 мутации, D835V FLT3 мутации, F691L FLT3 мутации или R834Q FLT3 мутации) и необязательно ингибируют одну или несколько IRAK4, изоформ IRAK4, мутаций IRAK4, IRAK1, изоформ IRAK1 или мутаций IRAK1. В некоторых вариантах осуществления, соединения по настоящему изобретению могут ингибировать активность одного или обоих FLT3 и мутаций FLT3 (например, мутаций в околочелювной области FLT3, мутаций в киназном домене FLT3, точечных мутаций FLT3, мутаций внутренней тандемной дупликации FLT3, FLT3-ITD мутации, D835Y FLT3 мутации, D835V FLT3 мутации, F691L FLT3 мутации или R834Q FLT3 мутации) и необязательно ингибирует один или оба из IRAK4 и IRAK1, или их изоформу или мутацию. В некоторых вариантах осуществления, соединения согласно настоящему изобретению могут ингибировать FLT3 в комбинации с IRAK4, IRAK1 или с IRAK4 и IRAK1.

[00218] В некоторых вариантах осуществления, соединения демонстрируют ингибирующую активность в отношении IRAK и/или FLT-3 с активностью  $\geq 1$  мкМ, например, примерно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32,

34, 36, 38, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000 нМ или даже больше. В некоторых вариантах осуществления, соединения демонстрируют ингибирующую активность в отношении IRAK и/или FLT-3 с активностью от 0,1 нМ до 1 нМ, например, примерно 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9 или 1,0 нМ. В некоторых вариантах осуществления, соединения, описанные в настоящем документе, демонстрируют ингибирующую активность в отношении IRAK и/или FLT-3 с активностью  $\leq 0,1$  мкМ, например, примерно 1, 2, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 100 нМ. Рассматриваются также диапазоны значений с использованием комбинации любых значений, указанных в настоящем документе, в качестве верхнего и/или нижнего пределов, например, но не ограничиваясь ими, 1-10 нМ, 10-100 нМ, 1-100 нМ, 0,1-1 нМ, 0,1-100 нМ, 0,1-200 нМ, 1-200 нМ, 10-200 нМ, 100-200 нМ, 200-500 нМ, 0,1-500 нМ, 1-500 нМ, 10-500 нМ, 500-1000 нМ, 0,1-1000 нМ, 1-1000 нМ, 10-1000 нМ или 100-1000 нМ. В некоторых вариантах осуществления, ингибирующая активность составляет менее 0,1 нМ, менее 1 нМ, менее 10 нМ, менее 100 нМ или менее 1000 нМ. В некоторых вариантах осуществления, ингибирующая активность находится в диапазоне примерно 1-10 нМ, 10-100 нМ, 0,1-1 мкМ, 1-10 мкМ, 10-100 мкМ, 100-200 мкМ, 200-500 мкМ или даже 500-1000 мкМ. Понятно, что для целей количественного определения термины «активность», «ингибирующая активность», «биологическая активность», «активность IRAK», «активность IRAK1», «активность IRAK4», «активность FLT-3» и подобные в контексте описанного в настоящем документе ингибирующего соединения можно количественно определить различными способами, известными в данной области техники. Если не указано иное, используемые в настоящем документе термины относятся к IC<sub>50</sub> в обычном смысле (т.е. к концентрации для достижения полумаксимального ингибирования).

[00219] В некоторых вариантах осуществления, гемобластозы, которые можно лечить у животных (например, у млекопитающих, свиней, собак, птиц (например, кур), крупного рогатого скота, кошек, приматов, грызунов, обезьян, кроликов, мышей, крыс и людей) с использованием соединения по настоящему изобретению (например, Формулы (I)) включают, но не ограничены ими, гемобластозы и раки миелоидной линии клеток крови, раки с повышенным риском возникновения из-за других заболеваний крови, раки с повышенным риском возникновения из-за химического воздействия (например, противораковых терапий или воздействия химических веществ на производстве), раки с повышенным риском возникновения из-за ионизирующего излучения (например, противораковой терапии), раки, развивающиеся в результате миелодиспластических синдромов, раки, развивающиеся в результате миелопролиферативного заболевания, и раки В-клеток.

[00220] В некоторых вариантах осуществления, гемопоэзы, которые можно лечить, включают, но не ограничены ими, MDS, AML, лимфому, лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелоидный лейкоз (CML), острый лимфобластный лейкоз (ALL), рак костного мозга, неходжкинскую лимфому,

макроглобулинемию Вальденстрема, В-клеточную лимфому, диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL) (например, ABC DLBCL с мутацией MYD88 (например, L265P)), фолликулярную лимфому или лимфому маргинальной зоны, или их комбинации.

[00221] В некоторых вариантах осуществления, можно лечить раки, характеризующиеся нарушением регуляции экспрессии IRAK (IRAK1 и/или IRAK4) и/или внутриклеточной передачей сигналов, опосредованной IRAK, и они включают, но не ограничены ими, мультиформную глиобластому, рак эндометрия, меланому, рак предстательной железы, рак легких, рак молочной железы, рак почки, рак мочевого пузыря, базально-клеточный рак, рак щитовидной железы, плоскоклеточный рак, нейробластому, рак яичников, почечно-клеточный рак, гепатоцеллюлярный рак, рак толстой кишки, рак поджелудочной железы, рабдомиосаркому, менингиому, рак желудка, глиому, рак ротовой полости, рак носоглотки, рак прямой кишки, рак желудка и рак матки и подобные, и их комбинации.

[00222] В некоторых вариантах осуществления, соединения по настоящему описанию можно использовать для ингибирования мишеней в контексте дополнительных состояний, характеризующихся сверхактивностью IRAK1 и/или IRAK4. В соответствии с конкретными аспектами изобретения, соединения по настоящему описанию можно использовать для ингибирования сверхактивных IRAK1 и/или IRAK4 при таких состояниях, как воспалительные заболевания и аутоиммунные заболевания, где указанные воспалительные заболевания и аутоиммунные заболевания характеризуются сверхактивными IRAK1 и/или IRAK4. В некоторых вариантах осуществления, можно лечить воспалительные и аутоиммунные заболевания, характеризующиеся нарушением регуляции (например, гиперактивностью) экспрессии IRAK (IRAK1 и/или IRAK4) и/или опосредованной IRAK внутриклеточной передачей сигналов, и они включают, но не ограничены ими, хроническое воспаление (т.е. ассоциированное с вирусной и бактериальной инфекцией), сепсис, ревматоидный артрит, системную красную волчанку, воспалительное заболевание кишечника, рассеянный склероз, псориаз, синдром Шегрена, анкилозирующий спондилит, системный склероз, сахарный диабет 1 типа и подобные, и их комбинации.

[00223] В некоторых вариантах осуществления MDS, который можно лечить у субъекта (например, у млекопитающих, свиней, собак, птиц (например, кур), крупного рогатого скота, кошек, приматов, грызунов, обезьян, кроликов, мышей, крыс и людей) с использованием соединения по описанию (например, Формулы (I)) включают, но не ограничены ими, MDS с мутацией фактора сплайсинга, MDS с мутацией изоцитратдегидрогеназы 1, MDS с мутацией изоцитратдегидрогеназы 2, трудно поддающуюся лечению цитопению с однолинейной дисплазией (например, трудно поддающуюся лечению анемию, трудно поддающуюся лечению нейтропению и трудно поддающуюся лечению тромбоцитопению), трудно поддающуюся лечению анемию с кольцевыми сидеробластами, трудно поддающуюся лечению цитопению с мультилинейной

дисплазией (например, трудно поддающуюся лечению цитопению с мультилинейной дисплазией и кольцевыми сидеробластами, и животных/людей с патологическими изменениями, не ограничивающимися эритроцитами, такими как выраженная дисплазия предшественников лейкоцитов и предшественников тромбоцитов (мегакариоцитов), трудно поддающиеся лечению анемии с избытком бластов I и II, 5q-синдром, мегакариоцитарную дисплазию с фиброзом, трудно поддающуюся лечению цитопению детского возраста. В некоторых вариантах осуществления, MDS, который можно лечить, включает, но не ограничен ими, MDS, который передается по наследству, MDS с повышенным риском возникновения из-за наследственной предрасположенности, MDS с повышенным риском возникновения из-за других заболеваний крови, MDS с повышенным риском возникновения из-за химического воздействия, MDS с повышенным риском возникновения из-за ионизирующего излучения, MDS с повышенным риском возникновения из-за лечения рака (например, комбинации радиации и радиомиметических алкилирующих агентов, таких как бусульфан, нитрозомочевина, или прокарбазин (с латентным периодом от 5 до 7 лет), или ингибиторы ДНК топоизомеразы), MDS, развивающийся из приобретенной апластической анемии после иммунодепрессивной терапии и анемии Фанкони, MDS с повышенным риском из-за мутации факторов сплайсинга, MDS с повышенным риском из-за мутации в изоцитратдегидрогеназе 1 и MDS с повышенным риском из-за мутации в изоцитратдегидрогеназе 2. Животные, которых можно лечить, включают, но не ограничены ими, млекопитающих, грызунов, приматов, обезьян (например, макака, макака-резуса, свинохвостого макака), людей, собак, кошек, свиней, птиц (например, кур), крупного рогатого скота, мышей, кроликов и крыс. В способах, термин «субъект» может относиться как к человеку, так и к субъектам, отличным от человека. В некоторых случаях, субъект нуждается в лечении (например, при наличии признаков заболевания, например, MDS, AML, рака, аутоиммунного заболевания, воспалительного состояния и т. д., или при низком количестве клеток крови).

[00224] В некоторых вариантах осуществления, MDS, который можно лечить у субъекта (например, у млекопитающих, свиней, собак, птиц (например, кур), крупного рогатого скота, кошек, приматов, грызунов, обезьян, кроликов, мышей, крыс и людей) с использованием соединения настоящего изобретения (например, Формулы (I)) включают, но не ограничены ими, MDS, который можно лечить путем ингибирования одной или нескольких FLT3 (например, с использованием ингибиторов FLT3), мутаций FLT3 (например, с использованием ингибиторов мутантов FLT3), IRAK4 (например, с использованием ингибиторов IRAK4), мутаций IRAK4 (например, с использованием ингибиторов мутантов IRAK4), IRAK1 (например, с использованием ингибиторов IRAK1) и/или мутаций IRAK1 (например, с использованием ингибиторов мутантов IRAK1). В некоторых вариантах осуществления, MDS, который можно лечить, включает, но не ограничен ими, MDS, который можно лечить путем ингибирования IRAK4 (или его мутаций), MDS, который можно лечить путем ингибирования IRAK1 (или его мутаций), или MDS, который можно лечить путем ингибирования IRAK4 (или его мутаций) и IRAK1

(или его мутаций). В некоторых вариантах осуществления, MDS, который можно лечить, включает, но не ограничен ими, MDS, который можно лечить путем ингибирования FLT3 в комбинации с IRAK4, IRAK1 или как с IRAK4, так и с IRAK1. В некоторых вариантах осуществления, ингибирование FLT3 в комбинации с IRAK4, IRAK1 или как с IRAK4, так и с IRAK1 обеспечивает лечение опухолей с мутациями FLT3, которые могут быть или становятся резистентными к ингибиторам FLT3 благодаря механизму(ам) адаптивной резистентности, например, управляемому(ым) IRAK. В некоторых вариантах осуществления, MDS, который можно лечить, характеризуется MDS, имеющим повышенную экспрессию IRAK4-Long и/или активность по сравнению с IRAK4-Short, и/или где MDS не управляется мутациями FLT3, но экспрессирует IRAK4-Long, на основании использования IRAK4L и соотношения IRAK4L и IRAK4S (например, как описано в патентной заявке США № 16/339,692; и Smith, M. A., et al. (2019). "U2AF1 mutations induce oncogenic IRAK4 isoforms and activate innate immune pathways in myeloid malignancies." *Nat Cell Biol* **21**(5): 640-650. DOI: 10.1038/s41556-019-0314-5, обе полностью включены в настоящий документ посредством ссылки).

[00225] В некоторых вариантах осуществления AML, который можно лечить у субъекта (например, у млекопитающих, свиней, собак, птиц (например, кур), крупного рогатого скота, кошек, приматов, грызунов, обезьян, кроликов, мышей, крыс и людей) с использованием соединения по описанию (например, Формулы (I)) включают, но не ограничены ими, AML, который передается по наследству, AML с повышенным риском возникновения из-за наследственной предрасположенности, AML с одной или несколькими рецидивирующими генетическими аномалиями (например, с инверсиями или транслокациями, такими как MLLT3/MLL, которая представляет собой транслокацию между хромосомами 9 и 11 («MLL»)) AML с транслокацией между хромосомами 8 и 21, AML с транслокацией или инверсией в хромосоме 16, AML с транслокацией между хромосомами 9 и 11, AML (M3) с транслокацией между хромосомами 15 и 17, AML с транслокацией между хромосомами 6 и 9, AML с транслокацией или инверсией в хромосоме 3 и подобными), AML (мегакариобластный) с транслокацией между хромосомами 1 и 22, AML с изменениями, связанными с миелодисплазией, AML, связанный с предшествующей химиотерапией или облучением (например, AML, связанный с алкилирующим агентом, AML, связанный с ингибитором топоизомеразы II, и подобные), AML, не классифицируемый иным образом (не попадающий в вышеуказанные категории - аналогично классификации FAB; например, AML минимально дифференцированный (M0), AML с минимальным созреванием (M1), AML с созреванием (M2), острый миеломоноцитарный лейкоз (M4), острый моноцитарный лейкоз (M5), острый эритроидный лейкоз (M6), острый мегакариобластный лейкоз (M7), острый базофильный лейкоз, острый панмиелоз с фиброзом и подобные), миелоидную саркому (также известную как гранулоцитарная саркома, хлорома или экстрамедуллярная миелобластома), недифференцированные и бифенотипические острые лейкозы (также известные как острые лейкозы со смешанным фенотипом), AML с повышенным риском возникновения

вследствие других заболеваний крови, АМЛ с повышенным риском возникновения из-за химического воздействия, АМЛ с повышенным риском возникновения из-за ионизирующего излучения, АМЛ с повышенным риском возникновения из-за миелодиспластических синдромов, АМЛ из-за миелопролиферативного заболевания, АМЛ с повышенным риском из-за мутации FLT3, АМЛ с повышенным риском из-за мутации FLT3 в околосмембранной области FLT3, АМЛ с повышенным риском из-за мутации FLT3 внутренней тандемной дупликации в околосмембранной области FLT3, АМЛ с повышенным риском из-за мутации FLT3 в киназном домене FLT3, АМЛ с повышенный риск из-за мутации FLT3 D835Y, АМЛ с повышенным риском из-за D835V мутации FLT3, АМЛ с повышенным риском из-за F691L мутации FLT3 и АМЛ с повышенным риском из-за R834Q мутации FLT3 и подобные. В некоторых вариантах осуществления, АМЛ, который можно лечить, включает АМЛ, который можно лечить путем ингибирования одного или нескольких из FLT3 (например, с использованием ингибиторов FLT3), мутаций FLT3 (например, с использованием ингибиторов мутантов FLT3), IRAK4 (например, с использованием ингибиторов IRAK4), мутаций IRAK4 (например, с использованием ингибиторов мутантов IRAK4), IRAK1 (например, с использованием ингибиторов IRAK1) и/или мутаций IRAK1 (например, с использованием ингибиторов мутанта IRAK1). В некоторых вариантах осуществления, АМЛ, который можно лечить, включает, но не ограничен ими, АМЛ, который можно лечить путем ингибирования IRAK4 (или его мутаций), MDS, который можно лечить путем ингибирования IRAK1 (или его мутаций), или АМЛ, который можно лечить путем ингибирования IRAK4 (или его мутаций) и IRAK1 (или его мутаций). В некоторых вариантах осуществления, АМЛ, который можно лечить, включает, но не ограничен ими, АМЛ, который можно лечить путем ингибирования FLT3 в комбинации с IRAK4, IRAK1 или как с IRAK4, так и с IRAK1. В некоторых вариантах осуществления, ингибирование FLT3 в комбинации с IRAK4, IRAK1 или как с IRAK4, так и с IRAK1 обеспечивает лечение опухолей с мутациями FLT3, которые могут быть или становятся резистентными к ингибиторам FLT3 благодаря механизму(ам) адаптивной резистентности, например, управляемому IRAK. В некоторых вариантах осуществления, АМЛ, который можно лечить, характеризуется АМЛ, имеющим повышенную экспрессию IRAK4-Long и/или активность по сравнению с IRAK4-Short, и/или где АМЛ не управляется мутациями FLT3, но экспрессирует IRAK4-Long, на основании использования IRAK4L и соотношения IRAK4L и IRAK4S (например, как описано в заявке на патент США № 16/339,692; и Smith, M. A., et al. (2019). "U2AF1 mutations induce oncogenic IRAK4 isoforms and activate innate immune pathways in myeloid malignancies." *Nat Cell Biol* 21(5): 640-650. DOI: 10.1038/s41556-019-0314-5, обе полностью включены в настоящий документ посредством ссылки).

[00226] В некоторых вариантах осуществления, гемобластозы, которые можно лечить у субъекта (например, у млекопитающих, свиней, собак, птиц (например, кур), крупного рогатого скота, кошек, приматов, грызунов, обезьян, кроликов, мышей, крыс и людей) с использованием соединения по настоящему изобретению (например, Формулы

(I) включают, но не ограничены ими, гемобластозы (например, MDS, AML, DLBCL и подобные, как описано ранее), которые можно лечить путем ингибирования (например, снижения активности или экспрессии) одного или нескольких из FLT3 (например, с использованием ингибиторов FLT3), мутаций FLT3 (например, с использованием ингибиторов мутантов FLT3), IRAK4 (например, с использованием ингибиторов IRAK4), изоформ IRAK4, мутаций IRAK4 (например, с использованием ингибиторов мутантов IRAK4), IRAK1 (например, с использованием ингибиторов IRAK1), изоформ IRAK1 или мутаций IRAK1 (например, с использованием ингибиторов мутантов IRAK1). В некоторых вариантах осуществления, гемобластозы, которые можно лечить, включают, но не ограничены ими, раки, которые можно лечить путем ингибирования (например, снижения активности или экспрессии) FLT3 (или его мутаций) и IRAK4 (или его мутаций), гемобластозы, которые можно лечить путем ингибирования (например, снижения активности или экспрессии) FLT3 (или его мутаций) и IRAK1 (или его мутаций), или гемобластозы, которые можно лечить путем ингибирования (например, снижения активности или экспрессии) FLT3 (или его мутаций), IRAK4 (или его изоформ или мутаций) и IRAK1 (или его изоформ или мутаций). В некоторых вариантах осуществления, гемобластоз, который можно лечить, включает, но не ограничен ими, гемобластоз, который можно лечить путем ингибирования FLT3 в комбинации с IRAK4, IRAK1 или как с IRAK4, так и с IRAK1. В некоторых вариантах осуществления, ингибирование FLT3 в комбинации с IRAK4, IRAK1 или как с IRAK4, так и с IRAK1 обеспечивает лечение опухолей с мутациями FLT3, которые могут быть или становятся резистентными к ингибиторам FLT3 благодаря механизму(ам) адаптивной резистентности, например, управляемому IRAK. В некоторых вариантах осуществления, гемобластоз, который можно лечить, характеризуется гемопоэтическим раком, имеющим повышенную экспрессию IRAK4-Long и/или активность по сравнению с IRAK4-Short, и/или где гемобластоз не управляется мутациями FLT3, но экспрессирует IRAK4-Long, на основе использования IRAK4L и соотношения IRAK4L и IRAK4S (например, как описано в заявке на патент США № 16/339,692; и Smith, M. A., et al. (2019). "U2AF1 mutations induce oncogenic IRAK4 isoforms and activate innate immune pathways in myeloid malignancies." *Nat Cell Biol* 21(5): 640-650. DOI: 10.1038/s41556-019-0314-5, обе полностью включены в настоящий документ посредством ссылки).

[00227] В некоторых вариантах осуществления, рак, который можно лечить, включает, но не ограничен ими, мультиформную глиобластому, рак эндометрия, меланому, рак предстательной железы, рак легких, рак молочной железы, рак почки, рак мочевого пузыря, базально-клеточную карциному, рак щитовидной железы, плоскоклеточную карциному, нейробластому, рак яичников, почечно-клеточную карциному, гепатоцеллюлярную карциному, рак толстой кишки, рак поджелудочной железы, рабдомиосаркому, менингиому, рак желудка, глиому, рак ротовой полости, рак носоглотки, рак прямой кишки, рак желудка и рак матки и подобные, и их комбинации, которые можно лечить путем ингибирования FLT3 в комбинации с IRAK4, IRAK1 или с обоими IRAK4 и IRAK1. В некоторых вариантах осуществления, ингибирование FLT3 в комбинации с

IRAK4, IRAK1 или как с IRAK4, так и с IRAK1 обеспечивает лечение опухолей с мутациями FLT3, которые могут быть или становятся резистентными к ингибиторам FLT3 благодаря механизму(ам) адаптивной резистентности, например, управляемому IRAK. В некоторых вариантах осуществления, рак, который можно лечить, характеризуется раком, имеющим повышенную экспрессию IRAK4-Long и/или активность по сравнению с IRAK4-Short, и/или где рак не управляется мутациями FLT3, но экспрессирует IRAK4-Long, на основе использования IRAK4L и соотношения IRAK4L и IRAK4S (например, как описано в патентной заявке США № 16/339,692; и Smith, M. A., et al. (2019). “U2AF1 mutations induce oncogenic IRAK4 isoforms and activate innate immune pathways in myeloid malignancies.” *Nat Cell Biol* **21**(5): 640-650. DOI: 10.1038/s41556-019-0314-5, обе полностью включены в настоящий документ посредством ссылки).

[00228] В некоторых вариантах осуществления, воспалительные и аутоиммунные заболевания, характеризующиеся нерегулируемой (например, гиперактивной) экспрессией IRAK (IRAK1 и/или IRAK4) и/или опосредованной IRAK внутриклеточной передачей сигналов, которые можно лечить, включают, но не ограничены ими, хроническое воспаление (т.е., ассоциированное с вирусной и бактериальной инфекцией), сепсис, ревматоидный артрит, системную красную волчанку, воспалительное заболевание кишечника, рассеянный склероз, псориаз, синдром Шегрена, анкилозирующий спондилоартрит, системный склероз, сахарный диабет 1 типа и подобные, и их комбинации, которые можно лечить путем ингибирования FLT3 в комбинации с IRAK4, IRAK1 или обоими IRAK4 и IRAK1. В некоторых вариантах осуществления, ингибирование FLT3 в комбинации с IRAK4, IRAK1 или как с IRAK4, так и с IRAK1 обеспечивает лечение воспалительных и аутоиммунных заболеваний с мутациями FLT3, которые могут быть или становятся резистентными к ингибиторам FLT3 из-за механизма(ов) адаптивной резистентности, например, управляемого IRAK. В некоторых вариантах осуществления, воспалительное и аутоиммунное заболевание, которое можно лечить, характеризуется воспалительным и аутоиммунным заболеванием, имеющим повышенную экспрессию IRAK4-Long и/или активность по сравнению с IRAK4-Short, и/или где воспалительное и аутоиммунное заболевание не обусловлено мутациями FLT3, но экспрессирует IRAK4-Long, основываясь на использовании IRAK4L и соотношении IRAK4L и IRAK4S (например, как описано в заявке на патент США № 16/339,692; и Smith, M. A., et al. (2019). “U2AF1 mutations induce oncogenic IRAK4 isoforms and activate innate immune pathways in myeloid malignancies.” *Nat Cell Biol* **21**(5): 640-650. DOI: 10.1038/s41556-019-0314-5, обе полностью включены в настоящий документ посредством ссылки).

[00229] Что касается лечения MDS (например, MDS с мутацией фактора сплайсинга, MDS с мутацией изоцитратдегидрогеназы 1 или MDS с мутацией изоцитратдегидрогеназы 2), лечение может включать, но не ограничено ими, профилактическое лечение и терапевтическое лечение. Таким образом, лечение может включать, но не ограничено ими: профилактику MDS (например, MDS с мутацией фактора сплайсинга, MDS с мутацией изоцитратдегидрогеназы 1 или MDS с мутацией изоцитратдегидрогеназы 2); снижение

риска MDS (например, MDS с мутацией фактора сплайсинга, MDS с мутацией изоцитратдегидрогеназы 1 или MDS с мутацией изоцитратдегидрогеназы 2); ослабление или облегчение симптомов MDS (например, MDS с мутацией фактора сплайсинга, MDS с мутацией изоцитратдегидрогеназы 1 или MDS с мутацией изоцитратдегидрогеназы 2); вызов ответа организма на MDS (например, MDS с мутацией фактора сплайсинга, MDS с мутацией изоцитратдегидрогеназы 1 или MDS с мутацией изоцитратдегидрогеназы 2); ингибирование развития или прогрессирования MDS (например, MDS с мутацией фактора сплайсинга, MDS с мутацией изоцитратдегидрогеназы 1 или MDS с мутацией изоцитратдегидрогеназы 2); ингибирование или профилактику появления симптомов, связанных с MDS (например, MDS с мутацией фактора сплайсинга, MDS с мутацией изоцитратдегидрогеназы 1 или MDS с мутацией изоцитратдегидрогеназы 2); уменьшение тяжести MDS (например, MDS с мутацией фактора сплайсинга, MDS с мутацией изоцитратдегидрогеназы 1 или MDS с мутацией изоцитратдегидрогеназы 2); вызов регрессии MDS (например, MDS с мутацией фактора сплайсинга, MDS с мутацией изоцитратдегидрогеназы 1 или MDS с мутацией изоцитратдегидрогеназы 2) или одного или нескольких симптомов, связанных с MDS (например, увеличения количества клеток крови); вызов ремиссии MDS (например, MDS с мутацией фактора сплайсинга, MDS с мутацией изоцитратдегидрогеназы 1 или MDS с мутацией изоцитратдегидрогеназы 2); вызов ремиссии MDS (например, MDS с мутацией фактора сплайсинга, MDS с мутацией изоцитратдегидрогеназы 1 или MDS с мутацией изоцитратдегидрогеназы 2) путем профилактики или сведения к минимуму мутаций FLT3 (например, мутаций внутренней tandemной дупликации или мутации D835Y); профилактику рецидива MDS (например, MDS с мутацией фактора сплайсинга, MDS с мутацией изоцитратдегидрогеназы 1 или MDS с мутацией изоцитратдегидрогеназы 2); или профилактику рецидива MDS (например, MDS с мутацией фактора сплайсинга, MDS с мутацией изоцитратдегидрогеназы 1 или MDS с мутацией изоцитратдегидрогеназы 2) у животных/людей, которые имеют врожденную или приобретенную резистентность к другим видам лечения MDS. В некоторых вариантах осуществления, лечение не включает профилактическое лечение MDS (например, профилактику или облегчение будущего MDS).

[00230] Что касается лечения гемобластоза (например, острого миелоидного лейкоза, лимфомы, лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), хронического миелоидного лейкоза (CML), острого лимфобластного лейкоза (ALL), рака костного мозга, неходжкинской лимфомы или макроглобулинемии Вальденстрема, В-клеточной лимфомы, диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), DLBCL с мутацией MYD88 (например, ABC DLBCL с мутацией MYD88 L265P), фолликулярной лимфомы или лимфомы маргинальной зоны и их комбинации и подобных), лечение может включать, но не ограничено ими, профилактическое лечение и терапевтическое лечение. Таким образом, лечение может включать, но не ограничено ими: профилактику рака (например, острого миелоидного лейкоза, лимфомы, лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), хронического миелоидного лейкоза (CML), острого лимфобластного лейкоза (ALL), рака

костного мозга, неходжкинской лимфомы или макроглобулинемии Вальденстрема, В-клеточной лимфомы, диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), MYD88 мутации DLBCL, фолликулярной лимфомы или лимфомы маргинальной зоны и их комбинаций и подобных); снижение риска развития рака (например, острого миелоидного лейкоза, лимфомы, лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), хронического миелоидного лейкоза (CML), острого лимфобластного лейкоза (ALL), рака костного мозга, неходжкинской лимфомы или макроглобулинемии Вальденстрема, В-клеточной лимфомы, диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), MYD88 мутации DLBCL, фолликулярной лимфомы или лимфомы маргинальной зоны и их комбинаций и подобных); улучшение или облегчение симптомов рака (например, острого миелоидного лейкоза, лимфомы, лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), хронического миелоидного лейкоза (CML), острого лимфобластного лейкоза (ALL), рака костного мозга, неходжкинской лимфомы или макроглобулинемии Вальденстрема, В-клеточной лимфомы, диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), MYD88 мутации DLBCL, фолликулярной лимфомы или лимфомы маргинальной зоны и их комбинаций и подобных); вызов ответа организма на рак (например, острый миелоидный лейкоз, лимфому, лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелоидный лейкоз (CML), острый лимфобластный лейкоз (ALL), рак костного мозга, неходжкинскую лимфому или макроглобулинемию Вальденстрема, В-клеточную лимфому, диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), MYD88 мутацию DLBCL, фолликулярную лимфому или лимфому маргинальной зоны и их комбинации и подобные); ингибирование развития или прогрессирования рака (например, например, острого миелоидного лейкоза, лимфомы, лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), хронического миелоидного лейкоза (CML), острого лимфобластного лейкоза (ALL), рака костного мозга, неходжкинской лимфомы или макроглобулинемии Вальденстрема, В-клеточной лимфомы, диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), MYD88 мутации DLBCL, фолликулярной лимфомы или лимфомы маргинальной зоны и их комбинаций и подобных); подавление или профилактику появления симптомов, связанных с раком (например, например, острым миелоидным лейкозом, лимфомой, лейкозом, хроническим лимфоцитарным лейкозом (CLL), хроническим миелоидным лейкозом (CML), острым лимфобластным лейкозом (ALL), раком костного мозга, неходжкинской лимфомой или макроглобулинемией Вальденстрема, В-клеточной лимфомой, диффузной В-крупноклеточной лимфомой (DLBCL), MYD88 мутацией DLBCL, фолликулярной лимфомой или лимфомой маргинальной зоны и их комбинациями и подобными); уменьшение тяжести рака (например, например, острого миелоидного лейкоза, лимфомы, лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), хронического миелоидного лейкоза (CML), острого лимфобластного лейкоза (ALL), рака костного мозга, неходжкинской лимфомы или макроглобулинемии Вальденстрема, В-клеточной лимфомы, диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), MYD88 мутации DLBCL, фолликулярной лимфомы или лимфомы маргинальной зоны и их комбинаций и подобных); вызов регрессии рака

(например, например, острого миелоидного лейкоза, лимфомы, лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), хронического миелоидного лейкоза (CML), острого лимфобластного лейкоза (ALL), рака костного мозга, неходжкинской лимфомы или макроглобулинемии Вальденстрема, В-клеточной лимфомы, диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), MYD88 мутации DLBCL, фолликулярной лимфомы или лимфомы маргинальной зоны и их комбинаций и подобных) или одного или нескольких симптомов, связанных с раком (например, уменьшение размера опухоли); вызов ремиссии рака (например, например, острого миелоидного лейкоза, лимфомы, лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), хронического миелоидного лейкоза (CML), острого лимфобластного лейкоза (ALL), рака костного мозга, неходжкинской лимфомы или макроглобулинемии Вальденстрема, В-клеточной лимфомы, диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), MYD88 мутации DLBCL, фолликулярной лимфомы или лимфомы маргинальной зоны и их комбинаций и подобных); вызов ремиссию рака (например, например, острого миелоидного лейкоза, лимфомы, лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), хронического миелоидного лейкоза (CML), острого лимфобластного лейкоза (ALL), рака костного мозга, неходжкинской лимфомы или макроглобулинемии Вальденстрема, В-клеточной лимфомы, диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), MYD88 мутации DLBCL, фолликулярной лимфомы или лимфомы маргинальной зоны и их комбинаций и подобных) путем профилактики или сведения к минимуму мутаций FLT3 (например, мутаций внутренней тандемной дупликации или мутации D835Y); вызов ремиссии острого миелоидного лейкоза путем профилактики или сведения к минимуму мутаций FLT3 (например, мутаций внутренней тандемной дупликации или мутации D835Y); профилактику рецидива рака (например, например, острого миелоидного лейкоза, лимфомы, лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), хронического миелоидного лейкоза (CML), острого лимфобластного лейкоза (ALL), рака костного мозга, неходжкинской лимфомы или макроглобулинемии Вальденстрема, В-клеточной лимфомы, диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), MYD88 мутации DLBCL, фолликулярной лимфомы или лимфомы маргинальной зоны и их комбинаций и подобных); профилактику рецидива рака (например, например, острого миелоидного лейкоза, лимфомы, лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), хронического миелоидного лейкоза (CML), острого лимфобластного лейкоза (ALL), рака костного мозга, неходжкинской лимфомы или макроглобулинемии Вальденстрема, В-клеточной лимфомы, диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), MYD88 мутации DLBCL, фолликулярной лимфомы или лимфомы маргинальной зоны и их комбинаций и подобных) у животных/людей, которые имеют врожденную или приобретенную резистентность к другим видам лечения рака (например, некоторыми ингибиторами FLT3 или MLL); или профилактику рецидива острого миелоидного лейкоза у животных/людей, которые имеют внутреннюю или приобретенную резистентность к другим видам лечения рака (например, некоторыми ингибиторами FLT3 или MLL). В некоторых вариантах осуществления, лечение не

включает профилактическое лечение рака (например, профилактику или облегчение будущего рака).

[00231] Лечение субъекта может происходить с использованием любого подходящего способа введения (такого как описан в настоящем документе) и с использованием любого подходящего количества соединения по настоящему изобретению (например, Формулы (I)). В некоторых вариантах осуществления, способы лечения включают лечение животного или человека от MDS (например, MDS с мутацией фактора сплайсинга, MDS с мутацией изоцитратдегидрогеназы 1 или MDS с мутацией изоцитратдегидрогеназы 2). В некоторых вариантах осуществления, способы лечения включают лечение животного или человека от гемобластоза (например, например, острого миелоидного лейкоза, лимфомы, лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), хронического миелоидного лейкоза (CML), острого лимфобластного лейкоза (ALL), рака костного мозга, неходжкинской лимфомы или макроглобулинемии Вальденстрема, В-клеточной лимфомы, диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), MYD88 мутации DLBCL, фолликулярной лимфомы или лимфомы маргинальной зоны и их комбинаций и подобных). Другие варианты осуществления включают лечение после одного или нескольких нарушений крови, миелодиспластического синдрома, миелопролиферативного заболевания, случая химического воздействия, воздействия ионизирующего излучения или лечения гемобластоза (например, с помощью химиотерапии, ионизирующего облучения или обоих). Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения включают способ лечения субъекта (например, животного, такого как человек или примат) композицией, содержащей соединение по описанию (например, Формулы (I)) (например, фармацевтическую композицию), которая содержит одно или несколько введений одной или нескольких таких композиций; где композиции могут быть одинаковыми или разными, если имеется более одного введения.

[00232] В некоторых вариантах осуществления, способ лечения включает введение субъекту эффективного количества композиции, содержащей соединение по описанию (например, Формулы (I)). Используемый в настоящем документе термин «эффективное количество» относится к дозе или серии доз, достаточных для воздействия на лечение (например, для лечения MDS, такого как, но не ограничиваясь ими, MDS (например, MDS с мутацией фактора сплайсинга, MDS с мутацией в изоцитратдегидрогеназе 1 или MDS с мутацией в изоцитратдегидрогеназе 2); или для лечения гемобластоза, такого как, но не ограничиваясь ими, острый миелоидный лейкоз, лимфому, лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелоидный лейкоз (CML), острый лимфобластный лейкоз (ALL), рак костного мозга, неходжкинскую лимфому, макроглобулинемию Вальденстрема, В-клеточную лимфому, диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), MYD88 мутацию DLBCL, фолликулярную лимфому или лимфому маргинальной зоны и их комбинации и подобные) у субъекта. В некоторых вариантах осуществления, эффективное количество может включать терапевтически эффективное количество, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах

осуществления, эффективное количество может варьироваться в зависимости от субъекта и конкретного лечения, которому он подвергается. Точное необходимое количество может, например, варьироваться от субъекта к субъекту, в зависимости от возраста и общего состояния субъекта, конкретного используемого адьюванта (если применимо), протокола введения и подобных. Таким образом, эффективное количество может, например, варьироваться в зависимости от конкретных обстоятельств, и соответствующее эффективное количество может быть определено в конкретном случае. Эффективное количество может, например, включать любую дозу или количество композиции, описанные в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления, эффективное количество по меньшей мере одного соединения по описанию (например, Формулы (I), такого как, но не ограничиваясь ими, Соединения 1-137, перечисленные в Таблицах 1-15) (которое можно вводить субъекту, такому как млекопитающие, приматы, обезьяны или люди) может составлять от примерно 0,005 до примерно 50 мг/кг массы тела, от примерно 0,01 до примерно 15 мг/кг массы тела, от примерно 0,1 до примерно 10 мг/кг массы тела, от примерно 0,5 до примерно 7 мг/кг массы тела, примерно 0,005 мг/кг, примерно 0,01 мг/кг, примерно 0,05 мг/кг, примерно 0,1 мг/кг, примерно 0,5 мг/кг, примерно 1 мг/кг, примерно 3 мг/кг, примерно 5 мг/кг, примерно 5,5 мг/кг, примерно 6 мг/кг, примерно 6,5 мг/кг, примерно 7 мг/кг, примерно 7,5 мг/кг, примерно 8 мг/кг, примерно 10 мг/кг, примерно 12 мг/кг или примерно 15 мг/кг. Что касается некоторых вариантов осуществления, дозировка может составлять примерно 0,5 мг/кг массы тела или примерно 6,5 мг/кг массы тела. В некоторых случаях, эффективное количество по меньшей мере одного соединения по описанию (например, Формулы (I), такого как, но не ограничиваясь ими, Соединения 1-137, перечисленные в Таблицах 1-15) (которое можно вводить субъекту, такому как млекопитающие, грызуны, мыши, кролики, кошки, свиньи или собаки) может составлять от примерно 0,005 до примерно 50 мг/кг массы тела, от примерно 0,01 до примерно 15 мг/кг массы тела, от примерно 0,1 до примерно 10 мг/кг массы тела, от примерно 0,5 до примерно 7 мг/кг массы тела, примерно 0,005 мг/кг, примерно 0,01 мг/кг, примерно 0,05 мг/кг, примерно 0,1 мг/кг, примерно 1 мг/кг, примерно 5 мг/кг, примерно 10 мг/кг, примерно 20 мг/кг, примерно 30 мг/кг, примерно 40 мг/кг, примерно 50 мг/кг, примерно 80 мг/кг, примерно 100 мг/кг или примерно 150 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления, эффективное количество по меньшей мере одного соединения по настоящему изобретению (например, Формулы (I), такого как, но не ограничиваясь ими, Соединения 1-1137, перечисленные в Таблицах 1-15) (которое можно вводить животному, такому как млекопитающие, приматы, обезьяны или люди) может составлять от примерно 1 до примерно 1000 мг/кг массы тела, от примерно 5 до примерно 500 мг/кг массы тела, от примерно 10 до примерно 200 мг/кг массы тела, от примерно 25 до примерно 100 мг/кг массы тела, примерно 1 мг/кг, примерно 2 мг/кг, примерно 5 мг/кг, примерно 10 мг/кг, примерно 25 мг/кг, примерно 50 мг/кг, примерно 100 мг/кг, примерно 150 мг/кг, примерно 200 мг/кг, примерно 300 мг/кг, примерно 400 мг/кг, примерно 500 мг/кг, примерно 600 мг/кг, примерно 700 мг/кг, примерно 800 мг/кг, примерно 900 мг/кг или примерно 1000

мг/кг. Что касается некоторых состояний, дозировка может составлять примерно 20 мг/кг массы тела человека или примерно 100 мг/кг массы тела человека. В некоторых случаях, эффективное количество по меньшей мере одного соединения по настоящему изобретению (например, формулы (I), такого как, но не ограничиваясь ими, Соединения 1-137, перечисленные в Таблицах 1-15) (которое можно вводить животному, например млекопитающим, грызунам, мышам, кроликам, кошкам, свиньям или собакам) может составлять от примерно 1 до примерно 1000 мг/кг массы тела, от примерно 5 до примерно 500 мг/кг массы тела, от примерно 10 до примерно 200 мг/кг массы тела, от примерно 25 до примерно 100 мг/кг массы тела, примерно 1 мг/кг, примерно 2 мг/кг, примерно 5 мг/кг, примерно 10 мг/кг, примерно 25 мг/кг, примерно 50 мг/кг, примерно 100 мг/кг, примерно 150 мг/кг, примерно 200 мг/кг, примерно 300 мг/кг, примерно 400 мг/кг, примерно 500 мг/кг, примерно 600 мг/кг, примерно 700 мг/кг, примерно 800 мг/кг, примерно 900 мг/кг или примерно 1000 мг/кг.

[00233] В некоторых вариантах осуществления, лечение также может включать одно или несколько из хирургического вмешательства, химиотерапии, лучевой терапии, гормональной терапии, иммунотерапии и адъювантной систематической терапии. Адъюванты могут включать, но не ограничены ими, химиотерапию (например, темозоломид), лучевую терапию, антиангиогенную терапию (например, бевацизумаб) и гормональную терапию, такую как введение агонистов LHRH; антиэстрогены, такие как тамоксифен; высокие дозы прогестагенов; ингибиторы ароматазы; и/или адреналэктомия. Химиотерапия может использоваться как монотерапия или в комбинации с известными или новыми терапиями.

[00234] В некоторых вариантах осуществления, введение субъекту по меньшей мере одного соединения по описанию (например, Формулы (I)) представляет собой адъювантную терапию рака или часть адъювантной терапии рака. Адъювантное лечение включает лечение механизмов, описанных в настоящем документе, и раковых заболеваний, как описано в настоящем документе, включая, но не ограничиваясь ими, опухоли. Соответствующие первичные терапии могут включать, но не ограничены ими, хирургическое вмешательство, химиотерапию или лучевую терапию. В некоторых случаях, адъювантное лечение может представлять собой комбинацию антагонистов хемокиновых рецепторов с традиционными хемотоксическими агентами или с иммунотерапией, которая повышает специфичность лечения рака и потенциально ограничивает дополнительные системные побочные эффекты. В других вариантах осуществления, соединение по настоящему изобретению (например, Формулы (I)) можно использовать в качестве адъюванта с другими химиотерапевтическими агентами. Применение соединения по настоящему изобретению (например, формулы (I)) может в некоторых случаях уменьшить продолжительность приема как лекарственных средств, так и комбинаций лекарственных средств, уменьшая побочные эффекты.

[00235] В некоторых вариантах осуществления, введение субъекту может снижать частоту возникновения одного или нескольких симптомов, связанных с MDS/AML/типом

гемопоеза. В некоторых вариантах осуществления, введение может уменьшать недостаточность костного мозга, иммунную дисфункцию, трансформацию в явный лейкоз или их комбинации у указанного субъекта по сравнению с субъектом, не получающим указанную композицию.

[00236] В некоторых вариантах осуществления, способ может снижать маркер жизнеспособности клеток MDS, клеток AML или раковых клеток у субъекта. В одном аспекте, способ может снижать маркер жизнеспособности MDS, AML и/или раковых клеток. Маркер может быть выбран из выживаемости во времени, пролиферации, роста, миграции, образования колоний, хроматической сборки, связывания ДНК, метаболизма РНК, миграции клеток, клеточной адгезии, воспаления или их комбинации.

#### ***Комбинированные терапии***

[00237] В некоторых вариантах осуществления, способы лечения, описанные в настоящем документе, могут включать использование других лекарственных средств (например, антибиотиков) или терапий для лечения заболевания, например, MDS/AML/типа гемопоеза. Например, антибиотики можно использовать для лечения инфекций и их можно комбинировать с соединением по настоящему изобретению для лечения заболеваний (например, инфекций). В других вариантах осуществления, терапию внутривенным иммуноглобулином (IVIg) можно использовать как часть схемы лечения (т.е. в дополнение к введению соединения(ий) по описанию). Например, схемы лечения различных типов рака могут включать один или несколько элементов, выбранных из химиотерапии, таргетной терапии, альтернативной терапии, иммунотерапии и подобных.

[00238] Соответственно, в некоторых вариантах осуществления, соединения и/или композиции, описанные в настоящем документе, можно применять в виде одного или нескольких введений субъекту в комбинации с одним или несколькими ингибиторами BCL2, ингибиторами ВТК, химиотерапией, таргетной терапией, альтернативной терапией, иммунотерапией, ингибитором ДНК метилтрансферазы/гипометилирующим агентом, антрациклином, ингибитором гистондеацетилазы (HDAC), аналогом пуринового нуклеозида (антиметаболитом), ингибитором изоцитратдегидрогеназы 1 или 2 (IDH1 и/или IDH2), конъюгатом антитело-лекарственное средство, mAb/иммунотерапией, CAR-T-клеточной терапией, ингибитором Plk, ингибитором MEK, ингибитором CDK9, ингибитором CDK8, агонистом рецептора ретиноевой кислоты, активатором TP53, антагонистом рецептора smoothed, ингибитором ERK, ингибитором PI3K, ингибитором mTOR, модулятором глюкокортикоидного рецептора или ингибитором EZH2 и подобными, или одной или несколькими их комбинациями, где композиции могут быть одинаковыми или разными, если имеется более одного введения. В некоторых вариантах осуществления, при более чем одном введении, по меньшей мере одна композиция, используемая по меньшей мере для одного введения, отличается от композиции по меньшей мере для одного другого введения.

[00239] В частности, было показано, что ингибиторы IRAK обладают синергическим действием при введении в комбинации с модулятором/ингибитором апоптоза, таким как

ингибитор BCL2. Как описано в заявке на патент США № 16/804518 (полностью включенной в настоящий документ посредством ссылки), было показано, что типовой ингибитор апоптоза/BCL2 оказывает синергетическое действие при использовании в комбинации с типовым ингибитором IRAK во множестве клеточных линий AML. Венетоклакс использовали в качестве типового ингибитора апоптоза/BCL2.

[00240] Когда концентрацию типового ингибитора IRAK объединяли с венетоклаксом, активность венетоклакса неожиданно повышалась примерно в 50 раз. Согласно конкретным аспектам описания, это синергетическая комбинация позволяет повысить эффективность венетоклакса в более низких дозах, чтобы избежать, по меньшей мере, некоторой токсичности, наблюдаемой в клинике. В соответствии с конкретными аспектами, степень взаимодействия зависит от используемой комбинации соотношения доз, при этом более низкие концентрации типового ингибитора IRAK обеспечивают более значительные сдвиги IC50 венетоклакса. Этот неожиданный и резкий сдвиг IC50 венетоклакса представляет собой нечто большее, чем аддитивный ответ, и демонстрирует неожиданное синергетическое взаимодействие двух лекарственных средств даже в клеточных линиях, не экспрессирующих активированные мутанты FLT3.

[00241] Соответственно, настоящее изобретение охватывает способы лечения заболеваний или нарушения, которые отвечают на ингибирование IRAK, включающие введение субъекту композиции, содержащей соединение, ингибирующее IRAK, где в некоторых вариантах осуществления способ может дополнительно включать введение модулятора апоптоза. Модулятор апоптоза может содержать ингибитор ВТК и/или BCL2. Ингибиторами ВТК и BCL2 могут быть, например, ингибиторы, известные в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления, способ может включать стадию введения субъекту модулятора апоптоза. В некоторых вариантах осуществления, модулятор апоптоза может содержать ингибитор BCL2, выбранный из АВТ-263 (Навитоклакса), АВТ-737, АВТ-199 (венетоклакса), GDC-0199, GX15-070 (Обатоклакса) (все доступны от Abbott Laboratories), HA14-1, S1, 2-метоксиантимидин А3, госсипола, АТ-101, апогоссипола, WENI-539, A-1155463, ВХI-61, ВХI-72, TW37, MIM1, UMI-77 и подобных, и их комбинаций. Специалисту в данной области техники должно быть понятно, что существует много известных ингибиторов BCL2, которые можно использовать в соответствии с настоящим описанием. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор BCL2 содержит венетоклакс.

[00242] В некоторых вариантах осуществления, стадия введения включает введение субъекту композиции, содержащей соединение, ингибирующее IRAK, и ингибитор BCL2. В некоторых вариантах осуществления, стадия введения включает введение композиции, содержащей соединение, ингибирующее IRAK, в комбинации с композицией, содержащей ингибитор BCL2.

[00243] В некоторых вариантах осуществления, соединение, ингибирующее IRAK, выбрано из Соединений 1-137 или их соли, изомера, производного или аналога, и ингибитор BCL2 представляет собой венетоклакс или его соль, изомер, производное или аналог.

[00244] В некоторых вариантах осуществления, способ может дополнительно включать введение субъекту иммуномодулятора. Иммуномодулятор может включать, например, леналидомид (Ревламид; Celgene Corporation). В некоторых вариантах осуществления, способ может включать введение эпигенетического модулятора. Эпигенетический модулятор может включать, например, гипометилирующий агент, такой как азациитидин, децитабин или их комбинацию.

[00245] В некоторых вариантах осуществления, соединения и/или композиции, описанные в настоящем документе, можно использовать для одного или нескольких введений субъекту, вместе или в комбинации с одним или несколькими ингибиторами ВТК, такими как, например, ибрутиниб или его соль, изомер, производное или аналог.

[00246] Например, соединения и/или композиции, описанные в настоящем документе, можно применять для одного или нескольких введений вместе или в комбинации с ингибитором ДНК метилтрансферазы/гипометилирующим агентом, таким как, например, азациитидин, децитабин, цитарабин и/или гуадецитабин; антрациклином, таким как, например, даунорубицин, идарубицин, доксорубицин, митоксантрон, эпирубицин и/или CPX-351 (комбинация цитарабина и даунорубицина в фиксированном молярном соотношении 5:1) и подобные; ингибитором гистондеацетилазы (HDAC), таким как, например, вориностат, панобиностат, вальпроевая кислота и/или прациностат и подобные; аналогом пуринового нуклеозида (антиметаболитом), таким как, например, флударабин, кладрибин и/или клофарабин и подобные; ингибитором изоцитратдегидрогеназы 1 или 2 (IDH1 и/или IDH2), таким как, например, ивозидениб и/или эназидениб и подобные; конъюгатом антитело-лекарственное средство, таким как, например, анти-CD33 (например, Ас225-линтузумаб, вадастуксимаб или гемтузумаб-озогамицин) и/или анти-CD45 (например, I<sup>131</sup>-апамистамаб) и подобные; mAb/иммунотерапией, такой как, например, анти-CD70 (например, ARGX-110, кузатузумаб), биспецифическое антитело (например, флотеузумаб (CD123 x CD3)), анти-CTLA4 (например, ипилимумаб), анти-PD1/PDL1 (например, ниволумаб, пембролизумаб, атезолизумаб, авелумаб, PDR001, MBG453) и/или анти-CD47 (например, 5F9 (Магролимаб)) и подобные; ингибитором Plk, таким как, например, воласертиб и/или ригосертиб и подобные; ингибитором MEK, таким как, например, траметиниб, кобиметиниб, селуметиниб, пимасертиб и/или рефаметиниб и подобные; ингибитором CDK9, таким как, например, альвоцидиб и/или воруциклиб и подобные; ингибитором CDK8, таким как, например, SEL120 и подобные; агонистом рецептора ретиноевой кислоты, таким как, например, АТРА (политрансретиноевая кислота) и/или SY-1425 (селективный агонист RAR $\alpha$ ) и подобные; активатором TP53, таким как, например, APR-246 (Эпренетапопт) и подобные; антагонистом рецептора smoothed, таким как, например, глаздегид и подобные; ингибитором ERK, таким как, например, ингибитор ERK2/МАРК1 или ERK1/МАРК3, такой как, например, уликсертиниб, SCH772984, равоксертиниб, МК-8353 и/или VTX-11e, и подобные; ингибитором PI3K, таким как, например, фимепиностат (CUDC-907), алпелисиб, лениолисиб (CDZ-173), пиларалисиб (XL147, SAR245408) и/или

бимиралисиб (PQR-309) и подобные; ингибитором mTOR, таким как, например, бимиралисиб (PQR-309), сапанисертиб (ТАК-228, INK-128), ридафоролимус (МК-8669, AP-23573), эверолимус и/или вистусертиб (AZD2014) и подобные; модулятором глюкокортикоидных рецепторов, таким как, например, агонист, содержащий преднизолон, беклометазон, метилпреднизолон, преднизон, флутиказон, будесонид, дексаметазон и/или кортизол, и/или антагонист, содержащий мифепристон, мирикорилант и/или онапристон, и/или другой связывающий лиганд, содержащий ваморолон (VBP15) и подобные; и/или ингибитором EZH2, таким как, например, таземетостат и подобные В некоторых вариантах осуществления, соединения и фармацевтические композиции, включающие их, можно использовать для профилактики вторичных злокачественных новообразований при использовании в комбинации с ингибитором EZH2. Дальнейшие терапии описаны ниже и рассматриваются в комбинированных терапиях в контексте настоящего описания.

#### Химиотерапия/Таргетная терапия/Альтернативная терапия

[00247] Раки обычно лечат химиотерапией, и/или таргетной терапией, и/или альтернативной терапией. Химиотерапия воздействует на быстро делящиеся клетки без разбора, включая здоровые клетки, а также опухолевые клетки, в то время как таргетная терапия рака скорее воздействует на определенные молекулы или молекулярные мишени, которые участвуют в росте и прогрессировании рака. Таргетная терапия обычно таргетирует исключительно раковые клетки, нанося минимальный ущерб нормальным клеткам. Химиотерапия и таргетная терапия, которые одобрены и/или находятся на стадии клинических испытаний, известны специалистам в данной области техники. Любое такое соединение можно использовать в практике настоящего описания.

[00248] Например, одобренные химиотерапевтические препараты включают абитрексат (Метотрексат для инъекций), абраксан (Паклитаксел для инъекций), адцетрис (Брентуксимаб Ведотин для инъекции), адриамицин (Доксорубицин), адруцил для инъекций (5-FU (фторурацил)), афинитор (Эверолимус), афинитор Disperz (Эверолимус), алимта (ПЕМЕТРЕКСЕД), алкеран для инъекций (Мелфалан для инъекций), алкеран в таблетках (Мелфалан), аредия (Памидронат), аримидекс (Анастрозол), аромазин (Экземестан), арранон (Неларабин), арзерра (Офатумумаб для инъекций), авастин (Бевацизумаб), белеодак (Белиностаг для инъекций), бексар (Тозитумомаб), ВиСNU (Кармустин), бленоксан (Блеомицин), блинцито (Блинатумомаб для инъекций), бозулиф (Бозутиниб), бусульфекс для инъекций (Бусульфан для инъекций), кампат (Алемтузумаб), камптозар (Иринотекан), капрелса (Вандетаниб), касодекс (Бикалутамид), СееNU (Ломустин), СееNU в дозированной упаковке (Ломустин), церубидин (Даунорубицин), клолар (Клофарабин для инъекций), кометрик (Кабозантиниб), космоген (Дактиномицин), котеллик (Кобиметиниб), цирамза (Рамуцирумаб для инъекций), цитосарU (Цитарабин), цитоксан (Цитоксан), цитоксан для инъекций (Циклофосфамид для инъекций), дакоген (Децитабин), дауноКСом (Липидный комплекс Даунорубицина для инъекций), декадрон (Дексаметазон), депоЦит (Липидный комплекс Цитарабина для инъекций), дексаметазон Интенсол (Дексаметазон), декспак Таперпак (Дексаметазон), доцефрез (Доцетаксел),

доксил (Липидный комплекс Доксорубицина для инъекций), дроксиа (Гидроксимочевина), DTIC (Декарбазин), элигард (Лейпролид), элленц (Элленц (эпирубицин)), элоксатин (Элоксатин (оксалиплатин)), элспар (Аспарагиназа), эмцит (Эстрамустин), эрбитукс (Цетуксимаб), эриведж (Висмодегиб), эрвиназ (Аспарагиназа *Erwinia chrysanthemi*), этиол (Амифостин), этопофос (Этопозид для инъекций), эулексин (Флутамид), фарестон (Торемифен), фаридак (Панобиностат), фаслодекс (Фульвестрант), фемара (Летрозол), фирмагон (Дегареликс для инъекций), флудара (Флударабин), фолекс (Метотрексат для инъекций), фолотин (Пралатрексат для инъекций), FUDR (FUDR (флоксуридин)), газива (Обинутузумаб для инъекций), гемзар (Гемцитабин), гилотриф (Афатиниб), гливек (Иматиниб мезилат), Глиадел Вафли (Кармустин вафли), Халавен (Эрибулин для инъекций), Герцептин (Трастузумаб), Гексален (Альтретамин), Гикамтин (Топотекан), Гикамтин (Топотекан), Гидреа (Гидроксимочевина), Ибранц (Палбоциклиб), Иклузиг (Понатиниб), Идамицин PFS (Идарубицин), Ифекс (Ифосфамид), Имбрувика (Ибрутиниб), Инлита (Акситиниб), Интрон А алфаб (Интерферон альфа-2а), Иресса (Гефитиниб), Истодакс (Ромидепсин для инъекций), Иксемпра (Иксабепилон для инъекций), Джакафи (Руксолитиниб), Джевтана (Кабазитаксел для инъекций), Кадцила (Адо-трастузумаб Эмтансин), Кейтруда (Пембролизумаб для инъекций), Кипролис (Карфилзомиб), Ланвима (Ленватиниб), Лейкеран (Хлорамбуцил), Лейкин (Сарграмостим), Лейстатин (Кладрибин), Лонсурф (Трифлуридин и Типирацил), Люпрон (Лейпролид), Люпрон Депо (Лейпролид), Люпрон ДепоPED (Лейпролид), Линпарза (Олапариб), Лизодрен (Митотан), набор Маркибо (Липидный комплекс Винкристина для инъекций), Матулан (Прокарбазин), Мегац (Мегестрол), Мекинист (Траметиниб), Меснекс (Месна), Меснекс (Месна для инъекций), Местастрон (Хлорид Стронция-89), Мексат (Метотрексат для инъекций), Мустарген (Мехлорэтамин), Мутамицин (Митомицин), Милеран (Бусульфан), Милотарг (Гемтузумаб Озогамицин), Навелбин (Винорелбин), Неозар для инъекций (Циклофосфамид для инъекций), Нейласта (филграстим), Нейласта (пегфилграстим), Нейпоген (филграстим), Нексавар (Сорафениб), Ниландрон (Ниландрон (нилутамид)), Нипент (Пентостатин), Нолвадекс (Тамоксифен), Новантрон (Митоксантрон), Одомзо (Сонидегиб), Онкаспар (Пегаспаргаза), Онковин (Винкристин), Онтак (Денилейкин Дифтитокс), онкол (Паклитаксел для инъекций), опдиво (Ниволумаб для инъекций), панретин (Алитретиноин), параплатин (Карбоплатин), перьета (Пертузумаб для инъекций), платинол (Цисплатин), платинол (Цисплатин для инъекций), платинолAQ (Цисплатин), платинолAQ (Цисплатин для инъекций), помалист (Помалидомид), преднизолон Интенсол (Преднизон), пролейкин (Алдеслейкин), пуринетол (Меркаптопурин), рекласт (Золедроновая кислота), ревлимид (Леналидомид), ревматрекс (Метотрексат), ритуксан (Ритуксимаб), роферона альфа (Интерферон альфа-2а), рубекс (Доксорубицин), сандостатин (Октреотид), сандостатин LAR Депо (Октреотид), солтамокс (Тамоксифен), спрайсел (Дазатиниб), стерапред (Преднизон), стерапред DS (Преднизон), стиварга (Регорафениб), суппрелин LA (импоант Гистрелина), сутент (Сунитиниб), силатрон (Пегинтерферон Альфа-2b для инъекций (Силатрон)), сильвант (Силтуксимаб для инъекций), синрибо (Омацетаксин для инъекций),

таблоид (Тиогуанин), тафлинар (Дабрафениб), тарцева (Эрлотиниб), таргретин капсулы (Бексаротен), тасигна (Декарбазин), таксол (Паклитаксел для инъекций), таксотер (Доцетаксел), темодар (Темозоломид), темодар (Темозоломид для инъекций), тепадина (Тиотепа), таломид (Талидомид), тераЦис BCG (BCG), тиоплекс (Тиотепа), TICE BCG (BCG), топосар (Этопозид для инъекций), торисел (Темсиролимус), треанда (Бендамустин гидрохлорид), трелстар (Трипторелин для инъекций), трексалл (Метотрексат), трисенокс (триоксид мышьяка), тикерб (лапатиниб), унитуксин (Динутуксимаб для инъекций), валстар (Валрубицин интравезикально), вантас (имплант Гистрелина), вектибикс (Панитумумаб), велбан (Винбластин), велкейд (Бортезомиб), вепесид (Этопозид), вепесид (Этопозид для инъекций), весаноид (Третиноин), видаза (Азацитидин), винкасар PFS (Винкристин), винкрекс (Винкристин), вотриент (Пазопаниб), вумон (Тенипозид), велковорин IV (Лейковорин для инъекций), ксалкори (Кризотиниб), кселода (Капецитабин), кстанди (Энзалутамид), ервой (Ипилимумаб для инъекций), йонделис (Трабектин для инъекций), залтрап (Зив-Афлиберцепт для инъекций), заносар (Стрептозоцин), зелбораф (Вемурафениб), зевалин (Ибритумомаб Тиуксетан), золадекс (Гозерелин), золинза (Вориноостат), зомета (золедроновая кислота), зортресс (Эверолимус), зиделиг (Иделалисиб), зикадиа (Церитиниб), зитига (Абиратерон) и подобные, в дополнение к их аналогам и производным. Например, утвержденные таргетные терапии включают адо-трастузумаб эмтанзин (Кадсила), афатиниб (Гилотриф), альдеслейкин (Пролейкин), алектиниб (Алеценза), алемтузумаб (Кампат), акситиниб (Инлита), белимумаб (Бенлиста), белиноостат (Белеодак), бевацизумаб (Авастин), бортезомиб (Велкейд), бозутиниб (Бозулиф), брентуксимаб ведотин (Адцетрис), кабометикс [таблетки], Кометрик [капсулы]), канакинумаб (Иларис), карфилзомиб (Кипролис), церитиниб (Зикадия), цетуксимаб (Эрбитукс), кобиметиниб (Котеллик), кризотиниб (Ксалкори), дабрафениб (Тафинлар), даратумумаб (Дарзалекс), дазатиниб (Спрайсел), деносумаб (Эксгева), динутуксимаб (Унитуксин), элотузумаб (Эмплицити), эрлотиниб (Тарцева), эверолимус (Афинитор), гефитиниб (Иресса), ибритумомаб тиуксетан (Зевалин), ибрутиниб (Имбрувика), идедалисиб (Зиделиг), иматиниб (Гливек), ипилимумаб (Ервой), иксазомиб (Нинларо), лапатиниб (Тайкерб), ленватиниб (Ленвима), нецитумумаб (Порттрацца), нилотиниб (Тазинья), ниволумаб (Опдиво), обинутузумаб (Газива), офатумумаб (Арзерра, ХуМакс-CD20), олапариб (Линпарза), осимертиниб (Тагриссо), палбоциклиб (Ибранц), панитумумаб (Вектибрикс), панобиноостат (Фаридак), пазопаниб (Вотриент), пембролизумаб (Кейтруда), пертузумаб (Перьета), понатиниб (Иклусиг), рамуцирумаб (Цирамза), рапамицин, регорафениб (Стиварга), ритуксимаб (Ритуксан, Мабтера), ромидеписин (Истодакс), руксолитиниб (Джакафи), силтуксимаб (Силвант), сипулейцел-Т (Провенж), сиролимус, сонидегиб (Одомзо), сорафениб (Нексавар), сунитиниб, тамоксифен, темсиролимус (Торисел), тоцилизумаб (Актемра), тофацитиниб (Ксельянц), тозитумомаб (Бексар), траметиниб (Мекинист), тримтузумаб (Герцептин), вандетаниб (Капрелса), вемурафениб (Зелбораф), венетоклакс (Венклекста), висмодегиб (Эриведж), вориноостат (Золинза) зив-афлиберцепт (Залтрап) и подобные, в дополнение к их

аналогам и производным.

[00249] Специалисты в данной области техники могут определить подходящую химиотерапию, и/или таргетную терапию, и/или альтернативные варианты терапии, включая одобренные способы лечения и те, которые проходят клинические испытания или находятся в стадии разработки. Некоторые таргетные терапии также являются иммунотерапиями. Любая соответствующая химиотерапия, таргетная терапия и альтернативная терапия могут быть использованы отдельно или в комбинации с одним или несколькими дополнительными противораковыми терапиями в практике настоящего описания.

### Иммунотерапия

[00250] В некоторых вариантах осуществления, иммунотерапия включает клеточную иммунотерапию, например, с участием клеток, которые вызывают иммунный ответ (таких как, например, лимфоциты, макрофаги, естественные киллеры (NK), дендритные клетки, цитотоксические Т-лимфоциты (CTL), антитела и производные антител (такие как, например, моноклональные антитела, конъюгированные моноклональные антитела, поликлональные антитела, фрагменты антител, антитела, меченные радиоактивным изотопом, антитела, меченные химиотерапией и т. д.), ингибиторов иммунных контрольных точек, вакцин (таких как, например, противораковые вакцины (например, противоопухолевые клеточные вакцины, антигенные вакцины, вакцины на основе дендритных клеток, векторные вакцины и т.д.), например, онкофаг, сипулейцел-Т и подобные), иммуномодуляторов (таких как, например, интерлейкины, цитокины, хемокины и т.д.), местных иммунотерапий (таких как, например, имиквимод и подобные), инъекционных иммунотерапий, адоптивного переноса клеток, онколитических вирусных терапий (таких как, например, талимоген лагерпарепвек (T-VEC) и подобные), иммунодепрессантов, противогельминтных терапий, других неспецифических иммунотерапий и подобных. Иммунотерапии ингибиторами иммунных контрольных точек представляют собой такие, которые таргетируют один или несколько специфических белков или рецепторов, таких как PD-1, PD-L1, CTLA-4 и подобные. Иммунотерапии ингибиторами иммунных контрольных точек включают ипилимумаб (Ервой), ниволумаб (Опдиво), пембролизумаб (Кейтруда) и подобные. Неспецифические иммунотерапии включают цитокины, интерлейкины, интерфероны и подобные. В некоторых вариантах осуществления, иммунотерапия, назначаемая или вводимая субъекту, может включать интерлейкин и/или интерферон (IFN) и/или один или несколько подходящих реагентов на основе антител, таких как денилейкин дифтитокс, и/или введение реагентов на основе антител, выбранных из группы, состоящей из адо-трастузумаба эмтансина, алемтузумаба, атезолизумаба, бевацизумаба, блинатумомаба, брентуксимаба ведотина, цетуксимаба, катумаксомаба, гемтузумаба, ибритумомаба тиуксетана, илипимумаба, натализумаба, нимотузумаба, ниволумаба, офатумумаба, панитумумаба, пембролизумаба, ритуксимаба, тозитумомаба, трастузумаба, виватуксина и подобных. В некоторых вариантах осуществления, иммунотерапия, назначенная или вводимая субъекту, может включать

ингибитор индоламин 2,3-диоксигеназы (IDO), адаптивную Т-клеточную терапию, виротерапию (Т-VEC) и/или любую другую иммунотерапию, эффективность которой в значительной степени зависит от противоопухолевого иммунитета.

[00251] Специалисты в данной области техники могут определить подходящие варианты иммунотерапии, включая методы лечения, которые были одобрены, а также те, которые проходят клинические испытания или иным образом разрабатываются. Любые соответствующие стратегии иммунотерапевтического лечения, отдельно или в комбинации с одной или несколькими дополнительными противораковыми терапиями, могут быть использованы на практике настоящего описания.

#### Другие терапии рака

[00252] В дополнение к химиотерапиям, таргетным терапиям, альтернативным терапиям и иммунотерапиям, рак можно дополнительно лечить с помощью других стратегий. К ним относятся хирургия, лучевая терапия, гормональная терапия, трансплантация стволовых клеток, прецизионная медицина и подобные; такие способы лечения и соединения и композиции, используемые при этом, известны специалистам в данной области техники. Любые такие стратегии лечения могут быть использованы в практике настоящего описания.

[00253] Альтернативные стратегии лечения также использовались при различных типах рака. Такое лечение можно использовать отдельно или в комбинации с любым другим методом лечения. К ним относятся упражнения, массаж, методы релаксации, йога, иглоукалывание, ароматерапия, гипноз, музыкальная терапия, диетические изменения, питательные и пищевые добавки и подобные; такие методы лечения известны специалистам в данной области техники. Любые такие стратегии лечения могут быть использованы отдельно или в комбинации с одной или несколькими дополнительными противораковыми терапиями в практике настоящего описания.

#### *Дозировка и пути введения*

[00254] Другие варианты осуществления описания могут включать способы введения или лечения животного/человека, которые могут включать лечение количеством по меньшей мере одного соединения по описанию (например, Формулы (I)), которое эффективно для лечения заболевания, состояния, или нарушения, которое имеется у организма, или в наличии которого он подозревается, или к которому он восприимчив, или вызывает желаемый физиологический эффект. В некоторых вариантах осуществления, композиция или фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере одно соединение по настоящему изобретению (например, Формулы (I)), которое можно вводить животному (например, млекопитающим, приматам, обезьянам или людям) в количестве от примерно 0,005 до примерно 50 мг/кг массы тела, от примерно 0,01 до примерно 15 мг/кг массы тела, от примерно 0,1 до примерно 10 мг/кг массы тела, от примерно 0,5 до примерно 7 мг/кг массы тела, примерно 0,005 мг/кг, примерно 0,01 мг/кг, примерно 0,05 мг/кг, примерно 0,1 мг/кг, примерно 0,5 мг/кг, примерно 1 мг/кг, примерно 3 мг/кг, примерно 5 мг/кг, примерно 5,5 мг/кг, примерно 6 мг/кг, примерно 6,5 мг/кг, примерно 7 мг/кг,

примерно 7,5 мг/кг, примерно 8 мг/кг, примерно 10 мг/кг, примерно 12 мг/кг или примерно 15 мг/кг. В отношении некоторых состояний, дозировка может составлять примерно 0,5 мг/кг массы тела человека или примерно 6,5 мг/кг массы тела человека. В некоторых случаях, некоторым субъектам (например, млекопитающим, мышам, кроликам, кошкам, свиньям или собакам) можно вводить дозу от примерно 0,005 до примерно 50 мг/кг массы тела, от примерно 0,01 до примерно 15 мг/кг массы тела, от примерно 0,1 до примерно 10 мг/кг массы тела, от примерно 0,5 до примерно 7 мг/кг массы тела, примерно 0,005 мг/кг, примерно 0,01 мг/кг, примерно 0,05 мг/кг, примерно 0,1 мг/кг, примерно 1 мг/кг, примерно 5 мг/кг, примерно 10 мг/кг, примерно 20 мг/кг, примерно 30 мг/кг, примерно 40 мг/кг, примерно 50 мг/кг, примерно 80 мг/кг, примерно 100 мг/кг, или примерно 150 мг/кг. Конечно, специалистам в данной области техники понятно, что в способах по настоящему изобретению можно использовать множество концентраций, и, частично используя приведенные в настоящем документе рекомендации, они смогут отрегулировать и протестировать любое количество концентраций, чтобы найти ту, которая достигнет желаемого результата в данных обстоятельствах. В некоторых вариантах осуществления, доза или терапевтически эффективная доза соединения, описанного в настоящем документе, будет такой, которая достаточна для достижения концентрации соединения или его активного(ых) метаболита(ов) в плазме в диапазоне, указанном в настоящем документе, например, 1-10 нМ, 10-100 нМ, 1-100 нМ, 0,1-1 нМ, 0,1-100 нМ, 0,1-200 нМ, 1-200 нМ, 10-200 нМ, 100-200 нМ, 200-500 нМ, 0,1-500 нМ, 1-500 нМ, 10-500 нМ, 500-1000 нМ, 0,1-1000 нМ, 1-1000 нМ, 10-1000 нМ или 100-1000 нМ. В некоторых вариантах осуществления, ингибирующая активность составляет менее 0,1 нМ, менее 1 нМ, менее 10 нМ, менее 100 нМ или менее 1000 нМ, 0,1-1 мкМ, 1-10 мкМ, 10-100 мкМ, 100-200 мкМ, 200-500 мкМ или даже 500-1000 мкМ, предпочтительно, примерно 1-10 нМ, 10-100 нМ или 0,1-1 мкМ. Не желая быть связанными какой-либо теорией, считается, что такие соединения показаны при лечении или ведении гемопозов, таких как, например, MDS, и/или AML, и/или DLBCL, и т.д., других типов рака, воспалительных состояний и/или аутоиммунных заболеваний, как описано в настоящем документе.

[00255] В других вариантах осуществления, соединения и/или фармацевтические соединения по настоящему изобретению (например, соединения формулы (I) и фармацевтические композиции, включающие их) можно вводить в комбинации с одним или несколькими другими терапевтическими агентами для данного заболевания, состояния или нарушения.

[00256] Соединения и фармацевтические композиции предпочтительно готовят и вводят в виде стандартных доз. Твердые дозированные единицы представляют собой таблетки, капсулы и суппозитории. Для лечения субъекта, в зависимости от активности соединения, способа введения, природы и тяжести заболевания или нарушения, возраста и массы тела субъекта, можно использовать различные суточные дозы.

[00257] Однако при определенных обстоятельствах могут быть уместны более высокие или более низкие суточные дозы. Введение суточной дозы можно осуществлять

как однократным введением в виде единичной дозы или нескольких меньших единиц дозы, так и многократным введением разделенных доз через определенные промежутки времени.

[00258] Рассматриваемые в настоящем документе соединения и фармацевтические композиции можно вводить местно или системно в терапевтически эффективной дозе. Количества, эффективные для такого применения, будут, конечно, зависеть от тяжести заболевания или нарушения, веса и общего состояния субъекта. Как правило, дозировки, используемые *in vitro*, могут служить полезным руководством в отношении количеств, пригодных для введения фармацевтической композиции *in situ*, и модели на животных можно использовать для определения эффективных дозировок для лечения конкретных нарушений.

[00259] Различные соображения описаны, например, в Langer, 1990, *Science*, **249**: 1527; Goodman and Gilman's (eds.), 1990, *там же*, каждая из которых включена в настоящий документ посредством ссылки и для всех целей. Дозировки для парентерального введения активных фармацевтических агентов можно преобразовать в соответствующие дозировки для перорального введения путем умножения парентеральных доз на соответствующие коэффициенты преобразования. Что касается общего применения, парентеральная доза в мг/мл, умноженная на 1,8=соответствующая пероральная доза в миллиграммах («мг»). Что касается применения в онкологии, парентеральная доза в мг/мл, умноженная на 1,6=соответствующая пероральная доза в мг. Средний взрослый весит примерно 70 кг. См., например, Miller-Keane, 1992, *Encyclopedia & Dictionary of Medicine, Nursing & Allied Health*, 5th Ed., (WB Saunders Co.), pp. 1708 и 1651.

[00260] Однако следует понимать, что конкретный уровень дозы для любого конкретного пациента будет зависеть от множества факторов, включая активность конкретного используемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, диету, время введения, способ введения, скорости выведения, комбинации лекарственных средств и тяжести конкретного заболевания, подвергающегося терапии.

[00261] В некоторых вариантах осуществления, соединения и/или фармацевтические композиции могут включать стандартную дозу одного или нескольких соединений по настоящему изобретению (например, соединений формулы (I) и фармацевтических композиций, включающих их) в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем и, в кроме того, могут включать другие лекарственные средства, фармацевтические агенты, носители, адъюванты, разбавители и эксципиенты. В некоторых вариантах осуществления, носитель, носитель или эксципиент могут облегчать введение, доставку и/или улучшать сохранность композиции. В других вариантах осуществления, один или несколько носителей включают, но не ограничены ими, солевые растворы, такие как нормальный физиологический раствор, раствор Рингера, PBS (фосфатно-солевой буфер) и, как правило, смеси различных солей, включая калиевые и фосфатные соли с или без сахарных добавок, таких как глюкоза. Носители могут включать водные и не водные стерильные растворы для инъекций, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостаты, бактерицидные антибиотики и растворенные вещества, которые делают

состав изотоническим с жидкостями организма предполагаемого реципиента; и водные и не водные стерильные суспензии, которые могут включать суспендирующие агенты и загустители. В других вариантах осуществления, один или несколько эксципиентов могут включать, но не ограничены ими, воду, солевой раствор, декстрозу, глицерин, этанол и подобные, а также их комбинации. В композицию также могут быть добавлены нетоксичные вспомогательные вещества, такие как смачивающие агенты, буферы или эмульгаторы. Пероральные составы могут включать такие обычно используемые эксципиенты, как, например, фармацевтические сорта маннита, лактозы, крахмала, стеарата магния, сахарина натрия, целлюлозы и карбоната магния.

[00262] Количество активного компонента в стандартном дозированном препарате можно варьировать или регулировать от 0,1 мг до 10000 мг, более типично от 1,0 мг до 1000 мг, наиболее типично от 10 мг до 500 мг, в зависимости от конкретного применения и активности активного компонента. Композиция может, при желании, также содержать другие совместимые терапевтические агенты.

[00263] Соединения по настоящему описанию (например, соединения Формулы (I)) можно вводить субъектам любым количеством подходящих способов введения или составов. Соединения по описанию (например, Формула (I)) по описанию также могут быть использованы для лечения субъектов от различных заболеваний. Субъекты включают, но не ограничены ими, млекопитающих, приматов, обезьян (например, макака, макака-резуса или свинохвостого макака), людей, собак, кошек, крупный рогатый скот, свиней, птиц (например, кур), мышей, кроликов и крыс. Используемый в настоящем документе термин «субъект», если не указано иное, охватывает как субъектов-людей, так и субъектов, отличных от людей.

[00264] Путь введения соединений по настоящему изобретению (например, Формулы (I)) может быть любым подходящим путем. Пути введения могут включать, но не ограничены ими, пероральный путь, парентеральный путь, кожный путь, назальный путь, ректальный путь, вагинальный путь и глазной путь. В других вариантах осуществления способы введения могут представлять собой парентеральное введение, мукозальное введение, внутривенное введение, подкожное введение, местное введение, интрадермальное введение, пероральное введение, подъязычное введение, интраназальное введение или внутримышечное введение. Выбор пути введения может зависеть от идентичности соединения (например, физических и химических свойств соединения), а также от возраста и веса животного/человека, конкретного заболевания (например, рака или MDS) и тяжести заболевания (например, стадии или тяжести рака или MDS). Конечно, по желанию можно вводить комбинациями путей введения.

[00265] Некоторые варианты осуществления описания включают способ предоставления субъекту композиции, содержащей одно или несколько соединений по описанию (например, Формулы (I)), описанных в настоящем документе (например, фармацевтическую композицию), который включает одно или несколько введений одной или нескольких таких композиций; композиции могут быть одинаковыми или разными,

если имеется более одного введения.

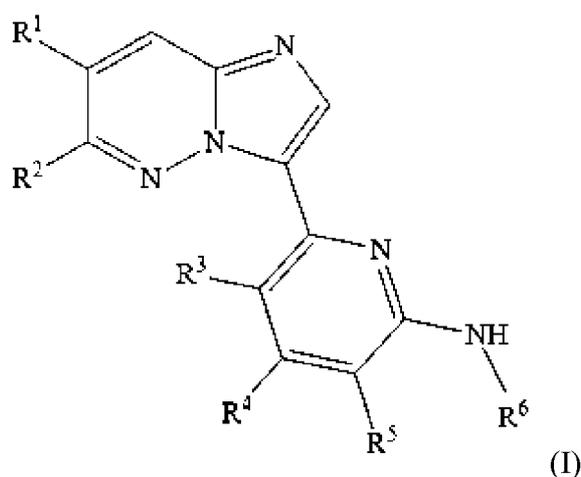
### **Токсичность**

[00266] Соотношение между токсичностью и терапевтическим эффектом для конкретного соединения является его терапевтическим индексом и может быть выражено как отношение между LD<sub>50</sub> (количество соединения, летальное для 50% популяции) и ED<sub>50</sub> (количество соединения, эффективное для 50% популяции). Соединения, которые демонстрируют высокие терапевтические индексы, являются предпочтительными. Данные о терапевтическом индексе, полученные в результате анализов *in vitro*, анализов клеточных культур и/или исследований на животных, могут быть использованы при составлении ряда дозировок для применения у людей. Дозировка таких соединений предпочтительно находится в диапазоне концентраций в плазме, который включает ED<sub>50</sub> с небольшой токсичностью или без нее. Дозировка может варьироваться в пределах этого диапазона в зависимости от используемой дозированной формы и используемого пути введения. См., например, Fingl *et al.*, *In: The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Ch.1, pl, 1975. Точный состав, способ введения и дозировка могут быть выбраны врачом в зависимости от состояния пациента и конкретного способа, в котором используется соединение. Для составов *in vitro*, точный состав и дозировка могут быть выбраны лечащим врачом с учетом состояния пациента и конкретного способа, в котором используется соединение.

[00267] После подробного описания становится очевидным, что модификации, вариации и эквивалентные варианты осуществления возможны без отклонения от объема описания, определенного в прилагаемой формуле изобретения. Кроме того, следует понимать, что все примеры в настоящем описании представлены в качестве неограничивающих примеров.

[00268] Следующие пункты описывают некоторые варианты осуществления.

[00269] Пункт 1. Соединение, выбранное из Формулы (I)



или его соль, сложный эфир, сольват, оптический изомер, геометрический изомер, соли изомера, пролекарство или его производное, где:

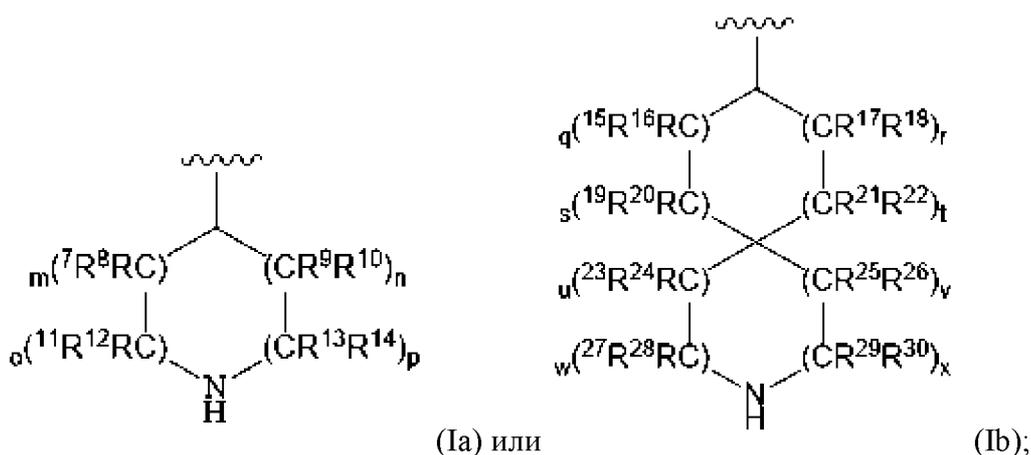
R<sup>1</sup> представляет собой H, галоген, гидроксигруппу, оксо-, -CN, амидо-, метаноил (-COH), карбокси (-CO<sub>2</sub>H), C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> гетероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>

алкокси, циклоалкил, спиро-конденсированный циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил или конденсированный кольцевой гетероарил, где амидо, метаноил (-СОН), карбокси (-СО<sub>2</sub>Н), С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub> алкил, С<sub>2</sub>-С<sub>7</sub> алкенил, С<sub>2</sub>-С<sub>7</sub> алкинил, С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub> алкокси, циклоалкил, спиро-конденсированный циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил или конденсированный кольцевой гетероарил необязательно замещены одним или несколькими из галогена, гидроксид, оксо, метаноила (-СОН), карбокси (-СО<sub>2</sub>Н), нитро (-NO<sub>2</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, циано (-CN), этинила (-CCH), пропирила, сульфо (-SO<sub>3</sub>H), гетероциклила, арила, гетероарила, пирролила, пиперидила, пиперазинила, морфолинила, -СО-морфолин-4-ила, -CONH<sub>2</sub>, -CONHCH<sub>3</sub>, -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub> алкила, С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub> гетероалкила, С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub> галогеналкила, С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub> перфторированного алкила, С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub> алкокси, С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub> галогеналкокси или С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub> алкила, который замещен циклоалкилом;

R<sup>2</sup> представляет собой Н, галоген, гидроксид, оксо, -CN, амино, -О-арил, метаноил (-СОН), карбокси (-СО<sub>2</sub>Н), С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub> алкил, С<sub>2</sub>-С<sub>7</sub> алкенил, С<sub>2</sub>-С<sub>7</sub> алкинил, С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub> алкокси, циклоалкил, гетероциклил, спиро-конденсированный циклоалкил, арил, гетероарил или конденсированный кольцевой гетероарил, где амино, -О-арил, метаноил (-СОН), карбокси (-СО<sub>2</sub>Н), С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub> алкил, С<sub>2</sub>-С<sub>7</sub> алкенил, С<sub>2</sub>-С<sub>7</sub> алкинил, С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub> гетероалкил, С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub> алкокси, циклоалкил, гетероциклил, спиро-конденсированный циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил или конденсированный кольцевой гетероарил необязательно замещены одним или несколькими из галогена, гидроксид, оксо, метаноила (-СОН), карбокси (-СО<sub>2</sub>Н), нитро (-NO<sub>2</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, циано (-CN), этинила (-CCH), пропирила, сульфо (-SO<sub>3</sub>H), гетероарила, пирролила, пиперидила, пиперазинила, морфолинила, -СО-морфолин-4-ила, -CONH<sub>2</sub>, -CONHCH<sub>3</sub>, -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub> алкила, С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub> гетероалкила, С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub> галогеналкила, С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub> перфторированного алкила, С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub> алкокси, С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub> галогеналкокси, циклоалкила, гетероциклила, спиро-конденсированного циклоалкила, арила, конденсированного кольцевого арила, гетероарила, конденсированного кольцевого гетероарила или С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub> алкила который замещен циклоалкилом;

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> независимо выбраны из Н, галогена, гидроксид, оксо, -CN, метаноила (-СОН), карбокси (-СО<sub>2</sub>Н), С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub> алкила, С<sub>2</sub>-С<sub>7</sub> алкенила, С<sub>2</sub>-С<sub>7</sub> алкинила, С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub> алкокси, циклоалкила, спиро-конденсированного циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила или конденсированного кольцевого гетероарила, где метаноил (-СОН), карбокси (-СО<sub>2</sub>Н), С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub> алкил, С<sub>2</sub>-С<sub>7</sub> алкенил, С<sub>2</sub>-С<sub>7</sub> алкинил, С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub> алкокси, циклоалкил, спиро-конденсированный циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил или конденсированный кольцевой гетероарил необязательно замещены одним или несколькими из галогена, гидроксид, оксо, метаноила (-СОН), карбокси (-СО<sub>2</sub>Н), нитро (-NO<sub>2</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, циано (-CN), этинила (-CCH), пропирила, сульфо (-SO<sub>3</sub>H), гетероциклила, арила, гетероарила, пирролила, пиперидила, пиперазинила, морфолинила, -СО-морфолин-4-ила, -CONH<sub>2</sub>, -CONHCH<sub>3</sub>, -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub> алкила, С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub> галогеналкила, С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub> перфторированного алкила, С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub> алкокси, С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub> галогеналкокси или С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub> алкила, который замещен циклоалкилом;

R<sup>6</sup> представляет собой



$R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}$  независимо выбраны из H, галогена, гидроксигруппы, оксо-, -CN, метаноила (-COH), карбокси (-CO<sub>2</sub>H), C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкила, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкинила, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкокси, циклоалкила, спиро-конденсированного циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила или конденсированного кольцевого гетероарила, где метаноил (-COH), карбокси (-CO<sub>2</sub>H), C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкокси, циклоалкил, спиро-конденсированный циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил или конденсированный кольцевой гетероарил необязательно замещен одним или несколькими галогенами;

$R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29}, R^{30}$  независимо выбраны из H, галогена, гидроксигруппы, оксо-, -CN, метаноила (-COH), карбокси (-CO<sub>2</sub>H), C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкила, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкинила, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкокси, циклоалкила, спиро-конденсированного циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила или конденсированного кольцевого гетероарила, где метаноил (-COH), карбокси (-CO<sub>2</sub>H), C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкокси, циклоалкил, спиро-конденсированный циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил или конденсированный кольцевой гетероарил необязательно замещен одним или несколькими галогенами; и

$m, n, o, p, q, r, s, t, u, v, w$  и  $x$  независимо выбраны из 0, 1, 2, 3, 4 или 5, где  $q+r+s+t$  равно по меньшей мере 1 и где  $u+v+w+x$  равно по меньшей мере 1.

[00270] Пункт 2. Соединение по Пункту 1, где  $R^1$  представляет собой H, галоген, -CONH<sub>2</sub>, -CONHCH<sub>3</sub>, -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, бензил, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкокси или циклоалкил, где C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкокси или циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими галогеном, гидроксигруппой, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> галогеналкилом.

[00271] Пункт 3. Соединение по Пункту 1 или Пункту 2, где  $R^1$  представляет собой H, Cl, -CONH<sub>2</sub>, -CONHCH<sub>3</sub>, метокси, этокси, циклопропил или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, где метокси, этокси, циклопропил или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил необязательно замещен одним или несколькими F, -OH, метилом или CF<sub>3</sub>.

[00272] Пункт 4. Соединение по Пункту 1 или Пункту 2, где  $R^1$  не является H.

[00273] Пункт 5. Соединение по любому из Пунктов 1-3, где  $R^2$  представляет собой H, галоген, гидроксигруппы, O-арил, амина, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкокси, циклоалкил, гетероциклил, арил, конденсированный кольцевой арил, гетероарил

или конденсированный кольцевой гетероарил, где О-арил, amino, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкинил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, циклоалкил, гетероциклил, арил, конденсированный кольцевой арил, гетероарил или конденсированный кольцевой гетероарил необязательно замещены одним или несколькими из галогена, гидрокси, -CN, amino, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила, конденсированного кольцевого арила, конденсированного кольцевого гетероарила, пирролила, пиперидила, пиперазинила, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> галогеналкила, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> перфторированного алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> галогеналкокси или C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкила, который замещен циклоалкилом.

[00274] Пункт 6. Соединение по любому из Пунктов 1-5, где R<sup>2</sup> представляет собой Н, галоген, гидрокси, О-арил, amino, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкокси, циклоалкил, гетероциклил, арил, конденсированный кольцевой арил, гетероарил или конденсированный кольцевой гетероарил, где О-арил, amino, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкинил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил или конденсированный кольцевой гетероарил необязательно замещены одним или несколькими из галогена, гидрокси, amino, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила, пирролила, пиперидила, пиперазинила, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> галогеналкила, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> перфторированного алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> галогеналкокси или C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкила, который замещен циклоалкилом.

[00275] Пункт 7. Соединение по любому из Пунктов 1-6, где R<sup>2</sup> представляет собой Н, Cl, гидрокси, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, -OPh, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, незамещенный C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкил, замещенный amino, замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкил, замещенный циклоалкил, незамещенный циклоалкил, незамещенный гетероциклил, замещенный пиразолил, замещенный конденсированный кольцевой гетероарил или незамещенный конденсированный кольцевой гетероарил.

[00276] Пункт 8. Соединение по Пункту 1 или Пункт 5, где R<sup>2</sup> не является Н.

[00277] Пункт 9. Соединение по любому из Пунктов 1-8, где R<sup>3</sup> представляет собой Н, галоген, гидрокси, -CN, метаноил (-COH), карбокси (-CO<sub>2</sub>H), C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкил или C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкокси, где C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкил или C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, необязательно замещены одним или несколькими из галогена, гидрокси, метаноила (-COH), карбокси (-CO<sub>2</sub>H), нитро (-NO<sub>2</sub>), -NH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, циано (-CN), этинила (-CCH), пропирила, сульфо (-SO<sub>3</sub>H), гетероциклила, арила, гетероарила, пирролила, пиперидила, пиперазинила, морфолинила, -СО-морфолин-4-ила, -CONH<sub>2</sub>, -CONHCH<sub>3</sub>, -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> перфторированного алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> галогеналкокси или C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкила, который замещен циклоалкилом.

[00278] Пункт 10. Соединение по любому из Пунктов 1-9, где R<sup>3</sup> представляет собой Н, галоген, гидрокси, -CN, метил, -CF<sub>3</sub> или метокси.

[00279] Пункт 11. Соединение по любому из Пунктов 1-10, где R<sup>4</sup> представляет собой Н, галоген, гидрокси, -CN, метаноил (-COH), карбокси (-CO<sub>2</sub>H), C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкил или C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкокси, где C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкил или C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, необязательно замещены одним или несколькими из галогена, гидрокси, метаноила (-COH), карбокси (-CO<sub>2</sub>H), нитро (-NO<sub>2</sub>), -NH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, циано (-CN), этинила (-CCH), пропирила, сульфо (-SO<sub>3</sub>H), гетероциклила, арила, гетероарила, пирролила, пиперидила, пиперазинила, морфолинила, -СО-морфолин-

4-ила,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{CONHCH}_3$ ,  $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_7$  алкила,  $\text{C}_1\text{-C}_7$  перфторированного алкила,  $\text{C}_1\text{-C}_7$  алкокси,  $\text{C}_1\text{-C}_7$  галогеналкокси или  $\text{C}_1\text{-C}_7$  алкила, который замещен циклоалкилом.

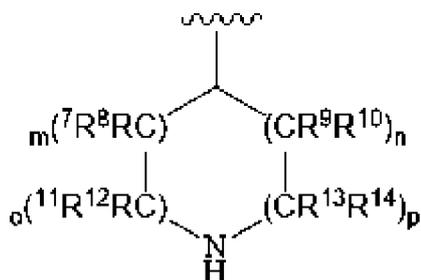
[00280] Пункт 12. Соединение по любому из Пунктов 1-11, где  $\text{R}^4$  представляет собой  $\text{H}$ , галоген, гидроксид,  $-\text{CN}$ , метил,  $-\text{CF}_3$  или метоксид.

[00281] Пункт 13. Соединение по любому из Пунктов 1-12, где  $\text{R}^5$  представляет собой  $\text{H}$ , галоген, гидроксид,  $-\text{CN}$ , метаноил ( $-\text{COH}$ ), карбоксид ( $-\text{CO}_2\text{H}$ ),  $\text{C}_1\text{-C}_7$  алкил или  $\text{C}_1\text{-C}_7$  алкокси, где  $\text{C}_1\text{-C}_7$  алкил или  $\text{C}_2\text{-C}_6$  алкокси, необязательно замещены одним или несколькими из галогена, гидроксид, метаноила ( $-\text{COH}$ ), карбоксид ( $-\text{CO}_2\text{H}$ ), нитро ( $-\text{NO}_2$ ),  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ , циано ( $-\text{CN}$ ), этинила ( $-\text{CCH}$ ), пропирила, сульфо ( $-\text{SO}_3\text{H}$ ), гетероцикла, арила, гетероарила, пиррола, пиперидила, пиперазина, морфолина,  $-\text{CO}$ -морфолин-4-ила,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{CONHCH}_3$ ,  $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_7$  алкила,  $\text{C}_1\text{-C}_7$  перфторированного алкила,  $\text{C}_1\text{-C}_7$  алкокси,  $\text{C}_1\text{-C}_7$  галогеналкокси или  $\text{C}_1\text{-C}_7$  алкила, который замещен циклоалкилом.

[00282] Пункт 14. Соединение по любому из Пунктов 1-13, где  $\text{R}^5$  представляет собой  $\text{H}$ , галоген, гидроксид,  $-\text{CN}$ , метил,  $-\text{CF}_3$  или метоксид.

[00283] Пункт 15. Соединение по любому из Пунктов 1-11, где  $\text{R}^4$  представляет собой метил или  $-\text{CF}_3$  и где по меньшей мере один из  $\text{R}^3$  и  $\text{R}^5$  представляет собой  $\text{H}$  или галоген.

[00284] Пункт 16. Соединение по любому из Пунктов 1-15, где  $\text{R}^6$  представляет собой



(Ia).

[00285] Пункт 17. Соединение по любому из Пунктов 1-16, где  $m$  равен 0 или 1, где  $n$  равен 0 или 1, где  $o$  равен 0 или 1 и где  $p$  равен 0 или 1.

[00286] Пункт 18. Соединение по любому из Пунктов 1-17, где  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$ ,  $\text{R}^9$  и  $\text{R}^{10}$  представляют собой  $\text{H}$  и где по меньшей мере один из  $\text{R}^{11}$ ,  $\text{R}^{12}$ ,  $\text{R}^{13}$  и  $\text{R}^{14}$  не является  $\text{H}$ .

[00287] Пункт 19. Соединение по любому из Пунктов 1-18, где  $\text{R}^{11}$ ,  $\text{R}^{12}$ ,  $\text{R}^{13}$  и  $\text{R}^{14}$  представляют собой  $\text{H}$  и где по меньшей мере один из  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$ ,  $\text{R}^9$  и  $\text{R}^{10}$  не является  $\text{H}$ .

[00288] Пункт 20. Соединение по любому из Пунктов 1-17, где все из  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$ ,  $\text{R}^9$ ,  $\text{R}^{10}$ ,  $\text{R}^{11}$ ,  $\text{R}^{12}$ ,  $\text{R}^{13}$  и  $\text{R}^{14}$  представляют собой  $\text{H}$ .

[00289] Пункт 21. Соединение по любому из Пунктов 1-20, где  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$ ,  $\text{R}^9$ ,  $\text{R}^{10}$ ,  $\text{R}^{11}$ ,  $\text{R}^{12}$ ,  $\text{R}^{13}$  и  $\text{R}^{14}$  независимо выбраны из  $\text{H}$ , галогена, гидроксид, оксо, метаноила ( $-\text{COH}$ ), карбоксид ( $-\text{CO}_2\text{H}$ ),  $\text{C}_1\text{-C}_7$  алкила,  $\text{C}_1\text{-C}_7$  алкокси или спиро-конденсированного циклоалкила, где метаноил ( $-\text{COH}$ ), карбоксид ( $-\text{CO}_2\text{H}$ ),  $\text{C}_1\text{-C}_7$  алкил,  $\text{C}_2\text{-C}_7$  алкенил,  $\text{C}_2\text{-C}_7$  алкинил,  $\text{C}_2\text{-C}_6$  алкокси или спиро-конденсированный циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими галогенами.

[00290] Пункт 22. Соединение по Пункту 21, где  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  и  $R^{10}$  представляют собой H и где по меньшей мере один из  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  и  $R^{14}$  представляет собой галоген, гидроксильная группа, оксо-, метаноильная группа (-COH), карбоксильная группа (-CO<sub>2</sub>H), C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкокси или спироконденсированный циклоалкил, где метаноильная группа (-COH), карбоксильная группа (-CO<sub>2</sub>H), C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкинил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкокси или спироконденсированный циклоалкил необязательно замещены одним или несколькими галогенами.

[00291] Пункт 23. Соединение по Пункту 21, где  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  и  $R^{14}$  представляют собой H и где по меньшей мере один из  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  и  $R^{10}$  представляет собой галоген, гидроксильная группа, оксо-, метаноильная группа (-COH), карбоксильная группа (-CO<sub>2</sub>H), C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкокси или спироконденсированный циклоалкил, где метаноильная группа (-COH), карбоксильная группа (-CO<sub>2</sub>H), C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкинил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкокси или спироконденсированный циклоалкил необязательно замещены одним или несколькими галогенами.

[00292] Пункт 24. Соединение по любому из Пунктов 1-23, где по меньшей мере один из  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  и  $R^{10}$  представляет собой галоген, гидроксильная группа, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> галогеналкил, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкокси или спироконденсированный циклоалкил.

[00293] Пункт 25. Соединение по Пункту 23, где по меньшей мере один из  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  и  $R^{10}$  представляет собой F, гидроксильная группа, метил, метокси-, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, спироконденсированный циклопропил, спироконденсированный циклобутил или спироконденсированный циклопентил.

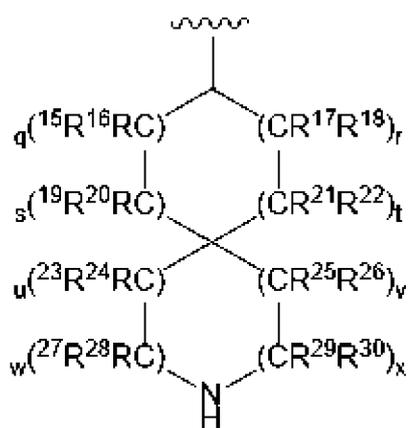
[00294] Пункт 26. Соединение по Пункту 25, где оба из  $R^7$  и  $R^8$  или оба из  $R^9$  и  $R^{10}$  представляют собой F или где оба из  $R^7$  и  $R^8$  или оба из  $R^9$  и  $R^{10}$  представляют собой метил.

[00295] Пункт 27. Соединение по любому из Пунктов 1-26, где по меньшей мере один из  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  и  $R^{14}$  представляет собой галоген, гидроксильная группа, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> галогеналкил, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкокси или спироконденсированный циклоалкил.

[00296] Пункт 28. Соединение по Пункту 27, где по меньшей мере один из  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  и  $R^{14}$  представляет собой F, гидроксильная группа, метил, метокси-, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, спироконденсированный циклопропил, спироконденсированный циклобутил или спироконденсированный циклопентил.

[00297] Пункт 29. Соединение по Пункту 28, где оба из  $R^{11}$  и  $R^{12}$  или оба из  $R^{13}$  и  $R^{14}$  представляют собой F или где оба из  $R^{11}$  и  $R^{12}$  или оба из  $R^{13}$  и  $R^{14}$  представляют собой метил.

[00298] Пункт 30. Соединение по любому из Пунктов 1-15, где  $R^6$  представляет собой



(Ib).

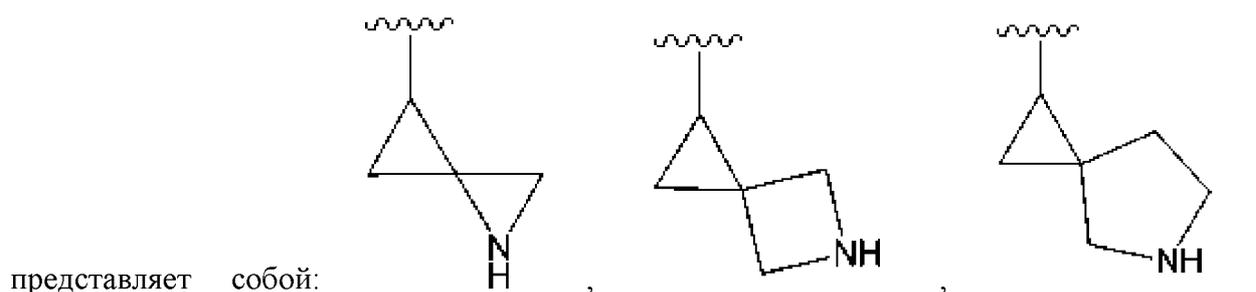
[00299] Пункт 31. Соединение по любому из Пунктов 1-15 или 30, где q, r, s, t, u, v, w и x независимо равны 0, 1 или 2.

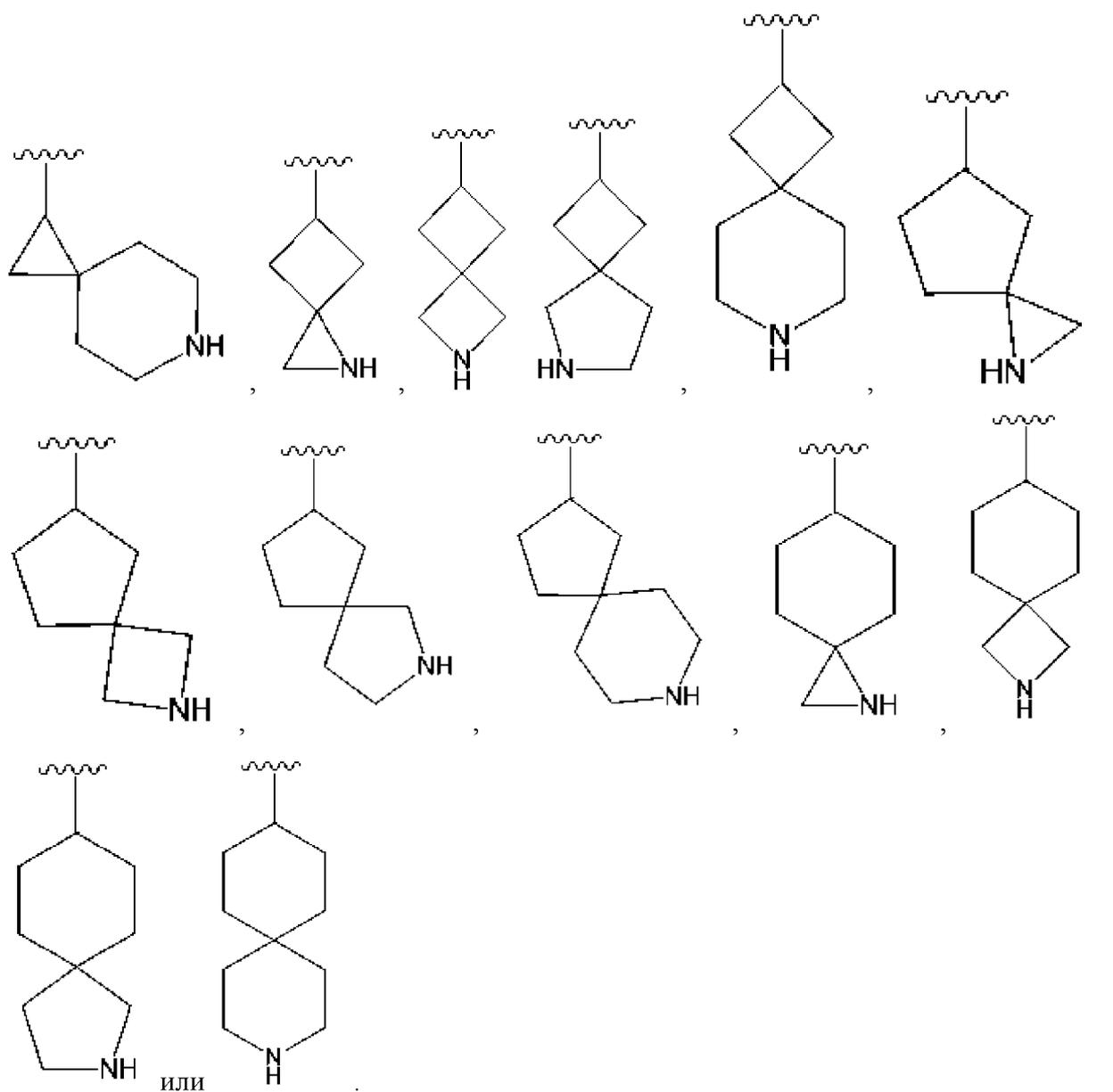
[00300] Пункт 32. Соединение по любому из Пунктов 1-15 или 30-31, где q равен 0 или 1, где r равен 0 или 1, где s равен 0 или 1, где t равен 0 или 1, где u равен 0 или 1, где v равен 0 или 1, где w равен 0 или 1 и где x равен 0 или 1.

[00301] Пункт 33. Соединение по любому из Пунктов 1-15 или 30-32, где  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{24}$ ,  $R^{25}$ ,  $R^{26}$ ,  $R^{27}$ ,  $R^{29}$ ,  $R^{29}$  и  $R^{30}$  независимо выбраны из H, галогена, гидроксигруппы, оксогруппы, метаноила (-COH), карбокси (-CO<sub>2</sub>H), C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкокси или спиро-конденсированного циклоалкила, где метаноил (-COH), карбокси (-CO<sub>2</sub>H), C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкинил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкокси или спиро-конденсированный циклоалкил необязательно замещены одним или несколькими галогенами.

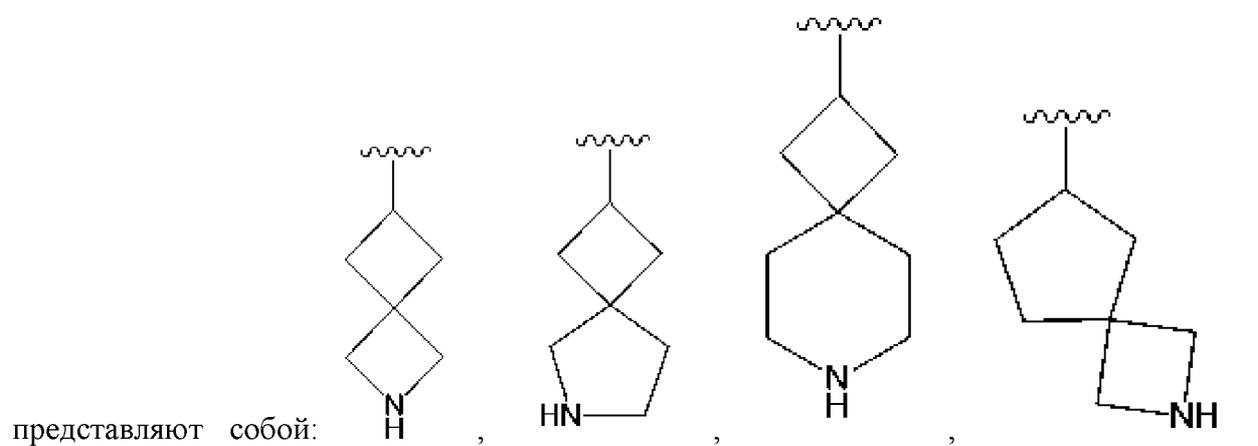
[00302] Пункт 34. Соединение по любому из Пунктов 1-15 или 30-33, где один или несколько из  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{24}$ ,  $R^{25}$ ,  $R^{26}$ ,  $R^{27}$ ,  $R^{29}$ ,  $R^{29}$  и  $R^{30}$  представляют собой H или где все из  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{24}$ ,  $R^{25}$ ,  $R^{26}$ ,  $R^{27}$ ,  $R^{29}$ ,  $R^{29}$  и  $R^{30}$  представляют собой H.

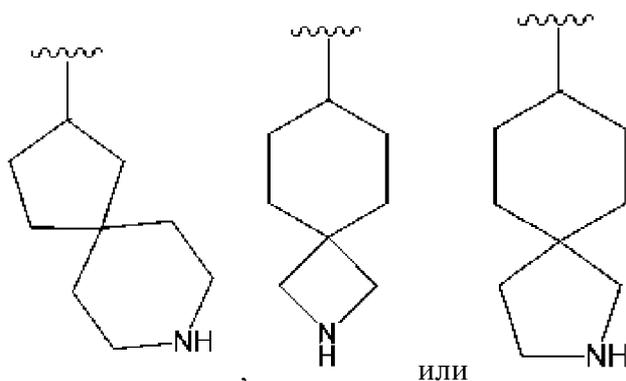
[00303] Пункт 35. Соединение по любому из Пунктов 1-15 или 30-34, где  $R^6$





[00304] Пункт 36. Соединение по любому из Пунктов 1-15 или 30-35, где  $R^6$





[00305] Пункт 37. Соединение по любому из Пунктов 1-36, где соединение выбрано из Соединений 1-107, перечисленных в Таблицах 1-9.

[00306] Пункт 38. Соединение по любому из Пунктов 1-37, где соединение выбрано из Соединения 1, Соединения 9, Соединения 19, Соединения 20, Соединения 21, Соединения 26, Соединения 31, Соединения 38, Соединения 45, Соединения 56, Соединения 60, Соединения 61, Соединения 62, Соединения 63, Соединения 81, Соединения 84, Соединения 96, Соединения 97 и Соединения 99.

[00307] Пункт 39. Соединение по любому из Пунктов 1-38, где соединение выбрано из Соединения 9, Соединения 19, Соединения 20, Соединения 21, Соединения 26, Соединения 31, Соединения 38, Соединения 45, Соединения 56, Соединения 60, Соединения 61, Соединения 62, Соединения 63, Соединения 81, Соединения 84, Соединения 96, Соединения 97 и Соединения 99.

[00308] Пункт 40. Композиция, содержащая соединение по любому из Пунктов 1-39.

[00309] Пункт 41. Композиция по Пункту 40, где количество соединения составляет от примерно 0,0001% (по общей массе композиции) до примерно 99%.

[00310] Пункт 42. Композиция по Пункту 40 или Пункту 41, дополнительно содержащая формулярный ингредиент, адъювант или носитель.

[00311] Пункт 43. Композиция по любому из Пунктов 40-42, где композиция дополнительно содержит ингибитор BCL2.

[00312] Пункт 44. Композиция по любому из Пунктов 40-42, где композицию применяют в комбинации со второй композицией, содержащей ингибитор BCL2.

[00313] Пункт 45. Композиция по любому из Пунктов 40-44, где BCL2 содержит венетоклакс или его соль, изомер, производное или аналог.

[00314] Пункт 46. Композиция по любому из Пунктов 40-45, где композицию используют в комбинации с одним или несколькими из химиотерапии, ингибитора ДНК метилтрансферазы/гипометилирующего агента, антрациклина, ингибитора гистондеацетилазы (HDAC), аналога пуринового нуклеозида (антиметаболита), ингибитора изоцитратдегидрогеназы 1 или 2 (IDH1 и/или IDH2), конъюгата антитело-лекарственное средство, mAb/иммунотерапии, терапии CAR-T-клетками, ингибитора Plk, ингибитора MEK, ингибитора CDK9, ингибитора CDK8, агониста рецептора ретиноевой кислоты, активатора TP53, антагониста рецептора smoothened, ингибитора ERK, ингибитора PI3K, ингибитора mTOR, модулятора глюкокортикоидного рецептора или ингибитора EZH2, или

одной или нескольких их комбинаций.

[00315] Пункт 47. Композиция по любому из Пунктов 40-46, где ингибитор ДНК метилтрансферазы/гипометилирующий агент содержит азацитидин, децитабин, цитарабин и/или гуадецитабин; где антрациклин включает даунорубицин, идарубицин, доксорубицин, митоксантрон, эпирубицин и/или CPX-351 (комбинацию цитарабина и даунорубицина в фиксированном молярном соотношении 5:1); где ингибитор гистондеацетилазы (HDAC) включает вориностат, панобиностат, вальпроевую кислоту и/или прациностат; где аналог пуринового нуклеозида (антиметаболит) включает флударабин, кладрибин и/или клофарабин; где ингибитор изоцитратдегидрогеназы 1 или 2 (IDH1 и/или IDH2) включает ивозидениб и/или эназидениб; где конъюгат антитело-лекарственное средство содержит анти-CD33 (например, Ас225-линтузумаб, вадастуксимаб или гемтузумаб-озогамицин) и/или анти-CD45 (например, I<sup>131</sup>-апамистамаб); где mAb/иммунотерапия включает анти-CD70 (например, ARGX-110, кузатузумаб), биспецифическое антитело (например, флотеузумаб (CD123 x CD3)), анти-CTLA4 (например, ипилимумаб), анти-PD1/PDL1 (например, ниволумаб, пембролизумаб, атезолизумаб, авелумаб, PDR001, MBG453) и/или анти-CD47 (например, 5F9 (Магролимаб)); где ингибитор Plk включает воласертиб и/или ригосертиб; где ингибитор MEK включает траметиниб, кобиметиниб, селуметиниб, пимасертиб и/или рефаметиниб; где ингибитор CDK9 включает альвоцидиб и/или воруциклиб; где ингибитор CDK8 содержит SEL120; где агонист рецептора ретиноевой кислоты содержит АТРА (политрансретиноевую кислоту) и/или SY-1425 (селективный агонист RAR $\alpha$ ); где активатор TP53 содержит APR-246 (Эпренетапопт); где антагонист рецептора smoothed включает глаздегиб; где ингибитор ERK содержит ингибитор ERK2/МАРК1 или ERK1/МАРК3, содержащий уликсертиниб, SCH772984, равоксертиниб, МК-8353 и/или VTX-11e; где ингибитор PI3K включает фимепиностат (CUDC-907), алпелисиб, лениолисиб (CDZ-173), пиларалисиб (XL147, SAR245408) и/или бимиралисиб (PQR-309); где ингибитор mTOR включает бимирализиб (PQR-309), сапанисертиб (ТАК-228, INK-128), ридафоролимус (МК-8669, AP-23573), эверолимус и/или вистусертиб (AZD2014); где модулятор глюкокортикоидного рецептора содержит агонист, включающий преднизолон, беклометазон, метилпреднизолон, преднизон, флутиказон, будесонид, дексаметазон и/или кортизол, и/или антагонист, включающий мифепристон, мирикориант и/или онапристон, и/или другой связывающий лиганд, содержащий ваморолон (VBP15); и/или где ингибитор EZH2 содержит таземетостат.

[00316] Пункт 48. Способ предоставления субъекту соединения, включающий одно или несколько введений одной или нескольких композиций, содержащих соединение по любому из Пунктов 1-39, где композиции могут быть одинаковыми или разными, если имеется более одного введения.

[00317] Пункт 49. Способ по Пункту 48, где по меньшей мере одна из одной или нескольких композиций дополнительно содержит формулярный ингредиент.

[00318] Пункт 50. Способ по Пункту 48 или Пункту 49, где по меньшей мере одна из одной или нескольких композиций содержит композицию по любому из Пунктов 40-47.

[00319] Пункт 51. Способ по любому из Пунктов 48-50, где по меньшей мере одно из одного или нескольких введений включает парентеральное введение, мукозальное введение, внутривенное введение, подкожное введение, местное введение, интрадермальное введение, пероральное введение, подъязычное введение, интраназальное введение или внутримышечное введение.

[00320] Пункт 52. Способ по любому из Пунктов 48-51, где в случае более чем одного введения по меньшей мере одна композиция, используемая по меньшей мере для одного введения, отличается от композиции по меньшей мере для одного другого введения.

[00321] Пункт 53. Способ по любому из Пунктов 48-52, где соединение по меньшей мере одной из одной или нескольких композиций вводят субъекту в количестве от примерно 0,005 мг/кг массы тела субъекта до примерно 50 мг/кг массы тела субъекта.

[00322] Пункт 54. Способ по любому из Пунктов 48-53, где субъектом является млекопитающее, предпочтительно, где субъектом является человек, грызун или примат.

[00323] Пункт 55. Способ лечения заболевания или нарушения, включающий одно или несколько введений субъекту одной или нескольких композиций, содержащих соединение по любому из Пунктов 1-39, где композиции могут быть одинаковыми или разными, если имеется более одного введения.

[00324] Пункт 56. Способ по Пункту 55, при котором заболевание или нарушение отвечает по меньшей мере на одно из ингибирования киназы, ассоциированной с рецептором интерлейкина-1 (IRAK), или ингибирования fms-подобной тирозинкиназы 3 (FLT3).

[00325] Пункт 57. Способ по Пункту 55 или Пункту 56, где по меньшей мере одна из одной или нескольких композиций дополнительно содержит формулярный ингредиент.

[00326] Пункт 58. Способ по любому из Пунктов 55-57, где по меньшей мере одна из одной или нескольких композиций содержит композицию по любому из Пунктов 40-47.

[00327] Пункт 59. Способ по любому из Пунктов 55-58, где по меньшей мере одно из одного или нескольких введений включает парентеральное введение, мукозальное введение, внутривенное введение, подкожное введение, местное введение, интрадермальное введение, трансдермальное введение, пероральное введение, сублингвальное введение, интраназальное введение или внутримышечное введение.

[00328] Пункт 60. Способ по любому из Пунктов 55-59, где по меньшей мере одно из одного или нескольких введений включает пероральное введение.

[00329] Пункт 61. Способ по любому из Пунктов 55-60, где в случае более чем одного введения по меньшей мере одна композиция, используемая по меньшей мере для одного введения, отличается от композиции по меньшей мере для одного другого введения.

[00330] Пункт 62. Способ по любому из Пунктов 55-61, где соединение по меньшей мере одной из одной или нескольких композиций вводят субъекту в количестве от примерно 0,005 мг/кг массы тела субъекта до примерно 50 мг/кг массы тела субъекта.

[00331] Пункт 63. Способ по любому из Пунктов 55-62, где субъектом является млекопитающее, предпочтительно, где субъектом является человек, грызун или примат.

[00332] Статья 64. Способ по любому из Пунктов 55-63, где субъект нуждается в лечении.

[00333] Статья 65. Способ по любому из Пунктов 55-64, где способ предназначен для лечения гемопоэза.

[00334] Пункт 66. Способ по любому из Пунктов 55-65, где способ предназначен для лечения миелодиспластического синдрома (MDS) и/или острого миелоидного лейкоза (AML).

[00335] Пункт 67. Способ по любому из Пунктов 55-65, где способ предназначен для лечения по меньшей мере одного из лимфомы, лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), хронического миелоидного лейкоза (CML), острого лимфобластного лейкоза (ALL), рака костного мозга, неходжкинской лимфомы или макроглобулинемии Вальденстрема, В-клеточной лимфомы, диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), MYD88 мутации DLBCL, фолликулярной лимфомы или лимфомы маргинальной зоны.

[00336] Пункт 68. Способ по любому из Пунктов 55-64, отличающийся тем, что способ предназначен для лечения по меньшей мере одного вида рака, выбранного из мультиформной глиобластомы, рака эндометрия, меланомы, рака предстательной железы, рака легких, рака молочной железы, рака почки, рака мочевого пузыря, базальноклеточного рака, рака щитовидной железы, плоскоклеточного рака, нейробластомы, рака яичников, почечно-клеточного рака, гепатоцеллюлярного рака, рака толстой кишки, рака поджелудочной железы, рабдомиосаркомы, менингиомы, рака желудка, глиомы, рака полости рта, рака носоглотки, рака прямой кишки, рака желудка и рака матки, или одного или нескольких воспалительных заболеваний или аутоиммунных заболеваний, характеризующихся сверхактивным IRAK1 и/или IRAK4, или их комбинаций.

[00337] Пункт 69. Способ по Пункту 68, где способ предназначен для лечения одного или нескольких воспалительных заболеваний или аутоиммунного заболевания, выбранного из хронического воспаления (т.е. связанного с вирусной и бактериальной инфекцией), сепсиса, ревматоидного артрита, системной красной волчанки, воспалительного заболевания кишечника, рассеянного склероза, псориаза, синдрома Шегрена, анкилозирующего спондилита, системного склероза, сахарного диабета 1 типа или их комбинации.

[00338] Пункт 70. Способ по любому из Пунктов 55-66, где способ предназначен для лечения MDS, MDS с мутацией фактора сплайсинга, MDS с мутацией изоцитратдегидрогеназы 1, MDS с мутацией изоцитратдегидрогеназы 2, или где способ предназначен для лечения AML, имеющего повышенную экспрессию IRAK4-Long и/или активность по сравнению с IRAK4-Short, и/или где AML не управляется мутациями FLT3, но экспрессирует IRAK4-Long.

[00339] Пункт 71. Способ по любому из Пунктов 55-67, где способ предназначен для лечения DLBCL, и где DLBCL включает L265P MYD88 мутантный (ABC) подтип DLBCL.

[00340] Пункт 72. Способ по Пункту 71, где способ дополнительно включает

введение композиции, содержащей ингибитор ВТК.

[00341] Пункт 73. Способ по Пункту 71, где ингибитор ВТК содержит ибрутиниб.

[00342] Пункт 74. Способ по любому из Пунктов 55-73, отличающийся тем, что субъект восприимчив к AML и/или MDS, и/или способ предотвращает или улучшает течение AML и/или MDS в будущем.

[00343] Пункт 75. Способ по любому из Пунктов 55-74, где способ возникает после одного или нескольких случаев миелодиспластического синдрома, миелопролиферативного заболевания, случая химического воздействия, воздействия ионизирующего излучения или лечения рака.

[00344] Пункт 76. Способ по любому из Пунктов 55-74, дополнительно включающий введение композиции, содержащей ингибитор BCL2, или где по меньшей мере одна из указанных композиций, содержащая соединение по любому из Пунктов 1-39, дополнительно содержит ингибитор BCL2.

[00345] Пункт 77. Способ по любому из Пунктов 55-76, где соединение по любому из Пунктов 1-39 и ингибитор BCL2 можно вводить вместе или по отдельности, за одно или несколько введений одной или нескольких композиций.

[00346] Пункт 78. Способ по любому из Пунктов 55-77, где ингибитор BCL2 содержит венетоклакс или его соль, изомер, производное или аналог.

[00347] Пункт 79. Способ по любому из Пунктов 55-78, дополнительно включающий введение одной или нескольких дополнительных терапий, выбранных из одной или нескольких из химиотерапии, ингибитора ДНК метилтрансферазы/гипометилирующего агента, антрациклина, ингибитора гистондеацетилазы (HDAC), аналога пуринового нуклеозида (антиметаболита), ингибитора изоцитратдегидрогеназы 1 или 2 (IDH1 и/или IDH2), конъюгата антитело-лекарственное средство, mAb/иммунотерапии, терапии CAR-T-клетками, ингибитора Plk, ингибитора MEK, ингибитора CDK9, ингибитора CDK8, агониста рецептора ретиноевой кислоты, активатора TP53, антагониста рецептора smoothened, ингибитора ERK, ингибитора PI3K, ингибитора mTOR, модулятора глюкокортикоидного рецептора или ингибитора EZH2, или одной или несколько их комбинаций.

[00348] Пункт 80. Способ по любому из пунктов 55-79, где ингибитор ДНК метилтрансферазы/гипометилирующий агент содержит азацитидин, децитабин, цитарабин и/или гуадецитабин; где антрациклин включает даунорубицин, идарубицин, доксорубицин, митоксантрон, эпирубицин и/или CPX-351 (комбинацию цитарабина и даунорубицина в фиксированном молярном соотношении 5:1); где ингибитор гистондеацетилазы (HDAC) включает вориностат, панобиностат, вальпроевую кислоту и/или прациностат; где аналог пуринового нуклеозида (антиметаболит) включает флударабин, кладрибин и/или клофарабин; где ингибитор изоцитратдегидрогеназы 1 или 2 (IDH1 и/или IDH2) включает ивозидениб и/или эназидениб; где конъюгат антитело-лекарственное средство содержит анти-CD33 (например, Ас225-линтузумаб, вадастуксимаб или гемтузумаб-озогамицин) и/или анти-CD45 (например, I<sup>131</sup>-апамистамаб); где mAb/иммунотерапия включает анти-

CD70 (например, ARGX-110, кузатузумаб), биспецифическое антитело (например, флотеузумаб (CD123 x CD3)), анти-CTLA4 (например, ипилимумаб), анти-PD1/PDL1 (например, ниволумаб, пембролизумаб, атезолизумаб, авелумаб, PDR001, MBG453) и/или анти-CD47 (например, 5F9 (Магролимаб)); где ингибитор Plk включает воласертиб и/или ригосертиб; где ингибитор MEK включает траметиниб, кобиметиниб, селуметиниб, пимасертиб и/или рефаметиниб; где ингибитор CDK9 включает альвоцидиб и/или воруциклиб; где ингибитор CDK8 содержит SEL120; где агонист рецептора ретиноевой кислоты содержит АТРА (политрансретиноевую кислоту) и/или SY-1425 (селективный агонист RAR $\alpha$ ); где активатор TP53 содержит APR-246 (Эпренетапопт); где антагонист рецептора smoothed включает глаздегиб; где ингибитор ERK содержит ингибитор ERK2/MAPK1 или ERK1/MAPK3, содержащий уликсертиниб, SCH772984, равоксертиниб, МК-8353 и/или VTX-11e; где ингибитор PI3K включает фимепиностат (CUDC-907), алпелисиб, лениолисиб (CDZ-173), пиларалисиб (XL147, SAR245408) и/или бимиралисиб (PQR-309); где ингибитор mTOR включает бимирализиб (PQR-309), сапанисертиб (ТАК-228, INK-128), ридафоролимус (МК-8669, AP-23573), эверолимус и/или вистусертиб (AZD2014); где модулятор глюкокортикоидного рецептора содержит агонист, включающий преднизолон, беклометазон, метилпреднизолон, преднизон, флутиказон, будесонид, дексаметазон и/или кортизол, и/или антагонист, включающий мифепристон, мирикорилант и/или онапристон, и/или другой связывающий лиганд, содержащий ваморолон (VBP15); и/или где ингибитор EZH2 содержит таземетостат.

[00349] Пункт 81. Соединение по любому из Пунктов 1-39 для применения в способе лечения заболевания или нарушения, где способ включает ингибирование по меньшей мере одного из IRAK и FLT3 путем введения одной или нескольких композиций, содержащих соединение, где композиции могут быть одинаковыми или разными, если имеется более одного введения.

[00350] Пункт 82. Соединение по Пункту 81, где заболевание или нарушение отвечает по меньшей мере на одно из ингибирования киназы, ассоциированной с рецептором интерлейкина-1 (IRAK), или на ингибирование fms-подобной тирозинкиназы 3 (FLT3).

[00351] Пункт 83. Соединение по Пункту 81 или Пункту 82, где по меньшей мере одна из одной или нескольких композиций дополнительно содержит формулярный ингредиент.

[00352] Пункт 84. Соединение по любому из Пунктов 81-83, где по меньшей мере одна из одной или нескольких композиций содержит композицию по любому из Пунктов 40-47.

[00353] Пункт 85. Соединение по любому из Пунктов 81-84, где по меньшей мере одно из одного или нескольких введений включает парентеральное введение, мукозальное введение, внутривенное введение, подкожное введение, местное введение, интрадермальное введение, трансдермальное введение, пероральное введение, сублингвальное введение, интраназальное введение или внутримышечное введение.

[00354] Пункт 86. Соединение по любому из Пунктов 81-85, где по меньшей мере одно из одного или нескольких введений включает пероральное введение.

[00355] Пункт 87. Соединение по любому из Пунктов 81-86, где в случае более чем одного введения по меньшей мере одна композиция, используемая по меньшей мере для одного введения, отличается от композиции по меньшей мере для одного другого введения.

[00356] Пункт 88. Соединение по любому из Пунктов 81-87, где соединение по меньшей мере одной из одной или нескольких композиций вводят субъекту в количестве от примерно 0,005 мг/кг массы тела субъекта до примерно 50 мг/кг массы тела субъекта.

[00357] Пункт 89. Соединение по любому из Пунктов 81-88, где субъектом является млекопитающее, предпочтительно, где субъектом является человек, грызун или примат.

[00358] Пункт 90. Соединение по любому из Пунктов 81-89, где субъект нуждается в лечении.

[00359] Пункт 91. Соединение по любому из Пунктов 81-90, где способ предназначен для лечения гемобластоза.

[00360] Пункт 92. Соединение по любому из Пунктов 81-91, где способ предназначен для лечения MDS и/или AML.

[00361] Пункт 93. Соединение по любому из Пунктов 81-91, где способ предназначен для лечения по меньшей мере одного из лимфомы, лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), хронического миелоидного лейкоза (CML), острого лимфобластного лейкоза (ALL), рака костного мозга, неходжкинской лимфомы или макроглобулинемии Вальденстрема, В-клеточной лимфомы, диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), MYD88 мутации DLBCL, фолликулярной лимфомы или лимфомы маргинальной зоны.

[00362] Пункт 94. Соединение по любому из Пунктов 81-90, где способ предназначен для лечения по меньшей мере одного рака, выбранного из мультиформной глиобластомы, рака эндометрия, меланомы, рака предстательной железы, рака легких, рака молочной железы, рака почки, рака мочевого пузыря, базальноклеточного рака, рака щитовидной железы, плоскоклеточного рака, нейробластомы, рака яичников, почечно-клеточного рака, гепатоцеллюлярного рака, рака толстой кишки, рака поджелудочной железы, рабдомиосаркомы, менингиомы, рака желудка, глиомы, рака полости рта, рака носоглотки, рака прямой кишки, рака желудка и рака матки, или одного или нескольких воспалительных заболеваний или аутоиммунных заболеваний, характеризующихся сверхактивным IRAK1 и/или IRAK4, или их комбинаций.

[00363] Пункт 95. Соединение по пункту 94, где способ предназначен для лечения одного или нескольких воспалительных заболеваний или аутоиммунных заболеваний, выбранных из хронического воспаления (т.е. ассоциированного с вирусной и бактериальной инфекцией), сепсиса, ревматоидного артрита, системной красной волчанки, воспалительного заболевания кишечника, рассеянного склероза, псориаза, синдрома Шегрена, анкилозирующего спондилита, системного склероза, сахарного диабета 1 типа или их комбинации.

[00364] Пункт 96. Соединение по любому из Пунктов 81-92, где способ предназначен для лечения MDS, MDS с мутацией фактора сплайсинга, MDS с мутацией изоцитратдегидрогеназы 1, MDS с мутацией изоцитратдегидрогеназы 2, или где способ предназначен для лечения AML, имеющего повышенную экспрессию IRAK4-Long и/или активность по сравнению с IRAK4-Short, и/или где AML не управляется мутациями FLT3, но экспрессирует IRAK4-Long.

[00365] Пункт 97. Соединение по любому из Пунктов 81-93, где способ предназначен для лечения DLBCL, и где DLBCL включает L265P MYD88 мутантный (ABC) подтип DLBCL.

[00366] Пункт 98. Соединение по Пункту 97, где способ дополнительно включает введение композиции, содержащей ингибитор ВТК.

[00367] Пункт 99. Соединение по Пункту 98, где ингибитор ВТК включает ибрутиниб.

[00368] Пункт 100. Соединение по любому из Пунктов 81-99, где субъект чувствителен к AML и/или MDS, и/или где способ предотвращает или облегчает течение AML и/или MDS в будущем.

[00369] Пункт 101. Соединение по любому из Пунктов 81-100, где способ возникает после одного или нескольких случаев миелодиспластического синдрома, миелопролиферативного заболевания, возникновения химического воздействия, воздействия ионизирующего излучения или лечения рака.

[00370] Пункт 102. Соединение по любому из Пунктов 81-101, где способ дополнительно включает введение композиции, содержащей ингибитор BCL2, или где по меньшей мере одна из указанных композиций, содержащая соединение по любому из Пунктов 1-39, дополнительно содержит ингибитор BCL2.

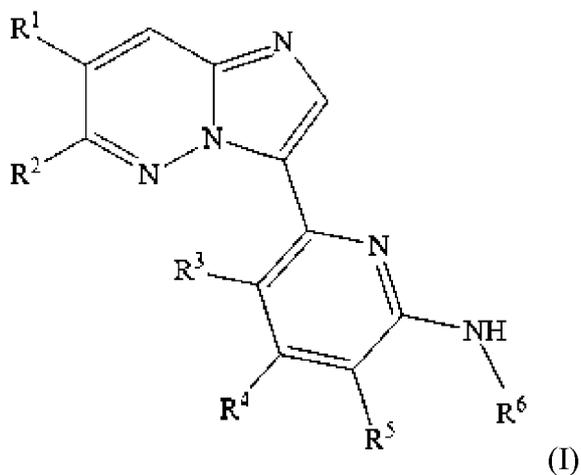
[00371] Пункт 103. Соединение по любому из Пунктов 81-102, где соединение по любому из Пунктов 1-39 и ингибитор BCL2 можно вводить вместе или по отдельности, в виде одного или нескольких введений одной или нескольких композиций.

[00372] Пункт 104. Соединение по любому из Пунктов 81-103, где ингибитор BCL2 включает венетоклакс или его соль, изомер, производное или аналог.

[00373] Пункт 105. Соединение по любому из Пунктов 81-104, где способ дополнительно включает введение одной или нескольких дополнительных терапий, выбранных из одного или нескольких видов химиотерапии, ингибитора ДНК-метилтрансферазы/гипометилирующего агента, антрациклина, ингибитора гистондеацетилазы (HDAC), аналога пуринового нуклеозида (антиметаболита), ингибитора изоцитратдегидрогеназы 1 или 2 (IDH1 и/или IDH2), конъюгата антитело-лекарственное средство, mAb/иммунотерапии, терапии CAR-T-клетками, ингибитора Plk, ингибитора MEK, ингибитора CDK9, ингибитора CDK8, агониста рецептора ретиноевой кислоты, активатора TP53, антагониста рецептора smoothened, ингибитора ERK, ингибитора PI3K, ингибитора mTOR, модулятора глюкокортикоидного рецептора или ингибитора EZH2 или одной или нескольких их комбинаций.

[00374] Пункт 106. Соединение по любому из пунктов 81-105, где ингибитор ДНК метилтрансферазы/гипометилирующий агент содержит азацитидин, децитабин, цитарабин и/или гуадецитабин; где антрациклин включает даунорубицин, идарубицин, доксорубицин, митоксантрон, эпирубицин и/или CPX-351 (комбинацию цитарабина и даунорубицина в фиксированном молярном соотношении 5:1); где ингибитор гистондеацетилазы (HDAC) включает вориностат, панобиностат, вальпроевую кислоту и/или прациностат; где аналог пуринового нуклеозида (антиметаболит) включает флударабин, кладрибин и/или клофарабин; где ингибитор изоцитратдегидрогеназы 1 или 2 (IDH1 и/или IDH2) включает ивозидениб и/или эназидениб; где конъюгат антитело-лекарственное средство содержит анти-CD33 (например, Ас225-линтузумаб, вадастуксимаб или гемтузумаб-озогамицин) и/или анти-CD45 (например, I<sup>131</sup>-апамистамаб); где mAb/иммуноterapia включает анти-CD70 (например, ARGX-110, кузатузумаб), биспецифическое антитело (например, флотеузумаб (CD123 x CD3)), анти-CTLA4 (например, ипилимумаб), анти-PD1/PDL1 (например, ниволумаб, пембролизумаб, атезолизумаб, авелумаб, PDR001, MBG453) и/или анти-CD47 (например, 5F9 (Магролимаб)); где ингибитор Plk включает воласертиб и/или ригосертиб; где ингибитор MEK включает траметиниб, кобиметиниб, селуметиниб, пимасертиб и/или рефаметиниб; где ингибитор CDK9 включает альвоцидиб и/или воруциклиб; где ингибитор CDK8 содержит SEL120; где агонист рецептора ретиноевой кислоты содержит АТРА (политрансретиноевую кислоту) и/или SY-1425 (селективный агонист RAR $\alpha$ ); где активатор TP53 содержит APR-246 (Эпренетапопт); где антагонист рецептора smoothed включает глаздегиб; где ингибитор ERK содержит ингибитор ERK2/MAPK1 или ERK1/MAPK3, содержащий уликсертиниб, SCH772984, равоксертиниб, МК-8353 и/или VTX-11e; где ингибитор PI3K включает фимепиностат (CUDC-907), алпелисиб, лениолисиб (CDZ-173), пиларалисиб (XL147, SAR245408) и/или бимиралисиб (PQR-309); где ингибитор mTOR включает бимирализиб (PQR-309), сапанисертиб (ТАК-228, INK-128), ридафоролимус (МК-8669, AP-23573), эверолимус и/или вистусертиб (AZD2014); где модулятор глюкокортикоидного рецептора содержит агонист, включающий преднизолон, беклометазон, метилпреднизолон, преднизон, флутиказон, будесонид, дексаметазон и/или кортизол, и/или антагонист, включающий мифепристон, мирикорилант и/или онапристон, и/или другой связывающий лиганд, содержащий ваморолон (VBP15); и/или где ингибитор EZH2 содержит таземетостат.

[00375] Пункт 201. Соединение Формулы (I)



или его соль, сложный эфир, сольват, оптический изомер, геометрический изомер, соль изомера, пролекарство или его производное,

где:

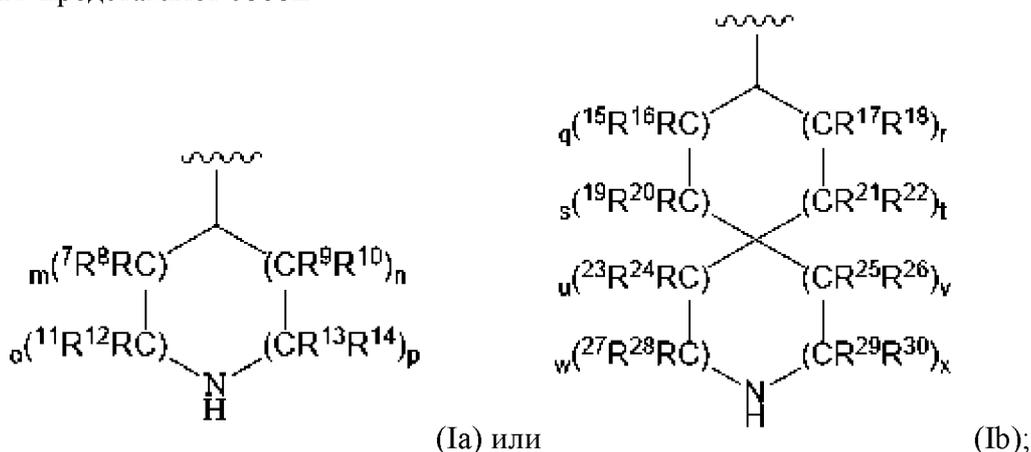
$R^1$  выбран из H, галогена, гидроксид, оксо, -CN, амидо, метаноила (-COH), карбокси (-CO<sub>2</sub>H), C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкила, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкинила, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> гетероалкила, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкокси, циклоалкила, спиро-конденсированного циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила или конденсированного кольцевого гетероарила, где амидо, метаноил (-COH), карбокси (-CO<sub>2</sub>H), C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкокси, циклоалкил, спиро-конденсированный циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил или конденсированный кольцевой гетероарил обязательно замещены одним или несколькими из галогена, гидроксид, оксо, метаноила (-COH), карбокси (-CO<sub>2</sub>H), нитро (-NO<sub>2</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, циано (-CN), этинила (-CCH), пропинала, сульфо (-SO<sub>3</sub>H), гетероциклила, арила, гетероарила, пирролила, пиперидила, пиперазина, морфолина, -CO-морфолин-4-ила, -CONH<sub>2</sub>, -CONHCH<sub>3</sub>, -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> гетероалкила, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> галогеналкила, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> перфторированного алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> галогеналкокси или C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкила, который замещен циклоалкилом;

$R^2$  выбран из H, галогена, гидроксид, оксо, -CN, амино, -O-арил, метаноила (-COH), карбокси (-CO<sub>2</sub>H), C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкила, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкинила, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкокси, циклоалкила, гетероциклила, спиро-конденсированного циклоалкила, арила, гетероарила или конденсированного кольцевого гетероарила, где амино, -O-арил, метаноил (-COH), карбокси (-CO<sub>2</sub>H), C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> гетероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкокси, циклоалкил, гетероциклил, спиро-конденсированный циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил или конденсированный кольцевой гетероарил обязательно замещены одним или несколькими из галогена, гидроксид, оксо, метаноила (-COH), карбокси (-CO<sub>2</sub>H), нитро (-NO<sub>2</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, циано (-CN), этинила (-CCH), пропинала, сульфо (-SO<sub>3</sub>H), гетероарила, пирролила, пиперидила, пиперазина, морфолина, -CO-морфолин-4-ила, -CONH<sub>2</sub>, -CONHCH<sub>3</sub>, -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> гетероалкила, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> галогеналкила, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> перфторированного алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> галогеналкокси, циклоалкила, гетероциклила, спиро-конденсированного циклоалкила, арила,

конденсированного кольцевого арила, гетероарила, конденсированного кольцевого гетероарила или C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкила, который замещен циклоалкилом;

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> каждый независимо выбран из H, галогена, гидроксид, оксо, -CN, метаноила (-COH), карбокси (-CO<sub>2</sub>H), C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкила, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкинила, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкокси, циклоалкила, спиро-конденсированного циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила или конденсированного кольцевого гетероарила, где метаноил (-COH), карбокси (-CO<sub>2</sub>H), C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкокси, циклоалкил, спиро-конденсированный циклоалкил, гетероциклический, арил, гетероарил или конденсированный кольцевой гетероарил необязательно замещены одним или несколькими из галогена, гидроксид, оксо, метаноила (-COH), карбокси (-CO<sub>2</sub>H), нитро (-NO<sub>2</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, циано (-CN), этинила (-CCH), пропина, сульфо (-SO<sub>3</sub>H), гетероциклила, арила, гетероарила, пирролила, пиперидила, пиперазина, морфолина, -CO-морфолин-4-ила, -CONH<sub>2</sub>, -CONHCH<sub>3</sub>, -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> галогеналкила, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> перфторированного алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> галогеналкокси или C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкила который замещен циклоалкилом;

R<sup>6</sup> представляет собой



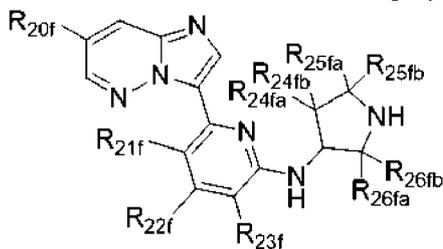
R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup> каждый независимо выбран из H, галогена, гидроксид, оксо, -CN, метаноила (-COH), карбокси (-CO<sub>2</sub>H), C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкила, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкинила, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкокси, циклоалкила, спиро-конденсированного циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила или конденсированного кольцевого гетероарила, где метаноил (-COH), карбокси (-CO<sub>2</sub>H), C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкокси, циклоалкил, спиро-конденсированный циклоалкил, гетероциклический, арил, гетероарил или конденсированный кольцевой гетероарил необязательно замещен одним или несколькими галогенами;

R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup>, R<sup>24</sup>, R<sup>25</sup>, R<sup>26</sup>, R<sup>27</sup>, R<sup>28</sup>, R<sup>29</sup> и R<sup>30</sup> каждый независимо выбран из H, галогена, гидроксид, оксо, -CN, метаноила (-COH), карбокси (-CO<sub>2</sub>H), C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкила, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкинила, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкокси, циклоалкила, спиро-конденсированного циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила или конденсированного кольцевого гетероарила, где метаноил (-COH), карбокси (-CO<sub>2</sub>H), C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкокси, циклоалкил, спиро-конденсированный

циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил или конденсированный кольцевой гетероарил необязательно замещен одним или несколькими галогенами; и

m, n, o, p, q, r, s, t, u, v, w и x каждый независимо выбран из 0, 1, 2, 3, 4 или 5, где  $q+r+s+t$  равно по меньшей мере 1, и где  $u+v+w+x$  равно по меньшей мере 1.

[00376] Пункт 202. Соединение по Пункту 201, где соединение Формулы (I) представляет собой соединение Формулы (II<sub>f</sub>)



Формула (II<sub>f</sub>),

или его соль, сложный эфир, сольват, оптический изомер, геометрический изомер или соль изомера;

где:

$R_{20f}$  выбран из H, галогена,  $C_1$ - $C_6$  алкила,  $C_1$ - $C_6$  алкокси,  $C_3$ - $C_6$  циклоалкила и  $-O$ -( $C_3$ - $C_6$  циклоалкила), где  $C_1$ - $C_6$  алкил и  $C_1$ - $C_6$  алкокси каждый независимо замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $-OH$  и галогена, и где  $C_3$ - $C_6$  циклоалкил и  $-O$ -( $C_3$ - $C_6$  циклоалкил) каждый независимо замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $C_1$ - $C_6$  алкила и галогена;

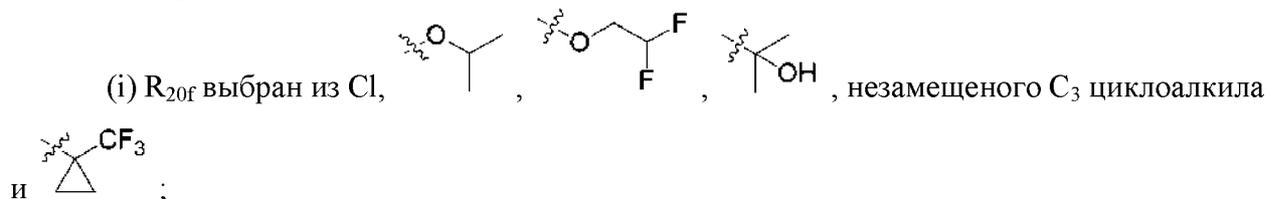
$R_{21f}$ ,  $R_{22f}$  и  $R_{23f}$  каждый независимо выбран из H и галогена; и

$R_{24fa}$ ,  $R_{24fb}$ ,  $R_{25fa}$ ,  $R_{25fb}$ ,  $R_{26fa}$  и  $R_{26fb}$  каждый независимо выбран из H, галогена,  $-OH$ ,  $C_1$ - $C_6$  алкила и  $C_1$ - $C_6$  алкокси, где  $C_1$ - $C_6$  алкил и  $C_1$ - $C_6$  алкокси каждый независимо замещен одним или несколькими атомами галогена.

[00377] Пункт 203. Соединение по Пункту 202, где один или несколько из  $R_{24fa}$ ,  $R_{24fb}$ ,  $R_{25fa}$ ,  $R_{25fb}$ ,  $R_{26fa}$  и  $R_{26fb}$  независимо выбран из галогена,  $-OH$ , необязательно замещенного  $C_1$ - $C_6$  алкила и необязательно замещенного  $C_1$ - $C_6$  алкокси.

[00378] Пункт 204. Соединение по Пункту 202 или 203, где  $R_{20f}$  представляет собой H.

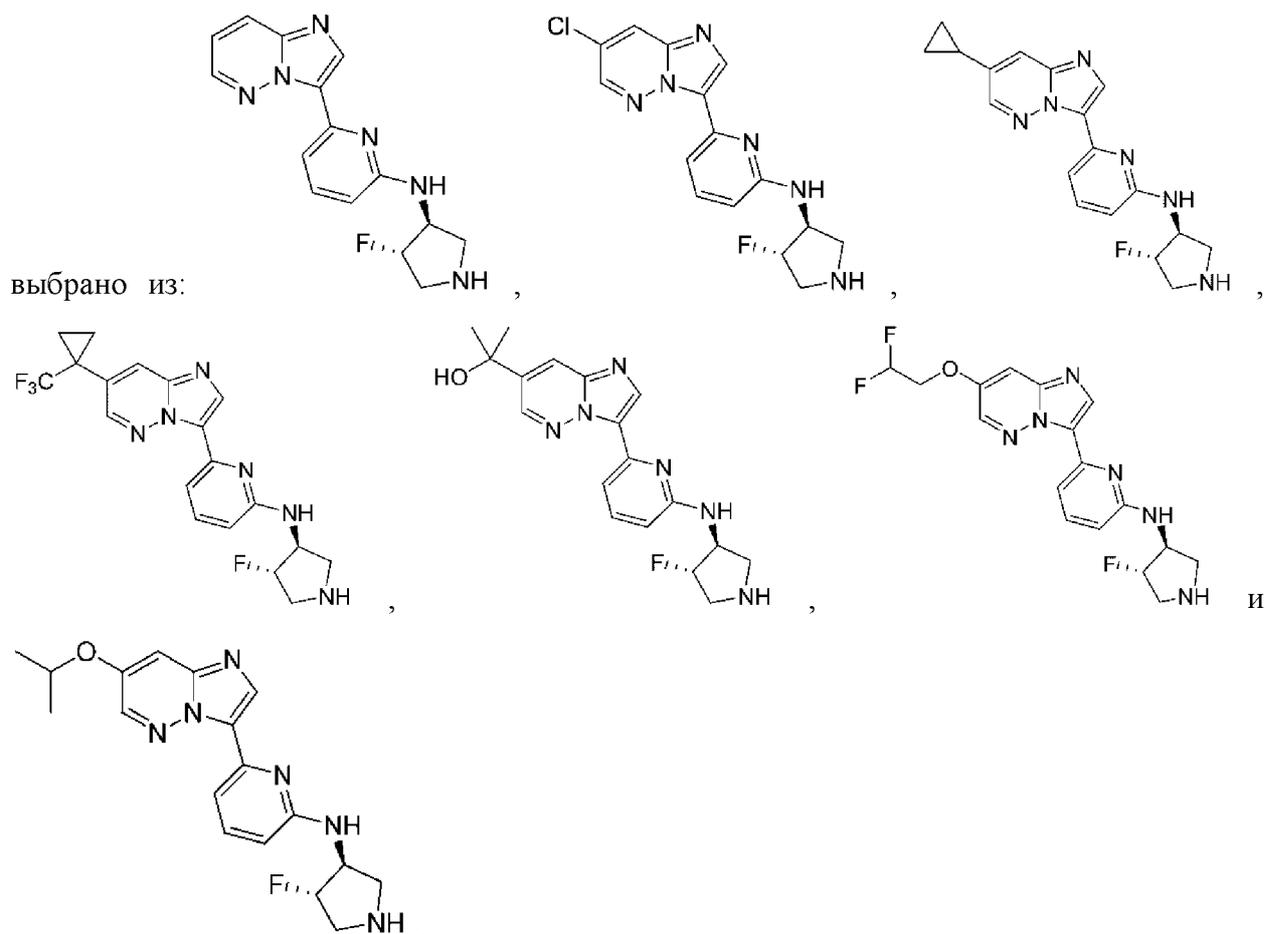
[00379] Пункт 205. Соединение по любому из пунктов 202-204, где применяется по меньшей мере одно из (i)-(iii):



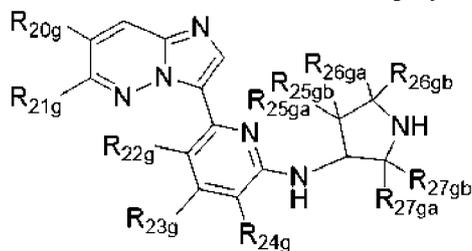
(ii)  $R_{21f}$ ,  $R_{22f}$  и  $R_{23f}$  каждый представляет собой H;

(iii)  $R_{25fa}$ ,  $R_{25fb}$ ,  $R_{26fa}$  и  $R_{26fb}$  каждый представляет собой H, и  $R_{24fa}$  и/или  $R_{24fb}$  представляет собой F.

[00380] Пункт 206. Соединение по любому из пунктов 202-2055, где соединение



[00381] Пункт 207. Соединение по Пункту 201, где соединение Формулы (I) представляет собой соединение Формулы (IIg)



формула (IIg),

или его соль, сложный эфир, сольват, оптический изомер, геометрический изомер или соль изомера;

где:

$R_{20g}$  выбран из H и  $C_1$ - $C_6$  алкокси;

$R_{21g}$  выбран из галогена,  $C_1$ - $C_6$  алкила,  $C_1$ - $C_6$  алкокси,  $C_3$ - $C_6$  циклоалкила,  $-O-(C_6-C_{12}$  арила),  $C_3$ - $C_9$  гетероциклила и  $-NR_{28ga}R_{28gb}$ , где  $C_1$ - $C_6$  алкил и  $C_1$ - $C_6$  алкокси каждый независимо замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $-OH$  и галогена, где  $C_3$ - $C_6$  циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $C_1$ - $C_6$  алкила и галогена, и где  $C_3$ - $C_9$  гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $C_1$ - $C_6$  алкила,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкила,  $C_3$ - $C_9$ -гетероциклила,  $-OH$  и галогена;

$R_{22g}$ ,  $R_{23g}$  и  $R_{24g}$  каждый независимо выбран из H и галогена;

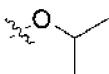
$R_{25ga}$ ,  $R_{25gb}$ ,  $R_{26ga}$ ,  $R_{26gb}$ ,  $R_{27ga}$  и  $R_{27gb}$  каждый независимо выбран из H, галогена, -ОН,  $C_1$ - $C_6$  алкила и  $C_1$ - $C_6$  алкокси, где  $C_1$ - $C_6$  алкил и  $C_1$ - $C_6$  алкокси каждый независимо замещен одним или несколькими атомами галогена; и

$R_{28ga}$  и  $R_{28gb}$  каждый независимо выбран из H,  $C_1$ - $C_6$  алкила и  $C_3$ - $C_6$  циклоалкила.

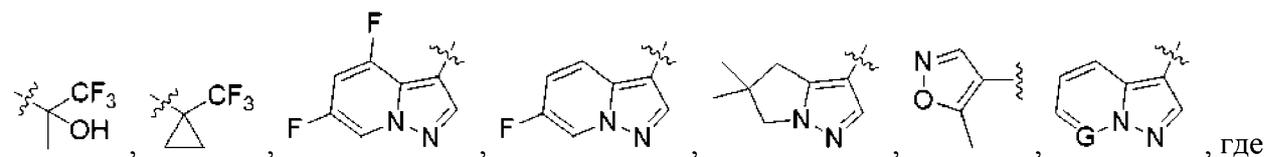
[00382] Пункт 208. Соединение по Пункту 207, где один или несколько из  $R_{25ga}$ ,  $R_{25gb}$ ,  $R_{26ga}$ ,  $R_{26gb}$ ,  $R_{27ga}$  и  $R_{27gb}$  независимо выбран из галогена, -ОН, необязательно замещенного  $C_1$ - $C_6$  алкила и необязательно замещенного  $C_1$ - $C_6$  алкокси.

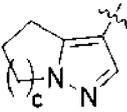
[00383] Пункт 209. Соединение по Пункту 207 или 208, где  $R_{20g}$  представляет собой H.

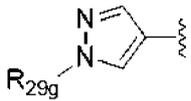
[00384] Пункт 210. Соединение по любому из пунктов 206-209, где применяется по меньшей мере одно из (i)-(ix):

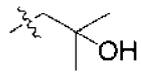
(i)  $R_{20g}$  выбран из -OCH<sub>3</sub> и  ;

(ii)  $R_{21g}$  выбран из трет-бутил, незамещенного  $C_3$  циклоалкила, морфолинила, азетидинила, пиперидинила, изоксазолила, Cl, -CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -О-фенила, , ,



G представляет собой N или CH, и , где s равно 1 или 2;

(iii)  $R_{21g}$  представляет собой  $R_{29g}$  , где  $R_{29g}$  выбран из H, изопропила,

незамещенного  $C_3$  циклоалкила, азетидинила, тетрагидропиранила -CH<sub>3</sub>,  и  ;

(iv)  $R_{21g}$  представляет собой -NR<sub>28ga</sub>R<sub>28gb</sub>, где  $R_{28ga}$  представляет собой H и  $R_{28gb}$  выбран из -CH<sub>3</sub>, циклобутила и циклогексила, или где  $R_{28ga}$  и  $R_{28gb}$  каждый представляет собой -CH<sub>3</sub>;

(v)  $R_{22g}$ ,  $R_{23g}$  и  $R_{24g}$  каждый представляет собой H;

(vi)  $R_{22g}$  и  $R_{24g}$  каждый представляет собой F и  $R_{23g}$  представляет собой H;

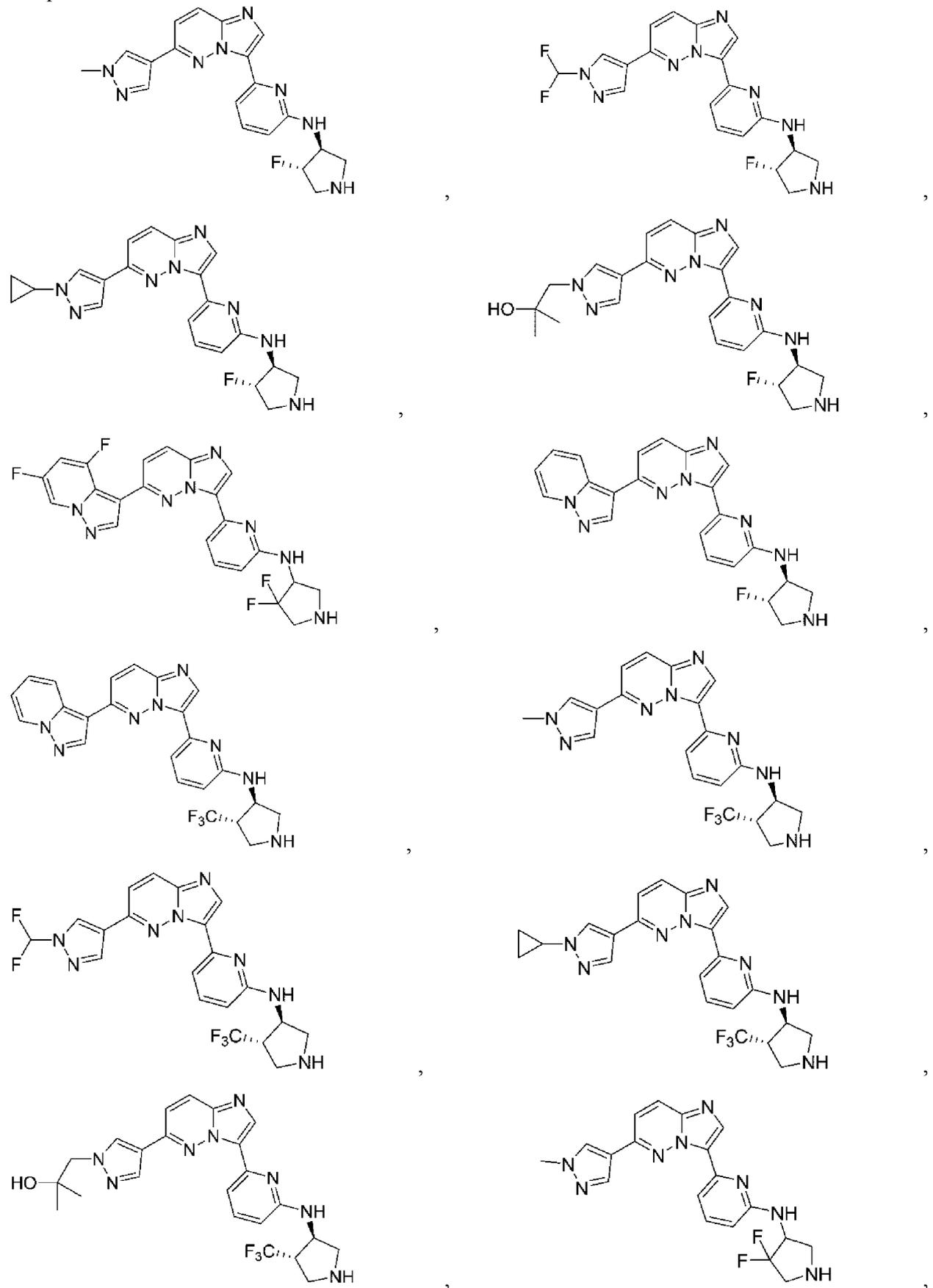
(vii)  $R_{22g}$  и  $R_{24g}$  каждый представляет собой H и  $R_{23g}$  представляет собой F;

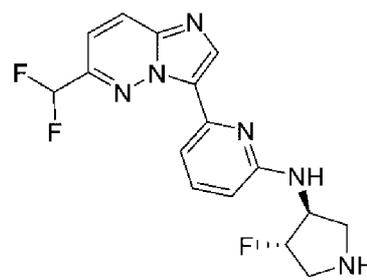
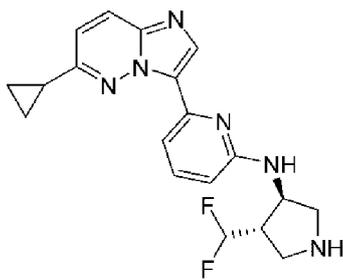
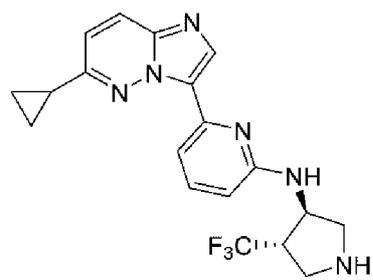
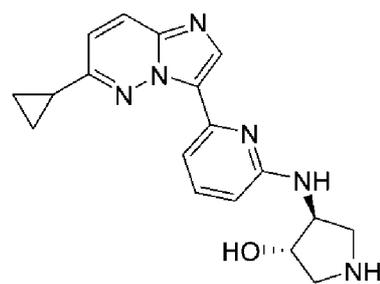
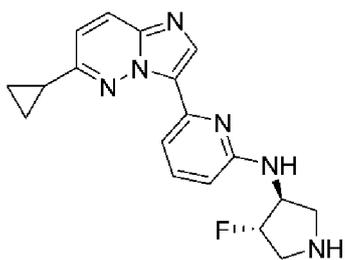
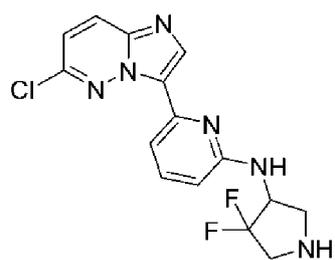
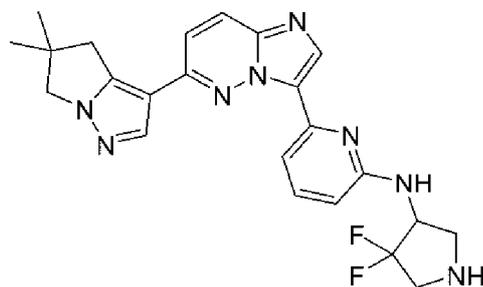
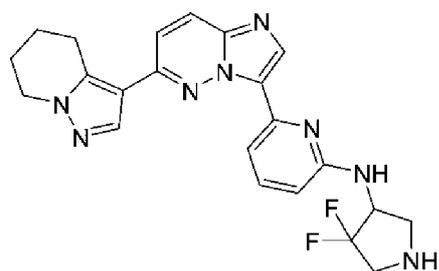
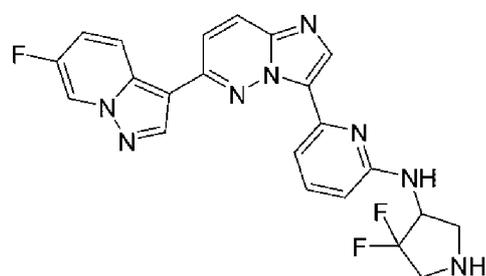
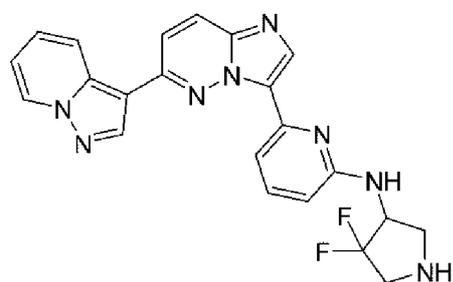
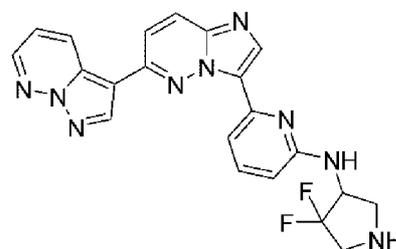
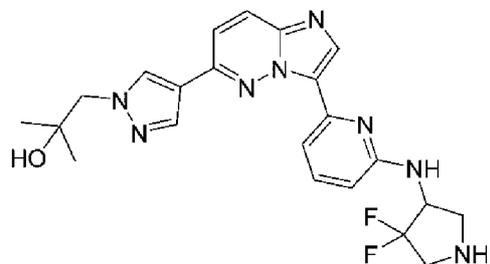
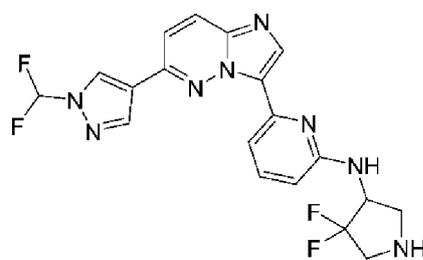
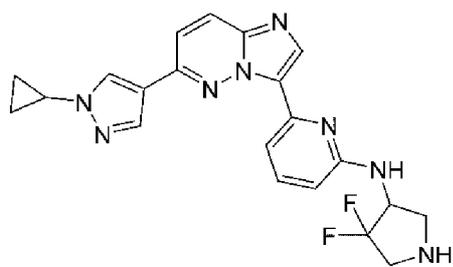
(viii)  $R_{25ga}$ ,  $R_{25gb}$ ,  $R_{26ga}$ ,  $R_{26gb}$ ,  $R_{27ga}$  и  $R_{27gb}$  каждый представляет собой H;

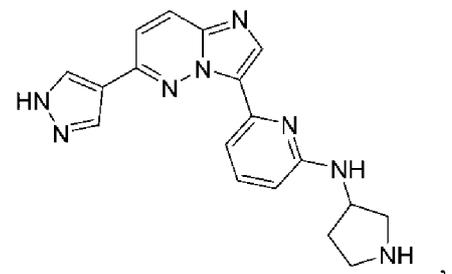
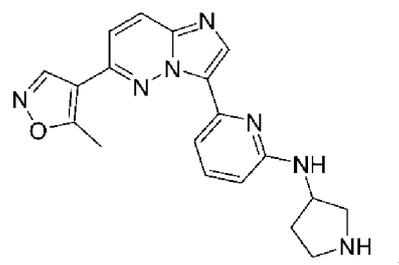
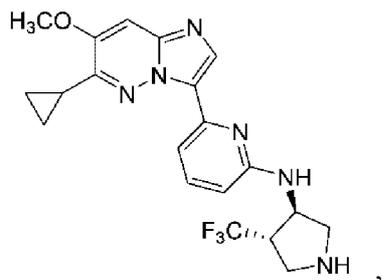
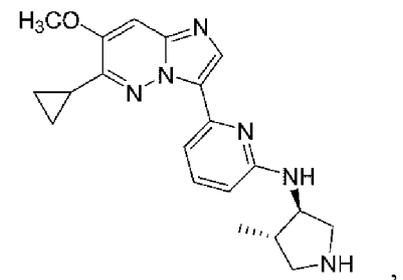
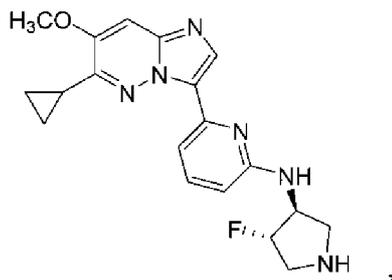
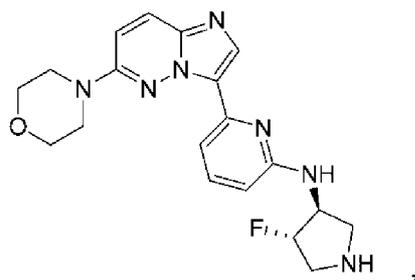
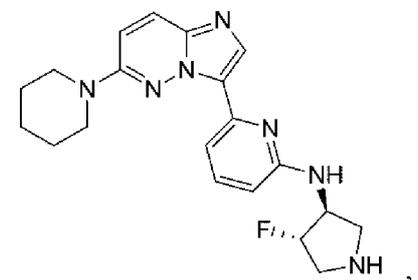
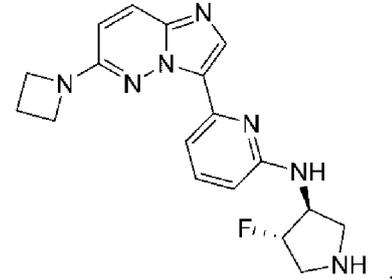
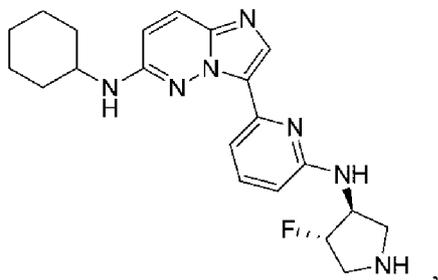
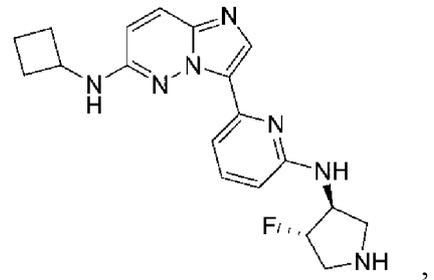
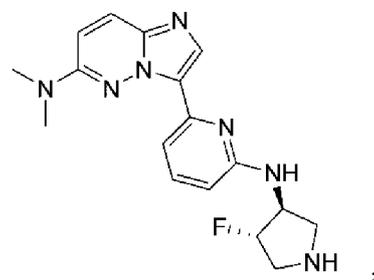
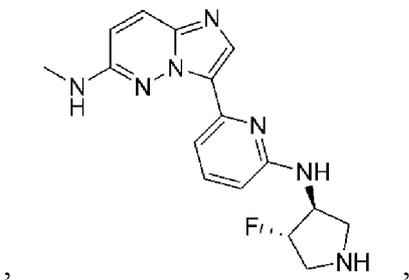
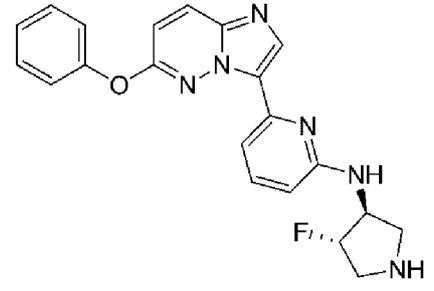
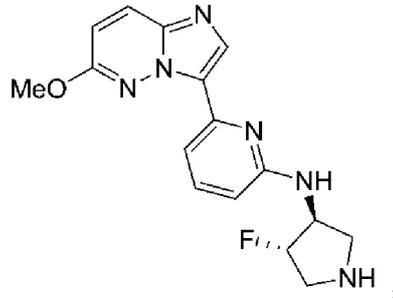
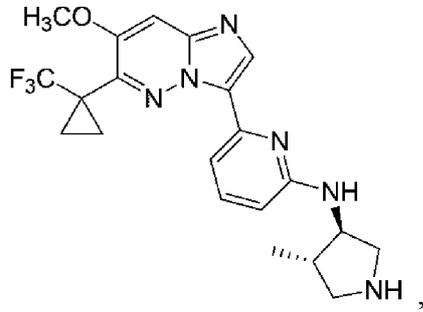
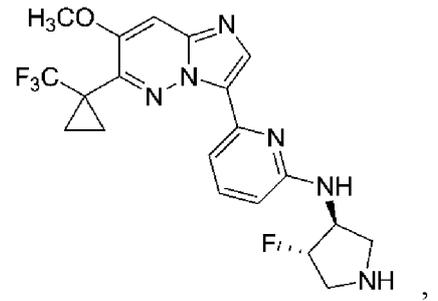
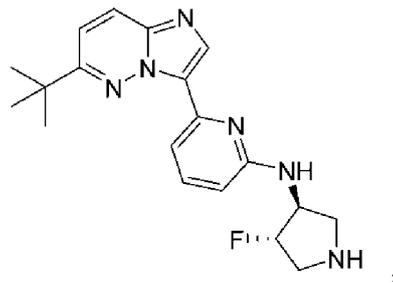
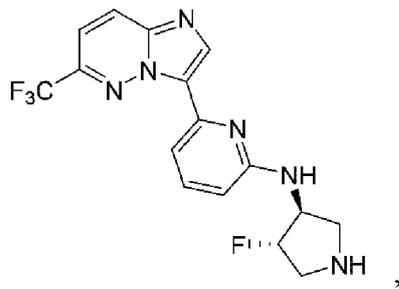
(ix)  $R_{26ga}$ ,  $R_{26gb}$ ,  $R_{27ga}$  и  $R_{27gb}$  каждый представляет собой H и  $R_{25ga}$  и/или  $R_{25gb}$  выбраны

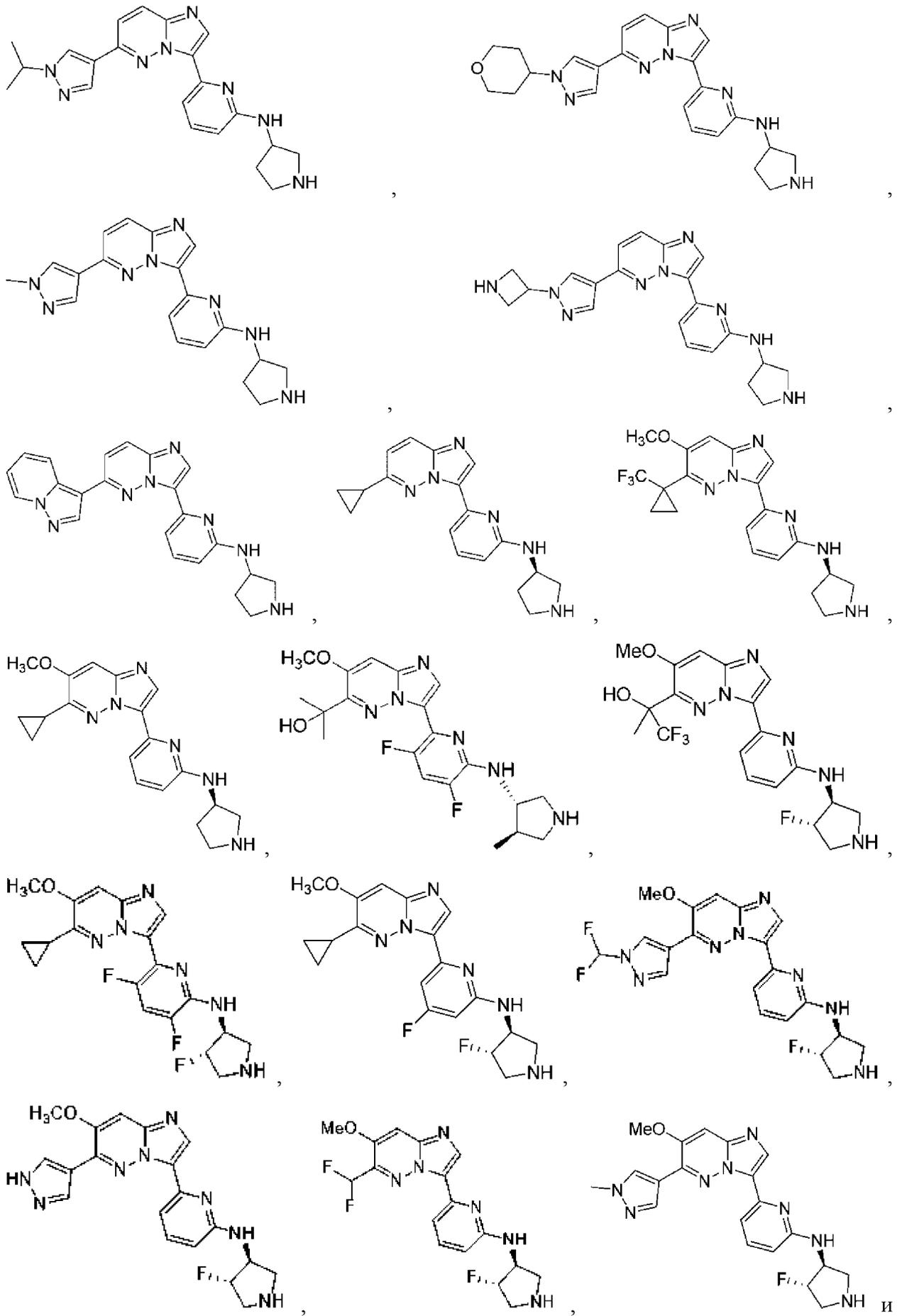
из F, -CH<sub>3</sub>, -ОН, -CF<sub>3</sub>,  и -OCH<sub>3</sub>.

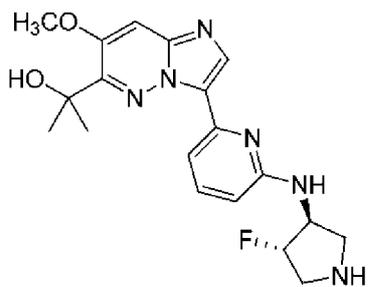
[00385] Пункт 211. Соединение по любому из пунктов 207-210, где соединение выбрано из:



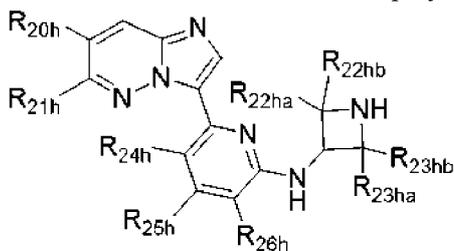








[00386] Пункт 212. Соединение по Пункту 201, где соединение Формулы (I) представляет собой соединение Формулы (Ih)



Формула (Ih),

или его соль, сложный эфир, сольват, оптический изомер, геометрический изомер или соль изомера;

где:

$R_{20h}$  выбран из H и  $C_1-C_6$  алкокси;

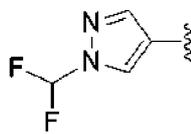
$R_{21h}$  выбран из  $C_1-C_6$  алкила,  $C_3-C_6$  циклоалкила и  $C_3-C_9$  гетероциклила, где  $C_1-C_6$  алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из -ОН и галогена, и где  $C_3-C_6$  циклоалкил и  $C_3-C_9$  гетероциклил каждый независимо замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $C_1-C_6$  алкила, -ОН и галогена;

$R_{22ha}$ ,  $R_{22hb}$ ,  $R_{23ha}$  и  $R_{23hb}$  каждый независимо выбран из H и  $C_1-C_6$  алкила, где  $C_1-C_6$  алкил необязательно замещен одним или несколькими атомами галогена; и

$R_{24h}$ ,  $R_{25h}$  и  $R_{26h}$  каждый независимо выбран из H и галогена.

[00387] Пункт 213. Соединение по Пункту 212, где по меньшей мере применяется одно из (i)-(iv):

(i)  $R_{20h}$  представляет собой H;

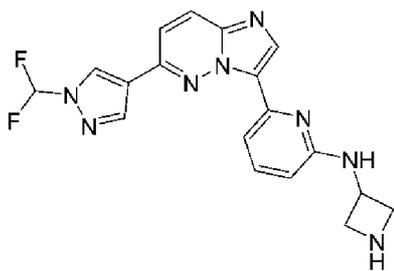


(ii)  $R_{21h}$  представляет собой

(iii)  $R_{22ha}$ ,  $R_{22hb}$ ,  $R_{23ha}$  и  $R_{23hb}$  каждый представляет собой H;

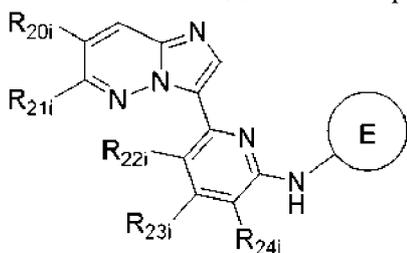
(iii)  $R_{24h}$ ,  $R_{25h}$  и  $R_{26h}$  каждый представляет собой H.

[00388] Пункт 214. Соединение по Пункту 212 или 213, где соединение представляет



собой

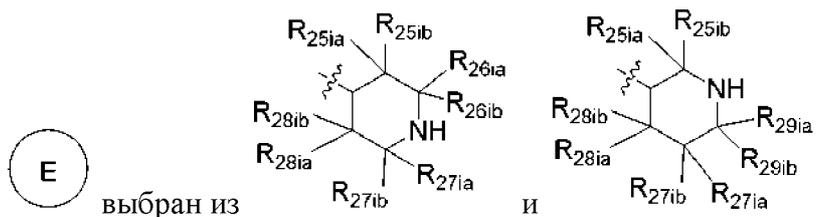
[00389] Пункт 215. Соединение по Пункту 201, где соединение Формулы (I) представляет собой соединение Формулы (II)



Формула (II),

или его соль, сложный эфир, сольват, оптический изомер, геометрический изомер или соль изомера;

где:



$R_{20i}$  выбран из H и  $C_1$ - $C_6$  алкокси;

$R_{21i}$  выбран из  $C_1$ - $C_6$  алкила,  $C_1$ - $C_6$  алкокси,  $C_3$ - $C_6$  циклоалкила и  $C_3$ - $C_9$  гетероциклила, где  $C_1$ - $C_6$  алкил и  $C_1$ - $C_6$  алкокси каждый независимо замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из -ОН и галогена, где  $C_3$ - $C_6$  циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $C_1$ - $C_6$  алкила и галогена, и где  $C_3$ - $C_9$  гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $C_1$ - $C_6$  алкила,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкила,  $C_3$ - $C_9$ -гетероциклила, -ОН, -C=O и галогена;

$R_{22i}$ ,  $R_{23i}$  и  $R_{24i}$  каждый независимо выбран из H и галогена; и

$R_{25ia}$ ,  $R_{25ib}$ ,  $R_{26ia}$ ,  $R_{26ib}$ ,  $R_{27ia}$ ,  $R_{27ib}$ ,  $R_{28ia}$ ,  $R_{28ib}$ ,  $R_{29ia}$  и  $R_{29ib}$  каждый независимо выбран из H, галогена, -ОН или  $C_1$ - $C_6$  алкила.

[00390] Пункт 216. Соединение по Пункту 215, где один или несколько из  $R_{25ia}$ ,  $R_{25ib}$ ,  $R_{26ia}$ ,  $R_{26ib}$ ,  $R_{27ia}$ ,  $R_{27ib}$ ,  $R_{28ia}$ ,  $R_{28ib}$ ,  $R_{29ia}$  и  $R_{29ib}$  независимо выбран из галогена, -ОН и  $C_1$ - $C_6$  алкила.

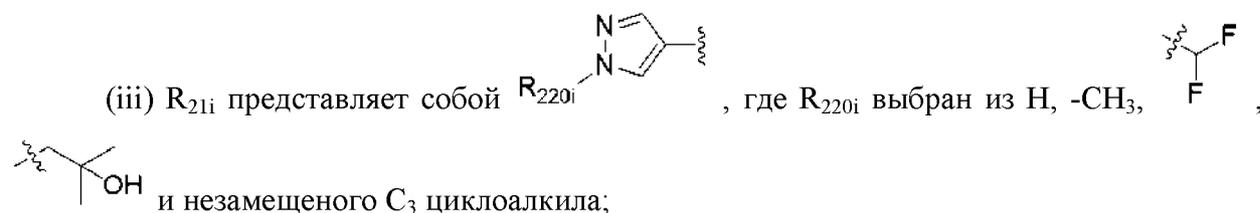
[00391] Пункт 217. Соединение по Пункту 215, где каждый из  $R_{25ia}$ ,  $R_{25ib}$ ,  $R_{26ia}$ ,  $R_{26ib}$ ,  $R_{27ia}$ ,  $R_{27ib}$ ,  $R_{28ia}$ ,  $R_{28ib}$ ,  $R_{29ia}$  и  $R_{29ib}$  представляет собой H.

[00392] Пункт 218. Соединение по любому из пунктов 215-217, где применяется по меньшей мере одно из (i)-(xi):

(i)  $R_{20i}$  выбран из H и  $-OCH_3$ ;

(ii)  $R_{21i}$  выбран из , незамещенного  $C_3$  циклоалкила,

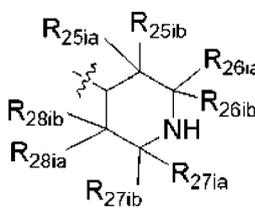
, где J представляет собой N или CH, и

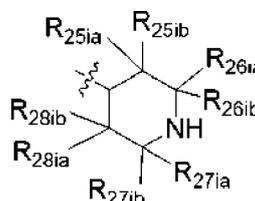
(iii)  $R_{21i}$  представляет собой , где  $R_{220i}$  выбран из H,  $-CH_3$ , , и незамещенного  $C_3$  циклоалкила;

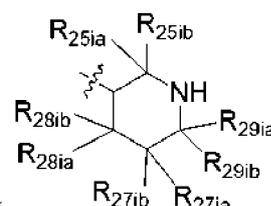
(iv)  $R_{22i}$ ,  $R_{23i}$  и  $R_{24i}$  каждый представляет собой H;

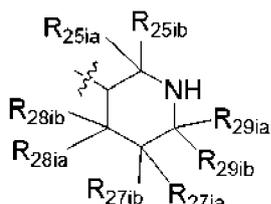
(v)  $R_{22i}$  и  $R_{24i}$  каждый представляет собой F и  $R_{23i}$  представляет собой H;

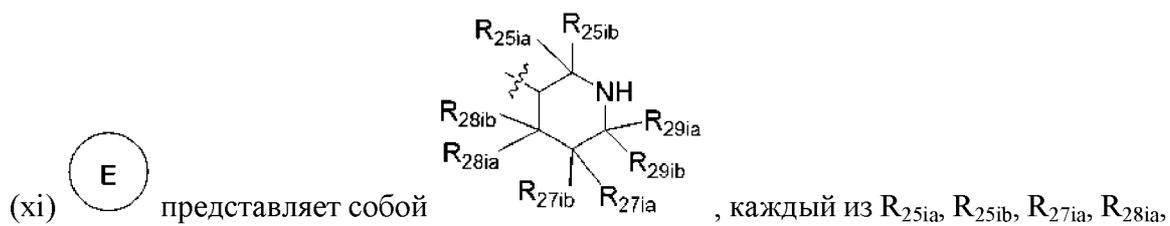
(vi)  $R_{22i}$  и  $R_{24i}$  каждый представляет собой H и  $R_{23i}$  представляет собой F;

(vii)  представляет собой , каждый из  $R_{25ia}$ ,  $R_{26ia}$ ,  $R_{26ib}$ ,  $R_{27ia}$ ,  $R_{27ib}$ ,  $R_{28ia}$  и  $R_{28ib}$  представляет собой H и  $R_{25ib}$  представляет собой F;

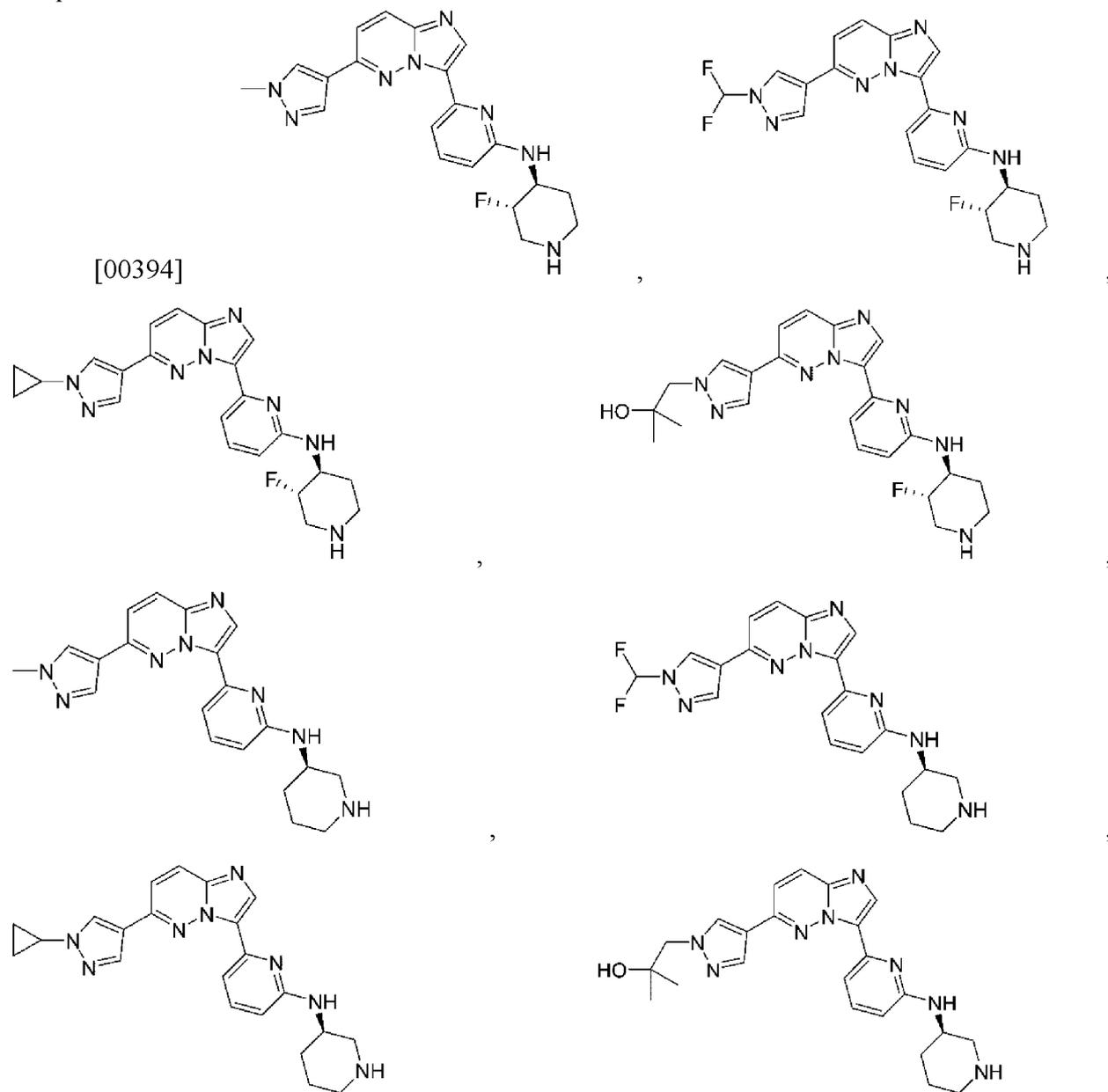
(viii)  представляет собой , каждый из  $R_{25ia}$ ,  $R_{25ib}$ ,  $R_{26ia}$ ,  $R_{26ib}$ ,  $R_{27ia}$ ,  $R_{27ib}$ ,  $R_{28ia}$  и  $R_{28ib}$  представляет собой H;

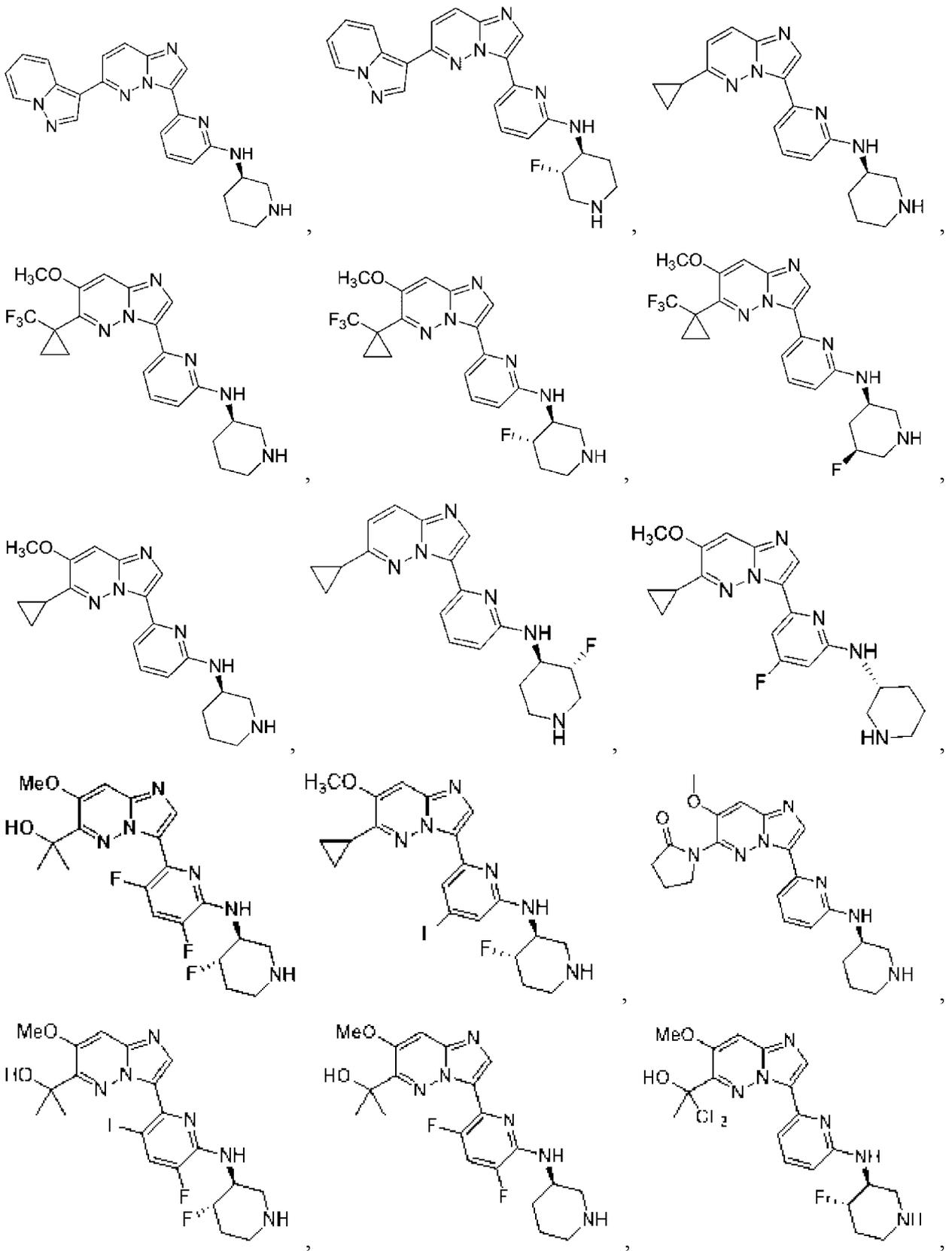
(ix)  представляет собой , каждый из  $R_{25ia}$ ,  $R_{25ib}$ ,  $R_{27ia}$ ,  $R_{27ib}$ ,  $R_{28ia}$ ,  $R_{28ib}$ ,  $R_{29ia}$  и  $R_{29ib}$  представляет собой H;

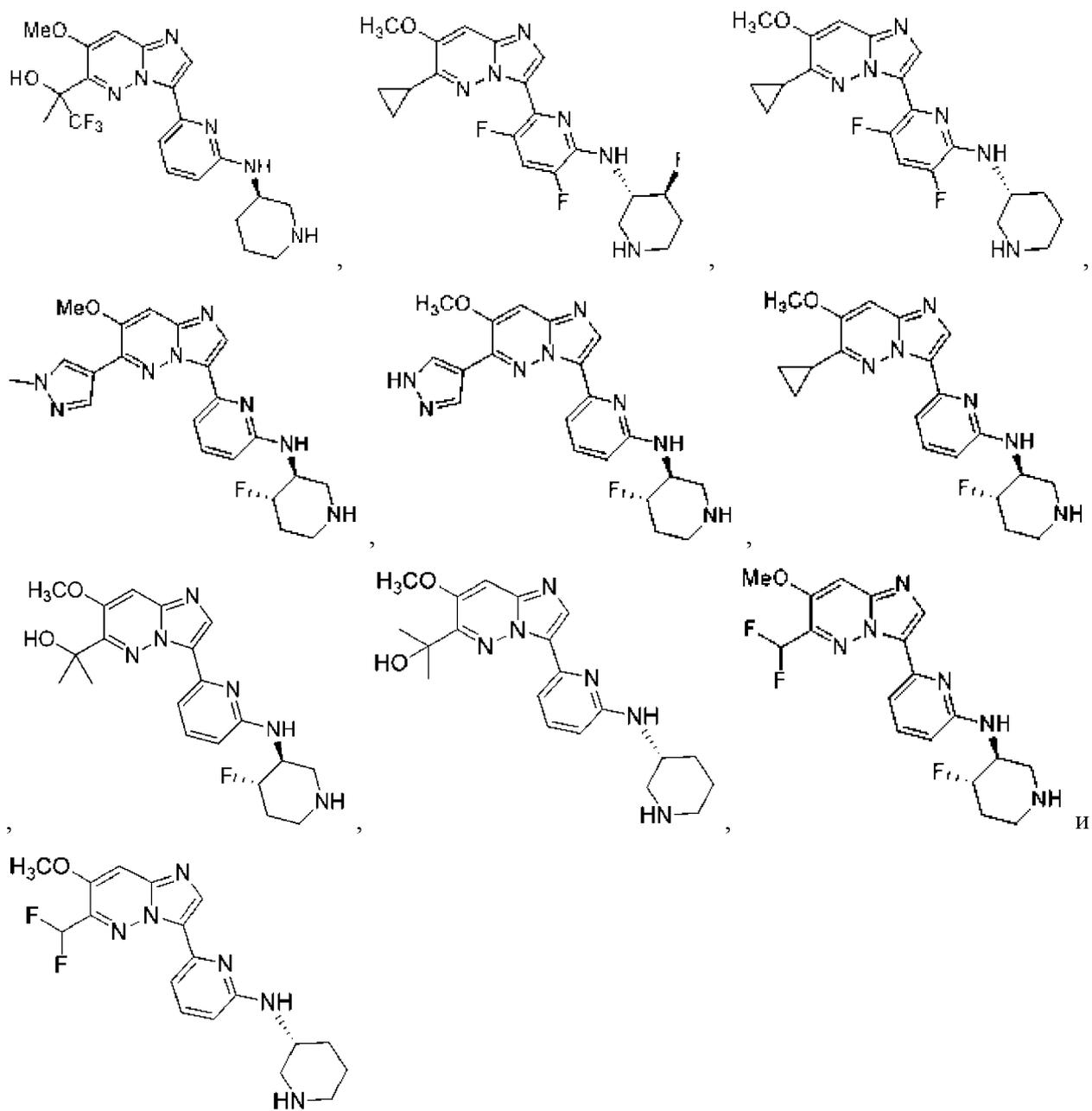
(x)  представляет собой , каждый из  $R_{25ia}$ ,  $R_{25ib}$ ,  $R_{27ia}$ ,  $R_{27ib}$ ,  $R_{28ia}$ ,  $R_{29ia}$  и  $R_{29ib}$  представляет собой H и  $R_{28ib}$  представляет собой F;



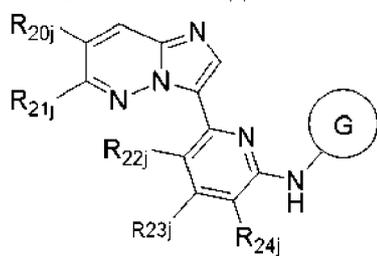
[00393] Пункт 219. Соединение по любому из пунктов 215-218, где соединение выбрано из:







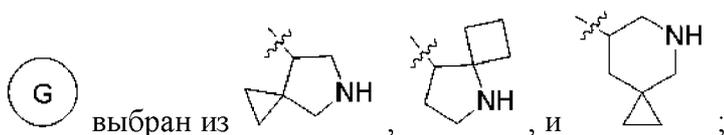
[00395] Пункт 220. Соединение по Пункту 201, где соединение Формулы (I) представляет собой соединение Формулы (IIj)



Формула (IIj),

или его соль, сложный эфир, сольват, оптический изомер, геометрический изомер или соль изомера;

где:



$R_{20j}$  выбран из H и  $C_1-C_6$  алкокси;

$R_{21j}$  выбран из H,  $C_1-C_6$  алкила,  $C_1-C_6$  алкокси и  $C_3-C_6$  циклоалкила, где  $C_1-C_6$  алкил и  $C_1-C_6$  алкокси каждый независимо замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена и -OH, и где  $C_3-C_6$  циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $C_1-C_6$  алкила и галогена; и

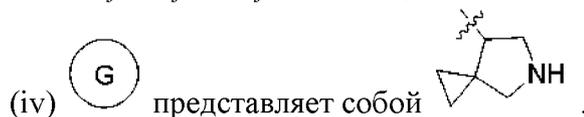
$R_{22j}$ ,  $R_{23j}$  и  $R_{24j}$  каждый независимо выбран из H и галогена.

[00396] Пункт 221. Соединение по Пункту 220, где применяется по меньшей мере одно из (i)-(iv):

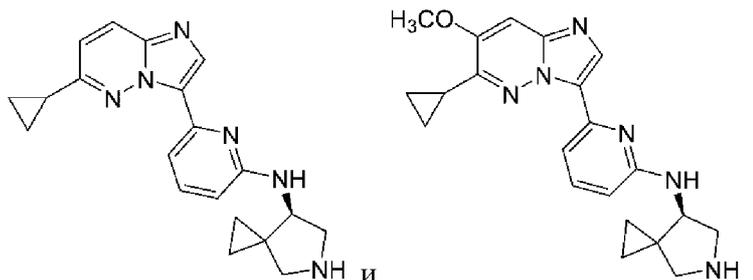
(i)  $R_{20j}$  выбран из H и  $-OCH_3$ ;

(ii)  $R_{21j}$  представляет собой незамещенный  $C_3$  циклоалкил;

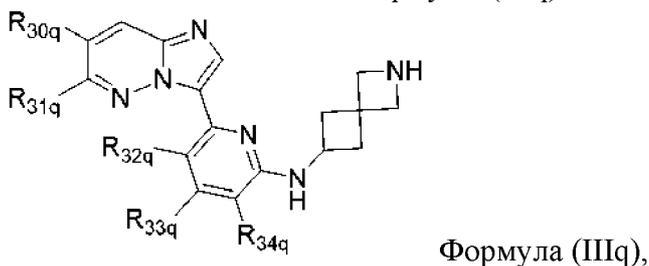
(iii)  $R_{22j}$ ,  $R_{23j}$  и  $R_{24j}$  каждый представляет собой H;



[00397] Пункт 222. Соединение по Пункту 220 или 221, где соединение выбрано из:



[00398] Пункт 223. Соединение по Пункту 201, где соединение Формулы (I) представляет собой соединение Формулы (IIIq)



или его соль, сложный эфир, сольват, оптический изомер, геометрический изомер или соль изомера;

где:

$R_{30q}$  выбран из H и  $C_1-C_6$  алкокси;

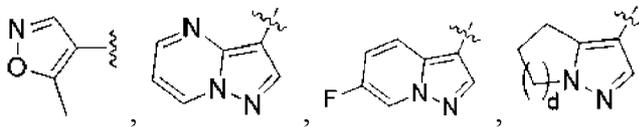
$R_{31q}$  выбран из  $C_1-C_6$  алкила,  $C_1-C_6$  алкокси,  $C_3-C_6$  циклоалкила и  $C_3-C_9$  гетероциклила, где  $C_1-C_6$  алкил и  $C_1-C_6$  алкокси каждый независимо замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из -OH и галогена, где  $C_3-C_6$  циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $C_1-C_6$

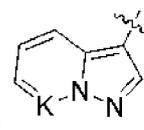
алкил и галогена, и где  $C_3-C_9$  гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $C_1-C_6$  алкила,  $C_3-C_6$ -циклоалкила,  $C_3-C_9$ -гетероциклила,  $C_6-C_{12}$  арила,  $-OH$ ,  $-C=O$  и галогена; и

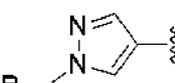
$R_{32q}$ ,  $R_{33q}$  и  $R_{34q}$  каждый независимо выбран из H и галогена.

[00399] Пункт 224. Соединение по Пункту 223, где применяется по меньшей мере одно из (i)-(iv):

(i)  $R_{30q}$  представляет собой H;

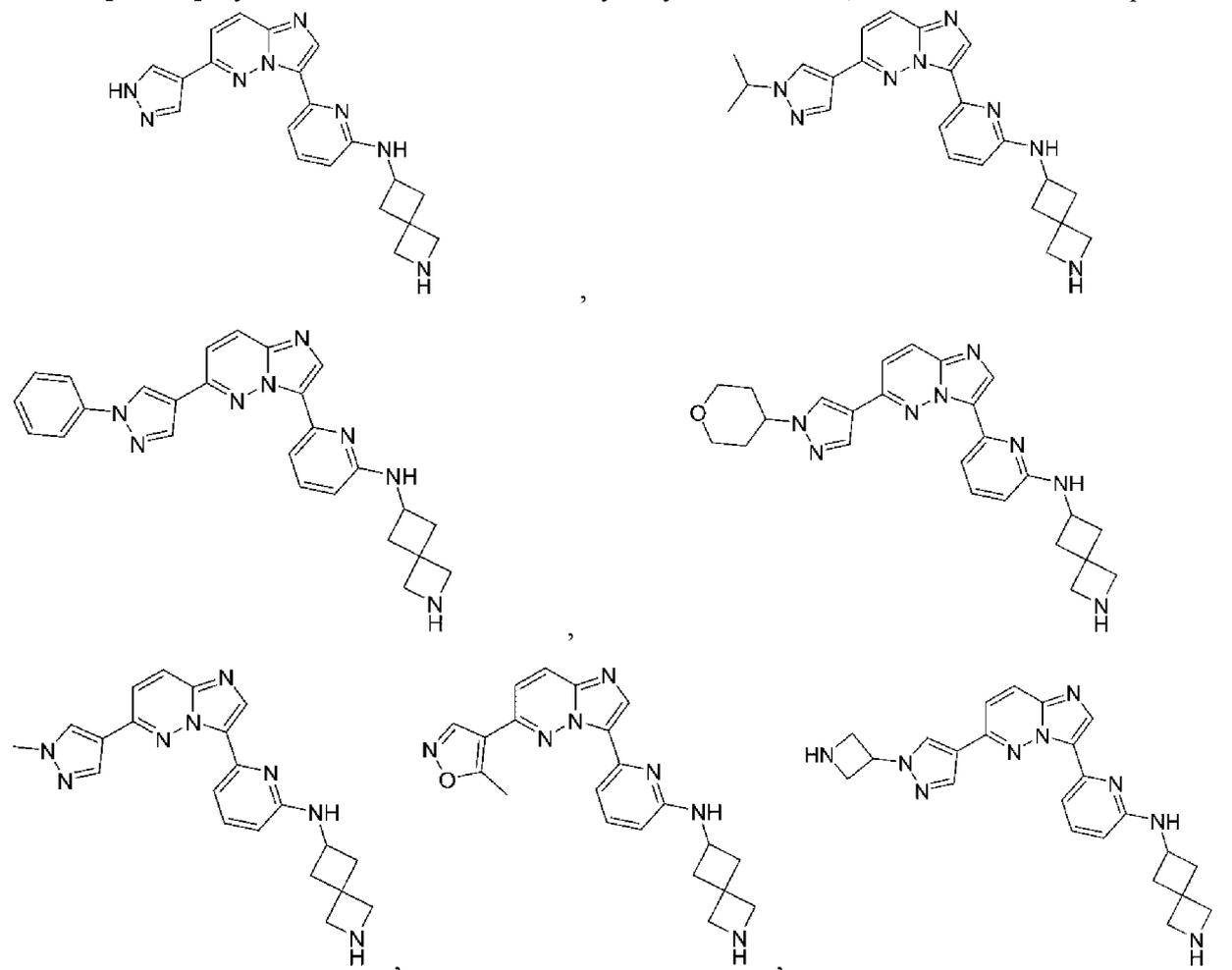
(ii)  $R_{31q}$  выбран из  , где d равен 1 или

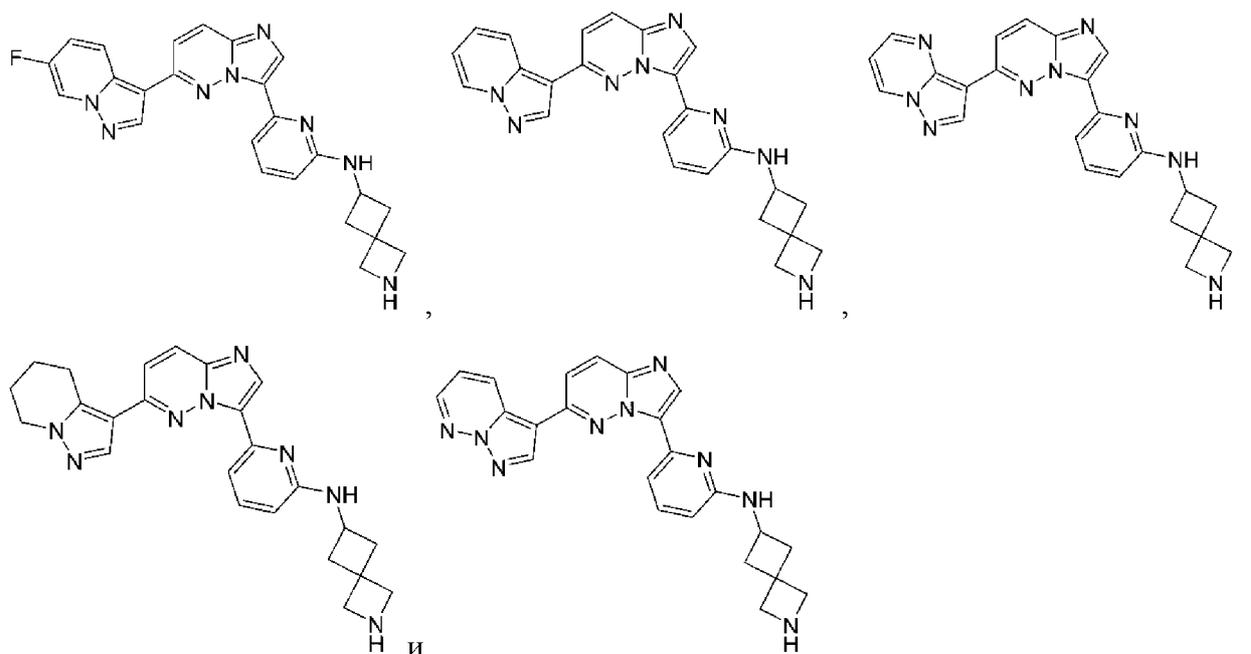
2, и  , где K представляет собой N или CH;

(iii)  $R_{31q}$  представляет собой  , где  $R_{35q}$  выбран из H,  $-CH_3$ , изопропила, фенила, азетидинила и тетрагидропиранила;

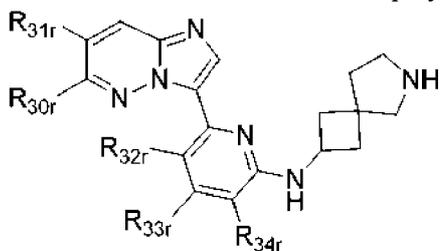
(iv)  $R_{32q}$ ,  $R_{33q}$  и  $R_{34q}$  каждый представляет собой H.

[00400] Пункт 225. Соединение по Пункту 223 или 224, где соединение выбрано из:





[00401] Пункт 226. Соединение по Пункту 201, где соединение Формулы (I) представляет собой соединение Формулы (IIIr)



Формула (IIIr),

или его соль, сложный эфир, сольват, оптический изомер, геометрический изомер или соль изомера;

где:

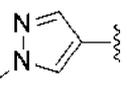
$R_{30r}$  выбран из  $C_1-C_6$  алкила,  $C_1-C_6$  алкокси,  $C_3-C_6$  циклоалкила и  $C_3-C_9$  гетероциклила, где  $C_1-C_6$  алкил и  $C_1-C_6$  алкокси каждый независимо замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из -ОН и галогена, где  $C_3-C_6$  циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $C_1-C_6$  алкила и галогена, и где  $C_3-C_9$  гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $C_1-C_6$  алкила,  $C_3-C_6$ -циклоалкила,  $C_3-C_9$ -гетероциклила,  $C_6-C_{12}$  арила, -ОН, -С=О и галогена;

$R_{31r}$  выбран из Н и  $C_1-C_6$  алкокси; и

$R_{32r}$ ,  $R_{33r}$  и  $R_{34r}$  каждый независимо выбран из Н и галогена.

[00402] Пункт 227. Соединение по Пункту 226, где применяется по меньшей мере одно из (i)-(iv):

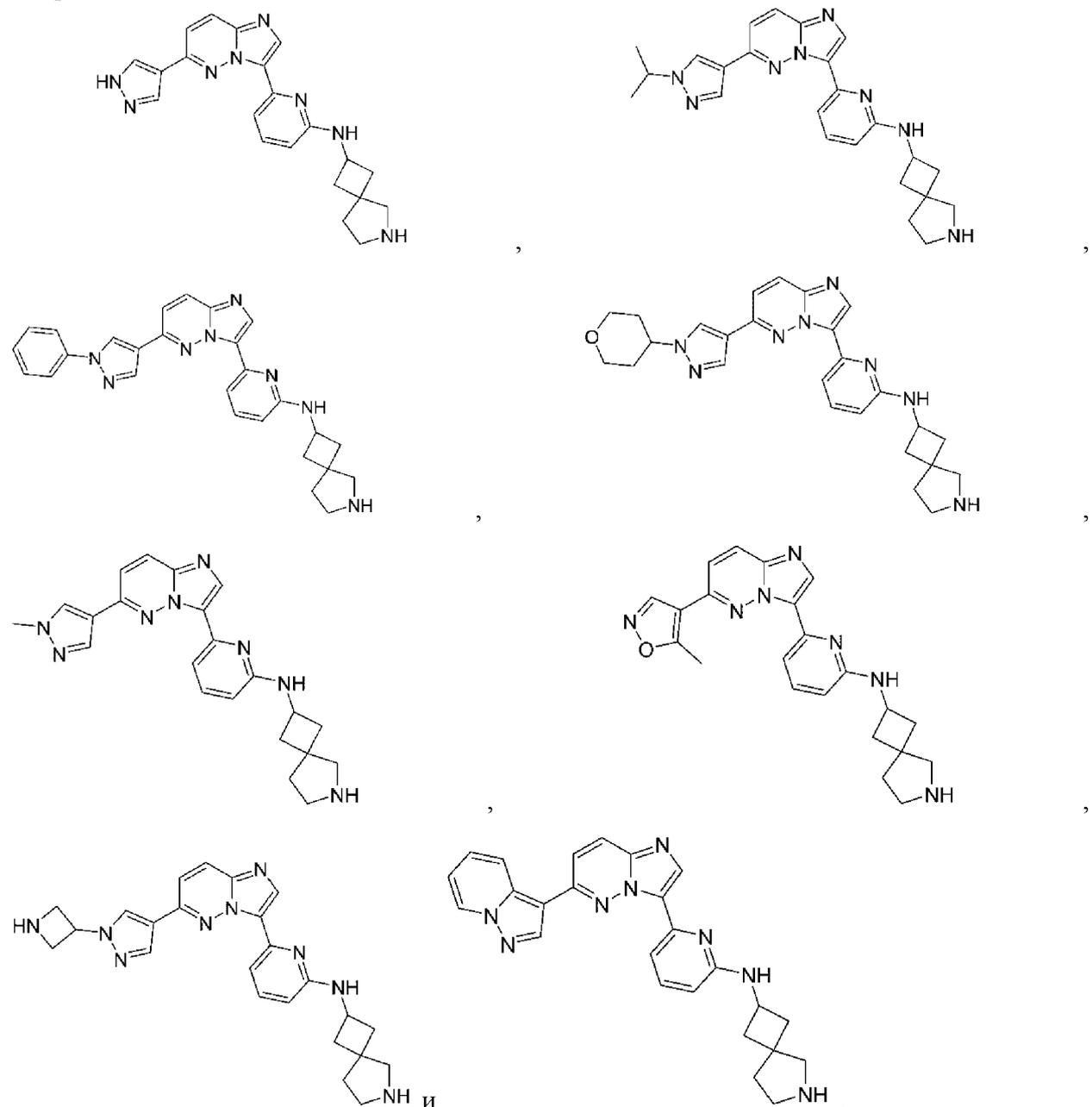


(ii)  $R_{30r}$  представляет собой  $R_{35r}$  , где  $R_{35r}$  выбран из H, -CH<sub>3</sub>, изопропила, фенила, азетидинила и тетрагидропиранила;

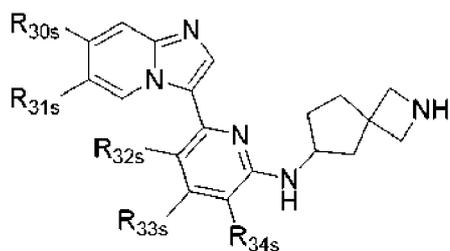
(iii)  $R_{31r}$  представляет собой H;

(iv)  $R_{32r}$ ,  $R_{33r}$  и  $R_{34r}$  каждый представляет собой H.

[00403] Пункт 228. Соединение по Пункту 226 или пункт 227, где соединение выбрано из:



[00404] Пункт 229. Соединение по Пункту 201, где соединение Формулы (I) представляет собой соединение Формулы (IIIa)



Формула (III),

или его соль, сложный эфир, сольват, оптический изомер, геометрический изомер или соль изомера;

где:

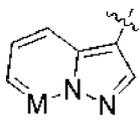
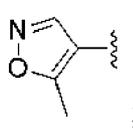
$R_{30s}$  выбран из H и  $C_1-C_6$  алкокси;

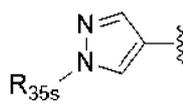
$R_{31s}$  выбран из  $C_1-C_6$  алкила,  $C_1-C_6$  алкокси,  $C_3-C_6$  циклоалкила и  $C_3-C_9$  гетероциклила, где  $C_1-C_6$  алкил и  $C_1-C_6$  алкокси каждый независимо замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из -ОН и галогена, где  $C_3-C_6$  циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $C_1-C_6$  алкила и галогена, и где  $C_3-C_9$  гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $C_1-C_6$  алкила,  $C_3-C_6$ -циклоалкила,  $C_3-C_9$ -гетероциклила,  $C_6-C_{12}$  арила, -ОН, -С=О и галогена; и

$R_{32s}$ ,  $R_{33s}$  и  $R_{34s}$  каждый независимо выбран из H и галогена.

[00405] Пункт 230. Соединение по Пункту 229, где применяется по меньшей мере одно из (i)-(iv):

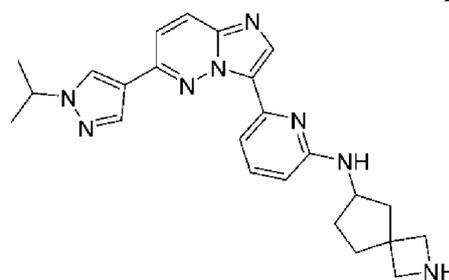
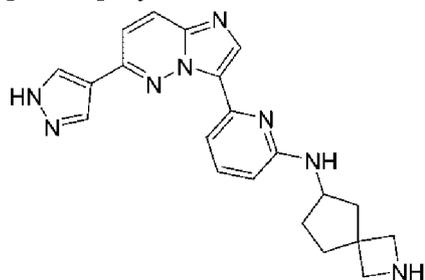
(i)  $R_{30s}$  представляет собой H;

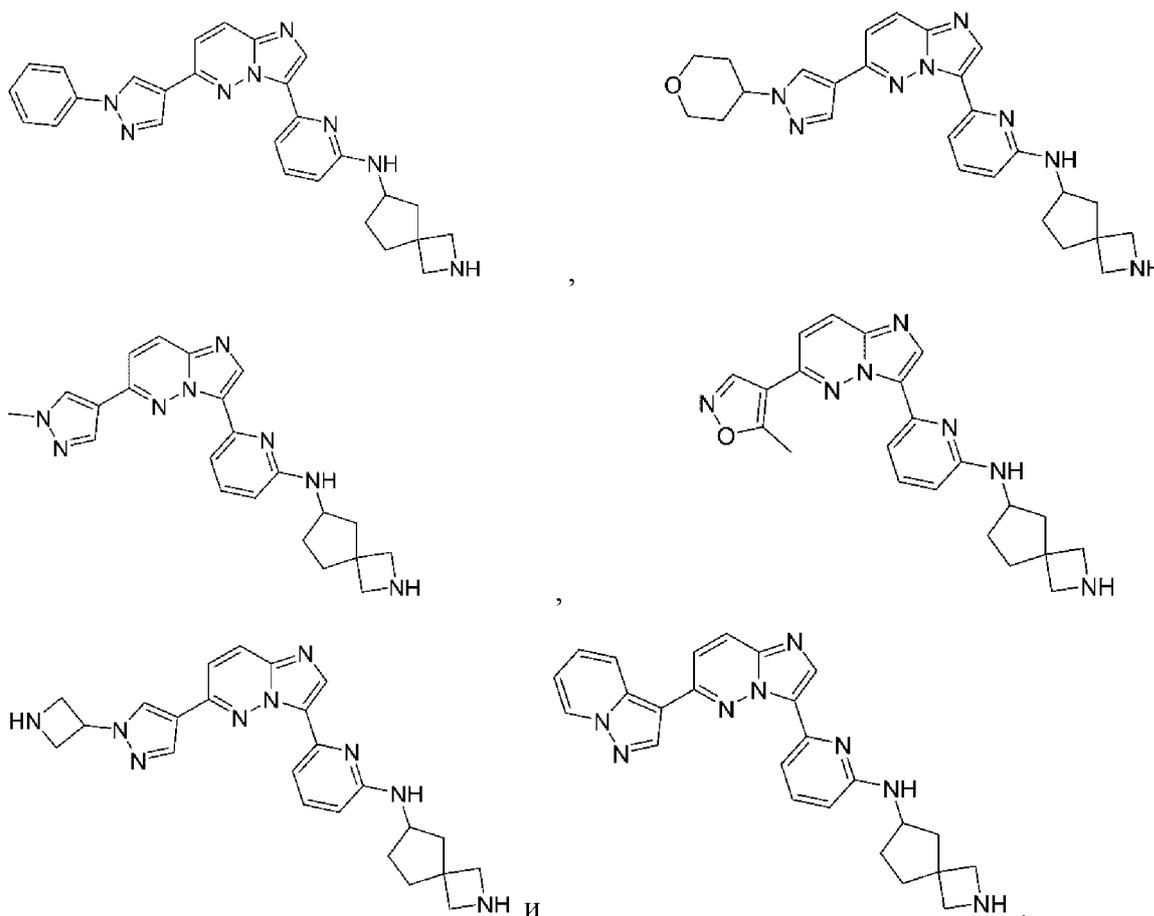
(ii)  $R_{31s}$  выбран из  где M представляет собой N или CH и  ;

(iii)  $R_{31s}$  представляет собой  , где  $R_{35s}$  выбран из H, -CH<sub>3</sub>, изопропила, фенила, азетидинила и тетрагидропиранила;

(iv)  $R_{32s}$ ,  $R_{33s}$  и  $R_{34s}$  каждый представляет собой H.

[00406] Пункт 231. Соединение по Пункту 229 или 230, где соединение выбрано из:





[00407] Пункт 232. Соединение по любому из пунктов 201-231, где соединение представляет собой ингибитор по меньшей мере одного из IRAK1, IRAK4 и FLT3.

[00408] Пункт 233. Соединение по любому из пунктов 201-132, где соединение представляет собой ингибитор по меньшей мере двух из IRAK1, IRAK4 и FLT3.

[00409] Пункт 234. Соединение по любому из пунктов 201-233, где соединение представляет собой ингибитор IRAK1 и IRAK4.

[00410] Пункт 235. Соединение по любому из пунктов 201-234, где соединение представляет собой ингибитор IRAK1, IRAK4 и FLT3.

[00411] Пункт 236. Соединение по любому из пунктов 232, 233 или 235, где FLT3 выбрана из WT FLT3, активированной FLT3 и мутированной FLT3.

[00412] Пункт 237. Соединение по пункту 236, где мутированная FLT3 представляет собой D835Y мутированную FLT3 или F691L мутированную FLT3.

[00413] Пункт 238. Композиция, содержащая соединение по любому из пунктов 201-237, где композиция дополнительно содержит формулярный ингредиент, адъювант или носитель.

[00414] Пункт 239. Композиция по п. 238, где композиция используется в комбинации с одним или несколькими из: химиотерапевтического агента, ингибитора BCL2, иммуномодулятора, ингибитора ВТК, ингибитора ДНК метилтрансферазы/гипометилирующего агента, антрациклина, ингибитора гистондеацетилазы (HDAC), аналога пуринового нуклеозида (антиметаболита), ингибитора

изоцитратдегидрогеназы 1 или 2 (IDH1 и/или IDH2), конъюгата антитело-лекарственное средство, mAb/иммунотерапии, ингибитора Plk, ингибитора MEK, ингибитора CDK, ингибитора CDK9, ингибитора CDK8, агониста рецептора ретиноевой кислоты, активатора TP53, CELMoD, антагониста рецептора smoothened, ингибитора ERK, включая ингибитор ERK2/MAPK1 или ERK1/MAPK3, ингибитора PI3K, ингибитора mTOR, модулятора стероидных или глюкокортикоидных рецепторов, ингибитора EZH2, ингибитора hedgehog (Hh), ингибитора топоизомеразы I, ингибитора топоизомеразы II, ингибитора аминопептидазы/лейкотриен А4 гидролазы, ингибитора FLT3/Axl/ALK, ингибитора FLT3/KIT/PDGFR, PKC и/или KDR, ингибитора Syk, ингибитора E-селектина, активатора NEDD8, ингибитора MDM2, ингибитора PLK1, ингибитор Aura A, ингибитора авроракиназы, ингибитора EGFR, ингибитора AuroraB/C/VEGFR1/2/3/FLT3/CSF-1R/Kit/PDGFR/β, ингибитора АКТ 1, 2 и/или 3, ингибитора ABL1/2/SRC/EPHA2/LCK/YES1/KIT/PDGFRβ/FYN, ингибитора фарнезилтрансферазы, ингибитора BRAF/MAP2K1/MAP2K2, ингибитора Menin-KMT2A/MLL и мультикиназного ингибитора.

[00415] Пункт 240. Композиция по пункту 239, где в композиции используется комбинация с ингибитором BCL2.

[00416] Пункт 241. Композиция по п.240, где ингибитором BCL2 является венетоклакс или его фармацевтически приемлемая соль.

[00417] Пункт 242. Способ лечения заболевания или нарушения у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пунктов 201-237 или композиции по любому из пунктов 238-241.

[00418] Пункт 243. Способ по пункту 242, где способ включает введение субъекту композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения по пункту 201 и формулярный ингредиент, адъювант или носитель.

[00419] Пункт 244. Способ по пункту 242 или 243, где заболевание или нарушение отвечает на по меньшей мере одно из ингибирования киназы, ассоциированной с рецептором интерлейкина-1 (IRAK), и ингибирования fms-подобной тирозинкиназы 3 (FLT3).

[00420] Пункт 245. Способ по любому из пунктов 242-244, где введение включает парентеральное введение, мукозальное введение, внутривенное введение, подкожное введение, местное введение, интрадермальное введение, пероральное введение, подъязычное введение, интраназальное введение или внутримышечное введение.

[00421] Пункт 246. Способ по любому из пунктов 242-245, где соединение вводят субъекту в количестве от примерно 0,005 мг/кг массы тела субъекта до примерно 1000 мг/кг массы тела субъекта.

[00422] Пункт 247. Способ по любому из пунктов 242-246, где заболевание или нарушение включает гемопоэз.

[00423] Пункт 248. Способ по любому из пунктов 242-246, где заболевание или нарушение включает миелодиспластический синдром (MDS) и/или острый миелоидный

лейкоз (AML).

[00424] Пункт 249. Способ по любому из пунктов 242-246, отличающийся тем, что заболевание или нарушение включает лимфому, лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелоидный лейкоз (CML), острый лимфобластный лейкоз (ALL), рак костного мозга, неходжкинскую лимфому, макроглобулинемию Вальденстрема, В-клеточную лимфому, диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), DLBCL с мутацией MYD88, фолликулярную лимфому или лимфому маргинальной зоны.

[00425] Пункт 250. Способ по любому из пунктов 242-246, где заболевание или нарушение включает по меньшей мере один рак, выбранный из мультиформной глиобластомы, рака эндометрия, меланомы, рака предстательной железы, рака легкого, рака молочной железы, рака почки, рака мочевого пузыря, базальноклеточного рака, рака щитовидной железы, плоскоклеточного рака, нейробластомы, рака яичников, почечно-клеточного рака, гепатоцеллюлярного рака, рака толстой кишки, рака поджелудочной железы, рабдомиосаркомы, менингиомы, рака желудка, глиомы, рака ротовой полости, рака носоглотки, рака прямой кишки, рака желудка, и рака матки, или одно или несколько воспалительных заболеваний или аутоиммунное заболевание, характеризующееся гиперактивностью IRAK1 и/или IRAK4, или их комбинации.

[00426] Пункт 251. Способ по любому из пунктов 242-246, отличающийся тем, что заболевание или нарушение включает одно или несколько воспалительных заболеваний или аутоиммунное заболевание, выбранное из хронического воспаления, сепсиса, ревматоидного артрита, системной красной волчанки, воспалительного заболевания кишечника, рассеянного склероза, псориаза, синдрома Шегрена, анкилозирующего спондилита, системного склероза, сахарного диабета 1 типа или их комбинации.

[00427] Пункт 252. Способ по любому из пунктов 242-246, где заболевание или нарушение включает:

(i) MDS, MDS с мутацией фактора сплайсинга, MDS с мутацией изоцитратдегидрогеназы 1, MDS с мутацией изоцитратдегидрогеназы 2; или

(ii) AML с мутацией фактора сплайсинга, AML с повышенной экспрессией IRAK4-Long и/или активностью по сравнению с IRAK4-Short, и/или где AML не управляется мутациями FLT3, но экспрессирует IRAK4-Long.

[00428] Пункт 253. Способ по пункту 252, где MDS с мутацией фактора сплайсинга включает MDS с мутацией фактора сплайсинга в U2AF1 или SF3B1, и AML с мутацией фактора сплайсинга включает AML с мутацией фактора сплайсинга в U2AF1 или SF3B1.

[00429] Пункт 254. Способ по любому из пунктов 242-246, отличающийся тем, что заболевание или нарушение включает DLBCL, и где DLBCL содержит L265P MYD88 мутантный (ABC) подтип DLBCL или S219C MYD88 мутантный (GCB) подтип DLBCL.

[00430] Пункт 255. Способ по любому из пунктов 242-254, дополнительно включающий введение субъекту одного или нескольких дополнительных лекарственных средств, выбранных из: химиотерапевтического агента, ингибитора BCL2, иммуномодулятора, ингибитора ВТК, ингибитора ДНК

метилтрансферазы/гипометилирующего агента, антрациклина, ингибитора гистондеацетилазы (HDAC), аналога пуринового нуклеозида (антиметаболита), ингибитора изоцитратдегидрогеназы 1 или 2 (IDH1 и/или IDH2), конъюгата антитело-лекарственное средство, mAb/иммунотерапии, ингибитора Plk, ингибитора MEK, ингибитора CDK, ингибитора CDK9, ингибитора CDK8, агониста рецептора ретиноевой кислоты, активатора TP53, CELMoD, антагониста рецептора smoothened, ингибитора ERK, включая ингибитор ERK2/MAPK1 или ERK1/MAPK3, ингибитора PI3K, ингибитора mTOR, модулятора стероидных или глюкокортикоидных рецепторов, ингибитора EZH2, ингибитора hedgehog (Hh), ингибитора топоизомеразы I, ингибитора топоизомеразы II, ингибитора аминопептидазы/лейкотриен А4 гидролазы, ингибитора FLT3/Axl/ALK, ингибитора FLT3/KIT/PDGFR, PKC и/или KDR, ингибитора Syk, ингибитора E-селектина, активатора NEDD8, ингибитора MDM2, ингибитора PLK1, ингибитор Aura A, ингибитора аврора-киназы, ингибитора EGFR, ингибитора AuroraB/C/VEGFR1/2/3/FLT3/CSF-1R/Kit/PDGFR/A/B, ингибитора АКТ 1, 2 и/или 3, ингибитора ABL1/2/SRC/EPHA2/LCK/YES1/KIT/PDGFRB/FYN, ингибитора фарнезилтрансферазы, ингибитора BRAF/MAP2K1/MAP2K2, ингибитора Menin-KMT2A/MLL и мультикиназного ингибитора.

[00431] Пункт 256. Способ по пункту 255, где в качестве дополнительной терапии используют ингибитор BCL2.

[00432] Пункт 257. Способ по пункту 256, где ингибитором BCL2 является венетоклакс или его фармацевтически приемлемая соль.

[00433] Пункт 258. Способ по любому из пунктов 242-257, где заболевание или нарушение представляет собой заболевание или нарушение, резистентное к ингибитору BCL2.

[00434] Пункт 259. Способ по любому из пунктов 242-257, где заболевание или нарушение представляет собой заболевание или нарушение, резистентное к венетоклаксу.

[00435] Пункт 260. Способ по любому из пунктов 242-257, где заболевание или нарушение представляет собой заболевание или нарушение, резистентное к ингибитору FLT3.

[00436] Пункт 261. Способ по любому из пунктов 242-257, где заболеванием или нарушением является резистентный к ингибитору BCL2 острый миелоидный лейкоз (AML).

[00437] Пункт 262. Способ по любому из пунктов 242-257, где заболеванием или нарушением является резистентный к венетоклаксу острый миелоидный лейкоз (AML).

[00438] Пункт 263. Способ по любому из пунктов 242-257, где заболеванием или нарушением является резистентный к ингибитору FLT3 острый миелоидный лейкоз (AML).

[00439] Пункт 264. Способ по любому из пунктов 242-257, где заболеванием или нарушением является резистентный к ингибитору BCL2 трудно поддающийся лечению острый миелоидный лейкоз (AML).

[00440] Пункт 265. Способ по любому из пунктов 242-257, где заболеванием или

нарушением является резистентный к венетоклаксу трудно поддающийся лечению острый миелоидный лейкоз (AML).

[00441] Пункт 266. Способ по любому из пунктов 242-257, где заболеванием или нарушением является резистентный к ингибитору FLT3 трудно поддающийся лечению острый миелоидный лейкоз (AML).

[00442] Пункт 267. Способ по любому из пунктов 242-257, где заболеванием или нарушением является резистентный к ингибитору BCL2 рецидивирующий острый миелоидный лейкоз (AML).

[00443] Пункт 268. Способ по любому из пунктов 242-257, где заболеванием или нарушением является резистентный к венетоклаксу рецидивирующий острый миелоидный лейкоз (AML).

[00444] Пункт 269. Способ по любому из пунктов 242-257, где заболеванием или нарушением является резистентный к ингибитору FLT3 рецидивирующий острый миелоидный лейкоз (AML).

[00445] Пункт 270. Способ по пункту 255, где соединение по любому из пунктов 201-237 или композицию по любому из пунктов 238-241 и одну или несколько дополнительных терапий вводят вместе в одно введение или в одной композиции.

[00446] Пункт 271. Способ по пункту 255, отличающийся тем, что соединение по любому из пунктов 201-237 или композицию по любому из пунктов 238-241 и одну или несколько дополнительных терапий вводят отдельно в виде более чем одного введения или более чем одной композиции.

[00447] Пункт 272. Способ по любому из пунктов 242-271, где заболевание или нарушение облегчают путем ингибирования по меньшей мере одного из IRAK1, IRAK4 и FLT3 у субъекта.

[00448] Пункт 273. Способ по любому из пунктов 242-272, где заболевание или нарушение облегчают путем ингибирования по меньшей мере двух из IRAK1, IRAK4 и FLT3 у субъекта.

[00449] Пункт 274. Способ по любому из пунктов 242-273, где заболевание или нарушение облегчают путем ингибирования IRAK1 и IRAK4 у субъекта.

[00450] Пункт 275. Способ по любому из пунктов 242-273, где заболевание или нарушение облегчают путем ингибирования IRAK1, IRAK4 и FLT3 у субъекта.

[00451] Пункт 276. Способ по любому из пунктов 272, 273 или 275, где FLT3 выбрана из WT FLT3, активированной FLT3 и мутированной FLT3.

[00452] Пункт 277. Способ по пункту 276, где мутированная FLT3 представляет собой D835Y мутированную FLT3 или F691L мутированную FLT3.

#### ПРИМЕРЫ

[00453] Следующие неограничивающие примеры представлены для дополнительной иллюстрации вариантов осуществления описанного в настоящем документе изобретения. Специалистам в данной области техники должно быть понятно, что методы, описанные в следующих примерах, представляют собой подходы, которые, как

было установлено, хорошо функционируют на практике описания, и, таким образом, могут рассматриваться как примеры способов его практического применения. Тем не менее, специалисты в данной области техники должны, в свете настоящего описания, понимать, что многие изменения могут быть внесены в описанные конкретные варианты осуществления и при этом получать подобный или аналогичный результат, не отступая от сущности и объема описания.

### **Перечень аббревиатур**

[00454] В сопровождающих методах и схемах, используют аббревиатуры со следующими значениями, если не указано иное: Ac=ацетат; водн, водн.=водный; Ar=арил; BOC, Boc=*tert*-бутилоксикарбонил; Bn=бензил; BSA=альбумин бычьей сыворотки; Bu=бутил, *t*-Bu=*tert*-бутил; BuLi, *n*-BuLi=*n*-бутиллитий; CBZ, Cbz=Бензилоксикарбонил; конц, конц.=концентрированный; *c*-Bu=циклобутил; *c*-Pr=циклопропил; Cy=циклогексил; ТДАС=трифторид (диэтиламино)серы; dba=дибензилиденацетон; ДХМ=дихлорметан; ДИАД=диизопропилазодикарбоксилат; DIBAL, DIBAL-H=гидрид диизобутилалюминия; ДИЭА=диизопропилэтиламин; ДМАЦ, ДМА=диметилацетамид; ДМЭ=1,2-диметоксиэтан; DMEM=модифицированная по Дульбекко среда Игла; ДМАП=4-диметиламинопиридин; ДМФ=*N*, *N*-диметилформамид; ДМСО=диметилсульфоксид; экв.=эквивалент(ы); ЭДК=*N*-[3-(диметиламино)пропил]-*N*-этилкарбодиимид; ЭДТК=этилендиаминтетрауксусная кислота; ИЭР=ионизация электрораспылением; Et=этил; EtOAc=этилацетат; EtOH=этанол; FBS=фетальная телячья сыворотка; ч, ч=час; ГАТУ=*N*-оксид гексафторфосфата *N*-[(диметиламино)-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридин-1-илметиле]-*N*-метилметанаминия; HOAc=уксусная кислота; HOAt=3*H*-[1,2,3]-триазоло[4,5-*b*]пиридин-3-ол; НОВт=1*H*-бензотриазол-1-ол; ЖХВД=жидкостная хроматография высокого давления; ГФВР=гомогенная флуоресценция с временным разрешением; ИПС, *i*-PrOH=изопропанол; *i*Pr=изопропил; АГЛ=алюмогидрид лития; ЖХМС=жидкостная хроматография - масс-спектрометрия; LHMDs=бис(триметилсилил)амид лития; Me=метил; MeOH=метанол; мин, мин.=минута; мкВ=микроволны; NaHMDs=бис(триметилсилил)амид натрия; NBS=1-бромпирролидин-2,5-дион; NCS=1-хлорпирролидин-2,5-дион; NMP=*N*-метилпирролидинон; ЯМР=ядерный магнитный резонанс; OMs, мезил=метансульфонил; Оксон, ОКСОН=пероксимоносульфат калия; PBS=физиологический раствор с фосфатным буфером; Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>=*трис*(дибензилиденацетон)дипалладий; Pd/C=палладий на активированном угле; Ph=фенил; PMB=4-метоксибензил; PMBCl=1-(хлорметил)-4-метоксибензол; Pr=пропил; Py=пиридил; КТ, кт=комнатная температура; RuPhos Pd G3=метансульфонат (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II); насыщ.=насыщенный; ФТБА=фторид тетрабутиламмония; ЙТБА=йодид тетрабутиламмония; *t*-Bu=трет-бутил; ТФК=трифторуксусная кислота; ТГФ=тетрагидрофуран; ТСХ=тонкослойная хроматография; преп ТСХ=препаративная тонкослойная хроматография; Тозил=толуолсульфонил; трифлат, OTf=трифторметансульфонат; трифлевый=трифторметансульфоновый; Xantphos=4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-

диметилксантен; XPhos Pd G2 или XPhos-PD-G2=хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II).

[00455] Общие способы

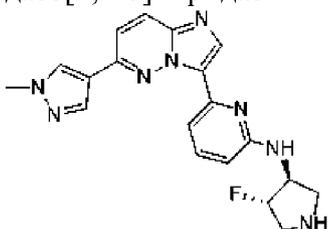
[00456] Если не указано иное, все реакции проводят в атмосфере сухого азота в высушенной стеклянной посуде. Указанные температуры реакций относятся к температурам реакционной бани, хотя комнатная температура (кт) отмечена как 25°C. Если не указано иное, все растворители имеют безводное качество и куплены у Aldrich Chemical Co. и используются в том виде, в котором получены. Коммерчески доступные исходные материалы и реагенты покупают у коммерческих поставщиков и используют в том виде, в котором они получены.

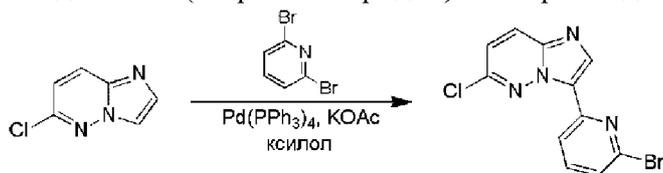
[00457] Аналитическую тонкослойную хроматографию (ТСХ) проводят на планшетах Sigma Aldrich TLC (5×20 см, 60 Å, 250 мкм). Визуализацию осуществляют путем облучения 254 нм УФ лампой. Хроматографию на силикагеле проводят с применением форсированного потока (жидкого) указанной системы растворителей на заранее упакованных картриджах Biotage KP-Sil и с применением автоматизированной системы хроматографии Biotage SP-1. <sup>1</sup>H ЯМР спектр записывают на спектрометре Varian Inova 400 МГц. Химические сдвиги показаны в ч/млн с резонансом растворителя в качестве внутреннего стандарта (ДМСО-*d*<sub>6</sub> 2,50 ч/млн для <sup>1</sup>H). Данные записывают следующим образом: химический сдвиг, мультиплетность (с=синглет, д=дублет, т=триплет, кв=квартет, квинт=квинтет, ш=широкий, м=мультиплет), константы сочетания и число протонов. Масс спектр с низким разрешением (ионизацию распылением) проводят на квадрупольном спектрометре Agilent Technologies 6130, соединенном с системой ЖХВД. Если не указано иное, все перечисленные ионы ЖХМС представляют собой [M+H]. При необходимости, продукты очищают с помощью полу-препаративной ЖХВД с применением указанных колонок и подвижных фаз. Образцы анализируют на чистоту на ЖХ/МС Agilent 1200 серии, оборудованной колонкой с обращенной фазой Luna® C18 (3 микрона, 3×75 мм), имеющей скорость потока 0,8-1,0 мл/мин в течение 7-минутного градиента и с временем прогона 8,5 минут (Способ 1). Если не указано иное, подвижная фаза представляет собой смесь ацетонитрила (0,025% ТФК) и H<sub>2</sub>O (0,05% ТФК), при поддержании температуры 50°C. Чистоту конечных соединений определяют как >95% с применением 3 мул инъекции с количественным определением по AUC при 220 и 254 нм (Agilent Diode Array Detector).

### **Пример 1**

#### **Типовая методика синтеза #1 (Соединения 1-8)**

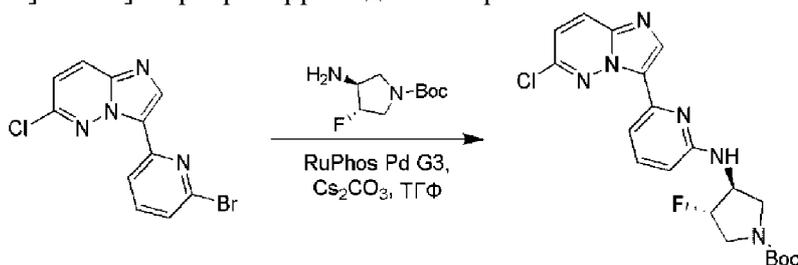
**Соединение 1**, N-((3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-6-(6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-амин



**Стадия А.** 3-(6-бром-2-пиридил)-6-хлор-имидазо[1,2-*b*]пиридазин

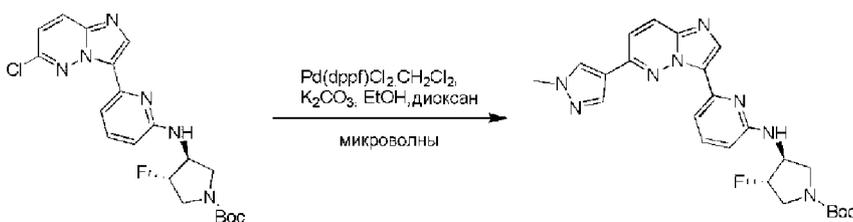
[00458] Смесь 2,6-дибромпиридин (23,14 г, 97,68 ммоль), 6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазина (5,00 г, 32,6 ммоль), ацетата калия (6,39 г, 65,1 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (3,76 г, 3,26 ммоль) в ксилоле (150 мл) дегазируют и продувают азотом 3 раза и затем перемешивают при 140°C в течение 15 часов в атмосфере азота. Реакцию затем охлаждают до комнатной температуры, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле (0-40% этилацетат в петролейном эфире) с получением продукта, который затем промывают петролейным эфиром (9×10 мл), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС  $m/z$  308,9 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия В.** трет-бутил (3*S*,4*S*)-3-[[6-(6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)-2-пиридил]амино]-4-фтор-пирролидин-1-карбоксилат



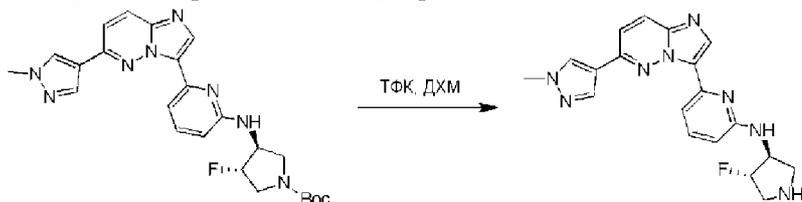
[00459] Смесь 3-(6-бром-2-пиридил)-6-хлор-имидазо[1,2-*b*]пиридазина (500 мг, 1,62 ммоль), трет-бутил (3*S*,4*S*)-3-амино-4-фтор-пирролидин-1-карбоксилата (330 мг, 1,62 ммоль), карбоната цезия (1,58 г, 4,85 ммоль) и метансульфоната (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (135 мг, 0,162 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) дегазируют и продувают азотом 3 раза, и затем перемешивают при 80°C в течение 2 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь затем охлаждают до комнатной температуры, разбавляют водой (20 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия (2×15 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле (0-50% этилацетат в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС  $m/z$  433,3 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,63-8,37 (с, 1 H), 8,04-7,94 (м, 2 H), 7,63 (т,  $J=7,9$  Гц, 1 H), 7,13 (д,  $J=9,4$  Гц, 1 H), 6,47 (д,  $J=8,1$  Гц, 1 H), 5,42-5,14 (м, 1 H), 4,67-4,37 (м, 2 H), 3,90 (шдд,  $J=5,0, 11,7$  Гц, 1 H), 3,80-3,59 (м, 2 H), 1,57-1,44 (с, 9 H).

**Стадия С.** трет-бутил (3*S*,4*S*)-3-фтор-4-[[6-[6-(1-метилпиразол-4-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил]-2-пиридил]амино]пирролидин-1-карбоксилат



[00460] Смесь трет-бутил (3S,4S)-3-[[6-(6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)-2-пиридил]амино]-4-фтор-пирролидин-1-карбоксилата (60 мг, 0,139 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразола (29 мг, 0,139 ммоль), комплекса хлорида [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) с дихлорметаном (11,3 мг, 0,014 ммоль) и карбоната калия (2 М в воде, 0,208 мл) в этаноле (1 мл) и диоксане (2 мл) дегазируют и продувают азотом 3 раза, затем нагревают микроволнами при 90°C в течение 20 минут. Реакционную смесь затем охлаждают до комнатной температуры, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС  $m/z$  479,2  $[M+H]^+$ .

**Стадия D.** N-[(3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил]-6-[6-(1-метилпиразол-4-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил]пиридин-2-амин



[00461] К раствору трет-бутил (3S, 4S)-3-фтор-4-[[6-[6-(1-метилпиразол-4-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил]-2-пиридил]амино]пирролидин-1-карбоксилата (60 мг, 0,125 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляют трифторуксусную кислоту (0,3 мл, 4,1 ммоль). Смесь перемешивают при 20°C в течение 1 часа и затем фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают ЖХВД (колонка Nano-micro Kromasil C18, 3 микрона, 100×40 мм; 8-38% ацетонитрил в воде, содержащий 0,1% ТФК) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС  $m/z$  379,1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,55-8,40 (м, 2 H), 8,28-8,12 (м, 3 H), 7,88 (д,  $J=9,5$  Гц, 1 H), 7,74 (т,  $J=7,9$  Гц, 1 H), 6,70 (д,  $J=8,3$  Гц, 1 H), 5,65-5,40 (м, 1 H), 4,81 (шд,  $J=3,5$  Гц, 1 H), 4,04 (с, 3 H), 3,91 (дд,  $J=6,2, 12,7$  Гц, 1 H), 3,80-3,59 (м, 3 H).

[00462] Все соединения в Таблице 1 получают с применением методов синтеза, описанных в **Примере 1**.

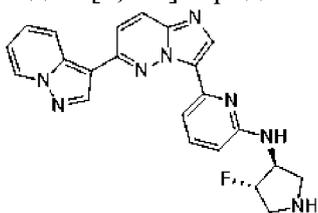
**Таблица 1.** Дополнительные соединения, полученные согласно **Примеру 1**.

Соединение №	Структура	Наименование IUPAC	ЖХМС

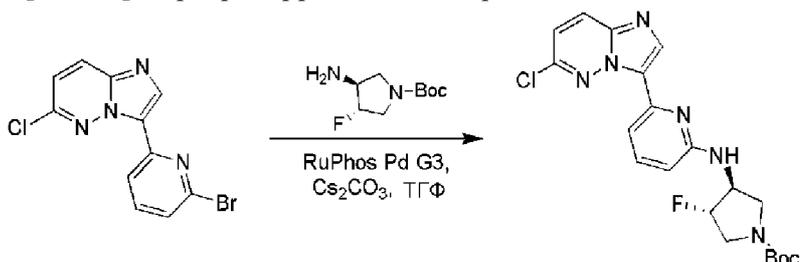
2		6-(6-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-N-((3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)пиридин-2-амин	415,0
3		6-(6-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-N-((3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)пиридин-2-амин	405,1
4		1-(4-(3-(6-(((3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)амино)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол	437,1
5		N-((3S,4S)-3-фторпиперидин-4-ил)-6-(6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-амин	393,1
6		6-(6-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-N-((3S,4S)-3-фторпиперидин-4-ил)пиридин-2-амин	429,0
7		6-(6-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-N-((3S,4S)-3-фторпиперидин-4-ил)пиридин-2-амин	419,1
8		1-(4-(3-(6-(((3S,4S)-3-фторпиперидин-4-ил)амино)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол	451,1

**Пример 2****Типовая методика синтеза #2 (Соединения 9-19)**

**Соединение 9**, N-((3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-6-(6-(пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)пиридин-2-амин

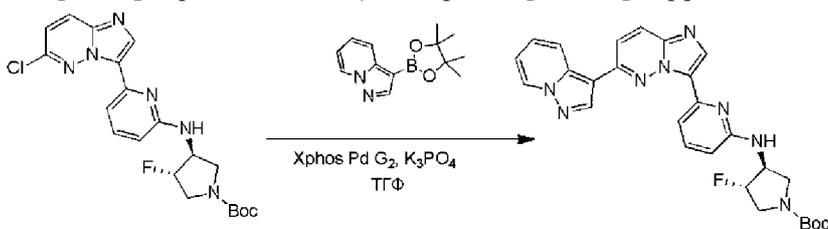


**Стадия А.** трет-бутил (3S,4S)-3-[[6-(6-хлоримидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)-2-пиридил]амино]-4-фтор-пирролидин-1-карбоксилат



[00463] Смесь 3-(6-бром-2-пиридил)-6-хлор-имидазо[1,2-б]пиридазина (500 мг, 1,62 ммоль), трет-бутил (3S,4S)-3-амино-4-фтор-пирролидин-1-карбоксилата (330 мг, 1,62 ммоль), карбоната цезия (1,58 г, 4,85 ммоль) и метансульфоната (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (135 мг, 0,162 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) дегазируют и продувают азотом 3 раза и затем перемешивают при 80°C в течение 2 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь затем охлаждают до комнатной температуры, разбавляют водой (20 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия (2×15 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле (0-50% этилацетат в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС  $m/z$  433,3  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,63-8,37 (с, 1 H), 8,04-7,94 (м, 2 H), 7,63 (т,  $J=7,9$  Гц, 1 H), 7,13 (д,  $J=9,4$  Гц, 1 H), 6,47 (д,  $J=8,1$  Гц, 1 H), 5,42-5,14 (м, 1 H), 4,67-4,37 (м, 2 H), 3,90 (шдд,  $J=5,0, 11,7$  Гц, 1 H), 3,80-3,59 (м, 2 H), 1,57-1,44 (с, 9 H).

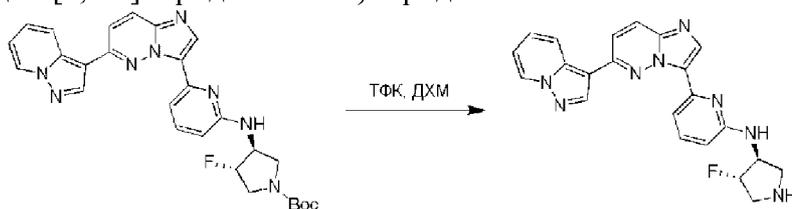
**Стадия В.** трет-бутил (3S,4S)-3-фтор-4-[[6-(6-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илимидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)-2-пиридил]амино]пирролидин-1-карбоксилат



[00464] Смесь трет-бутил (3S,4S)-3-[[6-(6-хлоримидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)-2-пиридил]амино]-4-фтор-пирролидин-1-карбоксилата (0,120 г, 0,277 ммоль), 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридина (0,074 г, 0,305 ммоль),

хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (0,022 г, 0,028 ммоль) и водного раствора фосфата калия (1 М, 0,832 мл) в тетрагидрофуране (2 мл) дегазируют и продувают азотом 3 раза и затем нагревают микроволнами при 80°C в течение 1 часа. Реакционную смесь затем охлаждают до комнатной температуры, разбавляют водой (5 мл) и экстрагируют этилацетатом (2×5 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия (2×5 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС  $m/z$  515,4  $[M+H]^+$ .

**Стадия С.** N-[(3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил]-6-(6-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илимидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-амин

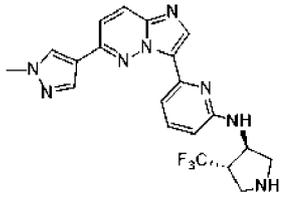
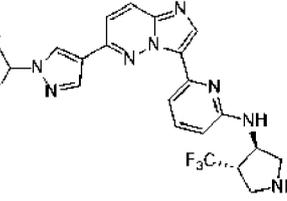
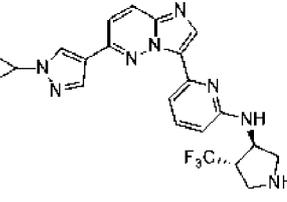
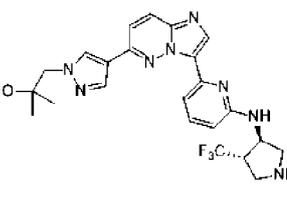
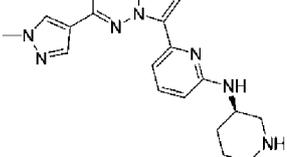
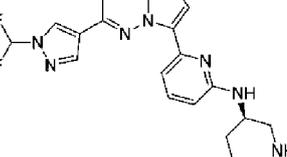
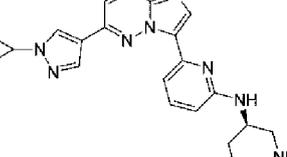


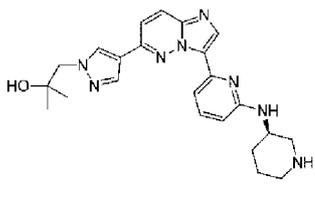
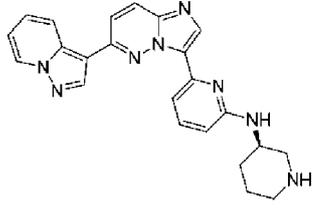
[00465] К раствору трет-бутил (3S,4S)-3-фтор-4-[[6-(6-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илимидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-2-пиридил]амино]пирролидин-1-карбоксилата (0,120 г, 0,233 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляют трифторуксусную кислоту (0,770 г, 6,75 ммоль, 0,500 мл). Смесь перемешивают при 20°C в течение 2 часов и затем фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают ЖХВД (колонка Phenomenex Luna C18, 5 микрона, 150×30 мм; 15-45% ацетонитрил в воде, содержащий 0,1% ТФК) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС  $m/z$  415,2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,74-8,65 (м, 2 H), 8,45-8,36 (м, 2 H), 8,19 (д,  $J=9,7$  Гц, 1 H), 8,04 (д,  $J=9,7$  Гц, 1 H), 7,95 (д,  $J=7,4$  Гц, 1 H), 7,75-7,67 (м, 1 H), 7,53 (ddd,  $J=1,0, 6,9, 8,9$  Гц, 1 H), 7,13 (дт,  $J=1,3, 6,9$  Гц, 1 H), 6,70 (д,  $J=8,2$  Гц, 1 H), 5,60-5,42 (м, 1 H), 4,85-4,78 (м, 1 H), 3,90 (дд,  $J=6,3, 12,5$  Гц, 1 H), 3,81-3,75 (м, 1 H), 3,71-3,60 (м, 2 H).

[00466] Все соединения в Таблице 2 получают с применением методов синтеза, описанных в **Примере 2**.

**Таблица 2.** Дополнительные соединения, полученные согласно **Примеру 2**.

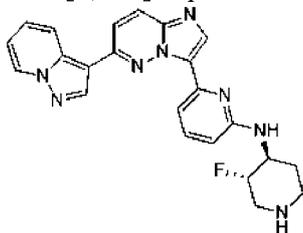
Соединение №	Структура	Наименование IUPAC	ЖХМС
10		6-(6-(пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-N-((3R,4S)-4-(трифторметил)пирролидин-3-ил)пиридин-2-амин	465,1

11		6-(6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,2- <i>b</i> ]пиридазин-3-ил)- <i>N</i> -((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-4-(трифторметил)пирролидин-3-ил)пиридин-2-амин	429,0
12		6-(6-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,2- <i>b</i> ]пиридазин-3-ил)- <i>N</i> -((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-4-(трифторметил)пирролидин-3-ил)пиридин-2-амин	465,0
13		6-(6-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,2- <i>b</i> ]пиридазин-3-ил)- <i>N</i> -((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-4-(трифторметил)пирролидин-3-ил)пиридин-2-амин	455,0
14		2-метил-1-(4-(3-(6-(((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-4-(трифторметил)пирролидин-3-ил)амино)пиридин-2-ил)имидазо[1,2- <i>b</i> ]пиридазин-6-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ол	487,1
15		(R)-6-(6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,2- <i>b</i> ]пиридазин-3-ил)- <i>N</i> -(пиперидин-3-ил)пиридин-2-амин	375,2
16		(R)-6-(6-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,2- <i>b</i> ]пиридазин-3-ил)- <i>N</i> -(пиперидин-3-ил)пиридин-2-амин	411,2
17		(R)-6-(6-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,2- <i>b</i> ]пиридазин-3-ил)- <i>N</i> -(пиперидин-3-ил)пиридин-2-амин	401,2

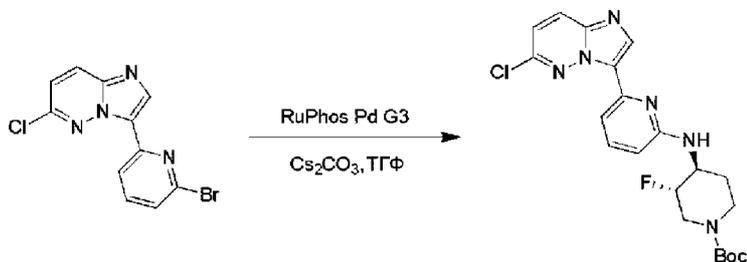
18		(R)-2-метил-1-(4-(3-(6-(пиперидин-3-иламино)пиридин-2-ил)имидазо[1,2- <i>b</i> ]пиридазин-6-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ол	433,2
19		(R)-N-(пиперидин-3-ил)-6-(6-(пиразоло[1,5- <i>a</i> ]пиридин-3-ил)имидазо[1,2- <i>b</i> ]пиридазин-3-ил)пиридин-2-амин	411,2

**Пример 3****Типовая методика синтеза #3 (Соединение 20)**

**Соединение 20**, N-((3*S*,4*S*)-3-фторпиперидин-4-ил)-6-(6-(пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)пиридин-2-амин

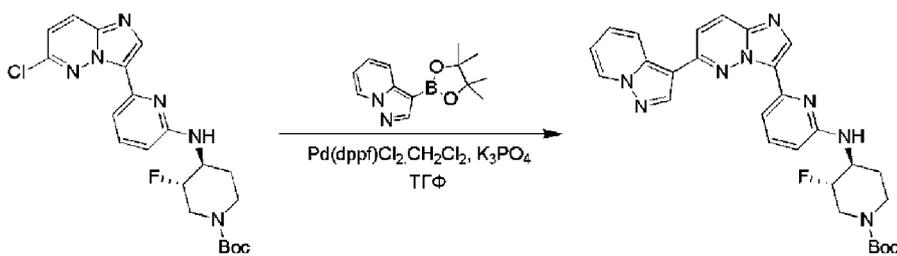


**Стадия А.** трет-бутил (3*S*,4*S*)-4-[[6-(6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)-2-пиридил]амино]-3-фтор-пиперидин-1-карбоксилат



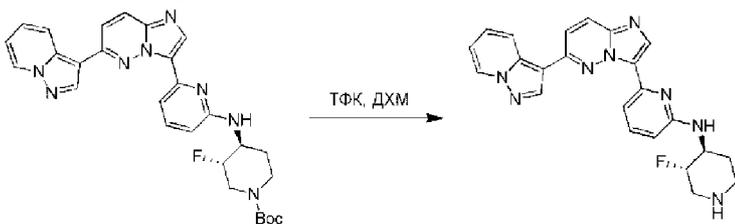
[00467] Смесь 3-(6-бром-2-пиридил)-6-хлор-имидазо[1,2-*b*]пиридазина (0,150 г, 0,485 ммоль), трет-бутил (3*S*,4*S*)-4-амино-3-фтор-пиперидин-1-карбоксилата (0,106 г, 0,485 ммоль), метансульфоната (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (0,041 г, 0,048 ммоль) и карбоната цезия (0,395 г, 1,21 ммоль) в тетрагидрофуране (4 мл) дегазируют и продувают азотом 3 раза и затем перемешивают при 80°C в течение 10 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь затем охлаждают до комнатной температуры, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле (0-100% этилацетат в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС *m/z* 447,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия В.** трет-бутил (3*S*,4*S*)-3-фтор-4-[[6-(6-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илимидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)-2-пиридил]амино]пиперидин-1-карбоксилат



[00468] Смесь трет-бутил (3S,4S)-4-[[6-(6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)-2-пиридил]амино]-3-фтор-пиперидин-1-карбоксилата (0,100 г, 0,224 ммоль), 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-*a*]пиридина (0,055 г, 0,224 ммоль), хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (0,018 г, 0,022 ммоль) и водного раствора фосфата калия (1 М, 0,67 мл) в ТГФ (3 мл) дегазируют и продувают азотом 3 раза и затем нагревают микроволнами при 90°C в течение 5 часов. Реакционную смесь затем охлаждают до комнатной температуры, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС  $m/z$  529,4 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия С.** N-[(3S,4S)-3-фтор-4-пиперидил]-6-(6-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илимидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)пиридин-2-амин

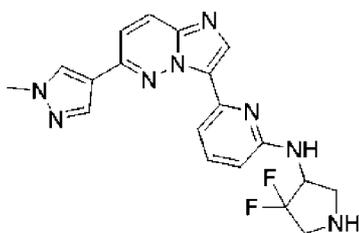


[00469] К раствору трет-бутил (3S,4S)-3-фтор-4-[[6-(6-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илимидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)-2-пиридил]амино]пиперидин-1-карбоксилата (0,030 г, 0,057 ммоль) в дихлорметане (1 мл) добавляют трифторуксусную кислоту (0,058 г, 0,506 ммоль, 0,038 мл). Смесь перемешивают при 20°C в течение 2 часов и затем фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают ЖХВД (колонка Phenomenex Luna C18, 3 микрона, 100×40 мм; 5-25% ацетонитрил в воде содержащий 0,1% ТФК) с получением продукта, который затем очищают ЖХВД (колонка Xtimate C18, 3 микрона, 100×40 мм; 15-45% ацетонитрил в водном 10 мМ NH<sub>4</sub>CO<sub>3</sub>) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС  $m/z$  429,1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,74-8,62 (м, 2 H), 8,52 (д, *J*=8,9 Гц, 1 H), 8,29-8,15 (м, 1 H), 8,04 (д, *J*=9,5 Гц, 1 H), 7,86-7,77 (м, 2 H), 7,61 (т, *J*=7,9 Гц, 1 H), 7,53-7,38 (м, 1 H), 7,10 (т, *J*=6,4 Гц, 1 H), 6,63 (д, *J*=8,4 Гц, 1 H), 4,81-4,56 (м, 1 H), 4,39-4,21 (м, 1 H), 3,28 (шд, *J*=3,3 Гц, 1 H), 3,15-2,98 (м, 1 H), 2,97-2,78 (м, 2 H), 2,43-2,24 (м, 1 H), 1,72-1,55 (м, 1 H).

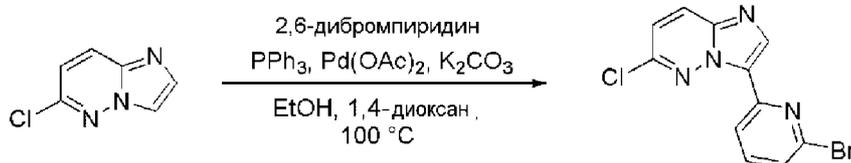
#### Пример 4

##### Типовая методика синтеза #4 (Соединения 21-53)

**Соединение 21,** N-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)-6-(6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)пиридин-2-амин

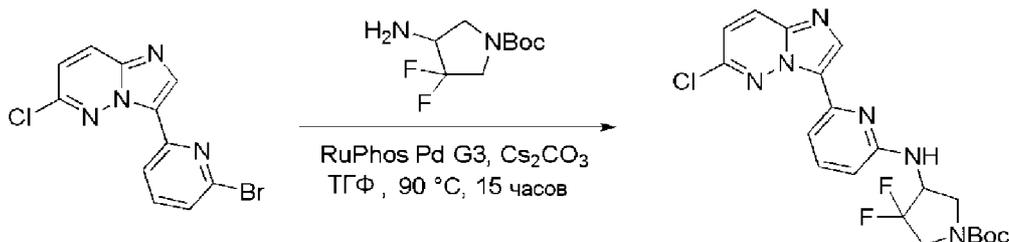


**Стадия А.** 3-(6-бромпиридин-2-ил)-6-хлоримидазо[1,2-в]пиридазин



[00470] В толстостенную плотно закрывающуюся колбу, оборудованную магнитной мешалкой добавляют 6-хлоримидазо[1,2-в]пиридазин (1,00 г, 6,51 ммоль), 2,6-дибромпиридин (2,31 г, 9,77 ммоль), трифенилфосфин (0,171 г, 0,651 ммоль), карбонат калия (2,70 г, 19,54 ммоль), ацетат палладия (II) (0,073 г, 0,326 ммоль), 1,4-диоксан (20 мл) и этанол (10 мл). Сосуд герметично закрывают тефлоновой винтовой крышкой и нагревают до 100°C. Через 18 часов, реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют этилацетатом (2×10 мл), фильтруют через диоксид кремния и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт затем очищают флэш-хроматографией на силикагеле (0-100% этилацетат в гексане) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС  $m/z$  308,9 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,52 (д,  $J=7,9$  Гц, 1 H), 8,44 (с, 1 H), 8,14 (дд,  $J=9,5, 0,7$  Гц, 1 H), 7,84-7,77 (м, 1 H), 7,52 (д,  $J=7,9$  Гц, 1 H), 7,42 (дд,  $J=9,5, 0,7$  Гц, 1 H).

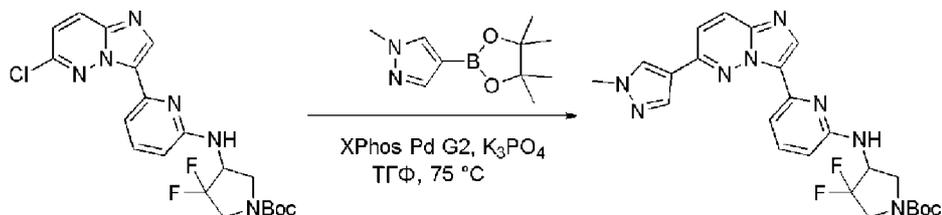
**Стадия В.** трет-бутил 4-((6-(6-хлоримидазо[1,2-в]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-3,3-дифторпирролидин-1-карбоксилат



[00471] В толстостенную плотно закрывающуюся колбу, оборудованную магнитной мешалкой добавляют 3-(6-бромпиридин-2-ил)-6-хлоримидазо[1,2-в]пиридазин (0,741 г, 2,39 ммоль), трет-бутил 4-амино-3,3-дифторпирролидин-1-карбоксилат (0,532 г, 2,39 ммоль), RuPhos Pd G3 (0,200 г, 0,239 ммоль) и карбонат цезия (2,34 г, 7,18 ммоль), в этом порядке. Сосуд герметично закрывают резиновой мембраной и промывают азотом в течение 30 минут. Тетрагидрофуран (15 мл, сушат и хранят над 4 Å молекулярными ситами, восстанавливают продуванием азотом в течение 30 минут) затем добавляют через шприц. Мембрану удаляют, и колбу быстро герметично закрывают тефлоновой винтовой крышкой. Реакционную смесь нагревают до 90°C в течение 15 часов, затем охлаждают до комнатной температуры, разбавляют этилацетатом (2×25 мл), фильтруют через диоксид кремния и

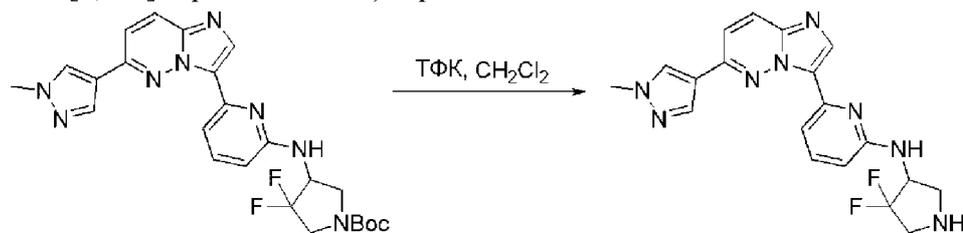
концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле (0-100% этилацетат в гексане) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС  $m/z$  451,0  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,53 (с, 1 H), 7,74 (д,  $J=7,4$  Гц, 1 H), 7,62 (т,  $J=7,8$  Гц, 1 H), 7,46-7,41 (м, 1 H), 7,15 (д,  $J=8,4$  Гц, 1 H), 6,63 (д,  $J=8,3$  Гц, 1 H), 5,36-5,15 (м, 1 H), 4,03-3,44 (м, 5 H), 1,41 (с, 9 H).

**Стадия С.** трет-бутил 3,3-дифтор-4-(((6-(6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)амино)пирролидин-1-карбоксилат



[00472] В микроволновую пробирку, оборудованную мешалкой добавляют трет-бутил 4-(((6-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-3,3-дифторпирролидин-1-карбоксилат (0,088 г, 0,196 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (0,081 г, 0,392 ммоль) и XPhos Pd G2 (0,022 г, 0,029 ммоль). Сосуд герметично закрывают крышкой для сброса давления и продувают азотом в течение 30 минут. Затем добавляют водный трехосновный раствор фосфата калия (1,0 М, 0,783 мл, 0,783 ммоль, восстанавливают продуванием азотом в течение 30 минут) и тетрагидрофуран (1,5 мл, сушат и хранят над 4 Å молекулярными ситами, восстанавливают продуванием азотом в течение 30 минут) и полученную реакцию нагревают до 75°C. Через 6 часов, реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют этилацетатом (10 мл), сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле (0-100% этилацетат в гексане) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС  $m/z$  496,9  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,52 (с, 1 H), 8,44 (с, 1 H), 8,23-8,15 (м, 2 H), 8,06-8,02 (м, 1 H), 7,65-7,61 (м, 1 H), 7,08 (д,  $J=8,3$  Гц, 1 H), 6,61 (д,  $J=8,3$  Гц, 1 H), 5,30 (д,  $J=9,7$  Гц, 1 H), 3,94 (с, 3 H), 3,92-3,85 (м, 2 H), 3,83-3,67 (м, 2 H), 3,26-3,11 (м, 1 H), 1,41 (с, 9 H).

**Стадия D.** N-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)-6-(6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-амин



[00473] В микроволновую пробирку добавляют трет-бутил 3,3-дифтор-4-(((6-(6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)амино)пирролидин-1-карбоксилат (0,166 г, 0,335 ммоль), дихлорметан (2,0 мл) и трифторуксусную кислоту (1,0 мл). Пробирку герметично закрывают крышкой для сброса давления и перемешивают при

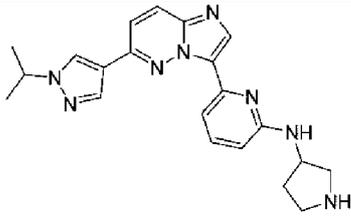
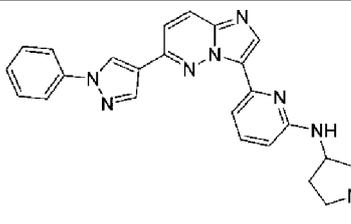
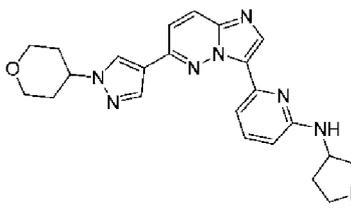
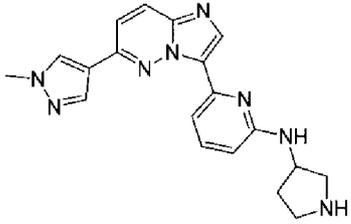
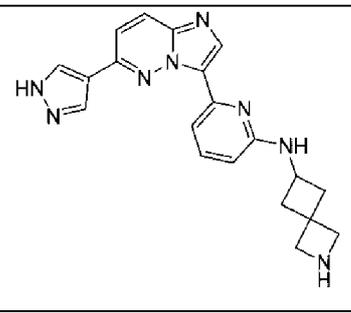
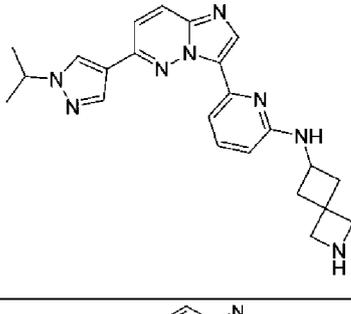
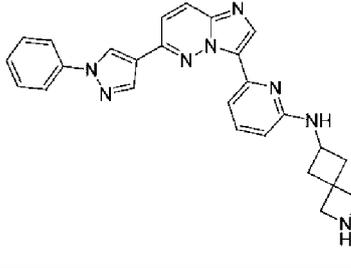
комнатной температуре в течение 18 часов. Реакцию затем концентрируют при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищают ЖХВД (колонка Phenomenex Luna C18, 5 микрона, 75×30 мм; 5-40% ацетонитрил в воде содержащий 0,1% ТФК) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС  $m/z$  397,2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,47 (с, 1 H), 8,41 (с, 1 H), 8,21-8,13 (м, 3 H), 7,81-7,70 (м, 2 H), 6,76-6,70 (м, 1 H), 5,48-5,24 (м, 1 H), 4,10-4,03 (м, 1 H), 4,02 (с, 3 H), 3,99-3,79 (м, 3 H), 3,50-3,35 (м, 2 H).

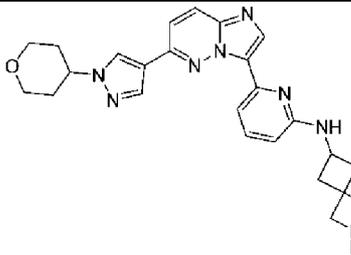
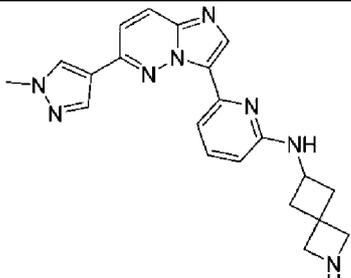
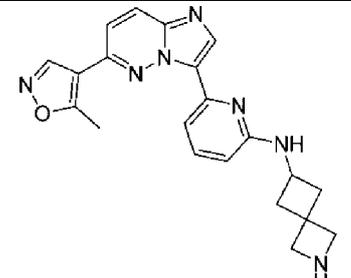
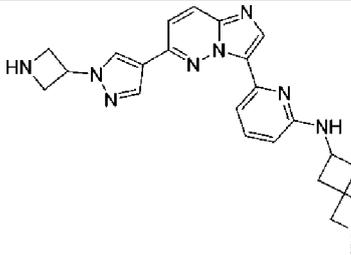
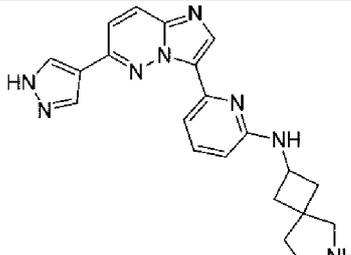
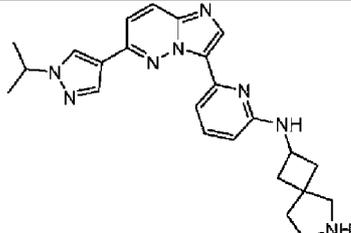
[00474] Все соединения в Таблице 3 получают с применением химии, описанной в

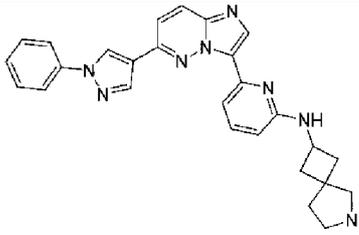
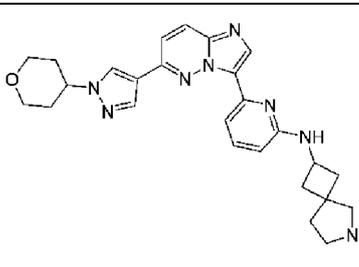
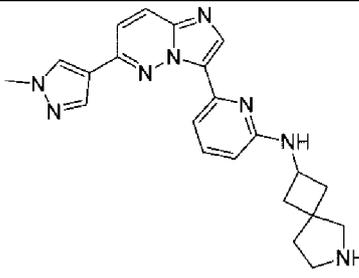
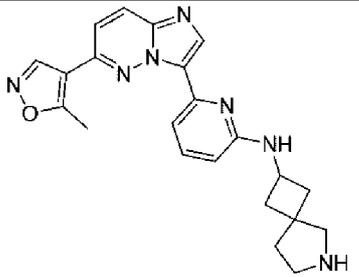
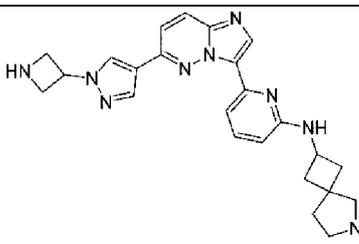
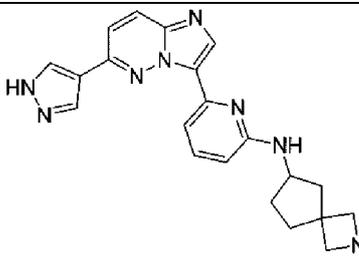
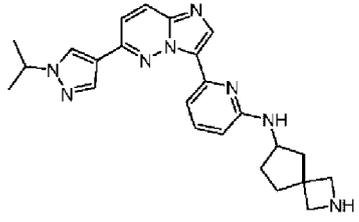
#### Примере 4.

Таблица 3. Дополнительные соединения, полученные согласно Примеру 4.

Соединение №	Структура	Наименование ИУПАС	ЖХМС
22		6-(6-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-N-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)пиридин-2-амин	423,2
23		6-(6-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-N-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)пиридин-2-амин	433,2
24		1-(4-(3-(6-((4,4-дифторпирролидин-3-ил)амино)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол	455,2
25		N-(азетидин-3-ил)-6-(6-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-амин	383,1
26		6-(6-(1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-N-(пирролидин-3-ил)пиридин-2-амин	347,1

27		6-(6-(1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,2- <i>b</i> ]пиридазин-3-ил)-N-(пирролидин-3-ил)пиридин-2-амин	389,2
28		6-(6-(1-фенил-1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,2- <i>b</i> ]пиридазин-3-ил)-N-(пирролидин-3-ил)пиридин-2-амин	423,2
29		N-(пирролидин-3-ил)-6-(6-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,2- <i>b</i> ]пиридазин-3-ил)пиридин-2-амин	431,2
30		6-(6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,2- <i>b</i> ]пиридазин-3-ил)-N-(пирролидин-3-ил)пиридин-2-амин	361,2
31		N-(6-(6-(1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,2- <i>b</i> ]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)-2-азаспиро[3,3]гептан-6-амин	373,2
32		N-(6-(6-(1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,2- <i>b</i> ]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)-2-азаспиро[3,3]гептан-6-амин	415,2
33		N-(6-(6-(1-фенил-1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,2- <i>b</i> ]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)-2-азаспиро[3,3]гептан-6-амин	449,2

34		N-(6-(6-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)-2-азаспиро[3,3]гептан-6-амин	457,2
35		N-(6-(6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)-2-азаспиро[3,3]гептан-6-амин	387,2
36		N-(6-(6-(5-метилизоксазол-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)-2-азаспиро[3,3]гептан-6-амин	388,2
37		N-(6-(6-(1-(азетидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)-2-азаспиро[3,3]гептан-6-амин	428,2
38		N-(6-(6-(1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)-6-азаспиро[3,4]октан-2-амин	387,2
39		N-(6-(6-(1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)-6-азаспиро[3,4]октан-2-амин	429,2

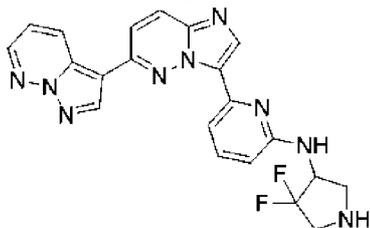
40		N-(6-(6-(1-фенил-1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,2- <i>b</i> ]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)-6-азаспиро[3,4]октан-2-амин	463,2
41		N-(6-(6-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,2- <i>b</i> ]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)-6-азаспиро[3,4]октан-2-амин	471,3
42		N-(6-(6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,2- <i>b</i> ]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)-6-азаспиро[3,4]октан-2-амин	401,2
43		N-(6-(6-(5-метилизоксазол-4-ил)имидазо[1,2- <i>b</i> ]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)-6-азаспиро[3,4]октан-2-амин	402,2
44		N-(6-(6-(1-(азетидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,2- <i>b</i> ]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)-6-азаспиро[3,4]октан-2-амин	442,2
45		N-(6-(6-(1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,2- <i>b</i> ]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)-2-азаспиро[3,4]октан-6-амин	387,2
46		N-(6-(6-(1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,2- <i>b</i> ]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)-2-азаспиро[3,4]октан-6-амин	429,3

47		N-(6-(6-(1-фенил-1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)-2-азаспиро[3,4]октан-6-амин	463,2
48		N-(6-(6-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)-2-азаспиро[3,4]октан-6-амин	471,3
49		N-(6-(6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)-2-азаспиро[3,4]октан-6-амин	401,2
50		N-(6-(6-(5-метилизоксазол-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)-2-азаспиро[3,4]октан-6-амин	402,2
51		N-(6-(6-(1-(азетидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)-2-азаспиро[3,4]октан-6-амин	442,2
52		6-(6-(5-метилизоксазол-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-N-(пирролидин-3-ил)пиридин-2-амин	362,1
53		6-(6-(1-(азетидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-N-(пирролидин-3-ил)пиридин-2-амин	402,2

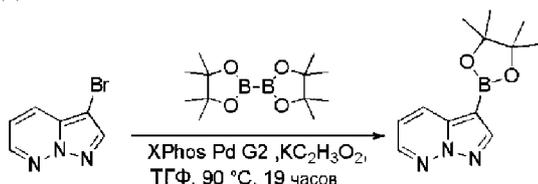
**Пример 5****Типовая методика синтеза #5 (Соединения 54-67)**

**Соединение 54**, N-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)-6-(6-(пиразоло[1,5-b]пиридазин-3-

ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)пиридин-2-амин

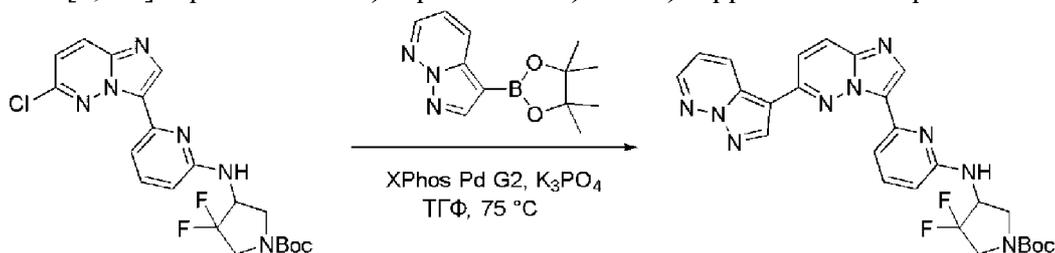


**Стадия А.** 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-*b*]пиридазин



[00475] В микроволновую пробирку, оборудованную мешалкой добавляют 3-бромпиразоло[1,5-*b*]пиридазин (0,100 г, 0,505 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (0,256 г, 1,01 ммоль), ацетат калия (0,154 г, 1,57 ммоль) и XPhos Pd G2 (0,019 г, 0,025 ммоль). Сосуд герметично закрывают крышкой для сброса давления и промывают азотом в течение 30 минут. Добавляют тетрагидрофуран (3 мл, сушат и хранят над 4 Å молекулярными ситами, восстанавливают продуванием азотом в течение 30 минут) и реакцию нагревают до 90°C. Через 18 часов реакцию охлаждают до комнатной температуры, разбавляют этилацетатом (2×5 мл), фильтруют через диоксид кремния и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле (0-100% этилацетат в гексане) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС  $m/z$  246,1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,42 (д,  $J=4,5$  Гц, 1 H), 8,38 (д,  $J=9,0$  Гц, 1 H), 8,22 (с, 1 H), 7,27 (т,  $J=9,0, 4,4$  Гц, 1 H), 1,37 (с, 12 H).

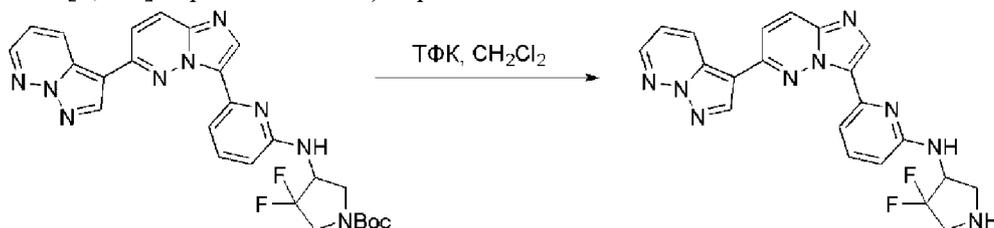
**Стадия В.** трет-бутил 3,3-дифтор-4-(((6-(6-(пиразоло[1,5-*b*]пиридазин-3-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)амино)пирролидин-1-карбоксилат



[00476] В микроволновую пробирку, оборудованную мешалкой добавляют трет-бутил 4-(((6-(6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-3,3-дифторпирролидин-1-карбоксилат (0,089 г, 0,197 ммоль), 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-*b*]пиридазин (0,097 г, 0,395 ммоль) и XPhos Pd G2 (0,022 г, 0,030 ммоль). Сосуд герметично закрывают крышкой для сброса давления и промывают азотом в течение 30 минут. Добавляют водный трехосновный раствор фосфата калия (1,0 М, 0,790 миллилитров, 0,790 ммоль, восстанавливают продуванием азотом в течение 30

минут) и тетрагидрофуран (1,0 мл, сушат и хранят над 4 Å молекулярными ситами, восстанавливают продуванием азотом в течение 30 минут) и полученную реакцию нагревают до 75°C. Через 6 часов, реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют этилацетатом (5 мл), сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле (0-100% этилацетат в гексане) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС  $m/z$  533,9  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,96 (с, 1 H), 8,84 (дд,  $J=9,1, 1,9$  Гц, 1 H), 8,65 (дд,  $J=4,5, 1,8$  Гц, 1 H), 8,39 (с, 1 H), 8,31 (д,  $J=9,5$  Гц, 1 H), 7,93 (д,  $J=9,5$  Гц, 1 H), 7,84 (д,  $J=7,4$  Гц, 1 H), 7,52 (дд,  $J=9,1, 4,5$  Гц, 1 H), 7,15 (д,  $J=8,4$  Гц, 1 H), 6,66 (д,  $J=8,3$  Гц, 1 H), 5,43-5,18 (м, 1 H), 3,98-3,66 (м, 4 H), 3,26-3,16 (м, 1 H), 1,41 (с, 9 H).

**Стадия С.** N-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)-6-(6-(пиразоло[1,5-*b*]пиридазин-3-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)пиридин-2-амин



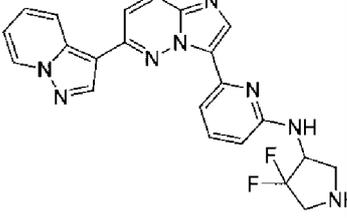
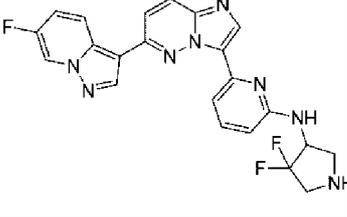
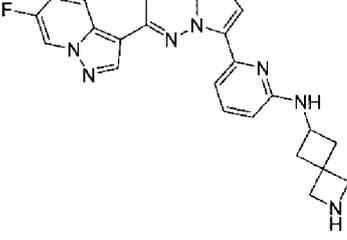
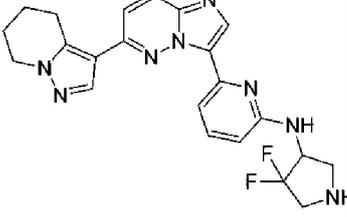
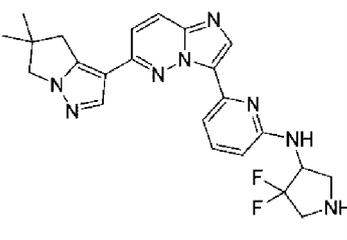
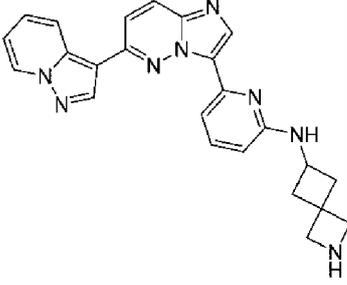
[00477] В микроволновую пробирку добавляют трет-бутил 3,3-дифтор-4-((6-(6-(пиразоло[1,5-*b*]пиридазин-3-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)амино)пирролидин-1-карбоксилат (0,140 г, 0,262 ммоль), дихлорметан (2,0 мл) и трифторуксусную кислоту (1,0 мл). Пробирку герметично закрывают крышкой для сброса давления и перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Реакцию затем концентрируют при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищают ЖХВД (колонка Phenomenex Luna C18, 5 микрона, 75×30 мм; 5-40% ацетонитрил в воде содержащий 0,1% ТФК) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС  $m/z$  434,2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,89 (дд,  $J=9,1, 2,1$  Гц, 1 H), 8,78 (с, 1 H), 8,55 (дд,  $J=4,5, 1,9$  Гц, 1 H), 8,36 (с, 1 H), 8,18 (д,  $J=9,4$  Гц, 1 H), 8,01-7,89 (м, 2 H), 7,74 (дд,  $J=8,4, 7,4$  Гц, 1 H), 7,47-7,40 (м, 1 H), 6,75 (дд,  $J=8,3, 0,9$  Гц, 1 H), 5,43-5,28 (м, 1 H), 4,97-4,86 (м, 1 H), 4,08-3,79 (м, 3 H), 3,50-3,35 (м, 2 H).

[00478] Все соединения в Таблице 4 получают с применением химии, описанной в

### Примере 5.

**Таблица 4.** Дополнительные соединения, полученные согласно Примеру 5.

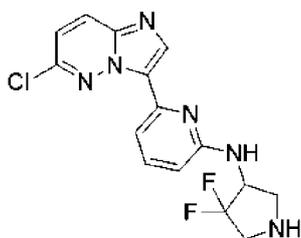
Соединение №	Структура	Наименование ИУПАС	ЖХМС
55		6-(6-(4,6-дифторпиразоло[1,5- <i>a</i> ]пиридин-3-ил)имидазо[1,2- <i>b</i> ]пиридазин-3-ил)-N-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)пиридин-2-	469,1

		амин	
56		N-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)-6-(6-(пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)пиридин-2-амин	433,2
57		N-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)-6-(6-(6-фторпиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)пиридин-2-амин	450,8
58		N-(6-(6-(6-фторпиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)-2-азаспиро[3,3]гептан-6-амин	441,0
59		N-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)-6-(6-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)пиридин-2-амин	437,2
60		N-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)-6-(6-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-б]пиразол-3-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)пиридин-2-амин	451,2
61		N-(6-(6-(пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)-2-азаспиро[3,3]гептан-6-амин	423,2

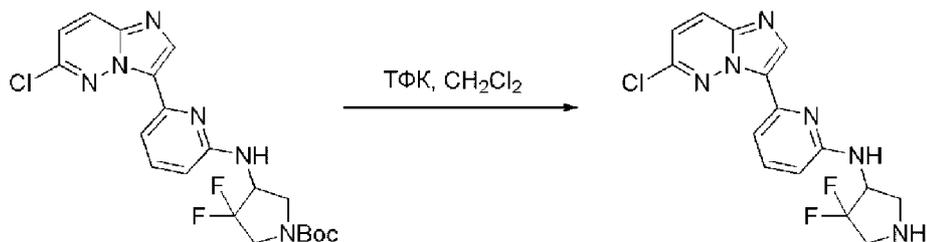
62		N-(6-(6-(пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)-6-азаспиро[3,4]октан-2-амин	437,2
63		N-(6-(6-(пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)-2-азаспиро[3,4]октан-6-амин	437,2
64		6-(6-(пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)-N-(пирролидин-3-ил)пиридин-2-амин	397,2
65		N-(6-(6-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)-2-азаспиро[3,3]гептан-6-амин	424,0
66		N-(6-(6-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)-2-азаспиро[3,3]гептан-6-амин	427,0
67		N-(6-(6-(пиразоло[1,5-б]пиридазин-3-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)-2-азаспиро[3,3]гептан-6-амин	424,0

**Пример 6****Типовая методика синтеза #6 (Соединение 68)**

**Соединение 68,** 6-(6-хлоримидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)-N-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)пиридин-2-амин



**Стадия А.** 6-(6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)-*N*-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)пиридин-2-амин

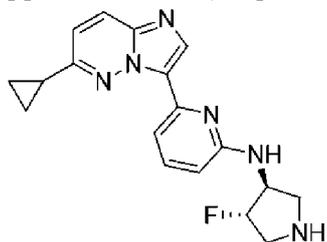


[00479] В микроволновую пробирку добавляют трет-бутил 4-((6-(6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-3,3-дифторпирролидин-1-карбоксилат (0,049 г, 0,108 ммоль), дихлорметан (2,0 мл) и трифторуксусную кислоту (1,0 мл), в этом порядке. Пробирку герметично закрывают крышкой для сброса давления и перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию затем концентрируют при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищают ЖХВД (колонка Phenomenex Luna C18, 5 микрона, 75×30 мм; 5-25% ацетонитрил в воде содержащий 0,1% ТФК) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС *m/z* 351,1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,46 (с, 1 H), 8,15 (д, *J*=9,3 Гц, 1 H), 7,93 (д, *J*=7,7 Гц, 1 H), 7,73-7,65 (м, 1 H), 7,45-7,36 (м, 1H), 6,75-6,67 (м, 1 H), 5,38-5,25 (м, 1 H), 4,11-3,79 (м, 3 H), 3,50-3,40 (м, 1 H), 3,21 (д, *J*=7,4 Гц, 1 H), 1,34-1,28 (м, 1 H).

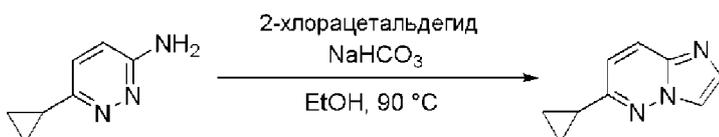
### Пример 7

#### Типовая методика синтеза #7 (Соединения 69-80)

**Соединение 69,** 6-(6-циклопропилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)-*N*-((3*S*,4*S*)-4-фторпирролидин-3-ил)пиридин-2-амин



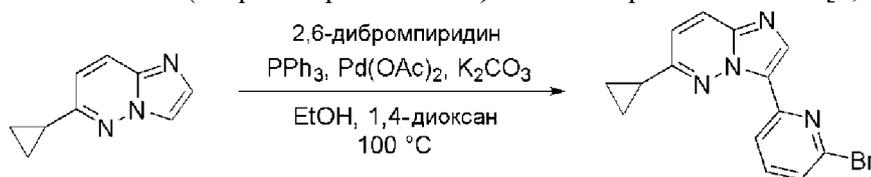
**Стадия А.** 6-циклопропилимидазо[1,2-*b*]пиридазин



[00480] В толстостенную плотно закрывающуюся колбу, оборудованную магнитной мешалкой, добавляют 6-циклопропилпиридазин-3-амин (2,50 г, 18,5 ммоль), бикарбонат

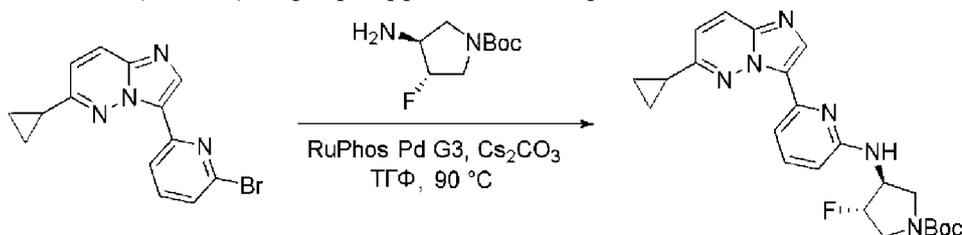
натрия (3,88 г, 46,2 ммоль), этанол (75 мл) и 2-хлорацетальдегид (7,20 мл, 48,4 ммоль, 45% масса в H<sub>2</sub>O). Сосуд герметично закрывают тефлоновой винтовой крышкой, и реакционную смесь нагревают до 90°C. Через 8 часов реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, фильтруют через диоксид кремния, выливают в воду (20 мл) и экстрагируют этилацетатом (2×20 мл). Органические экстракты объединяют, промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия (2×20 мл), сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле (0-100% этилацетат в гексане) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС *m/z* 160,0 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,95 (д, *J*=1,3 Гц, 1 H), 7,83 (д, *J*=9,4 Гц, 1 H), 7,62 (д, *J*=1,3 Гц, 1 H), 7,09 (д, *J*=9,4 Гц, 1 H), 2,22-2,07 (м, 1 H), 1,15-1,00 (м, 4 H).

**Стадия В.** 3-(6-бромпиридин-2-ил)-6-циклопропилимидазо[1,2-*b*]пиридазин



[00481] В толстостенную плотно закрывающуюся колбу, оборудованную магнитной мешалкой добавляют 6-циклопропилимидазо[1,2-*b*]пиридазин (0,118 г, 0,739 ммоль), 2,6-дибромпиридин (0,263 г, 1,11 ммоль), трифенилфосфин (0,019 г, 0,074 ммоль), карбонат калия (0,307 г, 2,22 ммоль), ацетат палладия (II) (0,008 г, 0,037 ммоль), 1,4-диоксан (2,0 мл) и этанол (1,0 мл). Колбу герметично закрывают тефлоновой винтовой крышкой, и реакционную смесь нагревают до 100°C в течение 9 часов. Реакционную смесь затем охлаждают до комнатной температуры, разбавляют этилацетатом (30 мл), фильтруют через диоксид кремния и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле (0-100% этилацетат в гексане) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС *m/z* 316,9 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,57 (д, *J*=7,8 Гц, 1 H), 8,30 (с, 1 H), 8,14 (д, *J*=9,5 Гц, 1 H), 7,94-7,86 (м, 1 H), 7,56 (д, *J*=7,9 Гц, 1 H), 7,28 (д, *J*=9,4 Гц, 1 H), 2,38-2,23 (м, 1 H), 1,41-1,07 (м, 4 H).

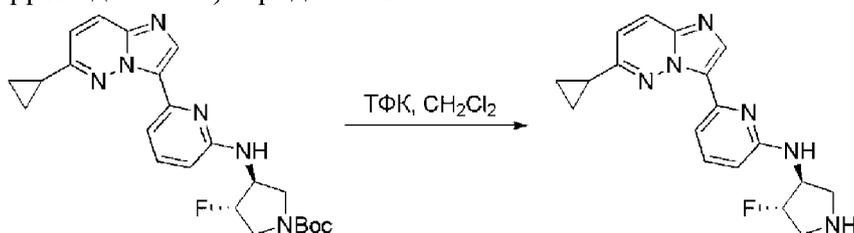
**Стадия С.** трет-бутил (3*S*,4*S*)-3-((6-циклопропилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат



[00482] В микроволновую пробирку, оборудованную магнитной мешалкой, добавляют 3-(6-бромпиридин-2-ил)-6-циклопропилимидазо[1,2-*b*]пиридазин (0,094 г, 0,298 ммоль), трет-бутил (3*S*,4*S*)-3-амино-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (0,061 г, 0,298 ммоль), метансульфонат (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-

(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (0,025 г, 0,030 ммоль) и карбонат цезия (0,291 г, 0,894 ммоль). Сосуд герметично закрывают крышкой для сброса давления и промывают азотом в течение 30 минут. Тетрагидрофуран (1,0 мл, сушат и хранят над 4 Å молекулярными ситами, восстанавливают продуванием азотом в течение 30 минут) добавляют и полученную реакционную смесь нагревают до 90°C. Через 9 часов, реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют этилацетатом (2×5 мл), фильтруют через диоксид кремния и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле (0-100% этилацетат в гексане) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС  $m/z$  439,2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,25 (с, 1 H), 8,06 (д,  $J=9,4$  Гц, 1 H), 7,81 (д,  $J=7,4$  Гц, 1 H), 7,56 (т,  $J=7,8$  Гц, 1 H), 7,16 (д,  $J=9,4$  Гц, 1 H), 6,50 (д,  $J=8,3$  Гц, 1 H), 5,20 (д,  $J=50,9$  Гц, 1 H), 4,71-4,40 (м, 1 H), 3,80-3,36 (м, 5 H), 2,39-2,22 (м, 1 H), 1,40 (с, 9 H), 1,18-1,06 (м, 4 H).

**Стадия D.** 6-(6-циклопропилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)-*N*-((3*S*,4*S*)-4-фторпирролидин-3-ил)пиридин-2-амин

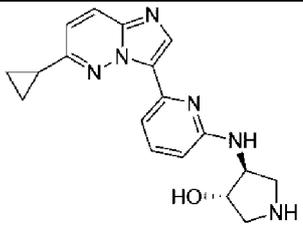
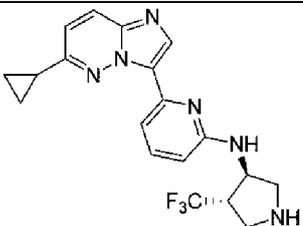
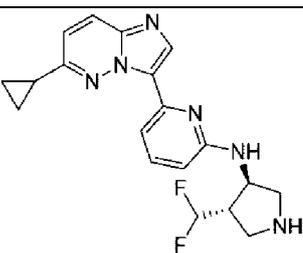
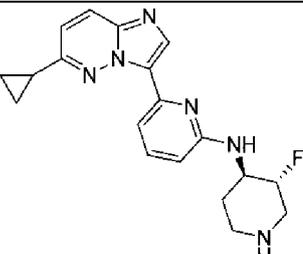
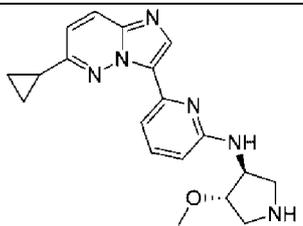
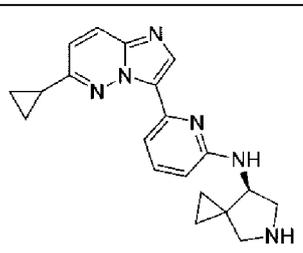


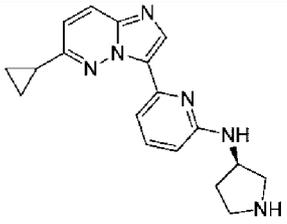
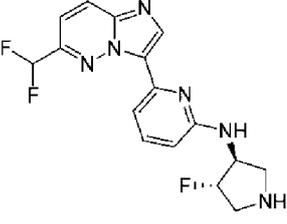
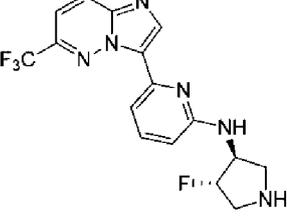
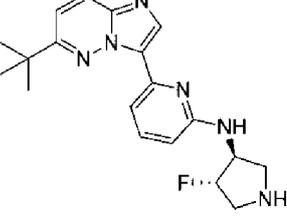
[00483] В микроволновую пробирку добавляют трет-бутил (3*S*,4*S*)-3-((6-(6-циклопропилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (0,025 г, 0,058 ммоль), дихлорметан (1,0 мл) и трифторуксусную кислоту (1,0 мл). Пробирку герметично закрывают крышкой для сброса давления, и реакцию перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Реакцию затем концентрируют при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищают ЖХВД (колонка Phenomenex Luna C18, 5 микрона, 75×30 мм; 5-30% ацетонитрил в воде содержащий 0,1% трифторуксусную кислоту) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС  $m/z$  339,2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,41 (с, 1 H), 8,16-8,05 (м, 1 H), 8,02 (дт,  $J=7,5, 0,7$  Гц, 1 H), 7,72-7,63 (м, 1 H), 7,45-7,35 (м, 1 H), 6,65 (дт,  $J=8,5, 0,9$  Гц, 1 H), 5,62-5,40 (м, 1 H), 4,81-4,73 (м, 1 H), 3,96-3,83 (м, 1 H), 3,80-3,54 (м, 4 H), 2,44-2,21 (м, 1 H), 1,35-1,11 (м, 5 H).

[00484] Все соединения в Таблице 5 получают с применением химии, описанной в **Примере 7**.

**Таблица 5.** Дополнительные соединения, полученные согласно **Примеру 7**.

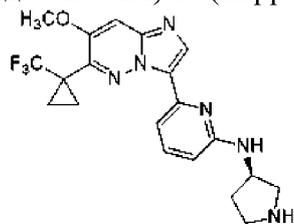
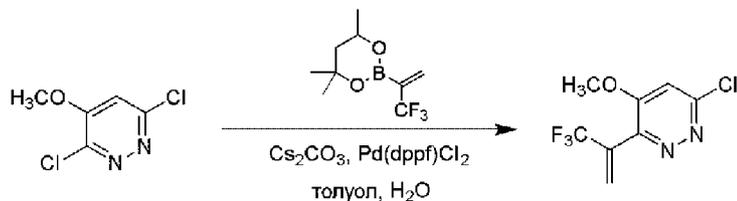
Соединение №	Структура	Наименование IUPAC	ЖХМС

70		(3S,4S)-4-((6-(6-циклопропилимидазо[1,2- b]пиридазин-3-ил)пиридин-2- ил)амино)пирролидин-3-ол	337,2
71		6-(6-циклопропилимидазо[1,2- b]пиридазин-3-ил)-N-((3R,4S)- 4-(трифторметил)пирролидин- 3-ил)пиридин-2-амин	389,2
72		6-(6-циклопропилимидазо[1,2- b]пиридазин-3-ил)-N-((3R,4S)- 4-(дифторметил)пирролидин-3- ил)пиридин-2-амин	371,2
73		6-(6-циклопропилимидазо[1,2- b]пиридазин-3-ил)-N-((3R,4R)- 3-фторпиперидин-4- ил)пиридин-2-амин	353,2
74		6-(6-циклопропилимидазо[1,2- b]пиридазин-3-ил)-N-((3S,4S)- 4-метоксипирролидин-3- ил)пиридин-2-амин	351,2
75		(R)-N-(6-(6- циклопропилимидазо[1,2- b]пиридазин-3-ил)пиридин-2- ил)-5-азаспиро[2,4]гептан-7- амин	346,9
76		(R)-6-(6-циклопропилимидазо [1,2-b]пиридазин-3-ил)-N- (пиперидин-3-ил)пиридин-2- амин	335,2

77		(R)-6-(6-циклопропилимидазо[1,2- <i>b</i> ]пиридазин-3-ил)- <i>N</i> -(пирролидин-3-ил)пиридин-2-амин	320,9
78		6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2- <i>b</i> ]пиридазин-3-ил)- <i>N</i> -((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-4-фторпирролидин-3-ил)пиридин-2-амин	449,0
79		<i>N</i> -((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-4-фторпирролидин-3-ил)-6-(6-(трифторметил)имидазо[1,2- <i>b</i> ]пиридазин-3-ил)пиридин-2-амин	367,1
80		6-(6-(трет-бутил)имидазо[1,2- <i>b</i> ]пиридазин-3-ил)- <i>N</i> -((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-4-фторпирролидин-3-ил)пиридин-2-амин	355,2

**Пример 8****Типовая методика синтеза #8 (Соединения 81-86)**

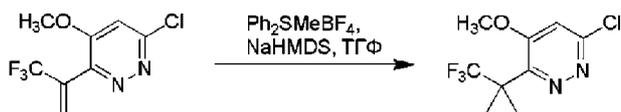
**Соединение 81**, (R)-6-(7-метокси-6-(1-(трифторметил)циклопропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)-*N*-(пирролидин-3-ил)пиридин-2-амин

**Стадия А. 6-хлор-4-метокси-3-[1-(трифторметил)винил]пиридазин**

[00485] Смесь 3,6-дихлор-4-метокси-пиридазина (8,47 г, 47,3 ммоль), 4,4,6-триметил-2-[1-(трифторметил)винил]-1,3,2-диоксаборинана (7,00 г, 31,5 ммоль), карбоната цезия (25,68 г, 78,82 ммоль) и [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (2,31 г, 3,15 ммоль) в толуоле (120 мл) и воде (40 мл) дегазируют и продувают азотом 3 раза и затем перемешивают при 90°C в течение 10 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь

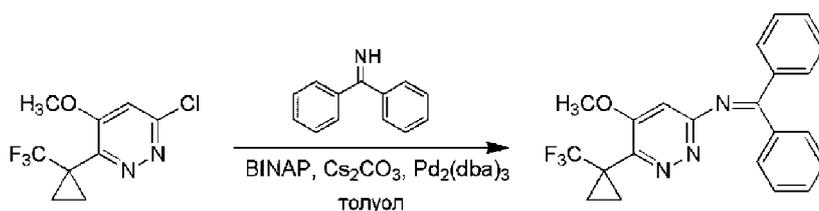
затем охлаждают до комнатной температуры, разбавляют водой (50 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия (2×50 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле (0-25% этилацетат в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС  $m/z$  239,1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,02 (с, 1 H), 6,40 (д,  $J=1,3$  Гц, 1 H), 6,16 (д,  $J=1,1$  Гц, 1 H), 3,98 (с, 3 H).

**Стадия В.** 6-хлор-4-метокси-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пиридазин



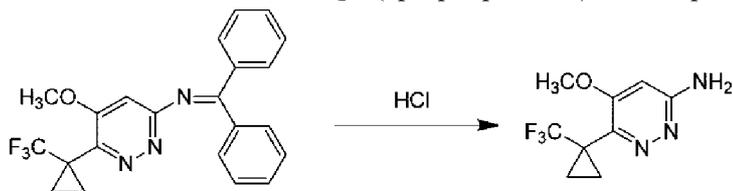
[00486] К охлажденному  $0^\circ C$  раствору 6-хлор-4-метокси-3-[1-(трифторметил)винил]пиридазина (3,80 г, 15,9 ммоль) и тетрафторбората метил(дифенил)сульфония (5,51 г, 19,1 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) добавляют раствор бис(триметилсилил)амида натрия в тетрагидрофуране (1 М, 31,85 мл, 31,85 ммоль). Полученную смесь перемешивают при  $0^\circ C$  в течение 30 минут и затем оставляют нагреваться до  $20^\circ C$  более 2 часов. Реакционную смесь затем охлаждают до  $0^\circ C$ , гасят добавлением воды (50 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле (0-30% этилацетат в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС  $m/z$  253,1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6,90-6,72 (с, 1 H), 3,89-3,77 (с, 3 H), 1,41-1,33 (м, 2 H), 1,14-1,05 (м, 2 H).

**Стадия С.** N-[5-метокси-6-[1-(трифторметил)циклопропил]пиридазин-3-ил]-1,1-дифенил-метанамин



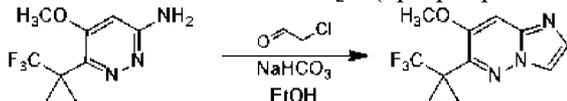
[00487] Смесь 6-хлор-4-метокси-3-[1-(трифторметил)циклопропил]пиридазина (2,50 г, 9,90 ммоль), дифенилметанамина (2,15 г, 11,9 ммоль, 1,99 мл), карбоната цезия (9,67 г, 29,7 ммоль), ( $\pm$ )-2,2-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталина (0,616 г, 0,990 ммоль) и трис-(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (0,906 г, 0,990 ммоль) в толуоле (50 мл) дегазируют и продувают азотом 3 раза и затем перемешивают при  $100^\circ C$  в течение 16 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь затем охлаждают до комнатной температуры, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле (0-50% этилацетат в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС  $m/z$  398,2  $[M+H]^+$ .

**Стадия D.** 5-метокси-6-[1-(трифторметил)циклопропил]пиридазин-3-амин



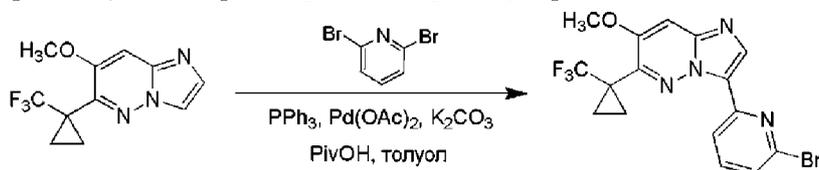
[00488] К раствору N-[5-метокси-6-[1-(трифторметил)циклопропил]пиридазин-3-ил]-1,1-дифенил-метанамина (3,00 г, 7,55 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) добавляют хлористоводородную кислоту (6 М, 18,87 мл). Смесь перемешивают при 20°C в течение 3 часов и затем промывают этилацетатом (2×20 мл). Водный слой подщелачивают до pH=8-9 добавлением водного раствора гидроксида натрия (6 N, 20 мл), что вызывает выпадение осадка. Полученную смесь фильтруют, и твердое вещество собирают и сушат при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС  $m/z$  234,1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  6,03 (шд,  $J=4,1$  Гц, 1 H), 3,74 (с, 3 H), 1,34-1,21 (м, 2 H), 1,04 (шс, 2 H).

**Стадия E.** 7-метокси-6-[1-(трифторметил)циклопропил]имидазо[1,2-*b*]пиридазин



[00489] К раствору 5-метокси-6-[1-(трифторметил)циклопропил]пиридазин-3-амина (1,00 г, 4,29 ммоль) в этаноле (20 мл) добавляют гидрокарбонат натрия (0,901 г, 10,72 ммоль) и 2-хлорацетальдегид (8,42 г, 42,9 ммоль, 6,90 мл, 40% чистота). Полученную смесь перемешивают при 80°C в течение 10 часов. Реакцию затем охлаждают до комнатной температуры, разбавляют водой (25 мл) и экстрагируют этилацетатом (2×25 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле (0-100% этилацетат в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС  $m/z$  258,2  $[M+H]^+$ .

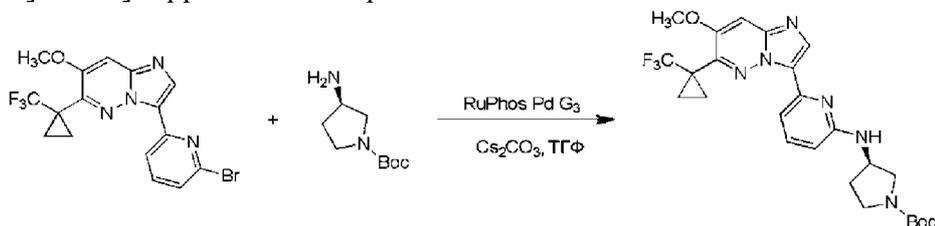
**Стадия F.** 3-(6-бром-2-пиридил)-7-метокси-6-[1-(трифторметил)циклопропил]имидазо[1,2-*b*]пиридазин



[00490] Смесь 7-метокси-6-[1-(трифторметил)циклопропил]имидазо[1,2-*b*]пиридазина (0,30 г, 1,2 ммоль), 2,6-дибромпиридина (0,829 г, 3,50 ммоль), карбоната калия (0,484 г, 3,50 ммоль), трифенилфосфина (0,031 г, 0,117 ммоль), ацетата палладия (0,026 г, 0,117 ммоль) и 2,2-диметилпропановой кислоты (0,036 г, 0,350 ммоль) в толуоле (10 мл) дегазируют и продувают азотом раза и затем перемешивают при 100°C в течение 10 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь затем охлаждают до комнатной температуры,

фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле (0-70% этилацетат в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС  $m/z$  413,1  $[M+H]^+$ .

**Стадия** **Г.** трет-бутил (3R)-3-[[6-[7-метокси-6-[1-(трифторметил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-2-пиридил]амино]пирролидин-1-карбоксилат



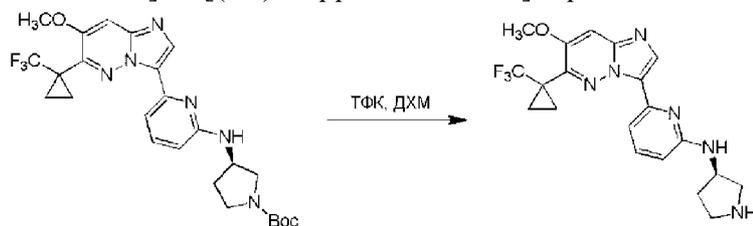
[00491]

Смесь

3-(6-бром-2-пиридил)-7-метокси-6-[1-

(трифторметил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазина (20 мг, 0,048 ммоль), трет-бутил (3R)-3-аминопирролидин-1-карбоксилата (9,0 мг, 0,048 ммоль, 8,2 мкл), метансульфоната (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (4,0 мг, 0,005 ммоль) и карбоната цезия (39,4 мг, 0,121 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) дегазируют и продувают азотом 3 раза и затем перемешивают при 80°C в течение 2 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь затем охлаждают до комнатной температуры, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС  $m/z$  519,3  $[M+H]^+$ .

**Стадия** **Н.** 6-[7-метокси-6-[1-(трифторметил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]пиридин-2-амин



[00492]

К

раствору

трет-бутил

(3R)-3-[[6-[7-метокси-6-[1-

(трифторметил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-2-пиридил]амино]пирролидин-1-карбоксилата (0,030 г, 0,058 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляют трифторуксусную кислоту (0,478 г, 4,19 ммоль, 0,310 мл). Полученную смесь перемешивают при 20°C в течение 1 часа и затем фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают ЖХВД (колонка Phenomenex Luna C18, 5 микрона, 100×40 мм; 10-38% ацетонитрил в воде содержащий 0,1% ТФК) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС  $m/z$  419,1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,37 (с, 1 H), 7,87 (д,  $J=7,5$  Гц, 1 H), 7,70-7,59 (м, 2 H), 6,63 (д,  $J=8,4$  Гц, 1 H), 4,72-4,61 (м, 1 H), 4,11 (с, 3 H), 3,68 (дд,  $J=6,0, 12,1$  Гц, 1 H), 3,57-3,38 (м, 3 H), 2,48-2,36 (м, 1 H), 2,22-2,08 (м, 1 H), 1,63-1,56 (м, 2 H), 1,48-1,35 (м, 2 H).

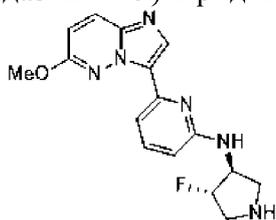
[00493] Все соединения в Таблице 6 получают с применением методов синтеза, описанных в **Примере 8**.

[00494] Таблица 6. Дополнительные соединения, полученные согласно Примеру 8.

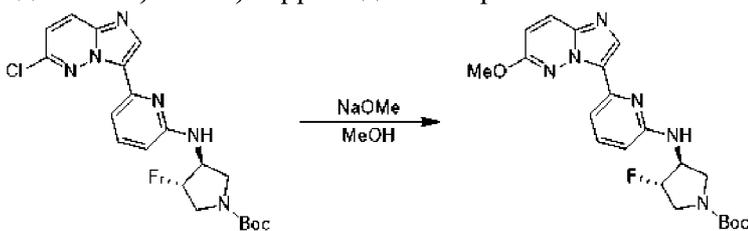
Соединение №	Структура	Наименование IUPAC	ЖХМС
82		N-((3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-6-(7-метокси-6-(1-(трифторметил)циклопропил)имидазо[1,2- <i>b</i> ]пиридазин-3-ил)пиридин-2-амин	437,0
83		6-(7-метокси-6-(1-(трифторметил)циклопропил)имидазо[1,2- <i>b</i> ]пиридазин-3-ил)-N-((3R,4S)-4-метилпирролидин-3-ил)пиридин-2-амин	433,1
84		(R)-6-(7-метокси-6-(1-(трифторметил)циклопропил)имидазо[1,2- <i>b</i> ]пиридазин-3-ил)-N-(пиперидин-3-ил)пиридин-2-амин	433,1
85		N-((3S,4S)-4-фторпиперидин-3-ил)-6-(7-метокси-6-(1-(трифторметил)циклопропил)имидазо[1,2- <i>b</i> ]пиридазин-3-ил)пиридин-2-амин	451,1
86		N-((3R,5S)-5-фторпиперидин-3-ил)-6-(7-метокси-6-(1-(трифторметил)циклопропил)имидазо[1,2- <i>b</i> ]пиридазин-3-ил)пиридин-2-амин	451,1

**Пример 9****Типовая методика синтеза #9 (Соединение 87)**

**Соединение 87**, N-((3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-6-(6-метоксиимидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)пиридин-2-амин

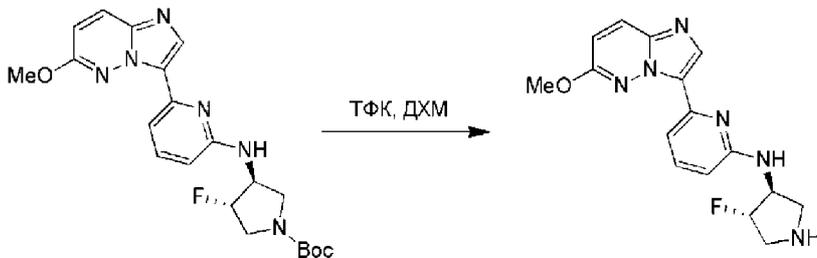


**Стадия А.** (3S, 4S)-трет-бутил 3-фтор-4-((6-(6-метоксиимидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)амино)пирролидин-1-карбоксилат



[00495] К раствору трет-бутил (3S,4S)-3-[[6-(6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)-2-пиридил]амино]-4-фтор-пирролидин-1-карбоксилата (0,070 г, 0,162 ммоль) в метаноле (1 мл) добавляют метоксид натрия (0,087 г, 0,485 ммоль, 30% чистота). Полученную реакцию перемешивают при 80°C в течение 3 часов и затем охлаждают до комнатной температуры и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС  $m/z$  429,2  $[M+H]^+$ .

**Стадия В.** N-((3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-6-(6-метоксиимидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)пиридин-2-амин

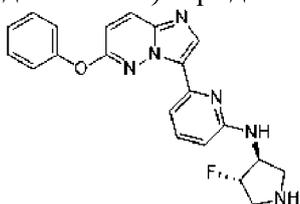


[00496] К раствору трет-бутил (3S,4S)-3-фтор-4-[[6-(6-метоксиимидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)-2-пиридил]амино]пирролидин-1-карбоксилата (0,080 г, 0,187 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляют трифторуксусную кислоту (0,770 г, 6,75 ммоль, 0,500 мл). Реакцию перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа и затем концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают ЖХВД (колонка Nano-micro Kromasil C18, 3 микрона, 80×25 мм; 7-27% ацетонитрил в воде содержащий 0,1% трифторуксусную кислоту) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС  $m/z$  329,1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,41 (с, 1 H), 8,14 (д,  $J=9,9$  Гц, 1 H), 8,07 (д,  $J=7,1$  Гц, 1 H), 7,69 (т,  $J=7,9$  Гц, 1 H), 7,24 (д,  $J=9,7$  Гц, 1 H), 6,68 (д,  $J=8,2$  Гц, 1 H), 5,60-5,40 (м, 1 H), 4,85-4,75 (м, 1 H), 4,18 (с, 3 H), 3,90 (дд,  $J=6,1, 12,9$  Гц, 1 H), 3,77-3,72 (м, 1 H), 3,70-3,65 (м, 1 H), 3,64-3,56 (м, 1 H).

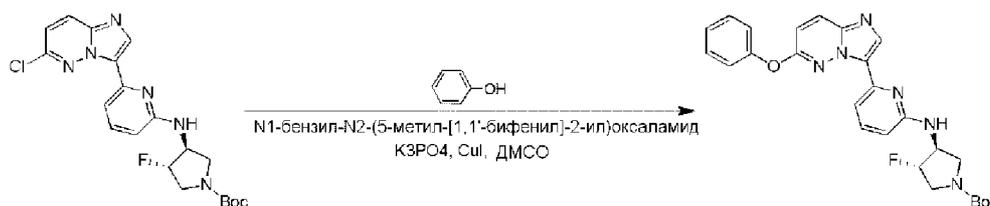
### Пример 10

#### Типовая методика синтеза #10 (Соединение 88)

**Соединение 88,** N-((3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-6-(6-феноксиимидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)пиридин-2-амин

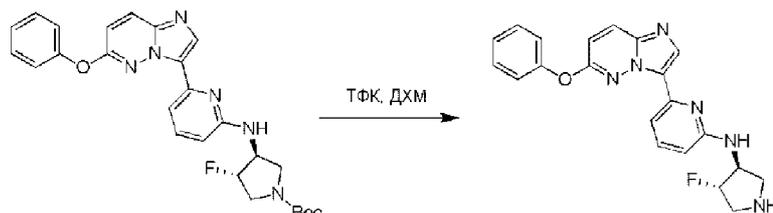


**Стадия А.** (3*S*,4*S*)-трет-бутил 3-фтор-4-((6-(6-феноксимидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)амино)пирролидин-1-карбоксилат



[00497] Смесь трет-бутил (3*S*,4*S*)-3-[[6-(6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)-2-пиридил]амино]-4-фтор-пирролидин-1-карбоксилата (0,060 г, 0,139 ммоль), фенола (0,026 г, 0,277 ммоль, 0,024 мл), фосфата калия (0,044 г, 0,208 ммоль), йодида меди (1,3 мг, 0,007 ммоль) и *N*1-бензил-*N*2-(5-метил-[1,1'-бифенил]-2-ил)оксаламида (5 мг, 0,007 ммоль) в диметилсульфоксиде (2 мл) дегазируют и продувают азотом три раза и затем перемешивают при 120°C в течение 18 часов в атмосфере азота. Реакцию затем охлаждают до комнатной температуры, разбавляют водой (3 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×3 мл). Объединенные органические слои сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС *m/z* 491,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия В.** *N*-((3*S*,4*S*)-4-фторпирролидин-3-ил)-6-(6-феноксимидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)пиридин-2-амин

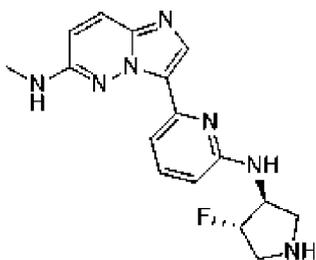


[00498] К раствору трет-бутил (3*S*,4*S*)-3-фтор-4-[[6-(6-феноксимидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)-2-пиридил]амино]пирролидин-1-карбоксилата (0,070 г, 0,143 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляют трифторуксусную кислоту (1,54 г, 13,5 ммоль, 1,00 мл). Реакцию перемешивают при 20°C в течение 2 часов и затем концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают ЖХВД (колонка Phenomenex Luna C18, 5 микрона, 150×30 мм; 20-50% ацетонитрил в воде содержащий 0,1% трифторуксусную кислоту) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС *m/z* 391,0 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,38 (шс, 1 H), 8,23 (д, *J*=9,8 Гц, 1 H), 7,60-7,52 (м, 2 H), 7,47-7,34 (м, 5H), 7,29 (т, *J*=7,8 Гц, 1 H), 6,55 (д, *J*=8,3 Гц, 1 H), 5,57-5,37 (м, 1 H), 4,81-4,71 (м, 1 H), 3,88 (дд, *J*=6,2, 12,7 Гц, 1 H), 3,75-3,70 (м, 1 H), 3,68-3,62 (м, 1 H), 3,61-3,53 (м, 1 H).

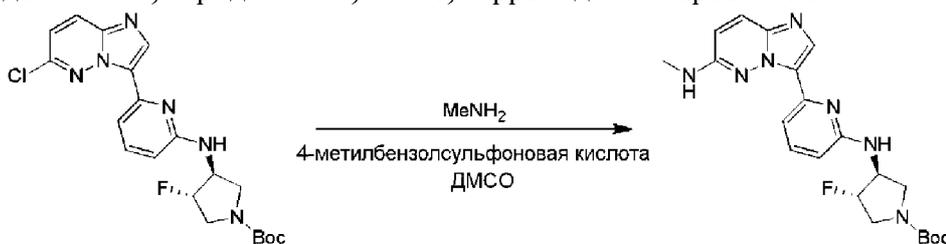
### Пример 11

#### Типовая методика синтеза #11 (Соединения 89-90)

**Соединение 89,** 3-(6-(((3*S*,4*S*)-4-фторпирролидин-3-ил)амино)пиридин-2-ил)-*N*-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-амин

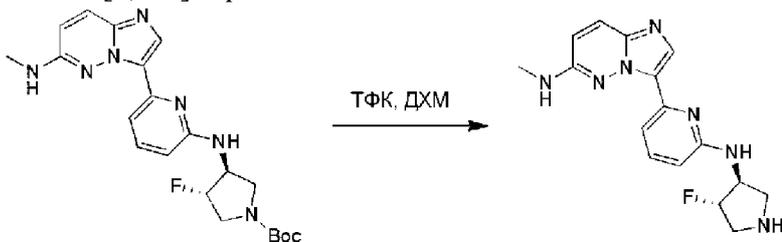


**Стадия А.** (3S,4S)-трет-бутил 3-фтор-4-((6-(6-(метиламино)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)амино)пирролидин-1-карбоксилат



[00499] К раствору трет-бутил (3S,4S)-3-[[6-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-2-пиридил]амино]-4-фтор-пирролидин-1-карбоксилата (0,050 г, 0,116 ммоль) и 4-метилбензолсульфоновой кислоты (0,030 г, 0,173 ммоль) в диметилсульфоксиде (1 мл) добавляют метанамин (0,062 г, 2,00 ммоль, 0,50 мл). Реакцию перемешивают при 100°C в течение 12 часов и затем охлаждают до комнатной температуры, разбавляют водой (2 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×3 мл). Объединенные органические слои сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС  $m/z$  428,2  $[M+H]^+$ .

**Стадия В.** 3-(6-(((3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)амино)пиридин-2-ил)-N-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-амин



[00500] К раствору трет-бутил (3S,4S)-3-фтор-4-[[6-[6-(метиламино)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-2-пиридил]амино]пирролидин-1-карбоксилата (0,050 г, 0,117 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляют трифторуксусную кислоту (0,770 г, 6,75 ммоль, 0,50 мл). Реакцию перемешивают при 20°C в течение 1 часа и затем концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают ЖХВД (колонка Phenomenex Luna C18, 5 микрона, 150×30 мм; 10-40% ацетонитрил в воде содержащий 0,1% ТФК) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС  $m/z$  328,1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,32 (с, 1 H), 8,19 (д,  $J=7,6$  Гц, 1 H), 7,91 (д,  $J=9,8$  Гц, 1 H), 7,67 (т,  $J=7,9$  Гц, 1 H), 7,15 (д,  $J=9,9$  Гц, 1 H), 6,68 (д,  $J=8,3$  Гц, 1 H), 5,57-5,37 (м, 1 H), 4,83-4,76 (м, 1 H), 3,89 (дд,  $J=6,0, 12,6$  Гц, 1 H), 3,79-3,73 (м, 1 H), 3,70-3,63 (м, 1 H), 3,61-3,54 (м, 1 H), 3,04 (с, 3 H).

[00501] Все соединения в Таблице 7 получают с применением методов синтеза,

описанных в **Примере 11**.

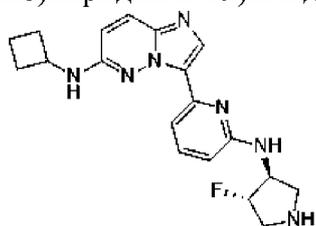
**Таблица 7.** Дополнительные соединения, полученные согласно **Примеру 11**.

Соединение №	Структура	Наименование IUPAC	ЖХМС
90		3-(6-(((3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)амино)пиридин-2-ил)-N,N-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-амин	342,1

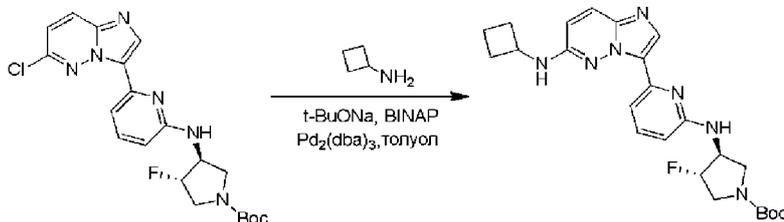
**Пример 12**

**Типовая методика синтеза #12 (Соединения 91-95)**

**Соединение 91,** N-циклобутил-3-(6-(((3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)амино)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-амин

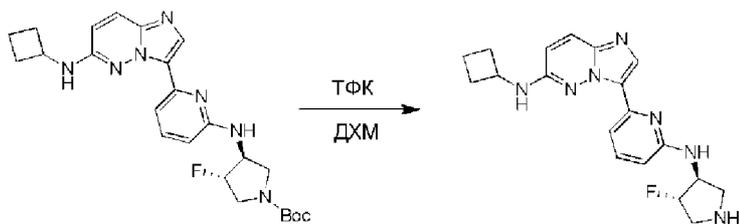


**Стадия А.** (3S,4S)-трет-бутил 3-((6-(6-(циклобутиламино)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат



[00502] Смесь трет-бутил (3S,4S)-3-[[6-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-2-пиридил]амино]-4-фтор-пирролидин-1-карбоксилата (0,070 г, 0,162 ммоль), циклобутанамина (0,014 г, 0,194 ммоль, 0,017 мл), трет-бутоксид натрия (0,031 г, 0,323 ммоль), (R)-(+)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтила (0,010 г, 0,016 ммоль) и (1E,4E)-1,5-дифенилпента-1,4-диен-3-она; палладия (0,015 г, 0,016 ммоль) в толуоле (1 мл) дегазируют и продувают азотом три раза и затем перемешивают при 100°C в течение 15 часов в атмосфере азота. Реакцию затем охлаждают до комнатной температуры, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС m/z 468,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия В.** N-циклобутил-3-(6-(((3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)амино)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-амин

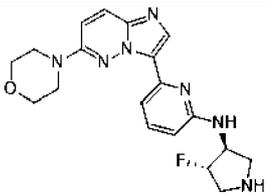


[00503] К раствору трет-бутил (3S,4S)-3-[[6-[6-(циклобутиламино)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-2-пиридил]амино]-4-фтор-пирролидин-1-карбоксилата (0,070 г, 0,150 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляют трифторуксусную кислоту (0,437 г, 3,83 ммоль, 0,284 мл). Реакцию перемешивают при 20°C в течение 1 часа и затем концентрируют под давлением. Полученный неочищенный продукт очищают ЖХВД (колонка Nano-micro Kromasil C18, 3 микрона, 80×25 мм; 13-33% ацетонитрил в воде содержащий 0,1% трифторуксусную кислоту) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС *m/z* 368,1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,30 (с, 1 H), 8,17 (шд, *J*=7,3 Гц, 1 H), 7,91 (шдд, *J*=1,5, 9,8 Гц, 1 H), 7,70 (шт, *J*=7,9 Гц, 1 H), 7,12 (шдд, *J*=1,9, 9,8 Гц, 1 H), 6,69 (шд, *J*=8,3 Гц, 1 H), 5,61-5,35 (м, 1 H), 5,11-4,97 (м, 1 H), 4,38 (квинт, *J*=7,8 Гц, 1 H), 3,89 (шдд, *J*=6,0, 12,3 Гц, 1 H), 3,79-3,63 (м, 2 H), 3,62-3,35 (м, 2 H), 2,52 (шс, 2 H), 2,18-2,00 (м, 2 H), 1,92 (шдд, *J*=5,3, 9,3 Гц, 2 H).

[00504] Все соединения в Таблице 8 получают с применением методов синтеза, описанных в **Примере 12**.

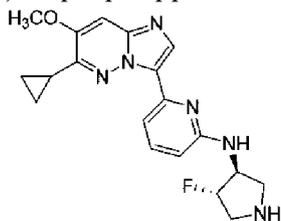
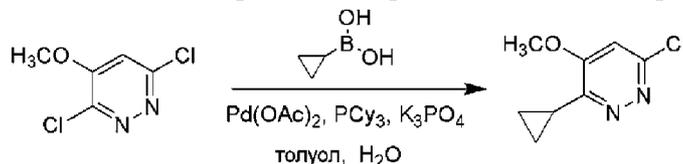
**Таблица 8.** Дополнительные соединения, полученные согласно **Примеру 12**.

Соединение №	Структура	Наименование IUPAC	ЖХМС
92		N-циклогексил-3-(6-(((3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)амино)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-амин	396,1
93		6-(6-(азетидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-N-((3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)пиридин-2-амин	354,0
94		N-((3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-6-(6-(пиперидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-амин	382,1

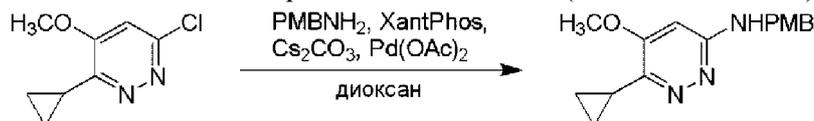
95		N-((3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-6-(6-морфолиноимидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-амин	384,1
----	-----------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------	-------

**Пример 13****Типовая методика синтеза #13 (Соединения 96-108)**

**Соединение 96**, 6-(6-циклопропил-7-метоксиимидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-N-((3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)пиридин-2-амин

**Стадия А. 6-хлор-3-циклопропил-4-метоксипиридазин**

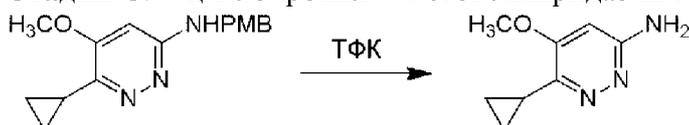
[00505] Смесь 3,6-дихлор-4-метокси-пиридазина (10,00 г, 55,86 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (7,20 г, 83,8 ммоль), фосфата калия (35,57 г, 167,6 ммоль), ацетата палладия(II) (1,25 г, 5,59 ммоль) и трициклогексилфосфина (2,35 г, 8,38 ммоль, 2,72 мл) в толуоле (100 мл) и воде (10 мл) дегазируют и продувают азотом три раза и затем перемешивают при 100°C в течение 16 часов в атмосфере азота. Реакцию затем охлаждают до комнатной температуры и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт разбавляют водой (50 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×80 мл). Объединенные органические слои затем промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия (60 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле (0-20% этилацетат в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,69 (с, 1 H), 3,87 (с, 3 H), 2,33-2,25 (м, 1 H), 1,22-1,17 (м, 2 H), 1,07-0,96 (м, 2 H).

**Стадия В. 6-циклопропил-5-метокси-N-(4-метоксибензил)пиридазин-3-амин**

[00506] Смесь 6-хлор-3-циклопропил-4-метокси-пиридазина (4,00 г, 21,7 ммоль), (4-метоксифенил)метанамина (8,92 г, 65,0 ммоль, 8,41 мл), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметил-9H-ксантен (1,88 г, 3,25 ммоль), ацетата палладия(II) (0,730 г, 3,25 ммоль) и карбоната цезия (21,18 г, 65,00 ммоль) в диоксане (50 мл) дегазируют и продувают азотом

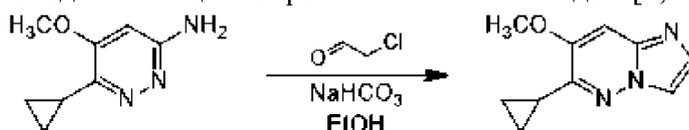
три раза и затем перемешивают при 120°C в течение 16 часов в атмосфере азота. Реакцию затем охлаждают до комнатной температуры, разбавляют водой (40 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×40 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле (0-30% этилацетат в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС  $m/z$  286,2  $[M+H]^+$ .

**Стадия С.** 6-циклопропил-5-метоксипиридазин-3-амин



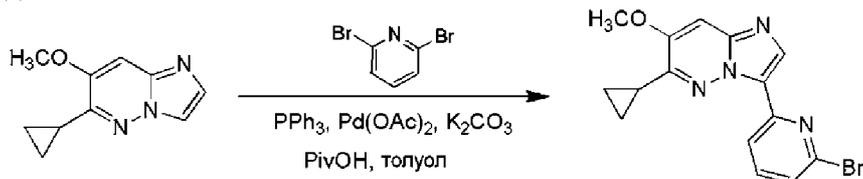
[00507] Раствор 6-циклопропил-5-метокси-N-[(4-метоксифенил)метил]пиридазин-3-амин (3,00 г, 10,5 ммоль) в трифторуксусной кислоте (30 мл) перемешивают при 20°C в течение 16 часов. Метанол добавляют, что вызывает выпадение осадка. Полученную смесь фильтруют и маточную жидкость концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС  $m/z$  166,1  $[M+H]^+$ .

**Стадия D.** 6-циклопропил-7-метоксиимидазо[1,2-b]пиридазин



[00508] К раствору 6-циклопропил-5-метокси-пиридазин-3-амин (1,00 г, 6,05 ммоль) и 2-хлорацетальдегида (4,75 г, 60,5 ммоль, 3,89 мл) в этаноле (2 мл) добавляют бикарбонат натрия (1,02 г, 12,1 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивают при 80°C в течение 4 часов и затем охлаждают до комнатной температуры и концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляют водой (10 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои затем промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле (0-50% этилацетат в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС  $m/z$  166,1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,64-7,52 (м, 1 H), 7,40-7,29 (м, 1 H), 7,02 (с, 1 H), 3,88 (с, 3 H), 2,44-2,19 (м, 1 H), 1,10-1,02 (м, 2 H), 1,00-0,92 (м, 2 H).

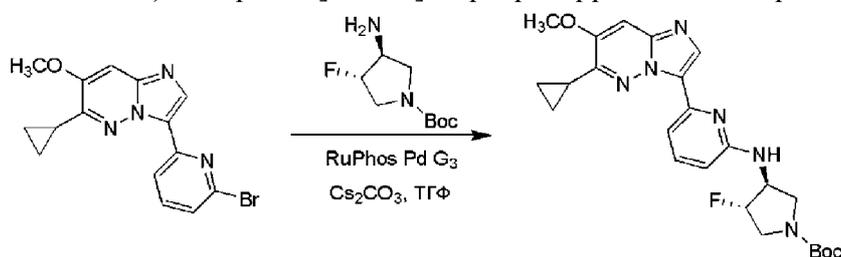
**Стадия Е.** 3-(6-бромпиридин-2-ил)-6-циклопропил-7-метоксиимидазо[1,2-b]пиридазин



[00509] Смесь 6-циклопропил-7-метокси-имидазо[1,2-b]пиридазин (0,600 г, 3,17

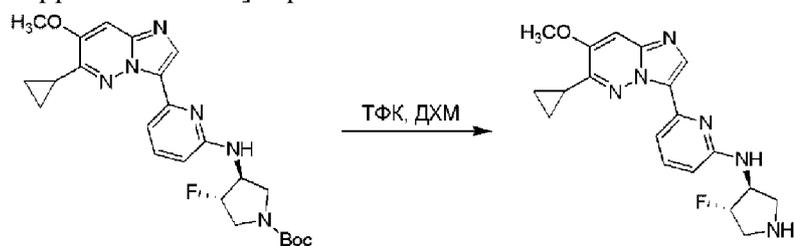
ммоль), 2,6-дибромпиридина (2,25 г, 9,51 ммоль), трифенилфосфина (0,125 г, 0,476 ммоль), ацетата палладия(II) (0,071 г, 0,317 ммоль), карбоната калия (1,31 г, 9,51 ммоль) и 2,2-диметилпропановой кислоты (0,097 г, 0,951 ммоль, 109 мкл) в толуоле (20 мл) дегазируют и продувают азотом три раза и затем перемешивают при 100°C в течение 16 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь затем охлаждают до комнатной температуры и концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляют водой (10 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле (0-50% этилацетат в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС  $m/z$  345,1  $[M+H]^+$ .

**Стадия F.** трет-бутил (3S,4S)-3-[[6-(6-циклопропил-7-метокси-имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-2-пиридил]амино]-4-фтор-пирролидин-1-карбоксилат



[00510] Смесь 3-(6-бром-2-пиридил)-6-циклопропил-7-метокси-имидазо[1,2-b]пиридазина (0,080 г, 0,232 ммоль), трет-бутил (3S,4S)-3-амино-4-фтор-пирролидин-1-карбоксилата (0,047 г, 0,232 ммоль), метансульфоната (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (0,019 г, 0,023 ммоль) и карбоната цезия (0,227 г, 0,695 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) дегазируют и продувают азотом три раза и затем перемешивают при 80°C в течение 4 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь затем охлаждают до комнатной температуры, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС  $m/z$  469,2  $[M+H]^+$ .

**Стадия G.** 6-(6-циклопропил-7-метокси-имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-N-[(3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил]пиридин-2-амин



[00511] К раствору трет-бутил (3S,4S)-3-[[6-(6-циклопропил-7-метокси-имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-2-пиридил]амино]-4-фтор-пирролидин-1-карбоксилата (0,100 г, 0,213 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляют трифторуксусную кислоту (1,51 г, 13,2 ммоль, 0,980 мл). Реакционную смесь перемешивают при 20°C в течение 1 часа и затем фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают

ЖХВД (колонка Phenomenex Luna C18, 5 микрона, 100×40 мм; 5-35% ацетонитрил в воде содержащий 0,1% трифторуксусную кислоту) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС  $m/z$  369,1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,33 (с, 1 H), 7,84 (д,  $J=7,67$  Гц, 1 H), 7,64-7,70 (м, 1 H), 7,61 (с, 1 H), 6,69 (д,  $J=8,33$  Гц, 1 H), 5,38-5,54 (м, 1 H), 4,80 (шдд,  $J=13,48$ , 4,49 Гц, 1 H), 4,17 (с, 3 H), 3,88 (дд,  $J=12,61$ , 6,03 Гц, 1 H), 3,71-3,75 (м, 1 H), 3,61-3,71 (м, 1 H), 3,58 (дд,  $J=12,72$ , 2,63 Гц, 1 H), 2,59-2,69 (м, 1 H), 1,27-1,31 (м, 4 H).

[00512] Все соединения в Таблице 9 получают с применением методов синтеза, описанных в **Примере 13**.

**Таблица 9.** Дополнительные соединения, полученные согласно **Примеру 13**.

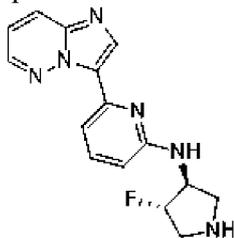
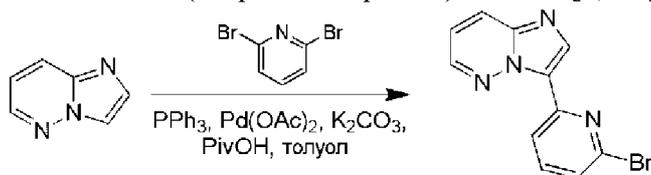
Соединение №	Структура	Наименование IUPAC	ЖХМС
97		(R)-6-(6-циклопропил-7-метоксиимидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-N-(пирролидин-3-ил)пиридин-2-амин	351,1
98		6-(6-циклопропил-7-метоксиимидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-N-((3R,4S)-4-метилпирролидин-3-ил)пиридин-2-амин	365,1
99		6-(6-циклопропил-7-метоксиимидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-N-((3R,4S)-4-(трифторметил)пирролидин-3-ил)пиридин-2-амин	419,1
100		(R)-N-(6-(6-циклопропил-7-метоксиимидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)-5-азаспиро[2,4]гептан-7-амин	377,1
101		(R)-N-(6-(6-циклопропил-7-метоксиимидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)-5-азаспиро[2,4]гептан-7-амин	365,1

102		6-(6-циклопропил-7-метоксиимидазо[1,2- <i>b</i> ]пиридазин-3-ил)- <i>N</i> -((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-4-фторпиперидин-3-ил)пиридин-2-амин	383,1
103		6-(6-циклопропил-7-метоксиимидазо[1,2- <i>b</i> ]пиридазин-3-ил)-4-фтор- <i>N</i> -((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-4-фторпирролидин-3-ил)пиридин-2-амин	387,1
104		( <i>R</i> )-6-(6-циклопропил-7-метоксиимидазо[1,2- <i>b</i> ]пиридазин-3-ил)-4-фтор- <i>N</i> -(пиперидин-3-ил)пиридин-2-амин	383,1
105		6-(6-циклопропил-7-метоксиимидазо[1,2- <i>b</i> ]пиридазин-3-ил)-4-фтор- <i>N</i> -((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-4-фторпиперидин-3-ил)пиридин-2-амин	401,1
106		( <i>R</i> )-6-(6-циклопропил-7-метоксиимидазо[1,2- <i>b</i> ]пиридазин-3-ил)-3,5-дифтор- <i>N</i> -(пиперидин-3-ил)пиридин-2-амин	401,1
107		6-(6-циклопропил-7-метоксиимидазо[1,2- <i>b</i> ]пиридазин-3-ил)-3,5-дифтор- <i>N</i> -((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-4-фторпирролидин-3-ил)пиридин-2-амин	405,1
108		6-(6-циклопропил-7-метоксиимидазо[1,2- <i>b</i> ]пиридазин-3-ил)-3,5-дифтор- <i>N</i> -((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-4-фторпиперидин-3-ил)пиридин-2-амин	419,1

Пример 14

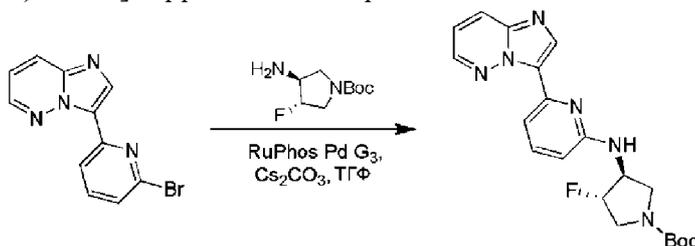
**Типовая методика синтеза #14 (Соединение 109)**

**Соединение 109**, N-((3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-6-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-амин

**Стадия А. 3-(6-бром-2-пиридил)имидазо[1,2-b]пиридазин**

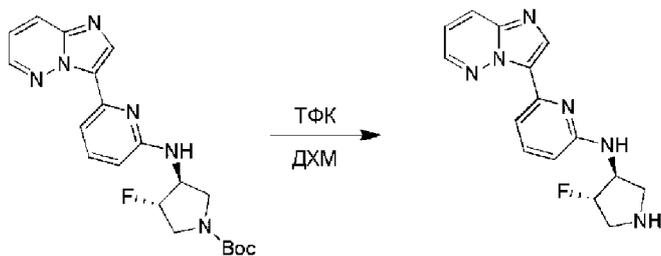
[00513] Смесь имидазо[1,2-b]пиридазина (0,500 г, 4,20 ммоль), 2,6-дибромпиридина (2,98 г, 12,6 ммоль), карбоната калия (1,74 г, 12,6 ммоль), трифенилфосфина (0,220 г, 0,839 ммоль), ацетата палладия(II) (0,094 г, 0,420 ммоль) и 2,2-диметилпропановой кислоты (0,129 г, 1,26 ммоль, 0,145 мл) в толуоле (10 мл) дегазируют и продувают азотом три раза и затем перемешивают при 100°C в течение 16 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь затем охлаждают до комнатной температуры, разбавляют водой (20 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле (0-10% метанол в дихлорметане) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС  $m/z$  275,0  $[M+H]^+$ .

**Стадия В.** трет-бутил (3S,4S)-3-фтор-4-[(6-имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил-2-пиридил)амино]пирролидин-1-карбоксилат



[00514] Смесь 3-(6-бром-2-пиридил)имидазо[1,2-b]пиридазина (0,120 г, 0,436 ммоль), трет-бутил (3S,4S)-3-амино-4-фтор-пирролидин-1-карбоксилата (0,071 г, 0,349 ммоль), метансульфоната (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (0,036 г, 0,044 ммоль) и карбоната цезия (0,426 г, 1,31 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) дегазируют и продувают азотом три раза и затем перемешивают при 80°C в течение 4 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь затем охлаждают до комнатной температуры, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС  $m/z$  399,2  $[M+H]^+$ .

**Стадия С.** N-[(3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил]-6-имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил-пиридин-2-амин

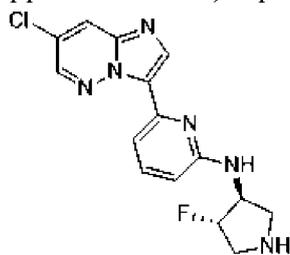


[00515] К раствору трет-бутил (3S,4S)-3-фтор-4-[(6-имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил-2-пиридил)амино]пирролидин-1-карбоксилата (0,120 г, 0,301 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляют трифторуксусную кислоту (1,54 г, 13,5 ммоль, 1,00 мл). Полученную смесь перемешивают при 20°C в течение 1 часа и затем фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают ЖХВД (колонка Phenomenex Gemini-NX C18, 3 микрона, 75×30 мм; 2-20% ацетонитрил в воде содержащий 0,1% трифторуксусную кислоту) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС  $m/z$  299,0  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$ =8,81 (дд,  $J=4,60, 1,53$  Гц, 1 H), 8,53 (с, 1 H), 8,28 (дд,  $J=9,32, 1,64$  Гц, 1 H), 8,02 (дд,  $J=7,45, 0,66$  Гц, 1 H), 7,65 (дд,  $J=8,33, 7,45$  Гц, 1 H), 7,54-7,58 (м, 1 H), 6,66 (дд,  $J=8,44, 0,77$  Гц, 1 H), 5,36-5,67 (м, 1 H), 4,75-4,82 (м, 1 H), 3,88 (дд,  $J=12,61, 6,25$  Гц, 1 H), 3,72-3,77 (м, 1 H), 3,64-3,72 (м, 1 H), 3,60 (дд,  $J=12,72, 2,85$  Гц, 1 H).

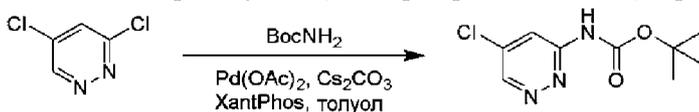
**Пример 15**

**Типовая методика синтеза #15 (Соединение 110)**

**Соединение 110,** 6-(7-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-N-((3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)пиридин-2-амин



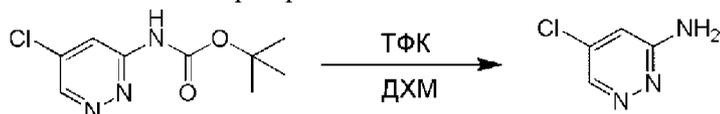
**Стадия А.** трет-бутил (5-хлорпиридазин-3-ил)карбамат



[00516] Смесь 3,5-дихлорпиридазина (2,00 г, 13,4 ммоль), трет-бутил карбамата (1,57 г, 13,4 ммоль), комплекса хлорида [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) с дихлорметаном (1,10 г, 1,34 ммоль), карбоната цезия (13,12 г, 40,27 ммоль) и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметил-9 H-ксантена (0,777 г, 1,34 ммоль) в толуоле (20 мл) дегазируют и продувают азотом три раза и затем перемешивают при 80°C в течение 16 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь затем охлаждают до комнатной температуры, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляют

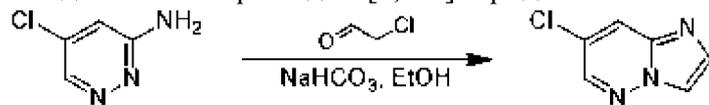
водой (20 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле (0-30% этилацетат в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС  $m/z$  230,1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,79 (с, 1 H), 9,04 (д,  $J=1,75$  Гц, 1 H), 8,18 (с, 1 H), 1,49 (с, 9 H).

**Стадия В.** 5-хлорпиридазин-3-амин



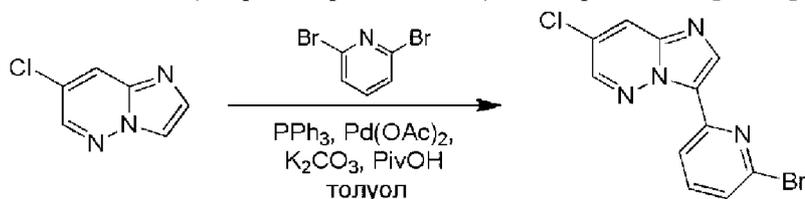
[00517] Смесь трет-бутил N-(5-хлорпиридазин-3-ил)карбамата (1,70 г, 7,40 ммоль) и трифторуксусной кислоты (15,4 г, 135 ммоль, 10,0 мл) в дихлорметане (20 мл) перемешивают в течение 0,5 часа при 20°C. Реакционную смесь затем концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС  $m/z$  259,0  $[M+H]^+$ .

**Стадия С.** 7-хлоримидазо[1,2-б]пиридазин



[00518] К раствору 5-хлорпиридазин-3-амина (1,30 г, 10,0 ммоль) и бикарбоната натрия (1,69 г, 20,07 ммоль) в этаноле (20 мл) добавляют 2-хлорацетальдегид (14,07 г, 71,70 ммоль, 11,53 мл, 40% чистота). Полученную реакционную смесь перемешивают при 80°C в течение 4 часов и затем охлаждают до комнатной температуры и концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляют водой (20 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле (0-40% этилацетат в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС  $m/z$  154,0  $[M+H]^+$ .

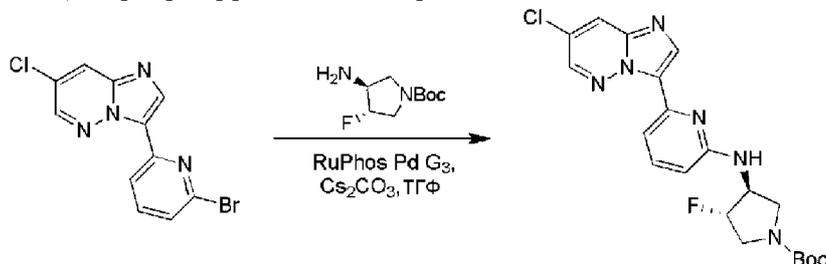
**Стадия D.** 3-(6-бромпиридин-2-ил)-7-хлоримидазо[1,2-б]пиридазин



[00519] Смесь 7-хлоримидазо[1,2-б]пиридазина (0,900 г, 5,86 ммоль), 2,6-дибромпиридина (4,16 г, 17,6 ммоль), карбоната калия (2,43 г, 17,6 ммоль), трифенилфосфина (0,231 г, 0,879 ммоль), 2,2-диметилпропановой кислоты (0,180 г, 1,76 ммоль, 0,202 мл) и ацетата палладия(II) (0,132 г, 0,586 ммоль) в толуоле (20 мл) дегазируют и продувают азотом три раза и затем перемешивают при 100°C в течение 16 часов в

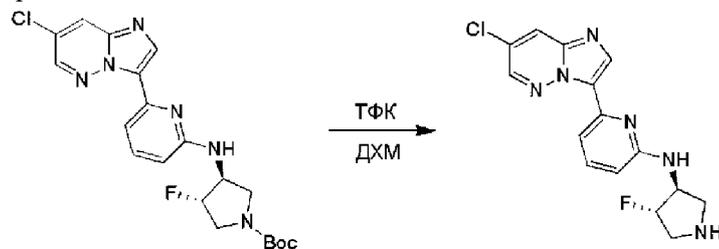
атмосфере азота. Реакционную смесь затем охлаждают до комнатной температуры, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле (0-55% этилацетат в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС  $m/z$  311,0  $[M+H]^+$ .

**Стадия Е.** (3S,4S)-трет-бутил 3-((6-(7-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат



[00520] Смесь 3-(6-бром-2-пиридил)-7-хлор-имидазо[1,2-*b*]пиридазина (0,500 г, 1,62 ммоль), трет-бутил (3S,4S)-3-амино-4-фтор-пирролидин-1-карбоксилата (0,330 г, 1,62 ммоль), метансульфоната (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (0,135 г, 0,162 ммоль) и карбоната цезия (1,58 г, 4,85 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) дегазируют и продувают азотом три раза и затем перемешивают при 80°C в течение 2 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь затем охлаждают до комнатной температуры, концентрируют при пониженном давлении и очищают флэш-хроматографией на силикагеле (0-50% этилацетат в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС  $m/z$  433,1  $[M+H]^+$ .

**Стадия F.** 6-(7-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)-N-((3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)пиридин-2-амин

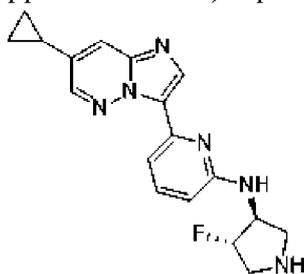


[00521] К смеси трет-бутил (3S,4S)-3-[[6-(7-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)-2-пиридил]амино]-4-фтор-пирролидин-1-карбоксилата (0,080 г, 0,185 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляют трифторуксусную кислоту (1,54 г, 13,5 ммоль, 1,00 мл). Реакцию перемешивают в течение 0,5 часа при 20°C и затем концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают ЖХВД (колонка Phenomenex Luna C18, 5 микрона, 100×40 мм; 1-25% ацетонитрил в воде содержащий 0,1% трифторуксусную кислоту) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС  $m/z$  333,0  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,66 (д,  $J=2,51$  Гц, 1 H), 8,40 (с, 1 H), 8,22 (д,  $J=2,51$  Гц, 1 H), 7,93 (д,  $J=7,53$  Гц, 1 H), 7,61 (дд,  $J=8,22, 7,59$  Гц, 1 H), 6,61 (д,  $J=8,03$  Гц, 1 H), 5,45-5,62 (м, 1 H), 4,73-4,81 (м, 1 H), 3,89 (дд,  $J=12,67, 6,15$  Гц, 1 H), 3,74 (д,  $J=2,26$  Гц, 1 H), 3,59-3,70 (м, 2 H).

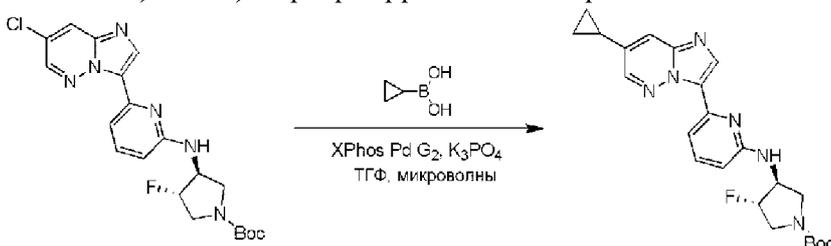
**Пример 16**

**Типовая методика синтеза #16 (Соединение 111)**

**Соединение 111**, 6-(7-циклопропилимидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-N-((3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)пиридин-2-амин

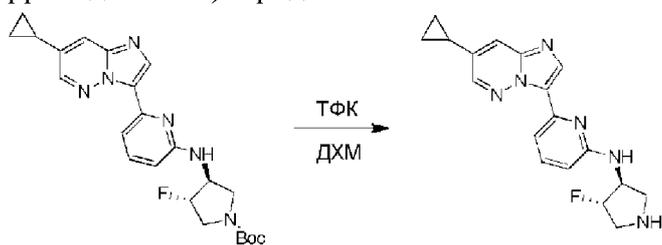


**Стадия А.** (3S,4S)-трет-бутил 3-(((6-(7-циклопропилимидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат



[00522] Смесь трет-бутил (3S,4S)-3-[[6-(7-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-2-пиридил]амино]-4-фтор-пирролидин-1-карбоксилата (0,080 г, 0,185 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (0,024 г, 0,277 ммоль), водного раствора фосфата калия (1 М, 0,554 мл, 0,554 ммоль) и хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (0,015 г, 0,018 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл) дегазируют и продувают азотом три раза и затем нагревают микроволнами при 90°C в течение 0,5 часа в атмосфере азота. Реакционную смесь затем охлаждают до комнатной температуры, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС  $m/z$  439,1  $[M+H]^+$ .

**Стадия В.** 6-(7-циклопропилимидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-N-((3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)пиридин-2-амин



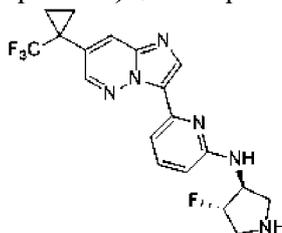
[00523] К смеси трет-бутил (3S,4S)-3-[[6-(7-циклопропилимидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-2-пиридил]амино]-4-фтор-пирролидин-1-карбоксилата (0,100 г, 0,228 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляют трифторуксусную кислоту (1,54 г, 13,5 ммоль, 1,00 мл). Полученную реакцию перемешивают в течение 0,5 часа при 20°C и затем концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают ЖХВД (колонка Phenomenex Luna C18, 5 микрона, 100×40 мм; 1-22% ацетонитрил в воде содержащий 0,1% трифторуксусную кислоту) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС  $m/z$

339,1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,78 (д, J=1,98 Гц, 1 H), 8,48 (с, 1 H), 7,99 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 7,93 (д, J=1,98 Гц, 1 H), 7,67 (т, J=7,94 Гц, 1 H), 6,69 (д, J=8,38 Гц, 1 H), 5,41-5,60 (м, 1 H), 4,74-4,85 (м, 1 H), 3,89 (дд, J=12,79, 6,39 Гц, 1 H), 3,70-3,78 (м, 1 H), 3,65-3,69 (м, 1 H), 3,61 (дд, J=12,68, 2,76 Гц, 1 H), 2,17-2,32 (м, 1 H), 1,29-1,36 (м, 2 H), 1,05-1,11 (м, 2 H).

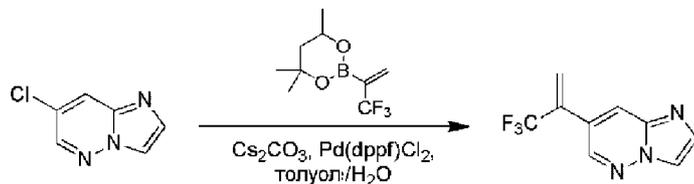
### Пример 17

#### Типовая методика синтеза #17 (Соединение 112)

**Соединение 112,** N-((3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-6-(7-(1-(трифторметил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-амин

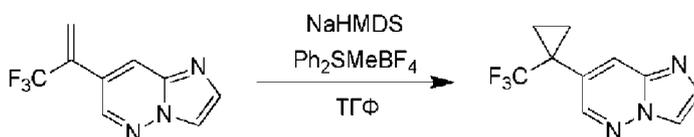


#### Стадия А. 7-(3,3,3-трифторпроп-1-ен-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин



[00524] Смесь 7-хлоримидазо[1,2-b]пиридазина (0,291 г, 1,89 ммоль), 4,4,6-триметил-2-[1-(трифторметил)винил]-1,3,2-диоксаборинана (0,400 г, 1,80 ммоль), [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (0,132 г, 0,180 ммоль) и карбоната цезия (1,47 г, 4,50 ммоль) в толуоле (3 мл) и воде (1,5 мл) дегазируют и продувают азотом три раза и затем перемешивают при 90°C в течение 15 часов в атмосфере азота. Реакцию затем охлаждают до комнатной температуры, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле (0-30% этилацетат в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС m/z 214,2 [M+H]<sup>+</sup>.

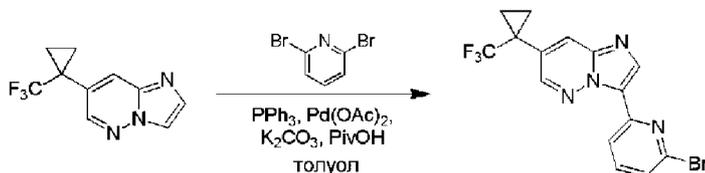
#### Стадия В. 7-(1-(трифторметил)циклопропил)имидазо[1,2-b]пиридазин



[00525] К охлажденному 0°C раствору 7-[1-(трифторметил)винил]имидазо[1,2-b]пиридазина (0,250 г, 1,17 ммоль) и тетрафторбората метил(дифенил)сульфония (0,405 г, 1,41 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) добавляют к раствору бис(триметилсилил)амида натрия в тетрагидрофуране (1 М, 2,35 мл, 2,35 ммоль). Полученную реакцию перемешивают при 0°C в течение 0,5 часа, нагревают до 20°C и перемешивают в течение дополнительных 2 часов. Реакционную смесь затем гасят добавлением воды (5 мл) при 0°C и экстрагируют этилацетатом (3×5 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным

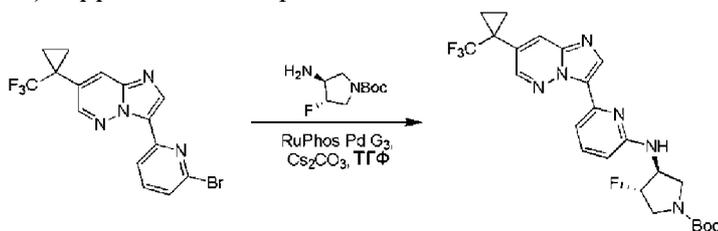
водным раствором хлорида натрия (5 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле (0-30% этилацетат в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС  $m/z$  228,1  $[M+H]^+$ .

**Стадия С.** 3-(6-бромпиридин-2-ил)-7-(1-(трифторметил)циклопропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин



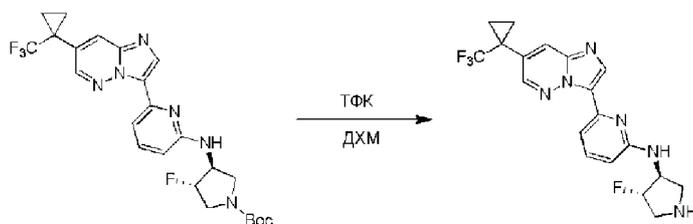
[00526] Смесь 7-[1-(трифторметил)циклопропил]имидазо[1,2-*b*]пиридазина (0,130 г, 0,572 ммоль), 2,6-дибромпиридина (0,407 г, 1,72 ммоль), ацетата палладия(II) (0,013 г, 0,057 ммоль), трифенилфосфина (0,023 г, 0,086 ммоль), 2,2-диметилпропановой кислоты (0,018 г, 0,172 ммоль, 0,020 мл) и карбоната калия (0,237 г, 1,72 ммоль) в толуоле (1 мл) дегазируют и продувают азотом три раза и затем перемешивают при 100°C в течение 16 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь затем охлаждают до комнатной температуры, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле (0-50% этилацетат в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС  $m/z$  383,0  $[M+H]^+$ .

**Стадия D.** (3*S*,4*S*)-трет-бутил 3-фтор-4-((6-(7-(1-(трифторметил)циклопропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)амино)пирролидин-1-карбоксилат



[00527] Смесь 3-(6-бром-2-пиридил)-7-[1-(трифторметил)циклопропил]имидазо[1,2-*b*]пиридазина (0,090 г, 0,235 ммоль), трет-бутил (3*S*,4*S*)-3-амино-4-фтор-пирролидин-1-карбоксилата (0,048 г, 0,235 ммоль), метансульфоната (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (0,020 г, 0,023 ммоль) и карбоната цезия (0,230 г, 0,705 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) дегазируют и продувают азотом три раза и затем перемешивают при 80°C в течение 2 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь затем охлаждают до комнатной температуры, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС  $m/z$  507,1  $[M+H]^+$ .

**Стадия E.** N-((3*S*,4*S*)-4-фторпирролидин-3-ил)-6-(7-(1-(трифторметил)циклопропил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)пиридин-2-амин

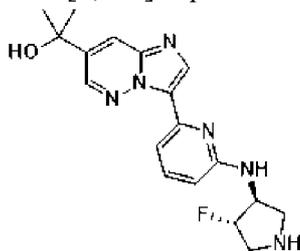


[00528] К раствору трет-бутил (3S,4S)-3-фтор-4-[[6-[7-[1-(трифторметил)циклопропил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-2-пиридил]амино]пирролидин-1-карбоксилата (0,100 г, 0,197 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляют трифторуксусную кислоту (1,54 г, 13,5 ммоль, 1,00 мл). Полученную реакцию перемешивают в течение 0,5 часа при 20°C и затем фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают ЖХВД (колонка Phenomenex Luna C18, 5 микрона, 100×40 мм; 5-36% ацетонитрил в воде содержащий 0,1% трифторуксусную кислоту) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС m/z 407,0 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,81 (д, J=1,76 Гц, 1 H), 8,50 (с, 1 H), 8,26 (д, J=1,98 Гц, 1 H), 8,03 (д, J=7,50 Гц, 1 H), 7,65 (т, J=7,94 Гц, 1 H), 6,65 (д, J=8,16 Гц, 1 H), 5,42-5,62 (м, 1 H), 4,75-4,83 (м, 1 H), 3,90 (дд, J=12,57, 6,17 Гц, 1 H), 3,75 (с, 1 H), 3,66-3,69 (м, 1 H), 3,62 (дд, J=12,68, 2,76 Гц, 1 H), 1,53-1,60 (м, 2 H), 1,35 (шс, 2 H).

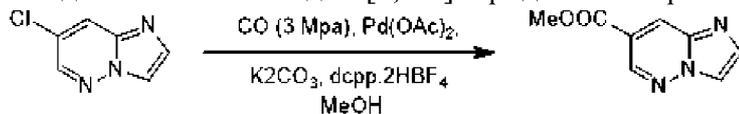
### Пример 18

#### Типовая методика синтеза #18 (Соединение 113)

**Соединение 113**, 2-(3-(6-(((3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)амино)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-7-ил)пропан-2-ол

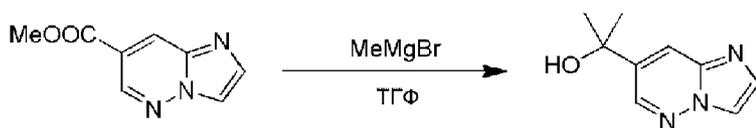


#### Стадия А. метил имидазо[1,2-b]пиридазин-7-карбоксилат



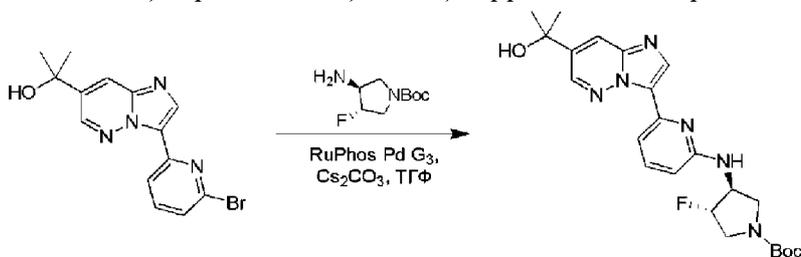
[00529] Смесь 7-хлоримидазо[1,2-b]пиридазина (0,700 г, 4,56 ммоль), карбоната калия (0,944 г, 6,84 ммоль), ацетата палладия(II) (0,205 г, 0,912 ммоль) и дитетрафторбората дициклогексил(3-дициклогексилфосфаниумилпропил)фосфония (1,12 г, 1,82 ммоль) в метаноле (20 мл) дегазируют и продувают оксидом углерода (3 МПа) 3 раза и затем перемешивают при 80°C в течение 15 часов в атмосфере оксида углерода (3 МПа). Реакцию затем охлаждают до комнатной температуры, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле (0-50% этилацетат в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС m/z 178,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия В. 2-имидазо[1,2-b]пиридазин-7-илпропан-2-ол



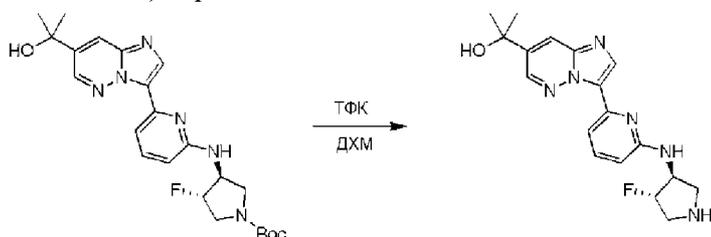
[00530] К охлажденному 0°C раствору метил имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-карбоксилата (0,500 г, 2,82 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) добавляют метилбромид магния (3 М в диэтиловом эфире, 5,64 мл). Полученную реакцию перемешивают при 0°C в течение 2 часов и затем гасят добавлением воды (15 мл) при 0°C и экстрагируют этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле (0-80% этилацетат в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения:

**Стадия С.** (3*S*,4*S*)-трет-бутил 3-фтор-4-((6-(7-(2-гидроксипропан-2-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)пирридин-2-ил)амино)пирролидин-1-карбоксилат



[00531] Смесь 2-[3-(6-бром-2-пирридил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ил]пропан-2-ола (0,070 г, 0,210 ммоль), трет-бутил (3*S*,4*S*)-3-амино-4-фтор-пирролидин-1-карбоксилата (0,043 г, 0,210 ммоль), метансульфоната (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (0,018 г, 0,021 ммоль) и карбоната цезия (0,205 г, 0,630 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) дегазируют и продувают азотом три раза и затем перемешивают при 80°C в течение 2 часов в атмосфере азота. Реакцию затем охлаждают до комнатной температуры, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС  $m/z$  457,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия D.** N-((3*S*,4*S*)-4-фторпирролидин-3-ил)-6-(6-метоксиимидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)пирридин-2-амин



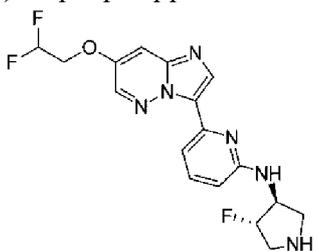
[00532] К раствору трет-бутил (3*S*,4*S*)-3-фтор-4-[[6-[7-(1-гидрокси-1-метил-этил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил]-2-пирридил]амино]пирролидин-1-карбоксилата (0,080 г, 0,175 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляют трифторуксусную кислоту (0,770 г, 6,75 ммоль, 0,50 мл). Полученную реакцию перемешивают при 20°C в течение 0,5 часа и затем концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают

ЖХВД (колонка Phenomenex Gemini-NX C18, 3 микрона, 75×30 мм; 1-30% ацетонитрил в воде содержащий 0,1% трифторуксусную кислоту) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС  $m/z$  357,1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  9,03 (с, 1 H), 8,52 (с, 1 H), 8,36-8,20 (м, 1 H), 8,05 (д,  $J=7,5$  Гц, 1 H), 7,69 (т,  $J=7,9$  Гц, 1 H), 6,69 (д,  $J=8,3$  Гц, 1 H), 5,67-5,43 (м, 1 H), 4,99-4,95 (м, 1 H), 3,92 (дд,  $J=6,1, 12,7$  Гц, 1 H), 3,79-3,75 (м, 1 H), 3,72-3,68 (м, 1 H), 3,67-3,61 (м, 1 H), 1,69 (с, 6 H).

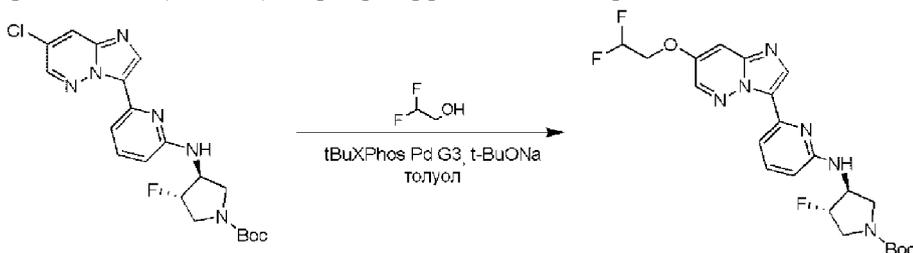
### Пример 19

#### Типовая методика синтеза #19 (Соединения 114-115)

**Соединение 114**, 6-(7-(2,2-дифторэтокси)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)-N-((3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)пиридин-2-амин

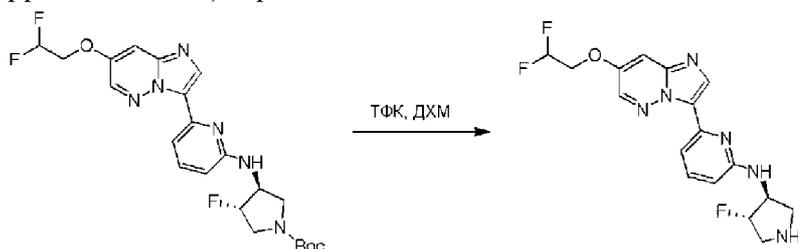


**Стадия А.** (3S,4S)-трет-бутил 3-((6-(7-(2,2-дифторэтокси)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат



[00533] Смесь трет-бутил (3S,4S)-3-[[6-(7-хлоримидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)-2-пиридил]амино]-4-фтор-пирролидин-1-карбоксилата (0,080 г, 0,185 ммоль), 2,2-дифторэтанола (0,076 г, 0,924 ммоль), трет-бутоксид натрия (0,036 г, 0,370 ммоль) и дитрет-бутил-[2-(2,4,6-триизопропилфенил)фенил]фосфана [2-(2-аминофенил)фенил]-метилсульфонилокси-палладия (0,015 г, 0,018 ммоль) в толуоле (3 мл) дегазируют и продувают азотом три раза и затем перемешивают при 100°C в течение 15 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь затем охлаждают до комнатной температуры, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС  $m/z$  479,3  $[M+H]^+$ .

**Стадия В.** 6-(7-(2,2-дифторэтокси)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)-N-((3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)пиридин-2-амин



[00534] К раствору трет-бутил (3S,4S)-3-[[6-[7-(2,2-дифторэтоксимидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-2-пиридил)амино]-4-фтор-пирролидин-1-карбоксилата (0,080 г, 0,167 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляют трифторукусную кислоту (1,23 г, 10,8 ммоль, 0,80 мл). Полученную реакцию перемешивают при 20°C в течение 0,5 часа и затем концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают ЖХВД (колонка Phenomenex Luna C18, 5 микрона, 100×40 мм; 5-29% ацетонитрил в воде содержащий 0,1% трифторукусную кислоту) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС  $m/z$  379,0  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,80 (д,  $J=2,8$  Гц, 1 H), 8,42 (с, 1 H), 7,93 (д,  $J=7,5$  Гц, 1 H), 7,81 (д,  $J=2,9$  Гц, 1 H), 7,67 (т,  $J=7,9$  Гц, 1 H), 6,70 (д,  $J=8,4$  Гц, 1 H), 6,54-6,19 (м, 1 H), 5,62-5,44 (м, 1 H), 4,81 (шдд,  $J=4,1, 14,6$  Гц, 1 H), 4,60 (дт,  $J=3,5, 13,7$  Гц, 2 H), 3,90 (дд,  $J=6,2, 12,7$  Гц, 1 H), 3,80-3,73 (м, 1 H), 3,70-3,59 (м, 2 H).

[00535] Все соединения в Таблице 10 получают с применением методов синтеза, описанных в **Примере 19**.

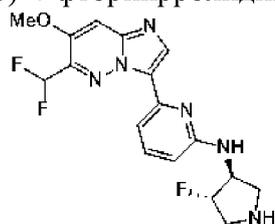
**Таблица 10.** Дополнительные соединения, полученные согласно **Примеру 19**.

Пример	Структура	Наименование IUPAC	ЖХМС
115		N-((3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-6-(7-изопропоксиимидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-амин	357,1

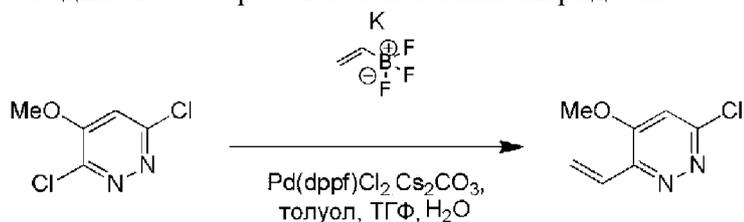
**Пример 20**

**Типовая методика синтеза #20 (Соединения 116-118)**

**Соединение 116**, 6-(6-(дифторметил)-7-метоксиимидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-N-((3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)пиридин-2-амин



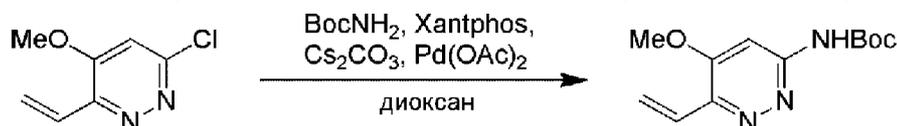
**Стадия А.** 6-хлор-4-метокси-3-винилпиридазин



[00536] Смесь 3,6-дихлор-4-метокси-пиридазина (10,0 г, 55,9 ммоль), трифтор(винил)бороната калия (7,48 г, 55,9 ммоль), [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (4,09 г, 5,59 ммоль) и карбоната цезия (54,61 г, 167,6 ммоль) в тетрагидрофуране (210 мл), воде (70 мл) и толуоле (70 мл) продувают азотом и затем нагревают при 100°C в течение 16 часов. Реакционную смесь

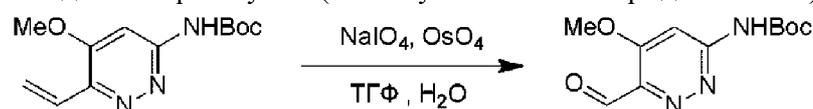
затем охлаждают до комнатной температуры, выливают в воду (200 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×100 мл). Органические экстракты объединяют, промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия (200 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле (0-100% этилацетат в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС  $m/z$  171,2  $[M+H]^+$ .

**Стадия В.** трет-бутил (5-метокси-6-винилпиридазин-3-ил)карбамат



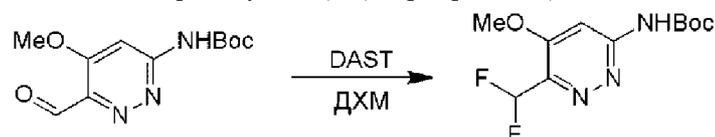
[00537] Смесь 6-хлор-4-метокси-3-винил-пиридазина (4,00 г, 23,5 ммоль), трет-бутил карбамата (8,24 г, 70,3 ммоль), ацетата палладия (0,526 г, 2,34 ммоль), (5-дифенилфосфанил-9,9-диметил-ксантен-4-ил)-дифенил-фосфана (2,04 г, 3,52 ммоль) и карбоната цезия (22,92 г, 70,34 ммоль) в диоксане (50 мл) продувают азотом и затем нагревают при 100°C в течение 16 часов. Реакционную смесь затем охлаждают до комнатной температуры, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле (0-50% этилацетат в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС  $m/z$  252,2  $[M+H]^+$ .

**Стадия С.** трет-бутил (6-формил-5-метоксипиридазин-3-ил)карбамат



[00538] К раствору трет-бутил N-(5-метокси-6-винил-пиридазин-3-ил)карбамата (5,60 г, 22,3 ммоль) в диоксане (45 мл) и воде (15 мл) добавляют периодат натрия (7,15 г, 33,4 ммоль, 1,85 мл), тетроксид осмия (0,453 г, 1,78 ммоль) и 2,6-диметилпиридина (4,78 г, 44,6 ммоль, 5,19 мл), в этом порядке. Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь затем гасят добавлением насыщенного водного раствора сульфита натрия (50 мл) и экстрагируют этилацетатом (2×50 мл). Органические экстракты объединяют, промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия (2×50 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле (0-50% этилацетат в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС  $m/z$  254,1  $[M+H]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,99 (с, 1 H), 10,13 (с, 1 H), 7,82 (с, 1 H), 3,97 (с, 3 H), 1,51 (с, 9 H).

**Стадия D.** трет-бутил (6-(диформетил)-5-метоксипиридазин-3-ил)карбамат



[00539] К охлажденному 0°C раствору трет-бутил N-(6-формил-5-метокси-

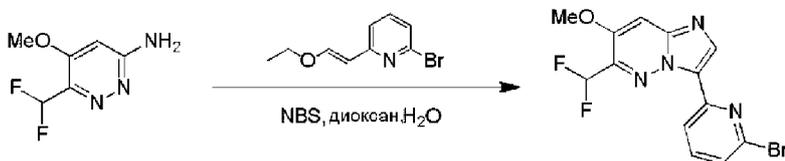
пиридазин-3-ил)карбамата (1,50 г, 5,92 ммоль) в дихлорметане (15 мл) добавляют по каплям трифторида диэтиламиносеры (1,91 г, 11,9 ммоль, 1,57 мл). Полученную смесь удаляют из холодной бани и перемешивают в течение 10 часов при медленном нагревании до комнатной температуры. Реакцию затем выливают в воду (10 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×10 мл). Органические экстракты объединяют, промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле (0-40% этилацетат в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС  $m/z$  276,1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,89 (с, 1 H), 6,99-6,72 (м, 1 H), 4,02 (с, 3 H), 1,48 (с, 9 H).

**Стадия Е.** трет-бутил (6-(дифторметил)-5-метоксипиридазин-3-ил)карбамат



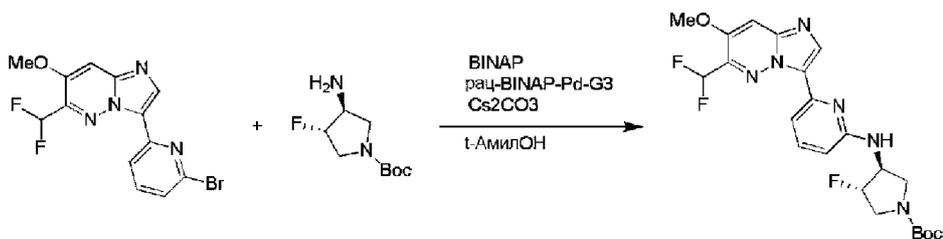
[00540] К раствору трет-бутил N-[6-(дифторметил)-5-метокси-пиридазин-3-ил]карбамата (0,800 г, 2,91 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляют трифторуксусную кислоту (4,62 г, 40,5 ммоль, 3,00 мл). Полученную реакцию перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа и затем концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС  $m/z$  176,1  $[M+H]^+$ .

**Стадия F.** 3-(6-бромпиридин-2-ил)-6-(дифторметил)-7-метоксиимидазо[1,2-b]пиридазин



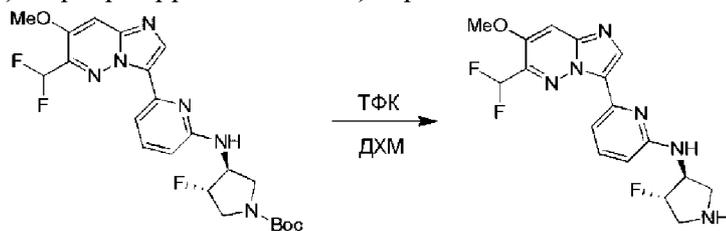
[00541] К раствору 2-бром-6-[(E)-2-этоксивинил]пиридин (2,15 г, 9,42 ммоль) в диоксане (15 мл) и воде (5 мл) добавляют 1-бромпирролидин-2,5-дион (1,68 г, 9,42 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем добавляют 6-(дифторметил)-5-метокси-пиридазин-3-амин (1,10 г, 6,28 ммоль), и полученную смесь нагревают при 80°C в течение 15 часов. Реакцию затем охлаждают до комнатной температуры, разбавляют водой (20 мл) и экстрагируют этилацетатом (2×30 мл). Органические экстракты объединяют, промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия (2×50 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле (0-100% этилацетат в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС  $m/z$  354,9  $[M+H]^+$ .

**Стадия G.** (3S,4S)-трет-бутил 3-((6-(6-(дифторметил)-7-метоксиимидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат



[00542] Смесь 3-(6-бром-2-пиридил)-6-(дифторметил)-7-метокси-имидазо[1,2-*b*]пиридазина (0,070 г, 0,197 ммоль), трет-бутил (3*S*,4*S*)-3-амино-4-фтор-пирролидин-1-карбоксилата (0,060 г, 0,296 ммоль), карбоната цезия (0,161 г, 0,493 ммоль), [2-(2-аминофенил)фенил]-метилсульфонилокси-палладия[1-(2-дифенилфосфанил-1-нафтил)-2-нафтил]-дифенил-фосфана (0,020 г, 0,020 ммоль) и [1-(2-дифенилфосфанил-1-нафтил)-2-нафтил]-дифенил-фосфана (0,012 г, 0,020 ммоль) в 2-метилбутан-2-оле (3 мл) продувают азотом и затем нагревают при 100°C в течение 2 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь затем охлаждают до комнатной температуры, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС *m/z* 479,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия Н.** 6-(6-(дифторметил)-7-метоксиимидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)-*N*-((3*S*,4*S*)-4-фторпирролидин-3-ил)пиридин-2-амин



[00543] К раствору трет-бутил (3*S*,4*S*)-3-[[6-[6-(дифторметил)-7-метокси-имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил]-2-пиридил]амино]-4-фтор-пирролидин-1-карбоксилата (0,080 г, 0,167 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляют трифторуксусную кислоту (0,770 г, 6,75 ммоль, 0,500 мл). Полученную реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа и затем концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают ЖХВД (колонка Phenomenex Luna C18, 5 микрона, 150×30 мм; 1-30% ацетонитрил в воде содержащий 0,04% трифторуксусную кислоту) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС *m/z* 379,0 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,44 (с, 1 H), 7,91-7,86 (м, 2 H), 7,70 (т, *J*=7,9 Гц, 1 H), 7,30-7,04 (м, 1 H), 6,67 (д, *J*=8,4 Гц, 1 H), 5,56-5,43 (м, 1 H), 4,85-4,76 (м, 1 H), 4,16 (с, 3 H), 3,87-3,74 (м, 1 H), 3,67-3,31 (м, 3 H).

[00544] Все соединения в Таблице 11 получают с применением методов синтеза, описанных в **Примере 20**.

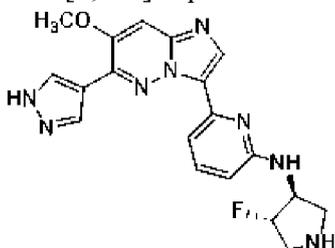
**Таблица 11.** Дополнительные соединения, полученные согласно **Примеру 20**.

Пример	Структура	Наименование IUPAC	ЖХМС
--------	-----------	--------------------	------

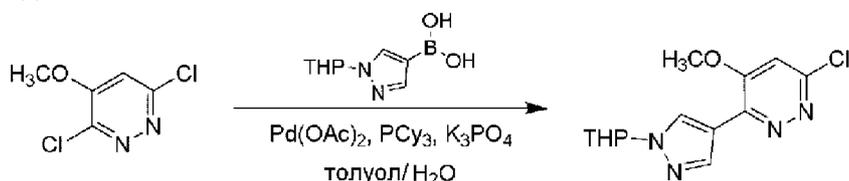
117		(R)-6-(6-(дифторметил)-7-метоксиимидазо[1,2- <i>b</i> ]пиридазин-3-ил)-N-(пиперидин-3-ил)пиридин-2-амин	375,1
118		6-(6-(дифторметил)-7-метоксиимидазо[1,2- <i>b</i> ]пиридазин-3-ил)-N-((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-4-фторпиперидин-3-ил)пиридин-2-амин	393,0

**Пример 21****Типовая методика синтеза #21 (Соединения 119-122)**

**Соединение 119**, N-((3*S*,4*S*)-4-фторпирролидин-3-ил)-6-(6-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)пиридин-2-амин

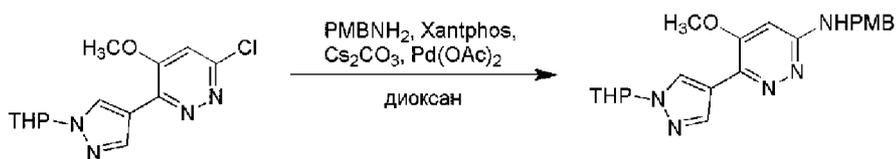


**Стадия А.** 6-хлор-4-метокси-3-(1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)пиридазин



[00545] Смесь 3,6-дихлор-4-метоксипиридазина (6,00 г, 33,5 ммоль), 1-тетрагидропиран-2-ил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразола (8,86 г, 31,8 ммоль), [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (2,45 г, 3,35 ммоль) и фосфата калия (28,46 г, 134,1 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (100 мл) и воде (20 мл) продувают азотом и затем нагревают при 110°C в течение 2 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь затем охлаждают до комнатной температуры, разбавляют водой (100 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×100 мл). Органические экстракты объединяют, последовательно промывают водой (3×50 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле (0-35% этилацетат в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС  $m/z$  295,1  $[M+H]^+$ .

**Стадия В.** 5-метокси-N-(4-метоксибензил)-6-(1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)пиридазин-3-амин



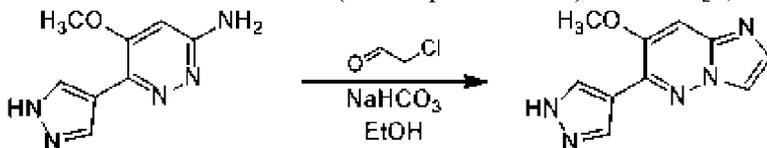
[00546] Смесь 6-хлор-4-метокси-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиридазина (6,00 г, 20,4 ммоль), (4-метоксифенил)метанамина (8,38 г, 61,1 ммоль, 7,90 мл), ацетата палладия(II) (0,457 г, 2,04 ммоль), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметил-9H-ксантена (1,77 г, 3,05 ммоль) и карбоната цезия (19,90 г, 61,07 ммоль) в диоксане (100 мл) продувают азотом и затем нагревают при 120°C в течение 16 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь затем охлаждают до комнатной температуры, разбавляют водой (50 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×50 мл). Органические экстракты объединяют, промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле (0-100% этилацетат в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС  $m/z$  396,2  $[M+H]^+$ .

**Стадия С.** 5-метокси-6-(1H-пиразол-4-ил)пиридазин-3-амин



[00547] Раствор 5-метокси-N-(4-метоксибензил)-6-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиридазин-3-амина (2,00 г, 5,06 ммоль) в трифторуксусной кислоте (15 мл) перемешивают при 50°C в течение 16 часов. Реакционную смесь затем охлаждают до комнатной температуры и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт промывают метанол (2×5 мл), фильтруют и фильтровальную жидкость концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС  $m/z$  192,2  $[M+H]^+$ .

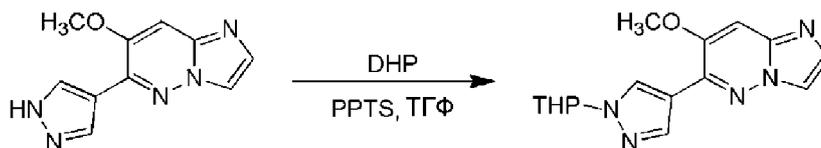
**Стадия D.** 7-метокси-6-(1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин



[00548] К раствору 5-метокси-6-(1H-пиразол-4-ил)пиридазин-3-амина (1,50 г, 4,91 ммоль, ТФК соль) и 2-хлорацетальдегида (4,82 г, 24,57 ммоль, 3,95 мл, 40% чистота) в этаноле (20 мл) добавляют бикарбонат натрия (0,826 г, 9,83 ммоль). Полученную реакцию нагревают при 80°C в течение 2 часов. Реакцию затем охлаждают до комнатной температуры, концентрируют при пониженном давлении, разбавляют водой (5 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×8 мл). Органические экстракты объединяют, промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле (0-15% метанол в дихлорметане) с

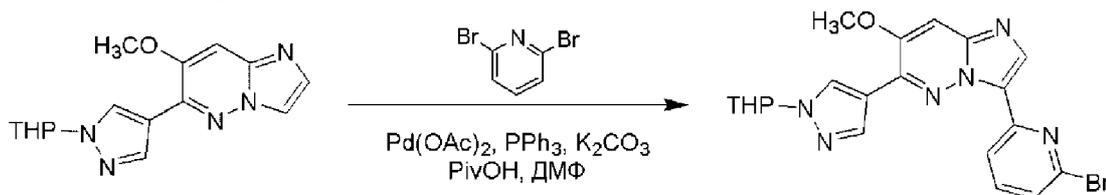
получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС  $m/z$  216,2  $[M+H]^+$ .

**Стадия Е.** 7-метокси-6-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин



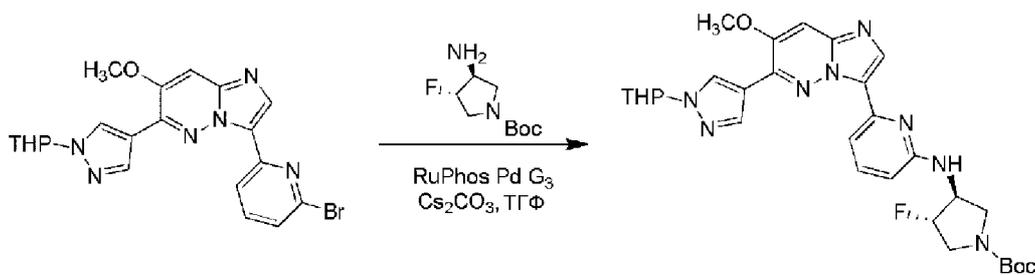
[00549] К раствору 7-метокси-6-(1Н-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-б]пиридазина (0,600 г, 1,82 ммоль, ТФК соль) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляют 3,4-дигидро-2Н-пиран (0,920 г, 10,9 ммоль) и 4-метилбензолсульфовую кислоту в пиридине (0,458 г, 1,82 ммоль). Полученную реакцию нагревают при 80°C в течение 12 часов и затем охлаждают до комнатной температуры, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле (0-10% метанол в дихлорметане) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС  $m/z$  300,1  $[M+H]^+$ .

**Стадия F.** 3-(6-бромпиридин-2-ил)-7-метокси-6-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин



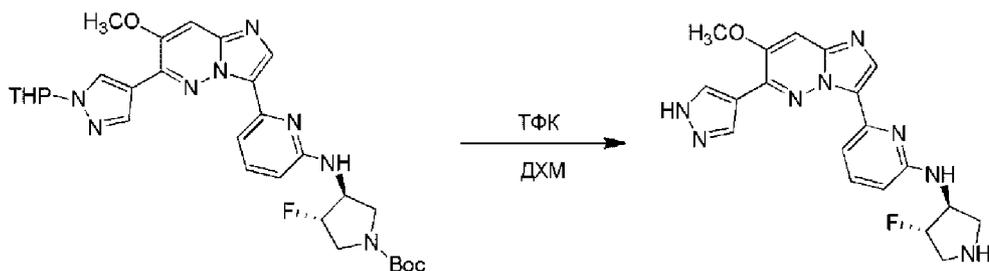
[00550] Смесь 7-метокси-6-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-б]пиридазина (0,200 г, 0,668 ммоль), 2,6-дибромпиридина (0,317 г, 1,34 ммоль), карбоната калия (0,277 г, 2,00 ммоль), 2,2-диметилпропановой кислоты (0,020 г, 0,200 ммоль), трифенилфосфина (0,026 г, 0,100 ммоль) и ацетата палладия(II) (0,015 г, 0,067 ммоль) в N, N-диметилформамид (6 мл) продувают азотом и затем нагревают при 100°C в течение 16 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь затем охлаждают до комнатной температуры, разбавляют водой (20 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×15 мл). Органические экстракты объединяют, промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле (0-15% метанол в дихлорметане) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС  $m/z$  455,1  $[M+H]^+$ .

**Стадия G.** (3S,4S)-трет-бутил 3-фтор-4-((6-(7-метокси-6-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)амино)пирролидин-1-карбоксилат



[00551] Смесь 3-(6-бром-2-пиридил)-7-метокси-6-(1-тетрагидропиран-2-илпиразол-4-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазина (0,035 г, 0,077 ммоль), трет-бутил (3*S*,4*S*)-3-амино-4-фтор-пирролидин-1-карбоксилата (0,016 г, 0,077 ммоль), метансульфоната (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'бифенил)]палладия(II) (0,006 г, 0,008 ммоль) и карбоната цезия (0,075 г, 0,231 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) продувают азотом и затем нагревают при 80°C в течение 2 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь затем охлаждают до комнатной температуры, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС  $m/z$  579,2 [M+H]<sup>+</sup>

**Стадия Н.** N-((3*S*,4*S*)-4-фторпирролидин-3-ил)-6-(7-метокси-6-(1*H*-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)пиридин-2-амин



[00552] К раствору (3*S*,4*S*)-трет-бутил 3-фтор-4-((6-(7-метокси-6-(1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)амино)пирролидин-1-карбоксилата (0,030 г, 0,052 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляют трифторуксусную кислоту (0,30 мл). Полученную реакцию перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа и затем концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают ЖХВД (колонка Phenomenex Luna C18, 8 микрона, 100×40 мм; 1-26% ацетонитрил в воде содержащий 0,04% трифторуксусную кислоту) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС  $m/z$  395,2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,51 (с, 2 H), 8,41 (с, 1 H), 8,11 (д,  $J=7,5$  Гц, 1 H), 7,81-7,74 (м, 2 H), 6,74 (д,  $J=8,3$  Гц, 1 H), 5,65-5,44 (м, 1 H), 4,88-4,80 (м, 1 H), 4,28 (с, 3 H), 3,92 (дд,  $J=6,1, 12,8$  Гц, 1 H), 3,80-3,75 (м, 1 H), 3,71-3,57 (м, 2 H).

[00553] Все соединения в Таблице 12 получают с применением методов синтеза, описанных в **Примере 21**.

**Таблица 12.** Дополнительные соединения, полученные согласно **Примеру 21**.

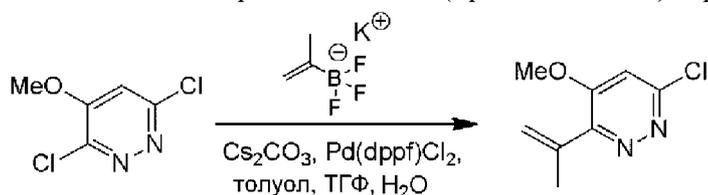
Соединение №	Структура	Наименование IUPAC	ЖХМС

120		N-((3S,4S)-4-фторпиперидин-3-ил)-6-(7-метокси-6-(1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-амин	409,2
121		N-((3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-6-(7-метокси-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-амин	409,0
122		N-((3S,4S)-4-фторпиперидин-3-ил)-6-(7-метокси-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-амин	423,2

**Пример 22****Типовая методика синтеза #22 (Соединения 123-128)**

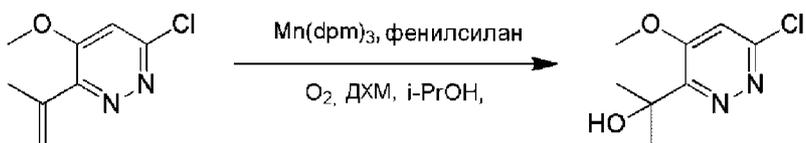
**Соединение 123,** (R)-2-(7-метокси-3-(6-(пиперидин-3-иламино)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пропан-2-ол

**Стадия А.** 6-хлор-4-метокси-3-(проп-1-ен-2-ил)пиридазин



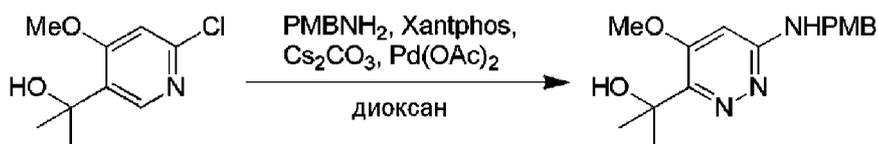
[00554] Смесь 3,6-дихлор-4-метокси-пиридазина (5,00 г, 27,9 ммоль), трифтор(изопропенил)бороната калия (3,72 г, 25,1 ммоль), карбоната цезия (27,30 г, 83,80 ммоль) и [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (2,04 г, 2,79 ммоль) в толуоле (60 мл), тетрагидрофуране (20 мл) и воде (20 мл) продувают азотом и затем нагревают при 100°C в течение 16 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь затем охлаждают до комнатной температуры, разбавляют водой (20 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×60 мл). Органические экстракты объединяют, промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле (0-50% этилацетат в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС  $m/z$  185,2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,84 (с, 1 H), 5,70 (д,  $J=0,6$  Гц, 1 H), 5,55-5,49 (м, 1 H), 3,87 (с, 3 H), 2,20-2,16 (м, 3 H).

**Стадия В.** 2-(6-хлор-4-метоксипиридазин-3-ил) пропан-2-ол



[00555] К раствору 6-хлор-3-изопрופןил-4-метокси-пиридазина (3,00 г, 16,3 ммоль) в дихлорметане (3 мл) и пропан-2-оле (15 мл) добавляют фенилсилан (3,34 г, 30,9 ммоль, 3,81 мл). Полученную смесь продувают кислородом (16,3 ммоль) 3 раза и затем добавляют трис[(Z)-1-трет-бутил-4,4-диметил-3-оксо-пент-1-енокси]марганец (0,983 г, 1,62 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 30 минут в атмосфере кислорода и затем разбавляют водой (20 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×60 мл). Органические экстракты объединяют, промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле (0-50% этилацетат в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС  $m/z$  203,1  $[M+H]^+$ .

**Стадия С.** 2-(4-метокси-6-((4-метоксибензил)амино)пиридазин-3-ил)пропан-2-ол



[00556] Смесь 2-(6-хлор-4-метокси-пиридазин-3-ил)пропан-2-ола (1,80 г, 8,88 ммоль), (4-метоксифенил)метанамина (3,66 г, 26,7 ммоль, 3,45 мл), ацетата палладия(II) (0,199 г, 0,888 ммоль), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметил-9Н-ксантена (0,771 г, 1,33 ммоль) и карбоната цезия (8,68 г, 26,7 ммоль) в диоксане (20 мл) продувают азотом и затем нагревают при 120°C в течение 16 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь затем охлаждают до комнатной температуры, разбавляют водой (20 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×20 мл). Органические экстракты объединяют, промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия (3×10 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле (0-70% этилацетат в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС  $m/z$  304,2  $[M+H]^+$ .

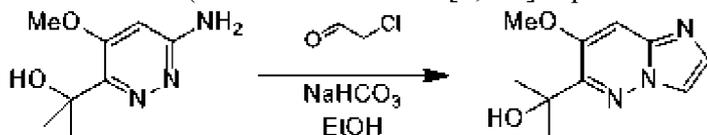
**Стадия D.** 2-(6-амино-4-метоксипиридазин-3-ил)пропан-2-ол



[00557] К раствору 2-[4-метокси-6-[(4-метоксифенил)метиламино]пиридазин-3-ил]пропан-2-ола (1,30 г, 4,29 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляют трифторуксусную кислоту (0,489 г, 4,29 ммоль, 0,317 мл). Полученную реакцию перемешивают при 50°C в течение 12 часов и затем охлаждают до комнатной температуры и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт промывают метанолом (3×20

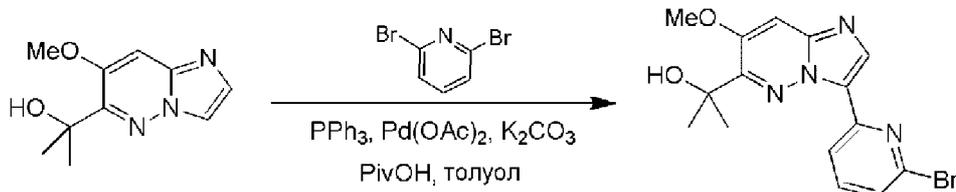
мл) и фильтруют, и фильтровальную жидкость концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС  $m/z$  184,3  $[M+H]^+$ .

**Стадия Е.** 2-(7-метоксиимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пропан-2-ол



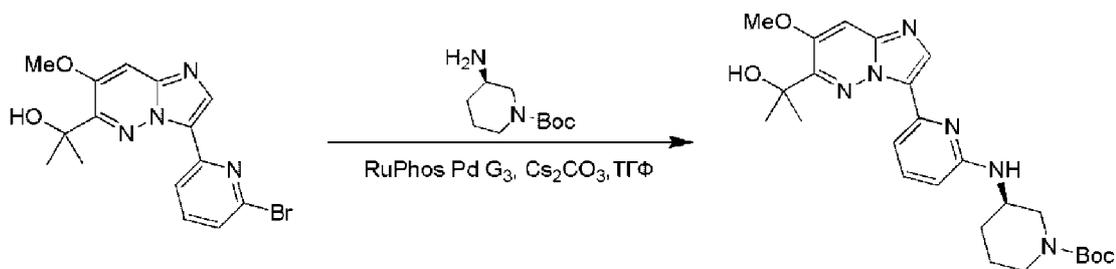
[00558] К раствору 2-(6-амино-4-метокси-пиридазин-3-ил)пропан-2-ола (0,800 мг, 4,37 ммоль) и 2-хлорацетальдегида (4,28 г, 21,8 ммоль, 3,51 мл, 40% чистота) в этаноле (10 мл) добавляют бикарбонат натрия (0,734 г, 8,73 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревают при  $80^\circ\text{C}$  в течение 4 часов. Реакцию затем охлаждают до комнатной температуры и концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляют водой (10 мл) и экстрагируют этилацетатом ( $3 \times 15$  мл). Органические экстракты объединяют, промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия ( $3 \times 10$  мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле (0-70% этилацетат в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС  $m/z$  208,0  $[M+H]^+$ .

**Стадия F.** 2-(3-(6-бромпиридин-2-ил)-7-метоксиимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пропан-2-ол



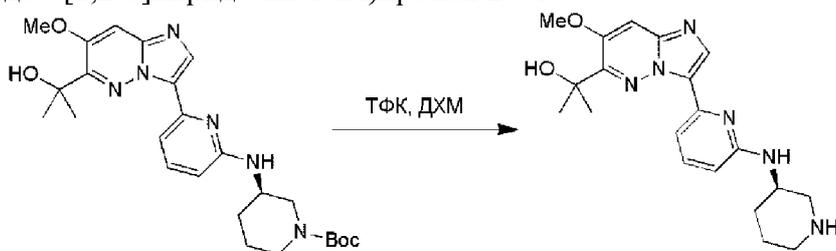
[00559] К раствору 2-(7-метоксиимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пропан-2-ола (0,240 г, 1,16 ммоль) и 2,6-дибромпиридина (0,823 г, 3,47 ммоль) в толуоле (3 мл) добавляют трифенилфосфин (0,046 г, 0,174 ммоль), 2,2-диметилпропановую кислоту (0,035 г, 0,347 ммоль, 0,040 мл), карбонат калия (0,480 г, 3,47 ммоль) и ацетат палладия(II) (0,026 г, 0,116 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревают при  $100^\circ\text{C}$  в течение 16 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь затем охлаждают до комнатной температуры, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле (0-100% этилацетат в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС  $m/z$  363,1  $[M+H]^+$ .

**Стадия G.** (R)-трет-бутил 3-((6-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)-7-метоксиимидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилат



[00560] Смесь 2-[3-(6-бром-2-пиридил)-7-метокси-имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил]пропан-2-ола (0,030 г, 0,083 ммоль), трет-бутил (3*R*)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата (0,018 г, 0,091 ммоль), метансульфоната (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (0,007 г, 0,008 ммоль) и карбоната цезия (0,067 г, 0,206 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) продувают азотом и затем нагревают при 80°C в течение 5 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь затем охлаждают до комнатной температуры, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС  $m/z$  483,4  $[M+H]^+$ .

**Стадия Н.** (R)-2-(7-метокси-3-(6-(пиперидин-3-иламино)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)пропан-2-ол



[00561] К раствору трет-бутил (3*R*)-3-[[6-[6-(1-гидрокси-1-метил-этил)-7-метокси-имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил]-2-пиридил]амино]пиперидин-1-карбоксилата (0,050 г, 0,104 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляют трифторуксусную кислоту (0,50 мл). Полученную реакцию перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа и затем концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают ЖХВД (колонка Phenomenex Luna C18, 5 микрона, 150×30 мм; 3-30% ацетонитрил в воде содержащий 0,04% трифторуксусную кислоту) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС  $m/z$  383,2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,45 (с, 1 H), 7,97 (д,  $J=7,3$  Гц, 1 H), 7,73 (с, 1 H), 7,62 (с, 1 H), 6,64 (д,  $J=8,4$  Гц, 1 H), 4,32 (шс, 1 H), 4,16 (с, 3 H), 3,68 (шд,  $J=11,0$  Гц, 1 H), 3,37 (шс, 1 H), 3,13-2,90 (м, 2 H), 2,21-2,07 (м, 2 H), 2,00-1,87 (м, 1 H), 1,78 (с, 7 H).

Все соединения в Таблице 13 получают с применением методов синтеза, описанных в Примере 22.

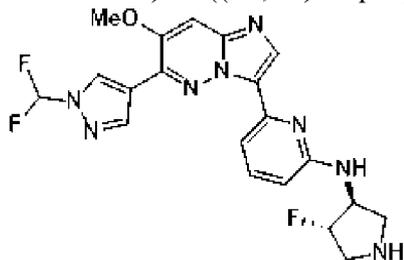
**Таблица 13.** Дополнительные соединения, полученные согласно Примеру 22.

Соединение №	Структура	Наименование IUPAC	ЖХМС

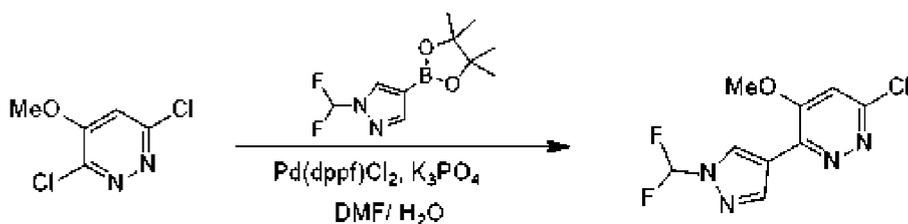
124		2-(3-(6-(((3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)амино)пиридин-2-ил)-7-метоксиимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пропан-2-ол	387,1
125		2-(3-(6-(((3S,4S)-4-фторпиперидин-3-ил)амино)пиридин-2-ил)-7-метоксиимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пропан-2-ол	401,1
126		2-(3-(3,5-дифтор-6-(((3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)амино)пиридин-2-ил)-7-метоксиимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пропан-2-ол	423,1
127		(R)-2-(3-(3,5-дифтор-6-(пиперидин-3-иламино)пиридин-2-ил)-7-метоксиимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пропан-2-ол	419,1
128		2-(3-(3,5-дифтор-6-(((3S,4S)-4-фторпиперидин-3-ил)амино)пиридин-2-ил)-7-метоксиимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пропан-2-ол	437,1

**Пример 23****Типовая методика синтеза #23 (Соединения 129-130)**

**Соединение 129**, 6-(6-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-7-метоксиимидазо[1,2-б]пиридазин-3-ил)-N-((3S,4S)-4-фторпиперидин-3-ил)пиридин-2-амин

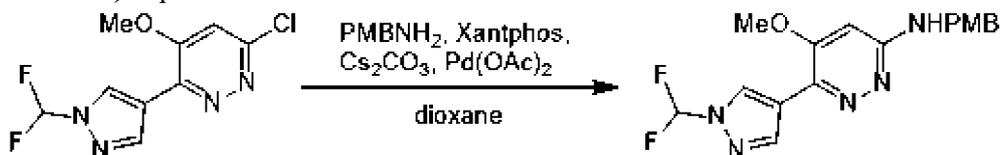


**Стадия А.** 6-хлор-3-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-4-метоксипиридазин



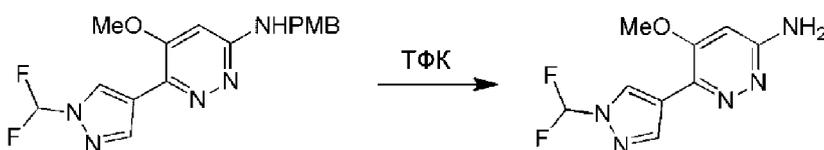
[00562] Смесь 3,6-дихлор-4-метокси-пиридазина (6,00 г, 33,5 ммоль), 1-(дифторметил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразола (8,18 г, 33,5 ммоль), [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (2,45 г, 3,35 ммоль) и фосфата калия (28,46 г, 134,1 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (120 мл) и воде (25 мл) продувают азотом и затем нагревают при 130°C в течение 2 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь затем охлаждают до комнатной температуры, разбавляют водой (50 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×100 мл). Органические экстракты объединяют, промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия (3×50 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле (0-100% этилацетат в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС  $m/z$  261,2  $[M+H]^+$ .

**Стадия В.** 6-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-5-метокси-N-(4-метоксибензил)пиридазин-3-амин



[00563] Смесь 6-хлор-3-[1-(дифторметил)пиразол-4-ил]-4-метокси-пиридазина (1,50 г, 5,76 ммоль), (4-метоксифенил)метанамина (2,37 г, 17,3 ммоль, 2,23 мл), ацетата палладия(II) (0,129 г, 0,576 ммоль), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметил-9H-ксантена (0,500 г, 0,863 ммоль) и карбоната цезия (5,63 г, 17,3 ммоль) в диоксане (20 мл) продувают азотом и затем нагревают при 120°C в течение 16 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь затем охлаждают до комнатной температуры, разбавляют водой (20 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×20 мл). Органические экстракты объединяют, промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия (3×10 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле (0-100% этилацетат в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС  $m/z$  362,2  $[M+H]^+$ .

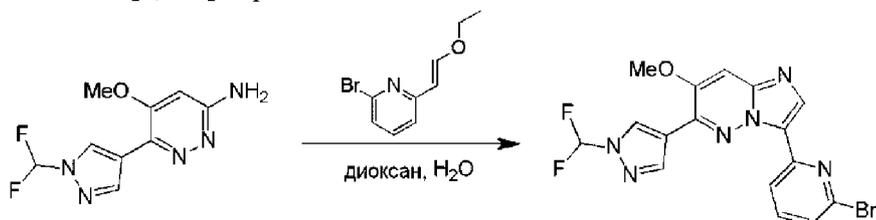
**Стадия С.** 6-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-5-метоксипиридазин-3-амин



[00564] Смесь 6-[1-(дифторметил)пиразол-4-ил]-5-метокси-N-[(4-метоксифенил)метил]пиридазин-3-амин (0,500 г, 1,38 ммоль) в трифторуксусной кислоте

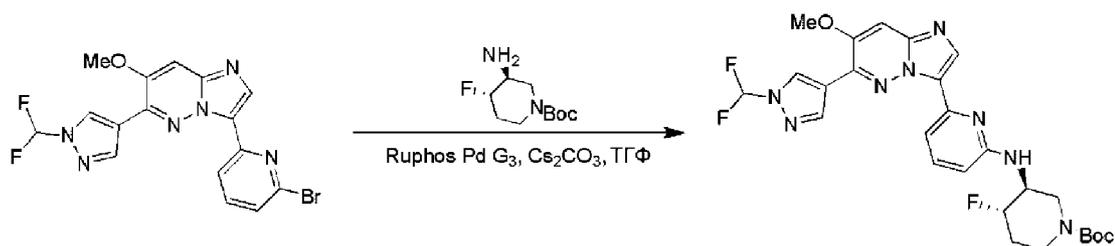
(10 мл) перемешивают при 50°C в течение 16 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь затем охлаждают до комнатной температуры и концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток промывают метанолом (3×10 мл), фильтруют и затем фильтровальную жидкость концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС  $m/z$  242,2  $[M+H]^+$ .

**Стадия D.** 3-(6-бромпиридин-2-ил)-6-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-7-метоксиимидазо[1,2-b]пиридазин



[00565] К раствору 2-бром-6-[(E)-2-этоксивинил]пиридина (1,05 г, 4,61 ммоль) в диоксане (15 мл) и воде (5 мл) добавляют 1-бромпирролидин-2,5-дион (0,821 г, 4,61 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем добавляют 6-[1-(дифторметил)пиразол-4-ил]-5-метокси-пиридазин-3-амин (0,371 г, 1,54 ммоль), и полученную реакцию нагревают при 80°C в течение 15 часов. Реакционную смесь затем охлаждают до комнатной температуры, разбавляют водой (10 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×20 мл). Органические экстракты объединяют, промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия (3×10 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле (0-50% этилацетат в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС  $m/z$  423,1  $[M+H]^+$ .

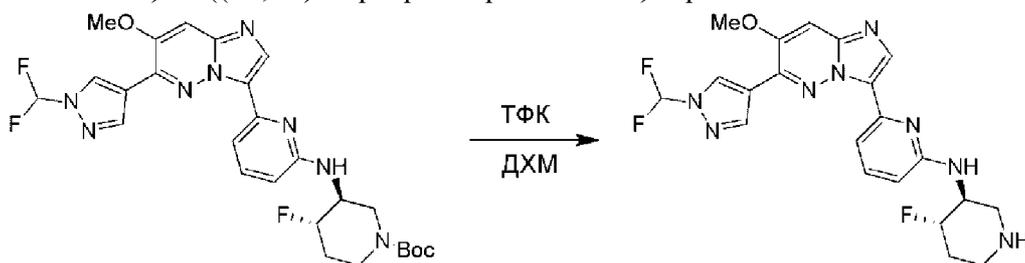
**Стадия E.** (3S,4S)-трет-бутил 3-((6-(6-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-7-метоксиимидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-фторпиперидин-1-карбоксилат



[00566] Смесь 3-(6-бром-2-пиридил)-6-[1-(дифторметил)пиразол-4-ил]-7-метоксиимидазо[1,2-b]пиридазина (0,050 г, 0,119 ммоль), трет-бутил (3S,4S)-3-амино-4-фторпиперидин-1-карбоксилата (0,031 г, 0,142 ммоль), метансульфоната (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (0,010 г, 0,012 ммоль) и карбоната цезия (0,097 г, 0,297 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) продувают азотом и затем нагревают при 80°C в течение 5 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь затем охлаждают до комнатной температуры, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в

заголовке соединения: ЖХМС  $m/z$  559,4  $[M+H]^+$ .

**Стадия F.** 6-(6-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-7-метоксиимидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-N-((3S,4S)-4-фторпиперидин-3-ил)пиридин-2-амин



[00567] К раствору (3S,4S)-трет-бутил 3-(((6-(6-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-7-метоксиимидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-фторпиперидин-1-карбоксилата (0,050 г, 0,090 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляют трифторуксусную кислоту (0,50 мл). Полученную реакцию перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа и затем концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают ЖХВД (колонка Phenomenex Luna C18, 5 микрона, 150×30 мм; 1-40% ацетонитрил в воде содержащий 0,04% трифторуксусную кислоту). ЖХМС  $m/z$  459,1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,90 (с, 1 H), 8,50 (с, 1 H), 8,46-8,41 (м, 1 H), 8,03-7,96 (м, 1 H), 7,74 (с, 3 H), 6,69 (д,  $J=8,4$  Гц, 1 H), 5,03-4,90 (м, 1 H), 4,63-4,47 (м, 1 H), 4,24 (с, 3 H), 3,73 (д,  $J=12,8$  Гц, 1 H), 3,54-3,43 (м, 1 H), 3,27-3,10 (м, 2 H), 2,60-2,35 (м, 1 H), 2,21-1,98 (м, 1 H).

[00568] Все соединения в Таблице 14 получают с применением методов синтеза, описанных в **Примере 23**.

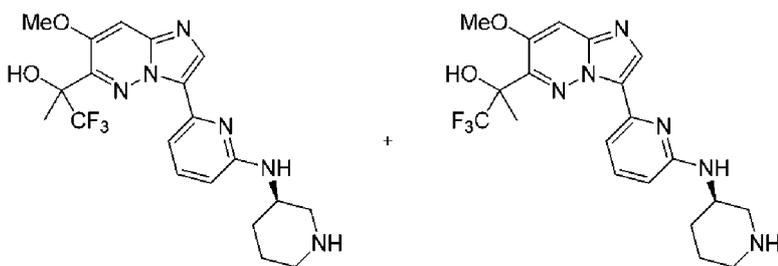
**Таблица 14.** Дополнительные соединения, полученные согласно **Примеру 23**.

Соединение №	Структура	Наименование IUPAC	ЖХМС
130		6-(6-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-7-метоксиимидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-N-((3S,4S)-4-фторпиперидин-3-ил)пиридин-2-амин	459,1

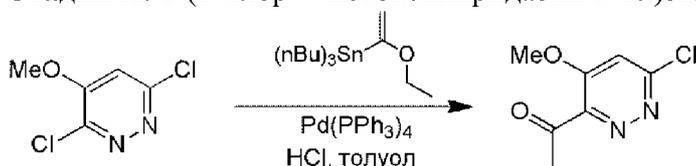
**Пример 24**

**Типовая методика синтеза #24 (Соединения 131-136)**

**Соединения 131 и 132**, Быстро и медленно элюируемые диастереомеры 1,1,1-трифтор-2-(7-метокси-3-(6-((R)-пиперидин-3-иламино)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пропан-2-ола

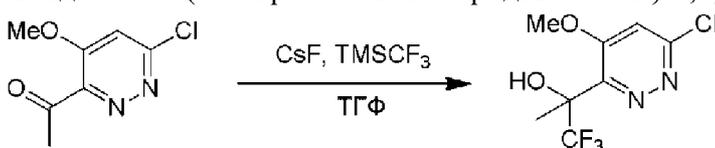


**Стадия А.** 1-(6-хлор-4-метоксипиридазин-3-ил)этанон



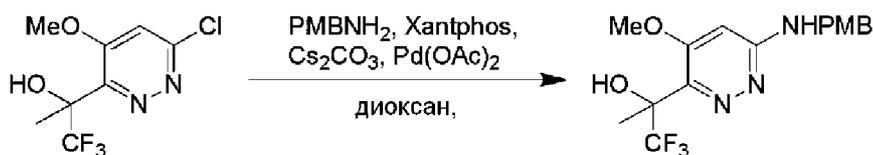
[00569] Смесь 3,6-дихлор-4-метокси-пиридазина (15,0 г, 83,8 ммоль), трибутил(1-этоксивинил)станнана (30,26 г, 83,80 ммоль, 28,28 мл) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (9,68 г, 8,38 ммоль) в толуоле (150 мл) продувают азотом и затем нагревают при 100°C в течение 16 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь затем охлаждают до комнатной температуры. Хлористоводородную кислоту (2 М, 210 мл) добавляют и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакцию затем гасят добавлением водного 20% раствора фторида калия (100 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×100 мл). Органические экстракты объединяют, промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия (3×50 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле (0-50% этилацетат в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС  $m/z$  187,1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,08 (с, 1 H), 3,99 (с, 3 H), 2,78 (с, 3 H).

**Стадия В.** 2-(6-хлор-4-метоксипиридазин-3-ил)-1,1,1-трифторпропан-2-ол



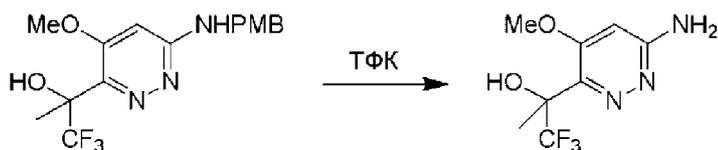
[00570] К раствору 1-(6-хлор-4-метокси-пиридазин-3-ил)этанона (4,00 г, 21,4 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) добавляют фторид цезия (3,26 г, 21,4 ммоль) и триметил(трифторметил)силан (6,10 г, 42,9 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 8 часов. Затем добавляют хлористоводородную кислоту (2 М, 10,72 мл), и реакцию перемешивают при комнатной температуре в течение еще 2 часов. Реакцию затем разбавляют водой (50 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×50 мл). Органические экстракты объединяют, промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия (3×30 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле (0-50% этилацетат в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС  $m/z$  257,1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$ =7,56 (с, 1 H), 4,03 (с, 3 H), 1,85 (д,  $J=0,9$  Гц, 3 H).

**Стадия С.** 1,1,1-трифтор-2-(4-метокси-6-((4-метоксибензил)амино)пиридазин-3-ил)пропан-2-ол



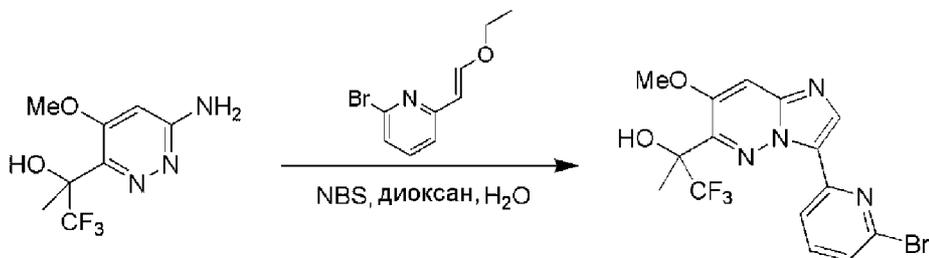
[00571] Смесь 2-(6-хлор-4-метокси-пиридазин-3-ил)-1,1,1-трифторпропан-2-ола (3,50 г, 13,6 ммоль), (4-метоксифенил)метанамина (5,61 г, 40,9 ммоль, 5,30 мл), ацетата палладия(II) (0,306 г, 1,36 ммоль), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметил-9Н-ксантена (1,18 г, 2,05 ммоль) и карбоната цезия (13,33 г, 40,92 ммоль) в диоксане (30 мл) продувают азотом и затем нагревают при 120°C в течение 16 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь затем охлаждают до комнатной температуры, разбавляют водой (20 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×30 мл). Органические экстракты объединяют, промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия (3×20 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле (0-50% этилацетат в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС  $m/z$  358,2  $[M+H]^+$ .

**Стадия D.** 2-(6-амино-4-метоксипиридазин-3-ил)-1,1,1-трифторпропан-2-ол



[00572] Смесь 1,1,1-трифтор-2-[4-метокси-6-[(4-метоксифенил)метиламино]пиридазин-3-ил]пропан-2-ола (3,50 г, 9,79 ммоль) в трифторуксусной кислоте (5 мл) перемешивают при 50°C в течение 1 часа. Реакционную смесь затем охлаждают до комнатной температуры и концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток промывают метанол (3×30 мл) и фильтруют и фильтровальную жидкость концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС  $m/z$  238,2  $[M+H]^+$ .

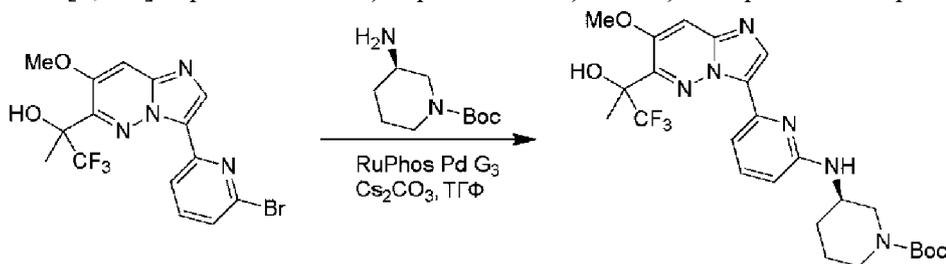
**Стадия E.** 2-(3-(6-бромпиридин-2-ил)-7-метоксиимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-1,1,1-трифторпропан-2-ол



[00573] К охлажденному 0°C раствору 2-(6-амино-4-метокси-пиридазин-3-ил)-1,1,1-трифторпропан-2-ола (1,00 г, 4,22 ммоль) в диоксане (15 мл) и воде (5 мл) добавляют N-бромсукцинимид (2,25 г, 12,6 ммоль). Реакцию затем удаляют из холодной бани и

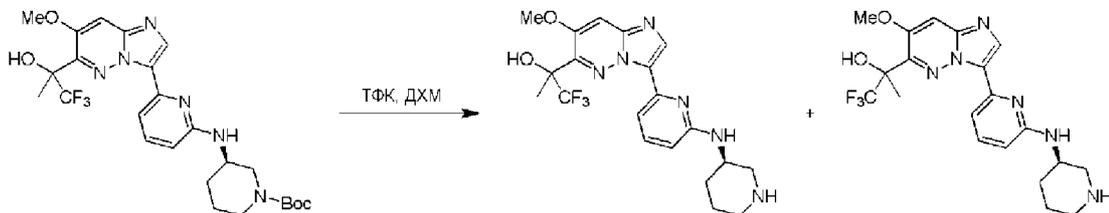
перемешивают в течение 1 часа при медленном нагревании до комнатной температуры. Затем добавляют 2-бром-6-[(E)-2-этоксивинил]пиридин (2,88 г, 12,7 ммоль), и полученную смесь нагревают при 80°C в течение 10 часов. Реакционную смесь затем охлаждают до комнатной температуры, разбавляют водой (20 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×20 мл). Органические экстракты объединяют, промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле (0-100% этилацетат в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС  $m/z$  419,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия F.** (3R)-трет-бутил 3-((6-(7-метокси-6-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилат



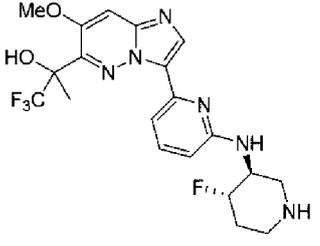
[00574] Смесь 2-[3-(6-бром-2-пиридил)-7-метокси-имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-1,1,1-трифтор-пропан-2-ола (0,100 г, 0,240 ммоль), трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата (0,053 г, 0,264 ммоль), карбоната цезия (0,195 г, 0,599 ммоль) и метансульфоната (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (0,020 г, 0,024 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) продувают азотом и затем нагревают при 80°C в течение 5 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь затем охлаждают до комнатной температуры, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС  $m/z$  537,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия G.** Быстро и медленно элюируемые диастереомеры 1,1,1-трифтор-2-(7-метокси-3-(6-((R)-пиперидин-3-иламино)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пропан-2-ол



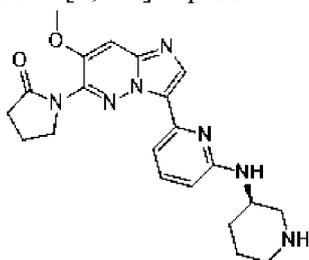
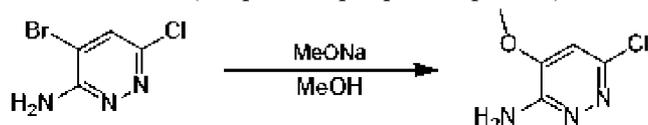
[00575] К раствору трет-бутил (3R)-3-[[6-[7-метокси-6-(2,2,2-трифтор-1-гидрокси-1-метил-этил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-2-пиридил]амино]пиперидин-1-карбоксилата (0,100 г, 0,186 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляют трифторуксусную кислоту (0,50 мл). Полученную реакцию перемешивают при комнатной температуре в течение 16 часов и затем концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают ЖХВД (колонка Phenomenex Luna C18, 5 микрона, 150×30 мм; 1-37% ацетонитрил



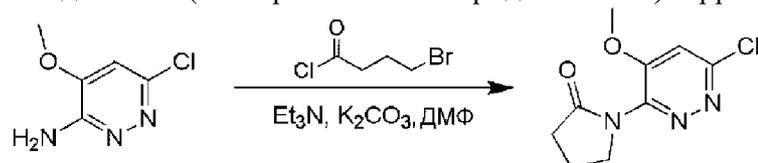
136		Медленно элюируемый диастереомер 1,1,1-трифтор-2-(3-(6-(((3S,4S)-4-фторпиперидин-3-ил)амино)пиридин-2-ил)-7-метоксиимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пропан-2-ола	455,1
-----	-----------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------

**Пример 25****Типовая методика синтеза #25 (Соединение 137)**

**Соединение 137**, (R)-1-(7-метокси-3-(6-(пиперидин-3-иламино)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)пирролидин-2-он

**Стадия А. 3-(6-бром-4-фтор-2-пиридил)-7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиридин**

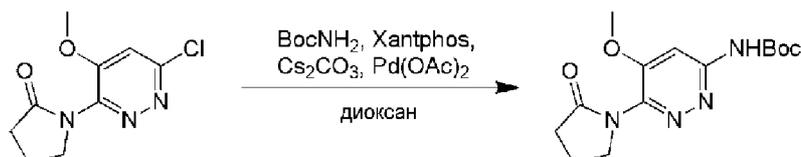
[00577] К раствору 4-бром-6-хлор-пиридазин-3-амина (8,00 г, 38,4 ммоль) в метиловом спирте (10 мл) добавляют метанолат натрия (0,5 М, 154 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 12 часов и затем концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток выливают в воду (50 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×40 мл). Органические экстракты объединяют, промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле (0-40% этилацетат в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС  $m/z$  160,2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  6,98 (с, 1 H), 3,98 (с, 3 H).

**Стадия В. 1-(6-хлор-4-метоксипиридазин-3-ил)пирролидин-2-он**

[00578] К раствору 6-хлор-4-метокси-пиридазин-3-амина (2,00 г, 12,5 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляют триэтиламин (2,54 г, 25,1 ммоль, 3,49 мл) и 4-бромбутаноилхлорид (4,65 г, 25,1 ммоль, 2,91 мл). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем добавляют карбонат калия (2,60 г, 18,8

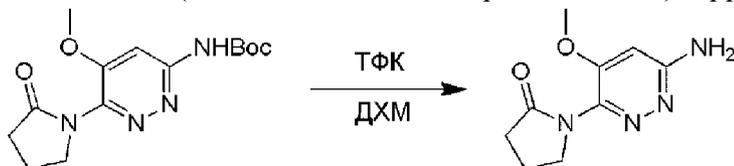
ммоль) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение еще 15 часов. Реакцию затем выливают в воду (30 мл) и экстрагируют дихлорметаном (3×20 мл). Органические экстракты объединяют, промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле (0-50% этилацетат в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС  $m/z$  227,9  $[M+H]^+$ .

**Стадия С.** трет-бутил (5-метокси-6-(2-оксопирролидин-1-ил)пиридазин-3-ил)карбамат



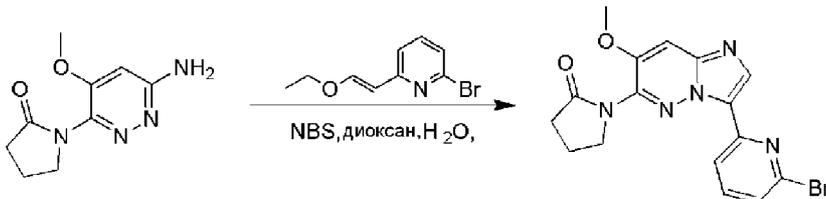
[00579] Смесь 1-(6-хлор-4-метокси-пиридазин-3-ил)пирролидин-2-она (1,80 г, 7,91 ммоль), трет-бутил карбамата (2,78 г, 23,7 ммоль), ацетата палладия (0,178 г, 0,791 ммоль), (5-дифенилфосфанил-9,9-диметил-ксантен-4-ил)-дифенил-фосфана (0,686 г, 1,19 ммоль) и карбоната цезия (7,73 г, 23,7 ммоль) в диоксане (20 мл) продувают азотом и затем нагревают при 80°C в течение 16 часов в атмосфере азота. Реакцию затем охлаждают до комнатной температуры, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают ЖХВД (колонка Phenomenex Luna C18, 3 микрона, 80×40 мм; 15-35% ацетонитрил в воде содержащий 0,04% трифторуксусную кислоту) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС  $m/z$  309,1  $[M+H]^+$ .

**Стадия D.** 1-(6-амино-4-метоксипиридазин-3-ил)пирролидин-2-он



[00580] К раствору трет-бутил N-[5-метокси-6-(2-оксопирролидин-1-ил)пиридазин-3-ил]карбамата (0,050 г, 0,162 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляют трифторуксусную кислоту (0,770 г, 6,75 ммоль, 0,50 мл). Полученную реакцию перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов и затем фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС  $m/z$  209,1  $[M+H]^+$ .

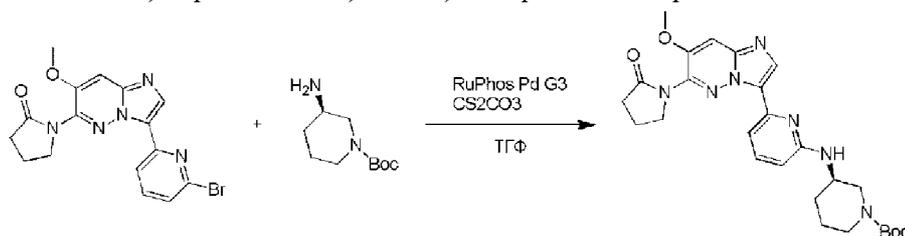
**Стадия E.** 1-(6-амино-4-метоксипиридазин-3-ил)пирролидин-2-он



[00581] К раствору 2-бром-6-[(E)-2-этоксивинил]пиридина (0,082 г, 0,360 ммоль) в диоксане (3 мл) и воде (1 мл) добавляют 1-бромпирролидин-2,5-дион (0,064 г, 0,360 ммоль).

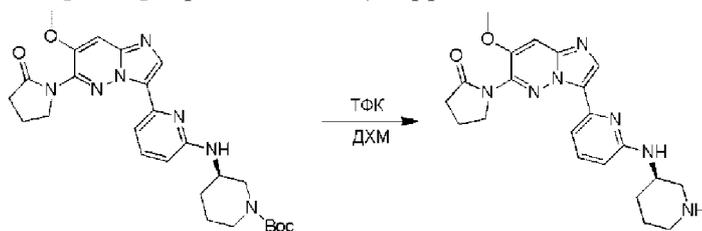
Полученную реакцию перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем добавляют 1-(6-амино-4-метокси-пиридазин-3-ил)пирролидин-2-он (0,050 г, 0,240 ммоль), и полученную смесь нагревают при 80°C в течение 15 часов. Реакцию затем охлаждают до 0°C, подщелачивают до pH=9 добавлением 2 N водного раствора гидроксида натрия и экстрагируют этилацетатом (3×5 мл). Органические экстракты объединяют, промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС m/z 387,9 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия F.** (R)-трет-бутил 3-((6-(7-метокси-6-(2-оксопирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилат



[00582] Смесь 1-[3-(6-бром-2-пиридил)-7-метокси-имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]пирролидин-2-она (0,030 г, 0,077 ммоль), трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата (0,015 г, 0,077 ммоль), метансульфоната (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (0,006 г, 0,008 ммоль) и карбоната цезия (0,063 г, 0,193 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) продувают азотом и затем нагревают при 80°C в течение 2 часов в атмосфере азота. Реакцию затем охлаждают до комнатной температуры, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС m/z 508,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия G.** (R)-1-(7-метокси-3-(6-(пиперидин-3-иламино)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пирролидин-2-он



[00583] К раствору трет-бутил (3R)-3-[[6-[7-метокси-6-(2-оксопирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-2-пиридил]амино]пиперидин-1-карбоксилата (0,040 г, 0,079 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляют трифторуксусную кислоту (0,770 г, 6,75 ммоль, 0,50 мл). Полученную реакцию перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа и затем концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают ЖХВД (колонка Phenomenex Luna C18, 5 микрона, 150×30 мм; 1-30% ацетонитрил в воде содержащий 0,04% трифторуксусную кислоту) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС m/z 408,1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,36 (с, 1 H), 7,77-7,69 (м, 2 H), 7,58 (дт, J=4,3, 7,8 Гц, 1 H), 6,64-6,57 (м, 1 H), 4,88 (д, J=2,0

Гц, 1 Н), 4,34-4,24 (м, 1 Н), 4,10-4,04 (м, 5 Н), 3,67 (шдд,  $J=3,2$ , 12,1 Гц, 1 Н), 3,38-3,33 (м, 1 Н), 3,11-2,92 (м, 2 Н), 2,68-2,62 (м, 2 Н), 2,39-2,29 (м, 2 Н), 2,17-2,05 (м, 2 Н), 1,94-1,84 (м, 1 Н), 1,77-1,68 (м, 1 Н).

### **Пример 26**

#### **Биологические данные для типовых соединений**

[00584] Данные об ингибировании киназы получают для различных типовых соединений, полученных в соответствии с примерами 1-25, с использованием протокола RBC HotSpot Kinase Assay Protocol (Anastassiadis T, *et al.* Comprehensive assay of kinase catalytic activity reveals features of kinase inhibitor selectivity. *Nat Biotechnol.* 2011 Oct 30; 29(11):1039-45), как описано ниже. В этом анализе используют выделенный фермент киназы. Этот анализ очень полезен для определения конкуренции ингибитора за АТФ и/или субстраты и для измерения кинетики ингибирования фермента. Он также позволяет измерить относительную аффинность связывания с выделенным ферментным белком и, следовательно, определяет селективность. В отличие от анализов связывания киназы, которые измеряют конкуренцию за АТФ, анализ HotSpot Kinase Assay представляет собой функциональный анализ, который измеряет каталитическую активность; как таковой он измеряет относительную функциональную эффективность независимо от механизма ингибирования фермента. В этом анализе используют формы различных ферментов, которые проще всего экспрессировать, которые не обязательно могут быть формой фермента, существующего в клетке. (Иногда карбокси конец усечен, чтобы способствовать экспрессии, или, если это рецепторная киназа, сам фермент выделен из других частей рецептора, которые участвуют в регуляции активности киназы.)

[00585] Используют следующий реагент: основной рабочий буферный раствор; 20 mM HEPES (pH 7,5), 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM EGTA, 0,01% Triton X-100, 0,02 мг/мл BSA, 0,1 mM Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>, 2 mM DTT, 1% ДМСО. Необходимые кофакторы добавляют индивидуально в каждую киназную реакцию.

[00586] Процедура реакции следующая:

- 1) Субстраты готовят в свежеприготовленном рабочем буферном растворе.
- 2) Любые необходимые кофакторы доставляют в раствор субстрата, указанный выше.
- 3) Киназу доставляют в раствор субстрата и осторожно перемешивают.
- 4) Соединения доставляют в 100% ДМСО в киназную реакционную смесь с помощью акустической технологии (Echo550; нанолитровый диапазон) с последующей инкубацией в течение 20 мин при комнатной температуре.
- 5) <sup>33</sup>P-АТФ доставляют в реакционную смесь для инициации реакции.
- 6) Смесь инкубируют 2 часа при комнатной температуре.
- 7) Активность киназы определяют P81 способом связывания фильтра.

**Таблица 16.** Биологические данные получены в соответствии с протоколом, описанным в Примере 26.

Соединение №	IRAK1 IC50 (нМ)	IRAK4 IC50 (нМ)	FLT3 IC50 (нМ)
--------------	-----------------	-----------------	----------------

1	331	13	0,6
2	948	115	2
3	449	71	1
4	1360	114	3
5	266	51	5
6	296	62	4
7	284	52	4
8	704	586	8
9	81	7	<0,5
11	860	21	<0,5
12	2060	128	3
13	1840	106	2
14	1850	100	3
15	226	13	<0,5
16	3060	157	<0,5
17	1820	9	<0,5
18	2440	1410	4
19	194	3	<0,5
20	3	<0,5	<0,5
21	497	38	6
22	678	44	6
23	1150	75	16
24	1640	261	17
26	114	20	0,9
27	1620	609	5
28	6580	2360	2
29	13000	2460	4
30	565	104	2
31	49	6	0,5
32	3410	630	9
33	>10000	3360	16
34	>10000	5070	16
35	2820	126	3
36	3780	2700	5

37	>10000	4320	7
38	23	2	<0,5
39	2330	321	8
40	>10000	1300	9
41	>10000	3480	18
42	2220	113	3
44	>10000	4340	4
45	37	8	<0,5
46	2180	985	6
47	>10000	3200	19
48	>10000	4080	12
49	1200	204	2
50	1060	2670	8
54	1690	8	<0,5
55	6840	113	16
56	80	1	0,8
59	621	12	2
60	274	4	2
61	349	26	1
62	403	16	<0,5
63	269	28	<0,5
69	3970	45	3
70	5190	586	18
71	2650	36	0,8
72	3590	36	1
73	1830	292	10
74	5860	148	4
76	3140	345	0,6
78	1860	29	6
79	4570	21	3
80	3420	231	11
81	954	25	2
82	595	18	1
83	3670	25	0,8

84	536	83	1
86	937	37	2
87	1650	83	3
88	7240	959	22
89	8050	58	5
90	6290	61	4
91	1640	101	6
92	1640	1080	78
93	2680	39	4
94	1050	33	6
95	1180	24	4
96	153	3	0,6
97	253	2	0,6
98	375	2	<0,5
99	821	0,5	0,6
100	1380	<0,5	<0,5
101	2320	11	<0,5
102	109	1	<0,5
103	218	16	<0,5
104	1340	45	<0,5
105	272	7	<0,5
106	15	0,8	<0,5
107	3	<0,5	<0,5
108	5	0,6	<0,5
109	>10000	399	9
110	3710	190	6
111	774	131	4
114	3470	94	3
115	3190	323	9
116	25	<0,5	<0,5
117	383	4	<0,5
118	70	2	<0,5
119	75	<0,5	<0,5
120	85	<0,5	<0,5

121	778	11	1
122	537	37	0,7
126	135	4	<0,5
127	146	16	<0,5
128	129	6	<0,5
129	1140	24	<0,5
130	734	103	<0,5
131	8200	424	<0,5
132	>10000	1770	5
133	3320	<0,5	<0,5
134	8640	183	<0,5
135	>10000	169	<0,5
136	3140	10	<0,5
137	>10000	1980	13

### **Пример 27**

#### **Биологические данные для типовых соединений**

[00587] Данные по связыванию киназы получают для различных типовых соединений, полученных в соответствии с Примерами 1-25, с использованием описанного ниже протокола сайт-направленного анализа активного сайт-направленного конкурентного связывания DiscoverX KINOMEscan®. В отличие от других анализов сайтов конкурентного связывания киназ, анализы KINOMEscan® не требуют наличия АТР. В результате, данные сообщают аффинности термодинамического взаимодействия (значения  $K_d$ ), а не значения  $IC_{50}$ , которые зависят от концентрации АТР. В анализе используют ДНК меченную версию протеинкиназы и иммобилизованный лиганд, связанный с твердой подложкой. Соединения, которые прямо или косвенно предотвращают связывание киназы с иммобилизованным лигандом, уменьшают количество киназы, захваченной на твердом носителе, что обнаруживается с помощью сверхчувствительного способа кПЦР. Сообщается, что константы аффинности, указанные в анализе, не зависят от используемого иммобилизованного лиганда, который связан с твердой подложкой (см. дополнительную информацию в Fabian, M.A. et. al., (2005) Nat. Biotechnol. 23, 329-336; Wodicka, L.M. et. al., (2010) Chem. Biol. 17, 1241-1249.)

[00588] Штаммы меченного киназой фага T7 получают в хозяине *E. coli*, полученном из штамма BL21. *E. coli* выращивают до лог-фазы, инфицируют фагом T7 и инкубируют при встряхивании при 32°C до лизиса. Лизаты центрифугируют и фильтруют для удаления клеточного дебриса. Остальные киназы получают в клетках HEK-293 и затем метят ДНК для обнаружения кПЦР. Магнитные микроносители, покрытые стрептавидином, обрабатывают биотинилированными низкомолекулярными лигандами в течение 30 минут

при комнатной температуре для создания аффинных смол для анализа киназы. Лигандированные микроносители блокируют избытком биотина и промывают блокирующий буфер (SeaBlock (Pierce), 1% BSA, 0,05% Tween 20, 1 мМ DTT) для удаления несвязанного лиганда и снижения неспецифического связывания. Реакции связывания собирают путем объединения киназ, лигандированных аффинных микроносителей и тестируемых соединений в 1х буфере для связывания. (20% SeaBlock, 0,17х PBS, 0,05% Tween 20, 6 мМ DTT). Тестируемые соединения получают в виде 111х исходных растворов в 100% ДМСО.  $K_d$  определяют с использованием 11-точечной серии 3-кратных разведений соединения с тремя контрольными точками ДМСО. Все соединения для измерения  $K_d$  распределяют акустическим трансфером (бесконтактным дозированием) в 100% ДМСО. Затем соединения разводят непосредственно в анализах таким образом, чтобы конечная концентрация ДМСО составляла 0,9%. Все реакции проводят в полипропиленовых 384-луночных планшетах. Каждый имеет конечный объем 0,02 мл. Планшеты для анализа инкубируют при комнатной температуре при встряхивании в течение 1 часа, и аффинные микроносители промывают промывочным буфером (1х PBS, 0,05% Tween 20). Затем микроносители ресуспендируют в элюирующем буфере (1х PBS, 0,05% Tween 20, 0,5 мкМ не биотинилированного аффинного лиганда) и инкубируют при комнатной температуре при встряхивании в течение 30 минут. Концентрацию киназы в элюатах измеряют с помощью кПЦР.

[00589] Константы связывания ( $K_d$ ) рассчитывают по стандартной кривой доза-ответ с использованием уравнения Хилла. Наклон Хилла устанавливают как -1. Кривые аппроксимируют с использованием нелинейного метода наименьших квадратов с алгоритмом Левенберга-Марквардта.

**Таблица 17.** Биологические данные, полученные в соответствии с протоколом, описанным в Примере 27.

Соединение №	FLT3 $K_d$ (нМ)	FLT3 D835H $K_d$ (нМ)	FLT3 D835V $K_d$ (нМ)	FLT3 D835Y $K_d$ (нМ)	FLT3 ITD $K_d$ (нМ)	FLT3 ITD, D835V $K_d$ (нМ)
96	0,31	0,23	0,12	0,46	1	0,07
97	0,19	0,18	0,067	0,063	0,19	0,034
102	0,13	0,21	0,11	0,16	0,54	0,045

**Таблица 18.** Биологические данные, полученные в соответствии с протоколом, описанным в Примере 27.

Соединение №	FLT3 ITD, F691L $K_d$ (нМ)	FLT3 K663Q $K_d$ (нМ)	FLT3 N841I $K_d$ (нМ)	FLT3 R834Q $K_d$ (нМ)	FLT3 Autoinh. $K_d$ (нМ)
96	0,37	0,6	0,91	1,6	11
97	0,19	1,4	0,55	0,8	13

102	0,14	0,37	0,36	0,61	17
-----	------	------	------	------	----

**Пример 28****Биологические данные для типовых соединений**

[00590] Данные о клеточной активности киназы получают для различных типовых соединений, полученных в соответствии с Примерами 1-25, с использованием описанного ниже протокола анализа Reaction Biology NanoBRET. Анализ NanoBRET измеряет вовлечение киназы в режиме реального времени в контексте интактной клетки. В отличие от описанных ранее методологий биохимического анализа киназ в Примерах 26-27, анализ NanoBRET измеряет характеристики связывания и активности в равновесных условиях с использованием полноразмерных киназ в присутствии клеточных концентраций АТФ в живых не ослабленных клетках. Таким образом, этот анализ обеспечивает более точную оценку эффективности и селективности киназ, которые, как ожидается, будут наблюдаться в нативной клеточной среде, где активность часто значительно ниже, чем наблюдаемая в выделенных биохимических анализах (Vasta, J.D. et al., (2018) Cell Chem. Biol. 25, 206-214). В анализе используют слитый вектор Kinase-NanoLuc®, экспрессирующий белок киназы, к которому добавлена люциферазная метка, проникающий в клетку флуоресцентный индикатор NanoBRET™, субстрат NanoLuc® и внеклеточный ингибитор NanoLuc®. При экспрессии меченой люциферазой киназы, клетки будут производить сильный сигнал BRET только в присутствии индикатора NanoBRET™. Внеклеточный ингибитор NanoLuc® гарантирует, что наблюдаемый сигнал BRET исходит только от живых клеток. Поскольку сигнал BRET имеет жесткие ограничения по расстоянию, добавление тестируемого соединения уменьшит сигнал BRET, если соединение будет конкурировать с индикатором NanoBRET™ за связывание с киназным доменом. При соответствующих условиях индикатора, установленных производителем, можно определить количественную внутриклеточную аффинность и относительную эффективность с использованием уравнений модели Mass Action.

[00591] Клетки HEK-293 приобретают в ATCC. Реагент для трансфекции FuGENEHD, плазмиды слияния Kinase-NanoLucfusion, ДНК-носитель трансфекции, индикаторы NanoBRETTracers и буфер для разведения, субстрат NanoBRETNano-Glo, внеклеточный ингибитор NanoLucInhibitor получают от Promega.

[00592] Анализы проводят в соответствии с протоколом анализа Promega с некоторыми изменениями. Клетки HEK-293 временно трансфицируют ДНК слитого вектора Kinase-NanoLucFusion с помощью реагента трансфекции FuGENEHD. Тестируемые соединения доставляют в 384-луночный планшет с помощью Echo 550 (LabcyteInc, Sunnyvale, CA). Трансфицированные клетки собирают и смешивают с индикаторным реагентом NanoBRETTracer, и распределяют по 384-луночным планшетам и инкубируют при 37°C в инкубаторе для клеточных культур с 5% CO<sub>2</sub> в течение 1 часа. Субстрат NanoBRETNano-Glo плюс раствор внеклеточного ингибитора NanoLucInhibitor добавляют в лунки планшета для анализа и инкубируют в течение 2-3 минут при комнатной температуре. Длину волны излучения донора (460 нм) и длину волны излучения акцептора

(600 нм) измеряют в ридере EnVisionplate. Рассчитывают коэффициенты BRET. Соотношение  $BRET = \frac{(\text{Образец акцептора} \div \text{Образец донора})}{(\text{Контроль акцептора без индикатора} \div \text{Контроль донора без индикатора})}$ . Значения  $IC_{50}$  соединений рассчитывают с помощью программы Prism GraphPad.

#### Протокол анализа связывания с мишенью NanoBRET™

##### 1. Временная трансфекция клеток НЕК-293 ДНК слитого вектора NanoLuc®

1). Культивируют клетки НЕК-293 (70-80% конfluence) соответствующим образом перед анализом. Трипсинизируют и собирают клетки НЕК-293.

2). Получают комплексы липид:ДНК следующим образом:

a. Готовят раствор ДНК 10 мкг/мл в Opti-MEM без сыворотки, которая состоит из следующих соотношений ДНК-носителя и ДНК, кодирующей слияние NanoLuc®. 9,0 мкг/мл ДНК носителя для трансфекции, 1,0 мкг/мл ДНК слитого вектора NanoLuc и 1 мл Opti-MEM без фенолового красного. Тщательно смешивают.

b. Добавляют 30 мкл реагента для трансфекции FuGENE HD в каждый миллилитр смеси ДНК, чтобы сформировать комплекс липид:ДНК.

c. Смешивают переворачиванием 10 раз.

d. Инкубируют при температуре окружающей среды в течение 20 минут, чтобы образовались комплексы.

3). В стерильной конической пробирке смешивают 1 часть комплекса липид:ДНК с 20 частями клеток НЕК-293 в суспензии. Аккуратно смешивают переворачиванием 5 раз.

4). Распределяют клетки+комплекс липид:ДНК в стерильную чашку для культивирования тканей и инкубируют в течение 22-24 часов.

##### 2. Добавление тестируемых соединений (съемка на сухих планшетах)

Каждое тестируемое соединение доставляют из планшета с источником соединения в лунки 384-луночного белого планшета NBS от Echo 550.

##### 3. Получение клеток с индикаторным реагентом NanoBRET™

1). Удаляют среду из чашки с трансфицированными клетками НЕК-293 путем аспирации, обрабатывают трипсином и позволяют клеткам диссоциировать из чашки.

2). Нейтрализуют трипсин с использованием среды, содержащей сыворотку, и центрифугируют при  $200 \times g$  в течение 5 минут, чтобы пеллетировать клетки. Регулируют плотность клеток до  $2 \times 10^5$  клеток/мл в Opti-MEM без фенолового красного.

3). Получают полный 20X индикаторный реагент NanoBRET™ с буфером для разведения индикатора.

4). Распределяют одну часть полного 20X индикаторного реагента NanoBRET™ на 20 частей клеток в пробирке. Аккуратно перемешивают переворачиванием 10 раз.

5). Распределяют клеточную суспензию в белые 384-луночные планшеты NBS. Инкубируют планшет при  $37^\circ\text{C}$ , 5%  $\text{CO}_2$  в течение 1 часа.

Примечание. Готовят отдельный набор образцов без индикатора для стадий коррекции фона.

##### 4. Анализ NanoBRET™

1). Вынимают планшет из инкубатора и уравнивают до комнатной температуры в течение 15 минут.

2). Получают 3X полный раствор субстрата плюс ингибитора в среде для анализа (среде Opti-MEMR I с уменьшенным количеством сыворотки, без фенолового красного) непосредственно перед измерением BRET.

3). Добавляют 3X полный раствор субстрата плюс ингибитора в каждую лунку 384-луночного планшета. Инкубируют 2-3 минуты при комнатной температуре.

4). Измеряют длину волны излучения донора (460 нм) и длину волны излучения акцептора (600 нм) с использованием планшетного ридера Envision 2104.

#### 5. Определение отношения BRET

Чтобы получить необработанные значения отношения BRET, делят значение эмиссии акцептора (600 нм) на значение эмиссии донора (460 нм) для каждого образца. Чтобы скорректировать фон, вычитают отношение BRET в отсутствие индикатора (среднее значение контрольных образцов без индикатора) из отношения BRET каждого образца.

Уравнение отношения NanoBRET™:

Отношение BRET=(образец акцептора ÷ образец донора)

Уравнение отношения NanoBRET™, включая дополнительную коррекцию фона:

Отношение BRET=[(Образец акцептора ÷ Образец донора) - (Контроль акцептора без индикатора ÷ Контроль донора без индикатора)]

Нормализованное уравнение отклика BRET (%):

(Отношение BRET образца, обработанного соединением/отношение BRET контрольного образца ДМСО) \*100%

#### 6. Определение значений IC<sub>50</sub>

Строят кривые IC<sub>50</sub> и рассчитывают значения IC<sub>50</sub> с помощью программы GraphPad Prism 4 на основе сигмоидального уравнения доза-ответ.

**Таблица 19.** Биологические данные, полученные в соответствии с протоколом, описанным в Примере 28.

Соединение №	NanoBRET FLT3 IC <sub>50</sub> (нМ)	NanoBRET IRAK4 IC <sub>50</sub> (нМ)
9	367	54
19	142	511
96	18	2
99	3	3
102	4	2
106	<0,5	<0,5
107	4890	<0,5
108	<0,5	<0,5
126	1160	7
127	196	30

128	102	15
133	226	98

**Пример 29****Биологические данные для типовых соединений**

[00593] Данные о клеточной активности получают для различных типовых соединений, полученных в соответствии с Примерами 1-25, с использованием протокола анализа NF-κB, описанного ниже. Активация транскрипции гена NF-κB является нижестоящим сигналом в сигнальном пути IRAK (Balka, K.R. and DeNardo, D., J. Leukoc. Biol. (2019) 105, 339-351). Поскольку клетки THP-1 не содержат активированные рецепторы FLT3, измерение способности соединения-ингибитора FLT3/IRAK1/IRAK4 ингибировать продуцирование NF-κB отражает способность ингибировать передачу сигналов после блокирования передачи сигналов через комплекс IRAK1/4 и не является комбинированным измерением активности, включающей ингибирование киназы FLT3.

[00594] Клетки THP-1-Blue NF-κB (InvivoGen), несущие стабильную встроенную репортерную конструкцию, секретируемую эмбриональной щелочной фосфатазой (SEAP), индуцируемой NF-κB, высевают в планшеты в концентрации  $1 \times 10^5$  клеток на лунку. Клетки стимулируют Pam3CSK4 (1 нг/мл) или hIL1B (1 нг/мл). Через 10-20 минут, клетки обрабатывают растворителем (ДМСО) или серийными разведениями тестируемых соединений (10 тестируемых доз каждого тестируемого соединения, с серией разведений 1:10, начиная с 1 мкМ или 3 мкМ) в конечном объеме 200 мкл в течение 24 часов при 37°C. Через 24 часа клетки центрифугируют, и 20 мкл супернатанта инкубируют со 180 мкл реагента QUANTI-Blue при 37°C в течение 30-60 минут. Уровни экспрессии гена, индуцированного NF-κB, измеряют в микропланшетном ридере при 620 нм.

**Таблица 20.** Биологические данные, полученные в соответствии с протоколом, описанным в Примере 29.

Соединение №	NF-κB Pam3CSK4 IC <sub>50</sub> (нМ)	NF-κB IL1B IC <sub>50</sub> (нМ)
96	93	121
99	121	340
102	135	254
106	63	59
107	18	15
108	30	13
116	20	46
118	76	216
126	92	121
127	254	359

128	108	196
-----	-----	-----

**Пример 30****Биологические данные для типовых соединений**

[00595] Данные о клеточной активности получают для различных типовых соединений, полученных в соответствии с Примерами 1-25, с использованием протоколов анализа жизнеспособности клеток MOLM14 D835Y и MOLM14 F691L, описанных ниже. Обе клеточные линии имеют активированные рецепторы FLT3, каждый из которых несет дополнительные мутации резистентности в киназном домене (D835Y и F691L, соответственно). Лейкозы у пациентов с мутациями резистентности к этим киназным доменам резистентны к ингибиторам FLT3, которые не ингибируют мутантную киназу. Поскольку активированный рецептор FLT3 управляет митогенным ответом, и потому, что может быть несоответствие между активностью в биохимическом анализе киназы и в контексте целой клетки (Vasta, J.D. et al., (2018) Cell Chem. Biol. 25, 206-214), демонстрация антипролиферативной активности в этих клеточных линиях с соединениями, о которых известно, что они ингибируют киназы D835Y или F691L в биохимических анализах, обеспечивает более подходящий клеточный контекст для демонстрации активности.

[00596] Клетки MOLM14 D835Y и MOLM14 F691L выращивают в среде RPMI-1640 с добавлением 20% эмбриональной бычьей сыворотки (FBS). Для оценки жизнеспособности/цитотоксичности, клетки высевают в 1536-луночные планшеты Greiner из белого полистирола, обработанные тканевой культурой, с использованием дозатора Multidrop Combi (ThermoFisher) в конечном объеме 5 мкл питательной среды на лунку при плотности 1000 клеток на лунку. После добавления клеток, 23 нл тестируемого соединения переносят в отдельные лунки (22 тестируемые дозы для каждого тестируемого соединения, с сериями разведений 1:2, начиная с 10 мкМ) с помощью игольного инструмента 1536. Бортезомиб (конечная концентрация 2,3 мкМ) используют в качестве положительного контроля клеточной цитотоксичности. Планшеты инкубируют в течение 48 часов в стандартных условиях инкубатора, закрытого крышкой из нержавеющей стали с прокладкой для предотвращения испарения. Через 48 часов после добавления соединения, в каждую лунку добавляют 3 мкл Cell Titer Glo (Promega), и планшеты инкубируют при комнатной температуре в течение 15 минут, сохраняя крышку из нержавеющей стали на месте. Значения люминесценции снимают с помощью устройства визуализации Viewlux (PerkinElmer) с экспозицией 2 секунды на планшет.

**Таблица 21.** Биологические данные, полученные в соответствии с протоколом, описанным в Примере 30.

Соединение №	MOLM14 D835Y IC <sub>50</sub> (нМ)	MOLM14 F691L IC <sub>50</sub> (нМ)
1	60	1680
9	101	Н.Д.
19	402	Н.Д.
20	333	Н.Д.

81	591	Н.Д.
82	357	Н.Д.
83	259	Н.Д.
84	179	Н.Д.
96	55	673
97	34	Н.Д.
99	17	269
100	20	Н.Д.
101	Н.Д.	596
102	34	388
103	205	1453
104	193	1154
105	231	1220
106	3	29
107	11	137
108	3	29
109	968	Н.Д.
110	591	Н.Д.
111	1007	Н.Д.
114	326	Н.Д.
116	77	1088
117	109	1369
118	61	770
119	103	1536
120	20	275
121	97	1369
122	49	686
126	109	1536
127	1220	6117
128	34	386
129	154	2170
130	137	1369
131	69	545
132	486	3440

133	86	969
134	244	1724
135	386	4330
136	31	344

Н.Д.=эксперимент не проводят

### **Пример 31**

#### **Скрининг лекарственных средств для типовых соединений**

[00597] Комбинированная лекарственная терапия потенциально может вызывать усиление эффектов с меньшими побочными эффектами, которые не достигаются при использовании одного агента или за пределами аддитивного эффекта различных концентраций двух разных агентов. Чтобы определить, наблюдаются ли усиленные эффекты различных комбинаций лекарственных средств в условиях устойчивости к FLT3, проводят скрининг комбинированных лекарственных средств, как описано ранее (Mathews-Griner, L. A. et al., Proc. Nat. Acad. Sci., 2014, 111:2439-2454; Lin, G. L. et al., Sci. Trans. Med., 2019, 11:eaaw0064). Коротко, 10 нл соединений акустически дозируют в 1536-луночные планшеты из белого полистирола, обработанные тканевой культурой, с помощью акустического жидкостного манипулятора Echo 550 (Labcyte). Затем клетки MOLM14 (D835Y) добавляют в планшеты, содержащие соединение, при плотности 500 клеток/лунку в 5 мкл среды. Для всех перечисленных препаратов используют 10-точечный пользовательский диапазон концентраций. Планшеты инкубируют в течение 48 часов в стандартных условиях инкубатора, закрытого крышкой из нержавеющей стали с прокладкой для предотвращения испарения. Через 48 часов после добавления соединения, в каждую лунку добавляют 3 мкл Cell Titer Glo (Promega) и планшеты инкубируют при комнатной температуре в течение 15 минут с закрытой крышкой из нержавеющей стали. Показания люминесценции снимают с помощью устройства визуализации Viewlux (PerkinElmer) с экспозицией 2 секунды на планшет. Результаты можно увидеть в таблицах 22-23 и на ФИГ. 1А-3В.

**Таблица 22.** Сумма баллов избытка HSA для комбинированной терапии соединениями 96, 99, 102, 106 и 108 с венетоклаксом, полученная в клетках MOLM14 (D835Y) в наборе данных 10×10.

<b>Соединение №</b>	<b>Сумма избытка HSA</b>	<b>Взаимодействие с Венетоклаксом</b>
Соединение 99	-789,42805	Синергетическое
Соединение 96	-543,20363	
Соединение 108	-480,37013	
Соединение 106	-334,04079	
Соединение 102	-188,83566	

[00598] Баллы избытка HSA для соединений 96, 99, 102, 106 и 108 в таблице 22

используют для количественной оценки взаимодействий лекарственных средств для усиления фармакологических эффектов в клеточной линии MOLM14 (D835Y). Это клеточная линия FLT3-ITD, которая несет мутацию резистентности к FLT3 в домене тирозинкиназы в положении 835 (D835Y). В таблице 22 суммированы результаты комбинирования соединений 96, 99, 102, 106 и 108 с Венетоклаксом. Большой отрицательный суммарный балл избытка HSA свидетельствует о глубоком синергизме каждого из этих соединений с Венетоклаксом.

[00599] Комбинированный анализ соединения 106 и Венетоклакса проводят в наборе данных 10×10 в модели раковых клеток MOLM14 (FLT3 ITD, D835Y). В этом эксперименте, жизнеспособность клеток (% ответа) снижается с увеличением концентрации лекарственного средства (ФИГ. 1А), и доза-ответ каждого лекарственного средства усиливается в комбинации по сравнению с ответом каждого лекарственного средства по отдельности. На ФИГ. 1В измеряется степень синергизма как показатель избытка HSA, где степень синергизма является самой высокой для тех комбинаций лекарственных средств, где наблюдаются самые большие отрицательные значения избытка HSA. Аналогичный анализ соединения 108 и Венетоклакса получают на матрице 10×10 в модели раковых клеток MOLM14 (FLT3 ITD, D835Y). Баллы избытка HSA на ФИГ. 2В показывают, что синергизм является самым высоким при комбинировании 15,6 нМ Венетоклакса с 0,8-1,6 нМ соединения 108.

**Таблица 23.** Сумма баллов избытка HSA для комбинированной терапии Соединением 96 и дополнительным фармацевтически активным соединением, полученная в клетках MOLM14 (D835Y) в наборе данных 10×10.

<b>Фармацевтически активное соединение</b>	<b>Классификация</b>	<b>Сумма избытка HSA</b>	<b>Взаимодействие с Соединением 96</b>
GSK-2982772	Ингибитор киназы RIP1	-576,96986	Синергетическое
Венетоклакс (ABT-199)	Ингибитор Bcl-2	-549,6211	
Копанлисиб	Ингибитор PI3K альфа/дельта	-542,75374	
SPC-839	Ингибитор IKK бета	-326,80008	
Траметиниб	Ингибитор Mек 1/2	-231,89354	
Навитоклакс (ABT-263)	Ингибитор Bcl-xL	-227,25427	
AMG-232	Ингибитор MDM2 (hdm2)	-222,93285	
Тазаротен	Агонист ретиноида RAR	-188,98567	
СС-885	Неизвестно	-112,95338	

Ибердомид	Усилители продуцирования IL-2	-86,86499	
Дексаметазон	Противовоспалительный агент	-69,66678	
Преднизолон	Глюкокортикоидный стероид	-46,09679	
СС-885	Неизвестно	-44,05192	
Ибердомид	Усилители продуцирования IL-2	29,61236	Антагонистическое
Гемцитабин	Ингибитор рибонуклеотидредуктазы	30,68985	
Таземетостат	Ингибитор EZH2	74,35983	
Гидрат метотрексата	Неизвестно	80,4717	
Идасанултин	Ингибитор MDM2 (hdm2)	192,32547	
Омавелоксолон	Активатор фактора 2 родственного ядерному фактору эритроида 2 (NFE2-родственного фактора 2; NFE2L2; NRF2)	195,97179	
Некростатин 2	Ингибитор RIP1 киназы	288,72247	
S63845	Ингибитор Mcl-1	297,30249	
Леналидомид	Ингибитор продуцирования TNF- альфа	325,84003	
Тамибаротен	Агонист ретиноида RAR	850,38612	
Метилпреднизолон	Глюкокортикоидный стероид	891,01205	
Палбоциклиб	Ингибитор CDK4/6	999,17097	
Леналидомид	Ингибитор продуцирования TNF- альфа	1288,82325	

[0001] В таблице 23 суммированы результаты комбинирования соединения 96 с 24 фармацевтически активными соединениями, полученными в клетках MOLM14 (FLT3 ITD,

D835Y) в наборе данных 10×10. Определенные комбинации лекарственных средств являются синергетическими, что отражено в отрицательной сумме баллов избытка HSA, тогда как другие комбинации лекарственных средств являются антагонистическими, что отражено в положительных суммах баллов избытка HSA.

[0002] Баллы избытка HSA для соединений 96, 99, 102, 106 и 108 в таблицах 22-23 используются в настоящем документе для количественной оценки взаимодействий лекарственных средств для усиления фармакологических эффектов. Дополнительную информацию о баллах избытка HSA можно найти в in Vlot, Anna H. C. et al., *Drug Discovery Today*, 2019, 24(12):2286-2298. Несмотря на то, что существуют другие способы количественной оценки взаимодействий лекарственных средств, предпочтительным является способ избытка HSA, поскольку он не требует предположений о сходстве механизма действия задействованных лекарственных средств или формы кривых доза-ответ при сравнении, и не размещает произвольных требований на вычислительном алгоритме, что два лекарственных средства дают одинаковую эффективность в данной системе. Однако разные методологии могут давать разные числовые оценки и разные определения того, что составляет отклонение от простой аддитивности к истинной синергии лекарственных средств.

[0003] Отрицательные баллы избытка HSA показывают, что комбинация лекарственных средств лучше, чем любое лекарственное средство по отдельности (в изучаемых концентрациях), и балл избытка HSA представляет собой измерение общего отклонения от аддитивности, которое наблюдается по всей матрице изучаемых концентраций. Таким образом, комбинации лекарственных средств, которые заслуживают внимания как обладающие более выраженным синергетическим эффектом, представляют собой комбинации с более высокими отрицательными баллами избытка HSA. Однако полезность одних комбинаций лекарственных средств *по сравнению с* другими не следует отличать на основе предельных значений баллов HSA, поскольку сам балл является лишь относительным показателем, полностью зависящим от плана эксперимента, и не является абсолютным числом. Кроме того, концепция того, что составляет клинически значимую синергию лекарственных средств, до сих пор обсуждается не только между фармакологами и врачами, но и между самими фармакологами.

[0004] Степень, в которой комбинированная терапия может вызывать улучшенное действие с меньшими побочными эффектами, не достигаемыми при использовании одного агента, или за пределами аддитивного эффекта различных концентраций двух разных агентов, зависит от природы лекарственных средств, используемых в комбинации, и конкретных доз/концентраций, в которых они в конечном счете используются в терапевтической схеме. В идеале, побочные эффекты минимизируются, когда доза/концентрация каждого агента может быть введена в значительно более низких дозах, необходимых для получения адекватной эффективности в качестве отдельного агента. ФИГ. 3А-3В иллюстрируют относительную эффективность 36 соединений для синергизма с Венетоклаксом в анализе Cell Titer Glo с использованием матрицы 10×10 в модели раковых

клеток MOLM14 (FLT3 ITD, D835Y). В зависимости от эффективности используемого соединения, необходимы различные количества соединения, чтобы полностью усилить ответ 7,8 нМ Венетоклакса до <5%. В то время как известные ингибиторы FLT3 CG-806 (Аптоз), гилтеритиниб гемифумерат (Xospata®), Квизартиниб (VANFLYTA®) и СА-4948 (Курис) проявляют синергизм с Венетоклаксом, соединения 106 и 108 в 30-300 раз более эффективны для получения той же степени синергизма (ФИГ. 3А-3В). Эти данные подразумевают, что соединения 106 и 108 будут иметь улучшенный терапевтический индекс в лекарственной комбинации с Венетоклаксом *по сравнению с* известными ингибиторами FLT3. Это открытие относительно синергизма соединений 106 и 108 с венетоклаксом отличает их от известных ингибиторов FLT3, которые в настоящее время изучаются в клинике в комбинации с Венетоклаксом, в то время как более высокий терапевтический индекс для соединений 106 и 108 означает, что субъекту можно вводить более низкие дозы этих соединений, чем известных ингибиторов FLT3, и что гораздо более низкая доза Венетоклакса может быть использована в контексте комбинации *по сравнению с* той, которая используется, когда Венетоклаксом используется в отсутствие этих соединений. Эта более низкая дозировка особенно выгодна в контексте комбинированной терапии, когда желательно использовать как можно более низкую дозу, чтобы избежать усугубления токсичности в комбинации лекарственных средств.

[0005] Заголовки, используемые в описании, не предполагают, что все описание, относящееся к заголовку, находится в разделе, который начинается с этого заголовка. Описание по любому объекту можно найти в спецификации.

[0006] Следует отметить, что такие термины, как «предпочтительно», «обычно» и «типично» не используются в настоящем документе для ограничения объема заявленного описания, или для того, чтобы подразумевать, что определенные признаки являются критическими, существенными или даже важными для структуры или функции заявленного описания. Скорее, эти термины просто предназначены для выделения альтернативных или дополнительных признаков, которые могут использоваться или не использоваться в конкретном варианте осуществления настоящего описания.

[0007] Различные способы и методики, описанные выше, обеспечивают ряд способов осуществления описания. Конечно, следует понимать, что не обязательно все описанные цели или преимущества могут быть достигнуты в соответствии с любым конкретным вариантом осуществления, описанным в настоящем документе. Таким образом, например, специалистам в данной области техники будет понятно, что способы могут быть выполнены таким образом, который обеспечивает или оптимизирует одно преимущество или группу преимуществ, как описано в настоящем документе, без обязательного достижения других целей или преимуществ, как описано или предложено в настоящем документе. В настоящем документе упоминаются различные альтернативы. Следует понимать, что некоторые предпочтительные варианты осуществления специально включают один, другой или несколько признаков, в то время как другие специально исключают один, другой или несколько признаков, а третьи смягчают конкретный признак

путем включения одного, другого или нескольких преимущественных признаков.

[0008] Кроме того, специалист в данной области техники поймет применимость различных признаков из различных вариантов осуществления. Аналогично, различные элементы, признаки и стадии, рассмотренные выше, а также другие известные эквиваленты для каждого такого элемента, признака или стадии, могут быть использованы в различных комбинациях специалистом в данной области техники для выполнения способов в соответствии с принципами, описанными в настоящем документе. Среди различных элементов, признаков и стадий некоторые будут специально включены, и другие исключены в различных вариантах осуществления.

[0009] Хотя заявка была описана в контексте определенных вариантов осуществления и примеров, специалистам в данной области техники будет понятно, что варианты осуществления изобретения выходят за рамки конкретно описанных вариантов осуществления и включают другие альтернативные варианты осуществления и/или их использование, модификации и их эквиваленты.

[0010] В некоторых вариантах осуществления, числа, выражающие количества ингредиентов, свойств, таких как молекулярная масса, условия реакции и так далее, используемые для описания и заявления определенных вариантов осуществления заявки, следует понимать как модифицированные в некоторых случаях термином «примерно». Соответственно, в некоторых вариантах осуществления, числовые параметры, указанные в письменном описании и прилагаемой формуле изобретения, являются приблизительными значениями, которые могут варьироваться в зависимости от требуемых свойств, которые должны быть получены в конкретном варианте осуществления. В некоторых вариантах осуществления, числовые параметры должны быть построены с учетом количества сообщаемых значащих цифр и путем применения обычных способов округления. Несмотря на то, что числовые диапазоны и параметры, определяющие широкий объем некоторых вариантов осуществления заявки, являются приблизительными, числовые значения, указанные в конкретных примерах, представлены настолько точно, насколько это практически возможно.

[0011] В некоторых вариантах осуществления, термины «a» и «an» и «the» и аналогичные ссылки, используемые в контексте описания конкретного варианта осуществления заявки (особенно в контексте некоторых из следующих пунктов формулы изобретения), могут быть составлены так, чтобы охватывать как единственное, так и множественное число. Перечисление диапазонов значений в настоящем документе предназначено только для использования в качестве сокращенного способа ссылки по отдельности на каждое отдельное значение, попадающее в диапазон. Если в настоящем документе не указано иное, каждое отдельное значение включено в описание, как если бы оно было приведено в настоящем документе отдельно. Все способы, описанные в настоящем документе, могут быть выполнены в любом подходящем порядке, если иное не указано в настоящем документе или иным образом явно не противоречит контексту. Использование любых и всех примеров или иллюстративного языка (например, «такой

как)), представленных в отношении определенных вариантов осуществления в настоящем документе, предназначено просто для лучшего освещения заявки и не налагает ограничения на объем заявки, заявленной иным образом. Как используется в описании или формуле изобретения, «другой» означает по меньшей мере второй или более, если не указано иное. Как используется в описании, фразы «такой как», «например» и «например» означают «например, но не ограничиваясь ими» в том, что список, следующий за термином («такой как», «например», или «например») содержит несколько примеров, но этот список не обязательно является полностью включительным списком. Слово «содержащий» означает, что элементы, следующие за словом «содержащий», могут включать дополнительные не указанные элементы или стадии; то есть «содержащий» не исключает дополнительных не указанных стадий или элементов. Ни один язык в спецификации не должен строиться как указывающий на какой-либо не заявленный элемент, существенный для практики применения.

[0012] В некоторых случаях, описанные в настоящем документе последовательности включены в общедоступные базы данных, такие как GENBANK® и SWISSPROT. Если иное не указано или очевидно, ссылки на такие общедоступные базы данных являются ссылками на самую последнюю версию базы данных на дату подачи настоящей заявки.

[0013] Если не указано иное, все числа, выражающие количества ингредиентов, свойства, такие как условия реакции и так далее, используемые в описании и формуле изобретения, следует понимать как измененные во всех случаях термином «примерно». Соответственно, если не указано иное, численные параметры, изложенные в настоящем описании и формуле изобретения, являются приблизительными значениями, которые могут варьироваться в зависимости от желаемых свойств, которые должны быть получены с помощью описанного в настоящее время объекта изобретения. Используемый в настоящем документе термин «примерно», когда он относится к значению или количеству массы, веса, времени, объема, концентрации или доли, означает, что он охватывает вариации в некоторых вариантах осуществления,  $\pm 20\%$ , в некоторых вариантах осуществления,  $\pm 10\%$ , в некоторых вариантах осуществления,  $\pm 5\%$ , в некоторых вариантах осуществления,  $\pm 1\%$ , в некоторых вариантах осуществления,  $\pm 0,5\%$  и в некоторых вариантах осуществления,  $\pm 0,1\%$  от указанного количества, поскольку такие изменения подходят для выполнения описанного способа.

[0014] В настоящем документе описаны предпочтительные варианты осуществления этой заявки. Вариации этих предпочтительных вариантов осуществления станут очевидны специалистам в данной области техники после прочтения вышеприведенного описания. Предполагается, что специалисты в данной области техники могут использовать такие варианты по мере необходимости, и применение может осуществляться иначе, чем конкретно описано в настоящем документе. Соответственно, многие варианты осуществления этой заявки включают в себя все модификации и эквиваленты предмета, изложенного в прилагаемой формуле изобретения, как разрешено применимым законодательством. Более того, любая комбинация вышеописанных элементов во всех их

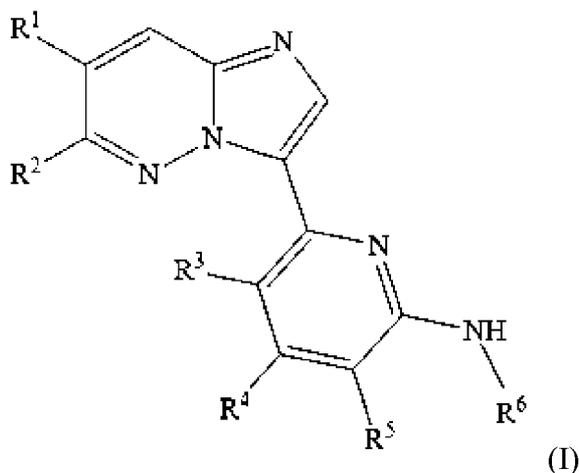
возможных вариациях охватывается заявкой, если иное не указано в настоящем документе или иным образом явно не противоречит контексту.

[0015] Все патенты, патентные заявки, публикации патентных заявок и другие материалы, такие как статьи, книги, спецификации, публикации, документы, предметы и/или подобные, упомянутые в настоящем документе, настоящим включены в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте для всех целей, за исключением любой истории судебного преследования, связанной с ними, любого из того, что не соответствует настоящему документу или противоречит ему, или любого из того, что может иметь ограничивающее влияние в отношении самого широкого объема притязаний, связанных сейчас или позже с настоящим документом. Например, если имеется какое-либо несоответствие или конфликт между описанием, определением и/или использованием термина, связанного с любым включенным материалом, и термином, связанным с настоящим документом, описанием, определением и/или использованием термина, настоящий документ имеет преимущественную силу.

[0016] В заключение следует понимать, что варианты осуществления изобретения, описанные в настоящем документе, иллюстрируют принципы вариантов осуществления изобретения. Другие модификации, которые могут быть использованы, могут находиться в пределах объема заявки. Таким образом, в качестве примера, но не ограничения, можно использовать альтернативные конфигурации вариантов осуществления приложения в соответствии с идеями, изложенными в настоящем документе. Соответственно, варианты осуществления настоящей заявки не ограничиваются именно тем, что показано и описано.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

### 1. Соединение Формулы (I)



или его соль, сложный эфир, сольват, оптический изомер, геометрический изомер, соль изомера, пролекарство или его производное,

где:

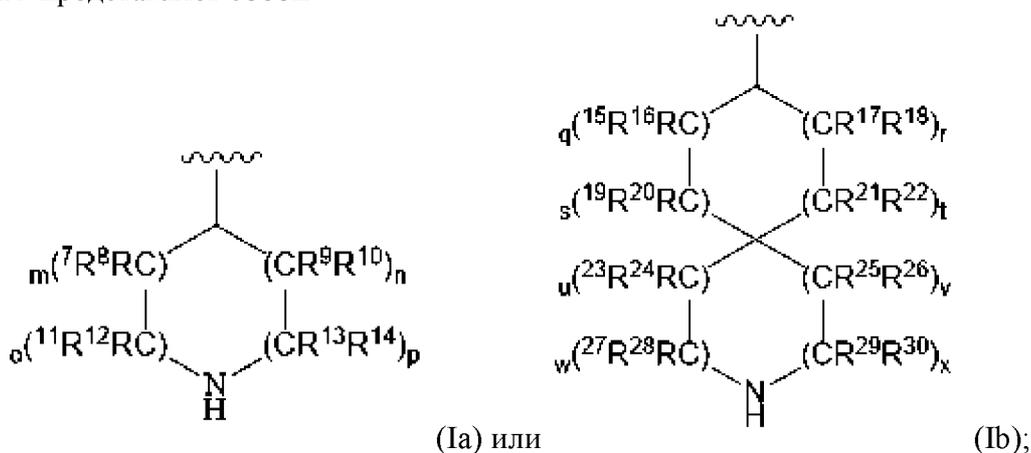
$R^1$  выбран из H, галогена, гидроксигруппы, оксогруппы, амидо, метаноила (-COH), карбокси (-CO<sub>2</sub>H), C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкила, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкинила, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> гетероалкила, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкокси, циклоалкила, спиро-конденсированного циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила или конденсированного кольцевого гетероарила, где амидо, метаноил (-COH), карбокси (-CO<sub>2</sub>H), C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкокси, циклоалкил, спиро-конденсированный циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил или конденсированный кольцевой гетероарил необязательно замещены одним или несколькими из галогена, гидроксигруппы, оксогруппы, метаноила (-COH), карбокси (-CO<sub>2</sub>H), нитро (-NO<sub>2</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, циано (-CN), этинила (-CCH), пропина, сульфогруппы (-SO<sub>3</sub>H), гетероциклила, арила, гетероарила, пирролила, пиперидила, пиперазина, морфолина, -CO-морфолин-4-ила, -CONH<sub>2</sub>, -CONHCH<sub>3</sub>, -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> гетероалкила, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> галогеналкила, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> перфторированного алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> галогеналкокси или C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкила, который замещен циклоалкилом;

$R^2$  выбран из H, галогена, гидроксигруппы, оксогруппы, амидо, метаноила (-COH), карбокси (-CO<sub>2</sub>H), C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкила, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкинила, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкокси, циклоалкила, гетероциклила, спиро-конденсированного циклоалкила, арила, гетероарила или конденсированного кольцевого гетероарила, где амидо, метаноил (-COH), карбокси (-CO<sub>2</sub>H), C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> гетероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкокси, циклоалкил, гетероциклил, спиро-конденсированный циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил или конденсированный кольцевой гетероарил необязательно замещены одним или несколькими из галогена, гидроксигруппы, оксогруппы, метаноила (-COH), карбокси (-CO<sub>2</sub>H), нитро (-NO<sub>2</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, циано (-CN), этинила (-CCH), пропина, сульфогруппы (-SO<sub>3</sub>H), гетероарила, пирролила, пиперидила, пиперазина, морфолина, -CO-морфолин-4-ила, -CONH<sub>2</sub>, -CONHCH<sub>3</sub>, -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> гетероалкила, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>

галогеналкила, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> перфторированного алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> галогеналкокси, циклоалкила, гетероциклила, спиро-конденсированного циклоалкила, арила, конденсированного кольцевого арила, гетероарила, конденсированного кольцевого гетероарила или C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкила, который замещен циклоалкилом;

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> каждый независимо выбран из H, галогена, гидроксиды, оксо, -CN, метаноила (-COH), карбокси (-CO<sub>2</sub>H), C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкила, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкинила, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкокси, циклоалкила, спиро-конденсированного циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила или конденсированного кольцевого гетероарила, где метаноил (-COH), карбокси (-CO<sub>2</sub>H), C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкокси, циклоалкил, спиро-конденсированный циклоалкил, гетероциклический, арил, гетероарил или конденсированный кольцевой гетероарил необязательно замещены одним или несколькими из галогена, гидроксиды, оксо, метаноила (-COH), карбокси (-CO<sub>2</sub>H), нитро (-NO<sub>2</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, циано (-CN), этинила (-CCH), пропинила, сульфо (-SO<sub>3</sub>H), гетероциклила, арила, гетероарила, пирролила, пиперидила, пиперазинила, морфолинила, -CO-морфолин-4-ила, -CONH<sub>2</sub>, -CONHCH<sub>3</sub>, -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> галогеналкила, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> перфторированного алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> галогеналкокси или C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкила, который замещен циклоалкилом;

R<sup>6</sup> представляет собой



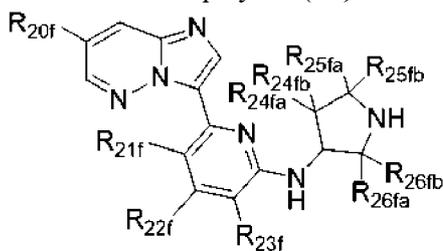
R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup> каждый независимо выбран из H, галогена, гидроксиды, оксо, -CN, метаноила (-COH), карбокси (-CO<sub>2</sub>H), C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкила, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкинила, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкокси, циклоалкила, спиро-конденсированного циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила или конденсированного кольцевого гетероарила, где метаноил (-COH), карбокси (-CO<sub>2</sub>H), C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкокси, циклоалкил, спиро-конденсированный циклоалкил, гетероциклический, арил, гетероарил или конденсированный кольцевой гетероарил необязательно замещен одним или несколькими галогенами;

R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup>, R<sup>24</sup>, R<sup>25</sup>, R<sup>26</sup>, R<sup>27</sup>, R<sup>28</sup>, R<sup>29</sup>, R<sup>30</sup> каждый независимо выбран из H, галогена, гидроксиды, оксо, -CN, метаноила (-COH), карбокси (-CO<sub>2</sub>H), C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкила, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкинила, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкокси, циклоалкила, спиро-конденсированного циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила или

конденсированного кольцевого гетероарила, где метаноил (-COH), карбокси (-CO<sub>2</sub>H), C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкокси, циклоалкил, спиро-конденсированный циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил или конденсированный кольцевой гетероарил необязательно замещен одним или несколькими галогенами; и

m, n, o, p, q, r, s, t, u, v, w и x каждый независимо выбран из 0, 1, 2, 3, 4 или 5, где q+r+s+t равно по меньшей мере 1, и где u+v+w+x равно по меньшей мере 1.

2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что соединение Формулы (I) представляет собой соединение Формулы (II<sub>f</sub>)



Формула (II<sub>f</sub>),

или его соль, сложный эфир, сольват, оптический изомер, геометрический изомер или соль изомера;

где:

R<sub>20f</sub> выбран из H, галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкила и -O-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкила), где C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси каждый независимо замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из -OH и галогена, и где C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил и -O-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил) каждый независимо замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила и галогена;

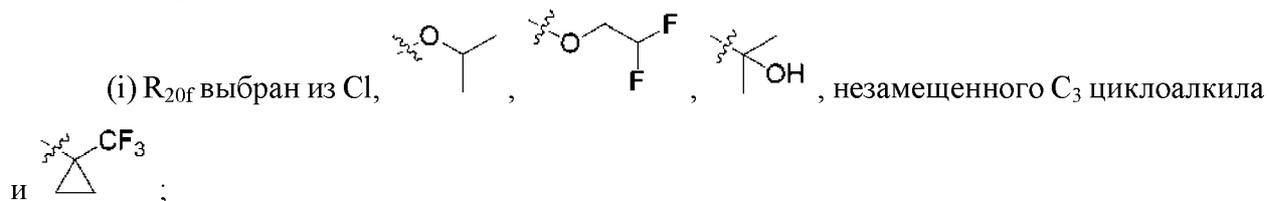
R<sub>21f</sub>, R<sub>22f</sub> и R<sub>23f</sub> каждый независимо выбран из H и галогена; и

R<sub>24fa</sub>, R<sub>24fb</sub>, R<sub>25fa</sub>, R<sub>25fb</sub>, R<sub>26fa</sub> и R<sub>26fb</sub> каждый независимо выбран из H, галогена, -OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, где C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси каждый независимо замещен одним или несколькими атомами галогена.

3. Соединение по п. 2, отличающееся тем, что один или несколько из R<sub>24fa</sub>, R<sub>24fb</sub>, R<sub>25fa</sub>, R<sub>25fb</sub>, R<sub>26fa</sub> и R<sub>26fb</sub> независимо выбран из галогена, -OH, необязательно замещенного C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила и необязательно замещенного C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси.

4. Соединение по п. 2 или 3, отличающееся тем, что R<sub>20f</sub> представляет собой H.

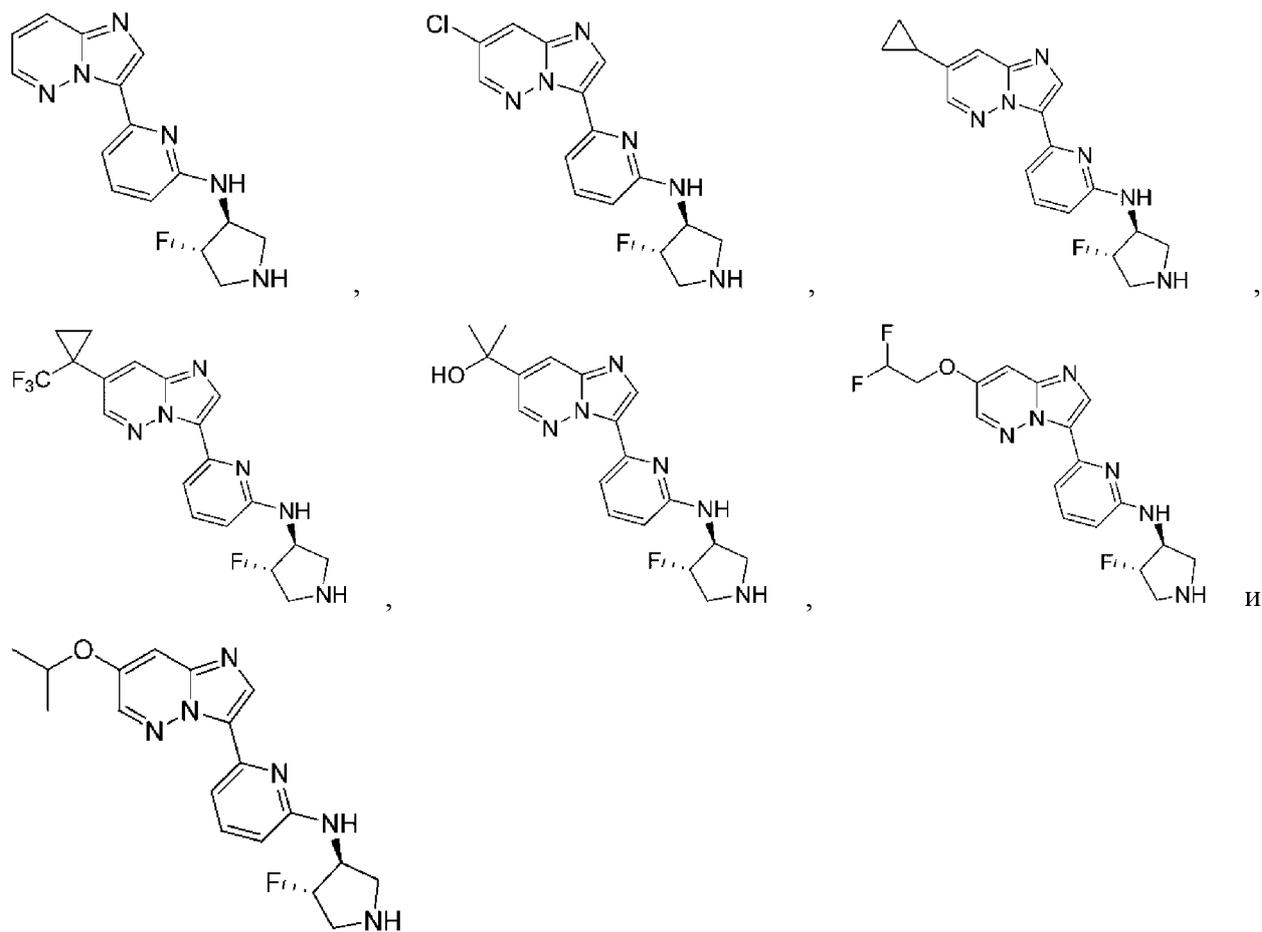
5. Соединение по любому из пп. 2-4, отличающееся тем, что применяется по меньшей мере одно из (i)-(iii):



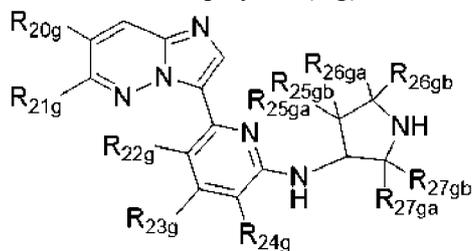
(ii) R<sub>21f</sub>, R<sub>22f</sub> и R<sub>23f</sub> каждый представляет собой H;

(iii) R<sub>25fa</sub>, R<sub>25fb</sub>, R<sub>26fa</sub> и R<sub>26fb</sub> каждый представляет собой H и R<sub>24fa</sub> и/или R<sub>24fb</sub> представляет собой F.

6. Соединение по любому из пп. 2-5, отличающееся тем, что соединение выбрано из:



7. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что соединение Формулы (I) представляет собой соединение Формулы (IIg)



формула (IIg),

или его соль, сложный эфир, сольват, оптический изомер, геометрический изомер или соль изомера;

где:

$R_{20g}$  выбран из H и  $C_1$ - $C_6$  алкокси;

$R_{21g}$  выбран из галогена,  $C_1$ - $C_6$  алкила,  $C_1$ - $C_6$  алкокси,  $C_3$ - $C_6$  циклоалкила,  $-O-(C_6-C_{12}$  арила),  $C_3$ - $C_9$  гетероциклила и  $-NR_{28ga}R_{28gb}$ , где  $C_1$ - $C_6$  алкил и  $C_1$ - $C_6$  алкокси каждый независимо замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $-OH$  и галогена, где  $C_3$ - $C_6$  циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $C_1$ - $C_6$  алкила и галогена, и где  $C_3$ - $C_9$  гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $C_1$ - $C_6$  алкила,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкила,  $C_3$ - $C_9$ -гетероциклила,  $-OH$  и галогена;

$R_{22g}$ ,  $R_{23g}$  и  $R_{24g}$  каждый независимо выбран из H и галогена;

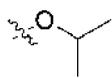
$R_{25ga}$ ,  $R_{25gb}$ ,  $R_{26ga}$ ,  $R_{26gb}$ ,  $R_{27ga}$  и  $R_{27gb}$  каждый независимо выбран из H, галогена, -ОН,  $C_1-C_6$  алкила и  $C_1-C_6$  алкокси, где  $C_1-C_6$  алкил и  $C_1-C_6$  алкокси каждый независимо замещен одним или несколькими атомами галогена; и

$R_{28ga}$  и  $R_{28gb}$  каждый независимо выбран из H,  $C_1-C_6$  алкила и  $C_3-C_6$  циклоалкила.

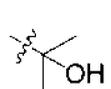
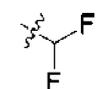
8. Соединение по п. 7, отличающееся тем, что один или несколько из  $R_{25ga}$ ,  $R_{25gb}$ ,  $R_{26ga}$ ,  $R_{26gb}$ ,  $R_{27ga}$  и  $R_{27gb}$  независимо выбран из галогена, -ОН, необязательно замещенного  $C_1-C_6$  алкила и необязательно замещенного  $C_1-C_6$  алкокси.

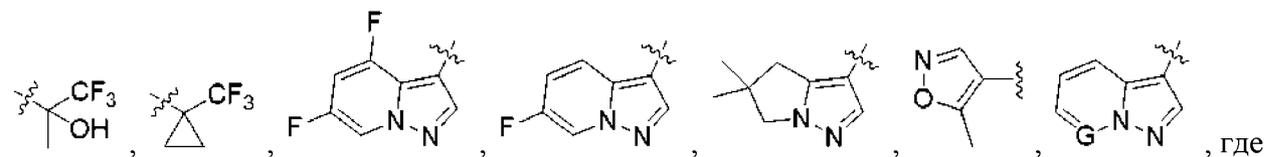
9. Соединение по п. 7 или 8, отличающееся тем, что  $R_{20g}$  представляет собой H.

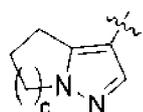
10. Соединение по любому из пп. 6-9, отличающееся тем, что применяется по меньшей мере одно из (i)-(ix):

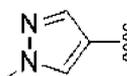
(i)  $R_{20g}$  выбран из -OCH<sub>3</sub> и  ;

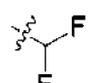
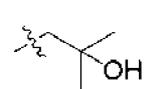
(ii)  $R_{21g}$  выбран из трет-бутила, незамещенного  $C_3$  циклоалкила, морфолинила,

азетидинила, пиперидинила, изоксазолила, Cl, -CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -О-фенила, , ,



G представляет собой N или CH, и , где c равен 1 или 2;

(iii)  $R_{21g}$  представляет собой  $R_{29g}$  , где  $R_{29g}$  выбран из H, изопропила,

незамещенного  $C_3$  циклоалкила, азетидинила, тетрагидропиранила -CH<sub>3</sub>,  и  ;

(iv)  $R_{21g}$  представляет собой -NR<sub>28ga</sub>R<sub>28gb</sub> где  $R_{28ga}$  представляет собой H и  $R_{28gb}$  выбран из -CH<sub>3</sub>, циклобутила и циклогексила, или где  $R_{28ga}$  и  $R_{28gb}$  каждый представляет собой -CH<sub>3</sub>;

(v)  $R_{22g}$ ,  $R_{23g}$  и  $R_{24g}$  каждый представляет собой H;

(vi)  $R_{22g}$  и  $R_{24g}$  каждый представляет собой F и  $R_{23g}$  представляет собой H;

(vii)  $R_{22g}$  и  $R_{24g}$  каждый представляет собой H и  $R_{23g}$  представляет собой F;

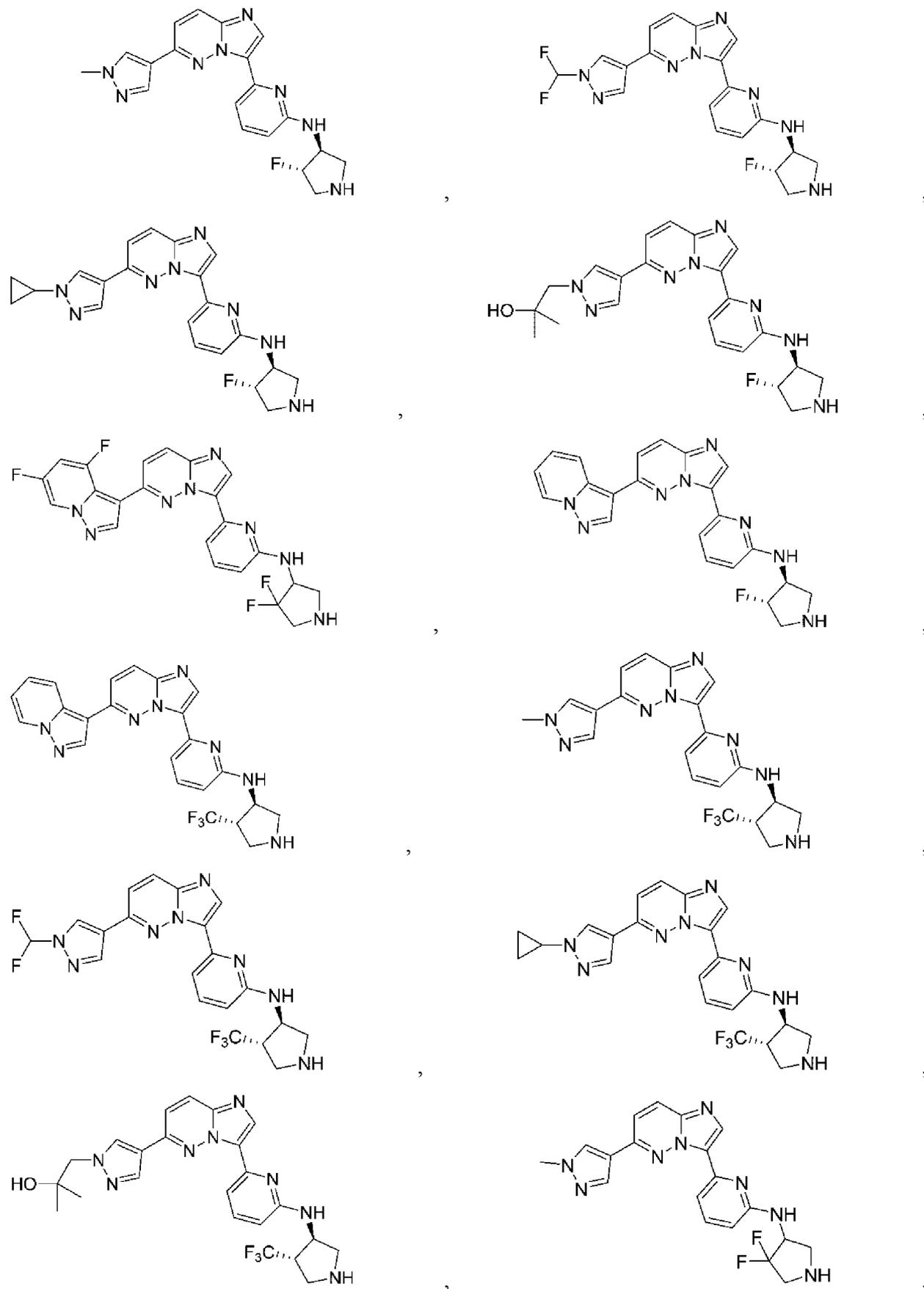
(viii)  $R_{25ga}$ ,  $R_{25gb}$ ,  $R_{26ga}$ ,  $R_{26gb}$ ,  $R_{27ga}$  и  $R_{27gb}$  каждый представляет собой H;

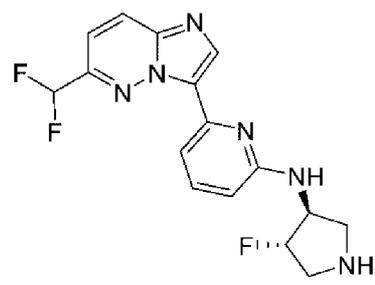
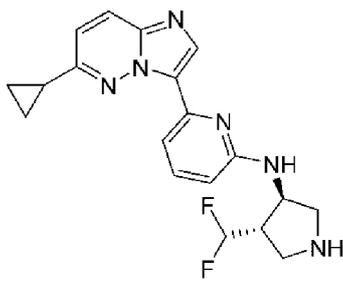
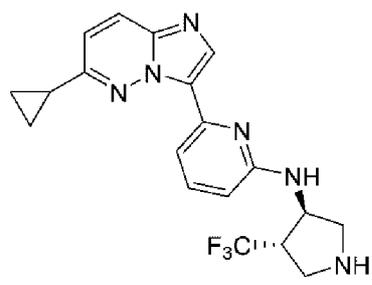
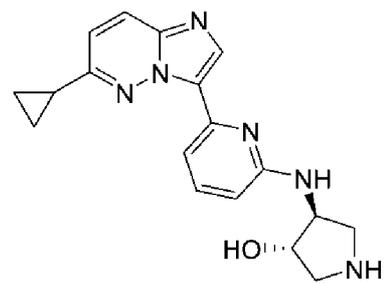
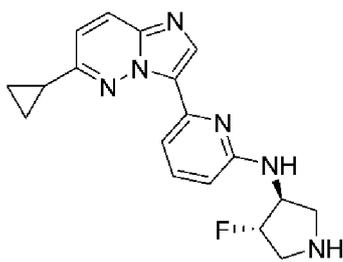
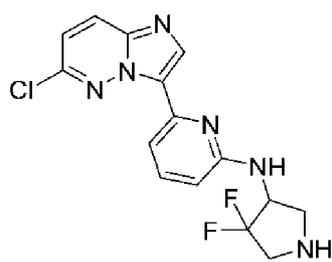
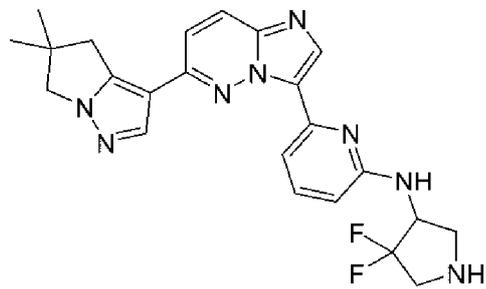
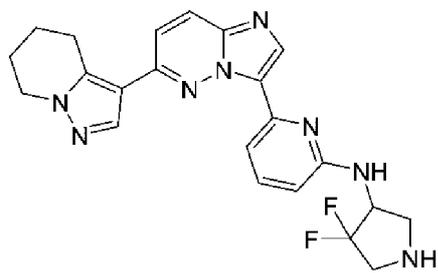
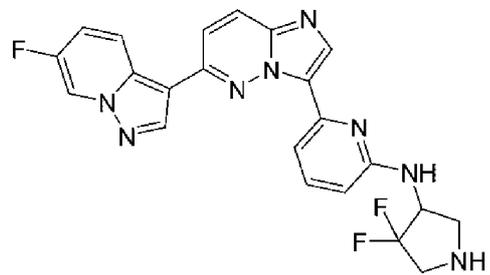
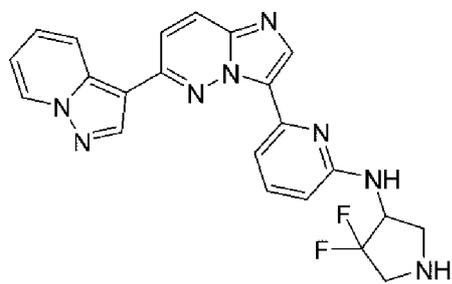
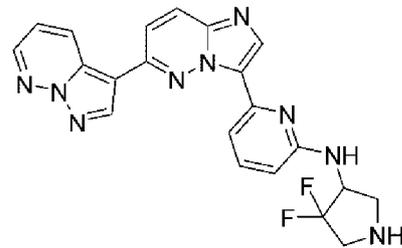
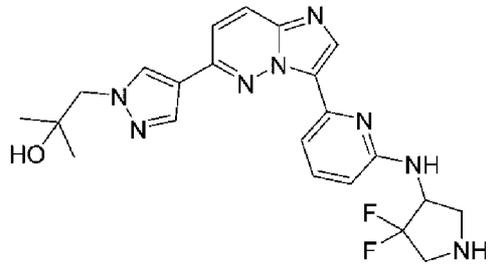
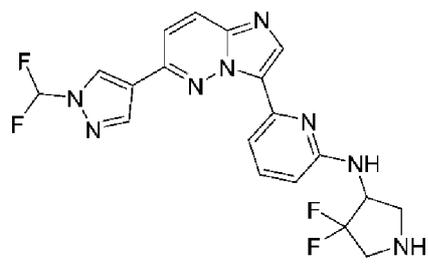
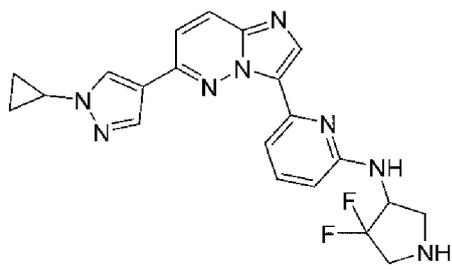
(ix)  $R_{26ga}$ ,  $R_{26gb}$ ,  $R_{27ga}$  и  $R_{27gb}$  каждый представляет собой H и  $R_{25ga}$  и/или  $R_{25gb}$  выбраны

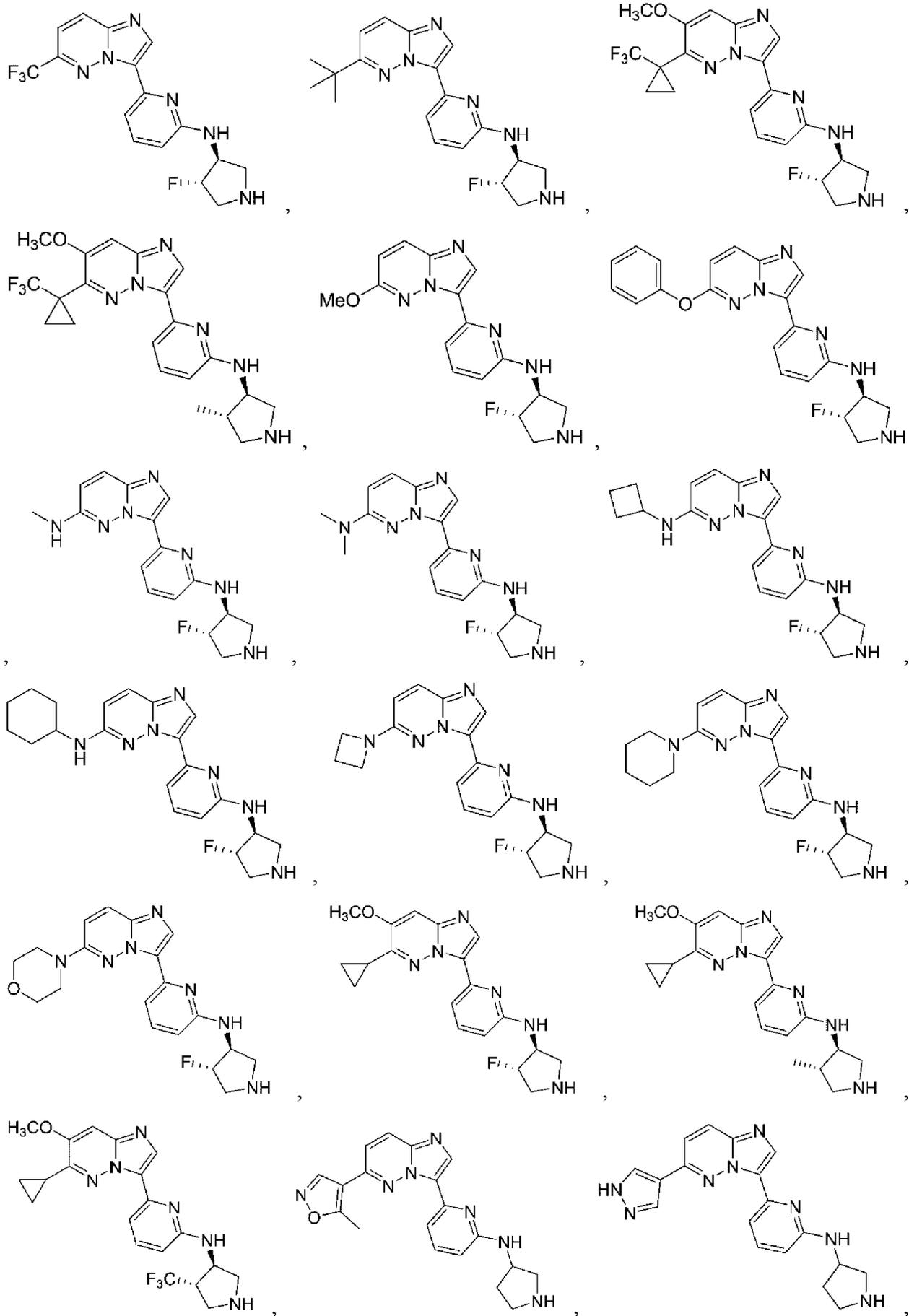
из F, -CH<sub>3</sub>, -ОН, -CF<sub>3</sub>,  и -OCH<sub>3</sub>.

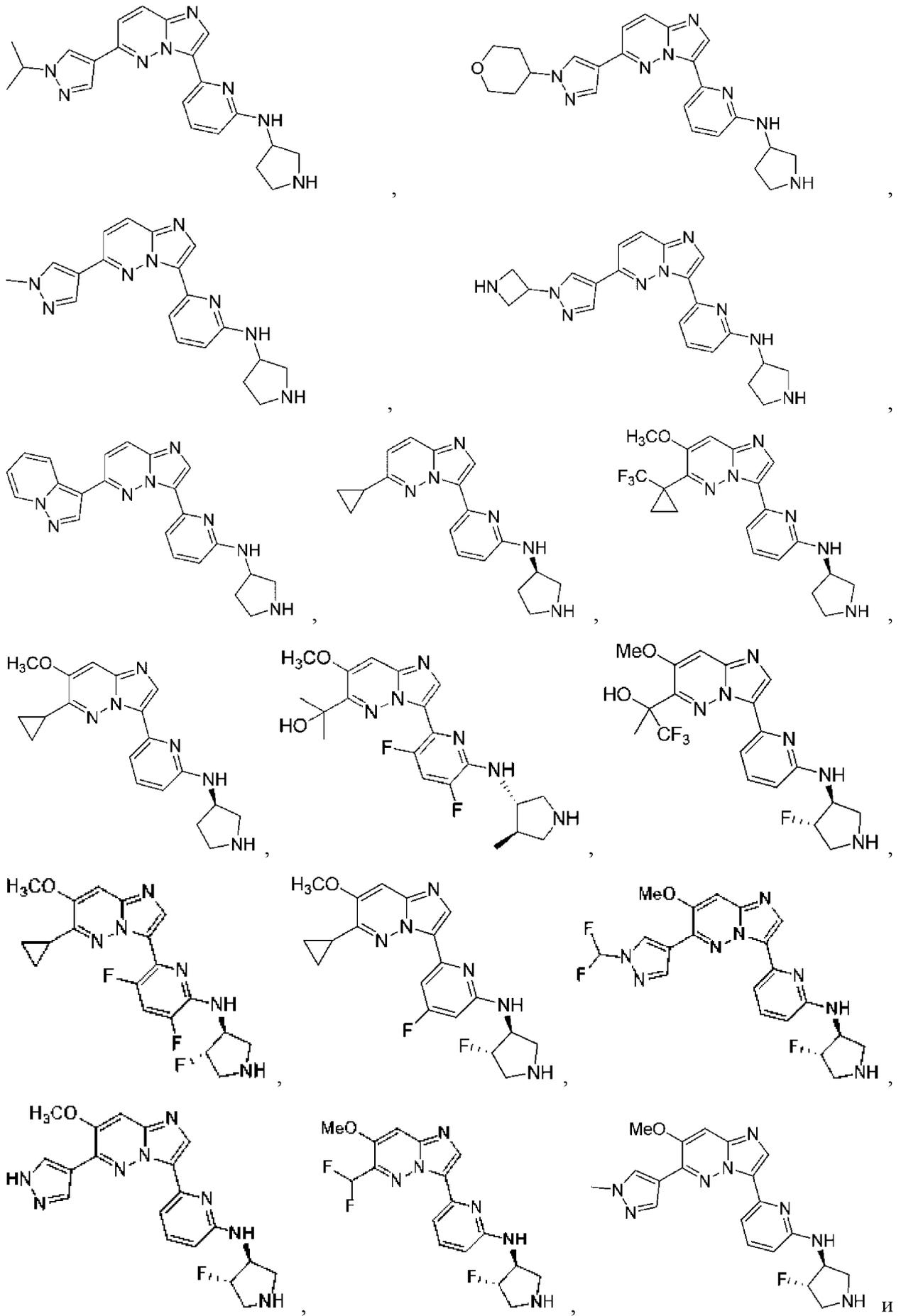
11. Соединение по любому из пп. 7-10, отличающееся тем, что соединение выбрано

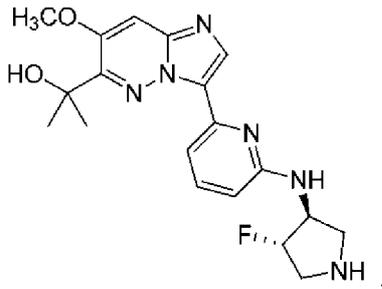
из:



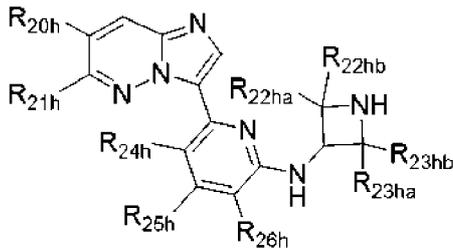








12. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что соединение Формулы (I) представляет собой соединение Формулы (IIh)



Формула (IIh),

или его соль, сложный эфир, сольват, оптический изомер, геометрический изомер или соль изомера;

где:

$R_{20h}$  выбран из H и  $C_1-C_6$  алкокси;

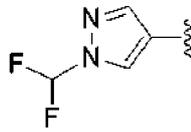
$R_{21h}$  выбран из  $C_1-C_6$  алкила,  $C_3-C_6$  циклоалкила и  $C_3-C_9$  гетероциклила, где  $C_1-C_6$  алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из -ОН и галогена, и где  $C_3-C_6$  циклоалкил и  $C_3-C_9$  гетероциклил каждый независимо замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $C_1-C_6$  алкила, -ОН и галогена;

$R_{22ha}$ ,  $R_{22hb}$ ,  $R_{23ha}$  и  $R_{23hb}$  каждый независимо выбран из H и  $C_1-C_6$  алкила, где  $C_1-C_6$  алкил необязательно замещен одним или несколькими атомами галогена; и

$R_{24h}$ ,  $R_{25h}$  и  $R_{26h}$  каждый независимо выбран из H и галогена.

13. Соединение по п. 12, отличающееся тем, что по применяется меньшей мере одно из (i)-(iv):

(i)  $R_{20h}$  представляет собой H;

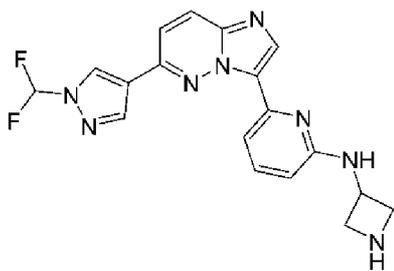


(ii)  $R_{21h}$  представляет собой ;

(iii)  $R_{22ha}$ ,  $R_{22hb}$ ,  $R_{23ha}$  и  $R_{23hb}$  каждый представляет собой H;

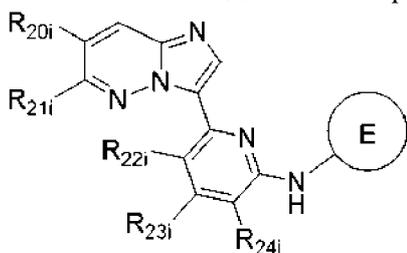
(iii)  $R_{24h}$ ,  $R_{25h}$  и  $R_{26h}$  каждый представляет собой H.

14. Соединение по п. 12 или 13, отличающееся тем, что соединение представляет



собой

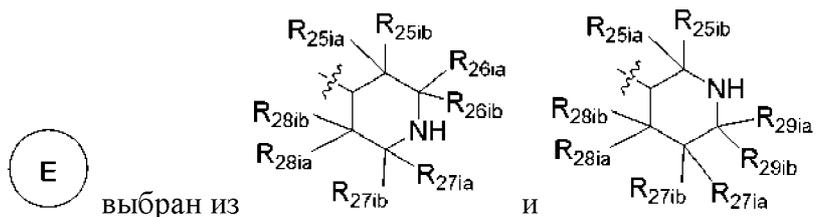
15. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что соединение Формулы (I) представляет собой соединение Формулы (II)



Формула (II),

или его соль, сложный эфир, сольват, оптический изомер, геометрический изомер или соль изомера;

где:



$R_{20i}$  выбран из H и  $C_1$ - $C_6$  алкокси;

$R_{21i}$  выбран из  $C_1$ - $C_6$  алкила,  $C_1$ - $C_6$  алкокси,  $C_3$ - $C_6$  циклоалкила и  $C_3$ - $C_9$  гетероциклила, где  $C_1$ - $C_6$  алкил и  $C_1$ - $C_6$  алкокси каждый независимо замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из -ОН и галогена, где  $C_3$ - $C_6$  циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $C_1$ - $C_6$  алкила и галогена, и где  $C_3$ - $C_9$  гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $C_1$ - $C_6$  алкила,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкила,  $C_3$ - $C_9$ -гетероциклила, -ОН, -C=O и галогена;

$R_{22i}$ ,  $R_{23i}$  и  $R_{24i}$  каждый независимо выбран из H и галогена; и

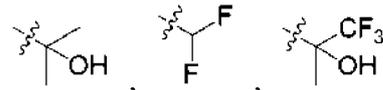
$R_{25ia}$ ,  $R_{25ib}$ ,  $R_{26ia}$ ,  $R_{26ib}$ ,  $R_{27ia}$ ,  $R_{27ib}$ ,  $R_{28ia}$ ,  $R_{28ib}$ ,  $R_{29ia}$  и  $R_{29ib}$  каждый независимо выбран из H, галогена, -ОН или  $C_1$ - $C_6$  алкила.

16. Соединение по п. 15, отличающееся тем, что один или несколько из  $R_{25ia}$ ,  $R_{25ib}$ ,  $R_{26ia}$ ,  $R_{26ib}$ ,  $R_{27ia}$ ,  $R_{27ib}$ ,  $R_{28ia}$ ,  $R_{28ib}$ ,  $R_{29ia}$  и  $R_{29ib}$  независимо выбран из галогена, -ОН и  $C_1$ - $C_6$  алкила.

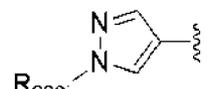
17. Соединение по п. 15, отличающееся тем, что каждый из  $R_{25ia}$ ,  $R_{25ib}$ ,  $R_{26ia}$ ,  $R_{26ib}$ ,  $R_{27ia}$ ,  $R_{27ib}$ ,  $R_{28ia}$ ,  $R_{28ib}$ ,  $R_{29ia}$  и  $R_{29ib}$  представляет собой H.

18. Соединение по любому из пп. 15-17, отличающееся тем, что применяется по меньшей мере одно из (i)-(xi):

(i)  $R_{20i}$  выбран из H и  $-OCH_3$ ;

(ii)  $R_{21i}$  выбран из , незамещенного  $C_3$  циклоалкила,



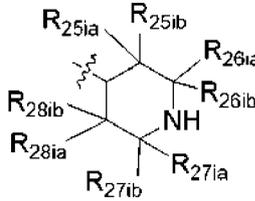
(iii)  $R_{21i}$  представляет собой , где  $R_{220i}$  выбран из H,  $-CH_3$ , ,



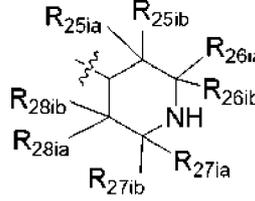
(iv)  $R_{22i}$ ,  $R_{23i}$  и  $R_{24i}$  каждый представляет собой H;

(v)  $R_{22i}$  и  $R_{24i}$  каждый представляет собой F и  $R_{23i}$  представляет собой H;

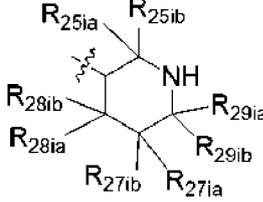
(vi)  $R_{22i}$  и  $R_{24i}$  каждый представляет собой H и  $R_{23i}$  представляет собой F;

(vii)  представляет собой , каждый из  $R_{25ia}$ ,  $R_{26ia}$ ,  $R_{26ib}$ ,  $R_{27ia}$ ,

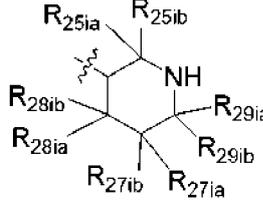
$R_{27ib}$ ,  $R_{28ia}$  и  $R_{28ib}$  представляет собой H и  $R_{25ib}$  представляет собой F;

(viii)  представляет собой , каждый из  $R_{25ia}$ ,  $R_{25ib}$ ,  $R_{26ia}$ ,

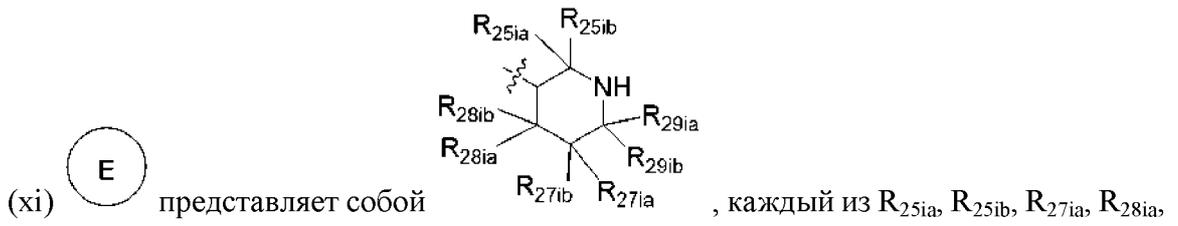
$R_{26ib}$ ,  $R_{27ia}$ ,  $R_{27ib}$ ,  $R_{28ia}$  и  $R_{28ib}$  представляет собой H;

(ix)  представляет собой , каждый из  $R_{25ia}$ ,  $R_{25ib}$ ,  $R_{27ia}$ ,  $R_{27ib}$ ,

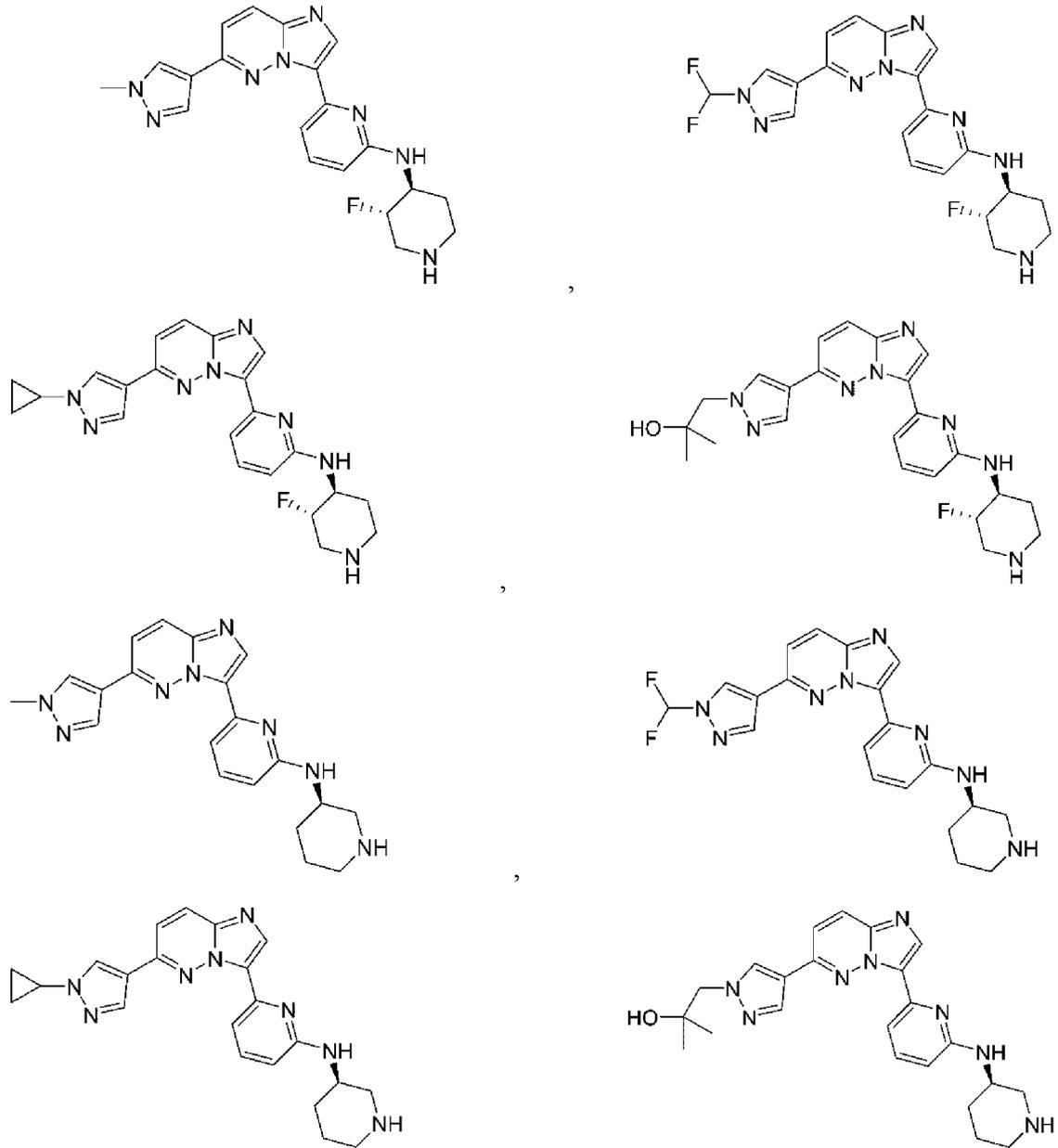
$R_{28ia}$ ,  $R_{28ib}$ ,  $R_{29ia}$  и  $R_{29ib}$  представляет собой H;

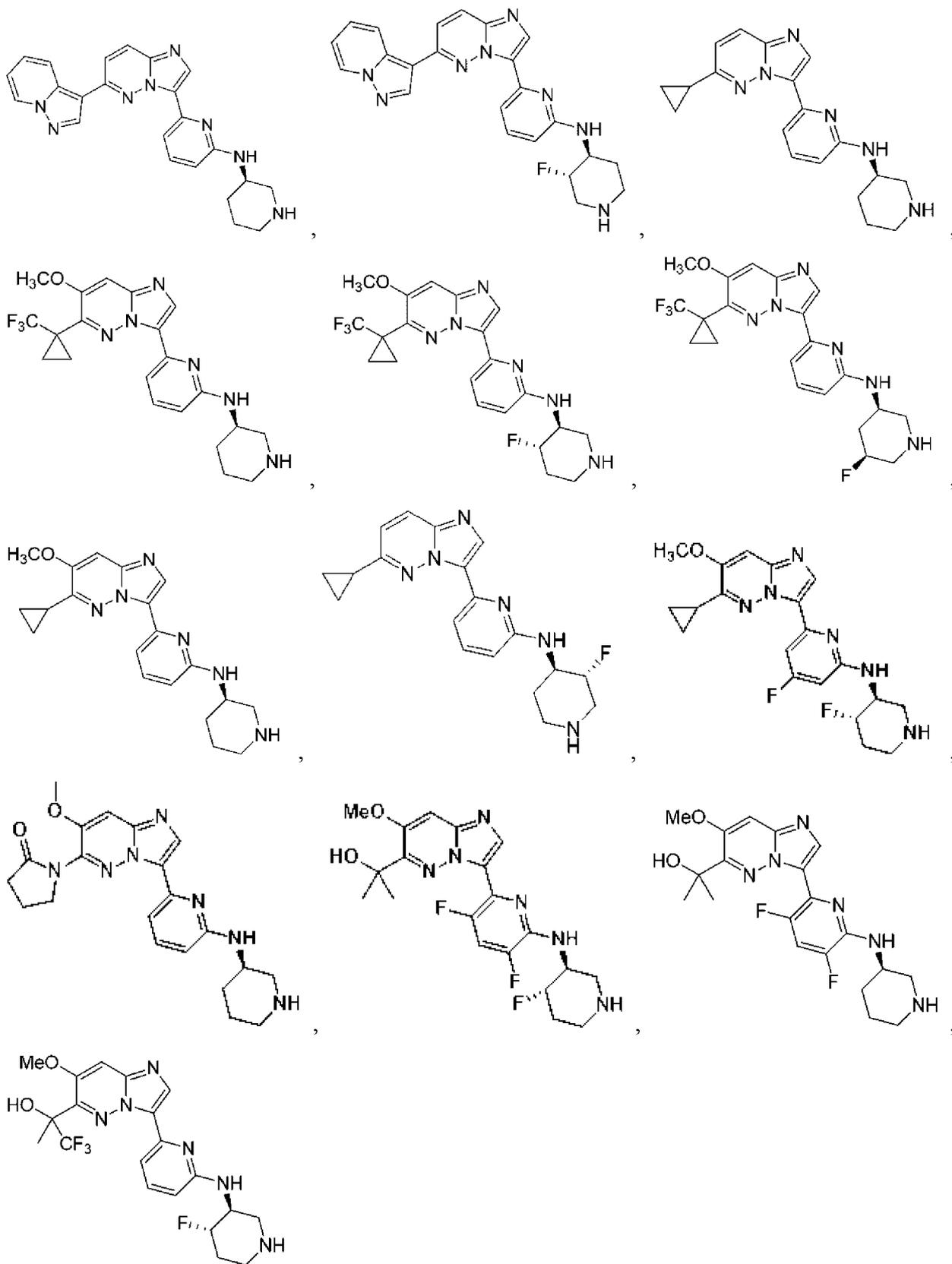
(x)  представляет собой , каждый из  $R_{25ia}$ ,  $R_{25ib}$ ,  $R_{27ia}$ ,  $R_{27ib}$ ,

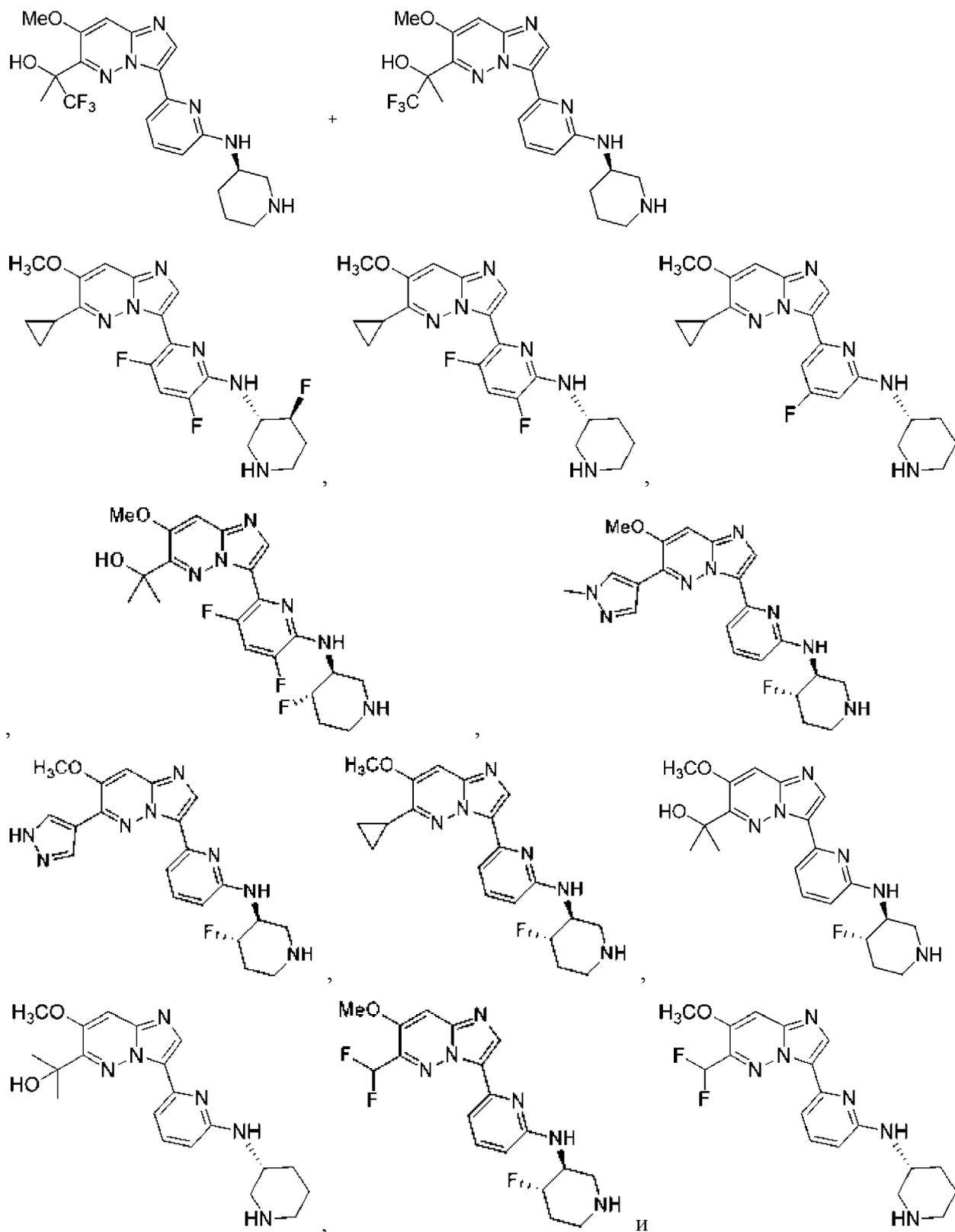
$R_{28ia}$ ,  $R_{29ia}$  и  $R_{29ib}$  представляет собой H и  $R_{28ib}$  представляет собой F;



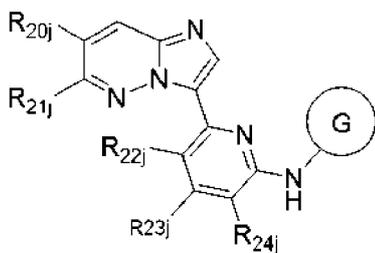
19. Соединение по любому из пп. 15-18, отличающееся тем, что соединение выбрано из:







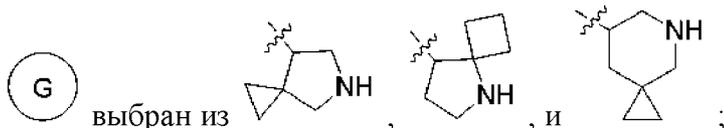
20. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что соединение Формулы (I) представляет собой соединение Формулы (II)



Формула (IIj),

или его соль, сложный эфир, сольват, оптический изомер, геометрический изомер или соль изомера;

где:



$R_{20j}$  выбран из H и  $C_1-C_6$  алкокси;

$R_{21j}$  выбран из H,  $C_1-C_6$  алкила,  $C_1-C_6$  алкокси и  $C_3-C_6$  циклоалкила, где  $C_1-C_6$  алкил и  $C_1-C_6$  алкокси каждый независимо замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена и -ОН, и где  $C_3-C_6$  циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $C_1-C_6$  алкила и галогена; и

$R_{22j}$ ,  $R_{23j}$  и  $R_{24j}$  каждый независимо выбран из H и галогена.

21. Соединение по п. 20, отличающееся тем, что применяется по меньшей мере одно из (i)-(iv):

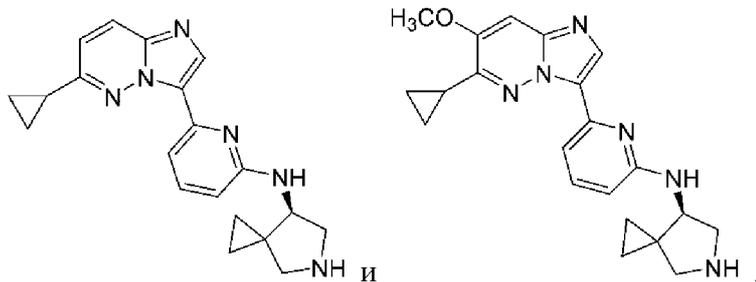
(i)  $R_{20j}$  выбран из H и -OCH<sub>3</sub>;

(ii)  $R_{21j}$  представляет собой незамещенный  $C_3$  циклоалкил;

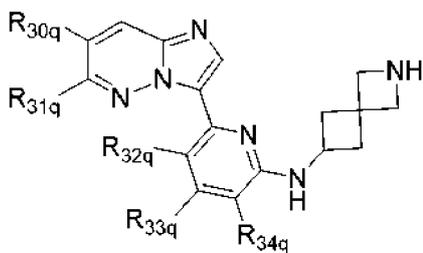
(iii)  $R_{22j}$ ,  $R_{23j}$  и  $R_{24j}$  каждый представляет собой H;

(iv)  $G$  представляет собой

22. Соединение по п. 20 или 21, отличающееся тем, что соединение выбрано из:



23. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что соединение Формулы (I) представляет собой соединение Формулы (IIIq)



Формула (IIIq),

или его соль, сложный эфир, сольват, оптический изомер, геометрический изомер или соль изомера;

где:

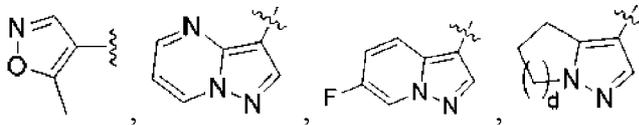
$R_{30q}$  выбран из H и  $C_1-C_6$  алкокси;

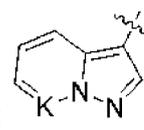
$R_{31q}$  выбран из  $C_1-C_6$  алкила,  $C_1-C_6$  алкокси,  $C_3-C_6$  циклоалкила и  $C_3-C_9$  гетероциклила, где  $C_1-C_6$  алкил и  $C_1-C_6$  алкокси каждый независимо замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из -OH и галогена, где  $C_3-C_6$  циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $C_1-C_6$  алкила и галогена, и где  $C_3-C_9$  гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $C_1-C_6$  алкила,  $C_3-C_6$ -циклоалкила,  $C_3-C_9$ -гетероциклила,  $C_6-C_{12}$  арила, -OH, -C=O и галогена; и

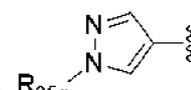
$R_{32q}$ ,  $R_{33q}$  и  $R_{34q}$  каждый независимо выбран из H и галогена.

24. Соединение по п. 23, отличающееся тем, что применяется по меньшей мере одно из (i)-(iv):

(i)  $R_{30q}$  представляет собой H;

(ii)  $R_{31q}$  выбран из , где d равен 1 или

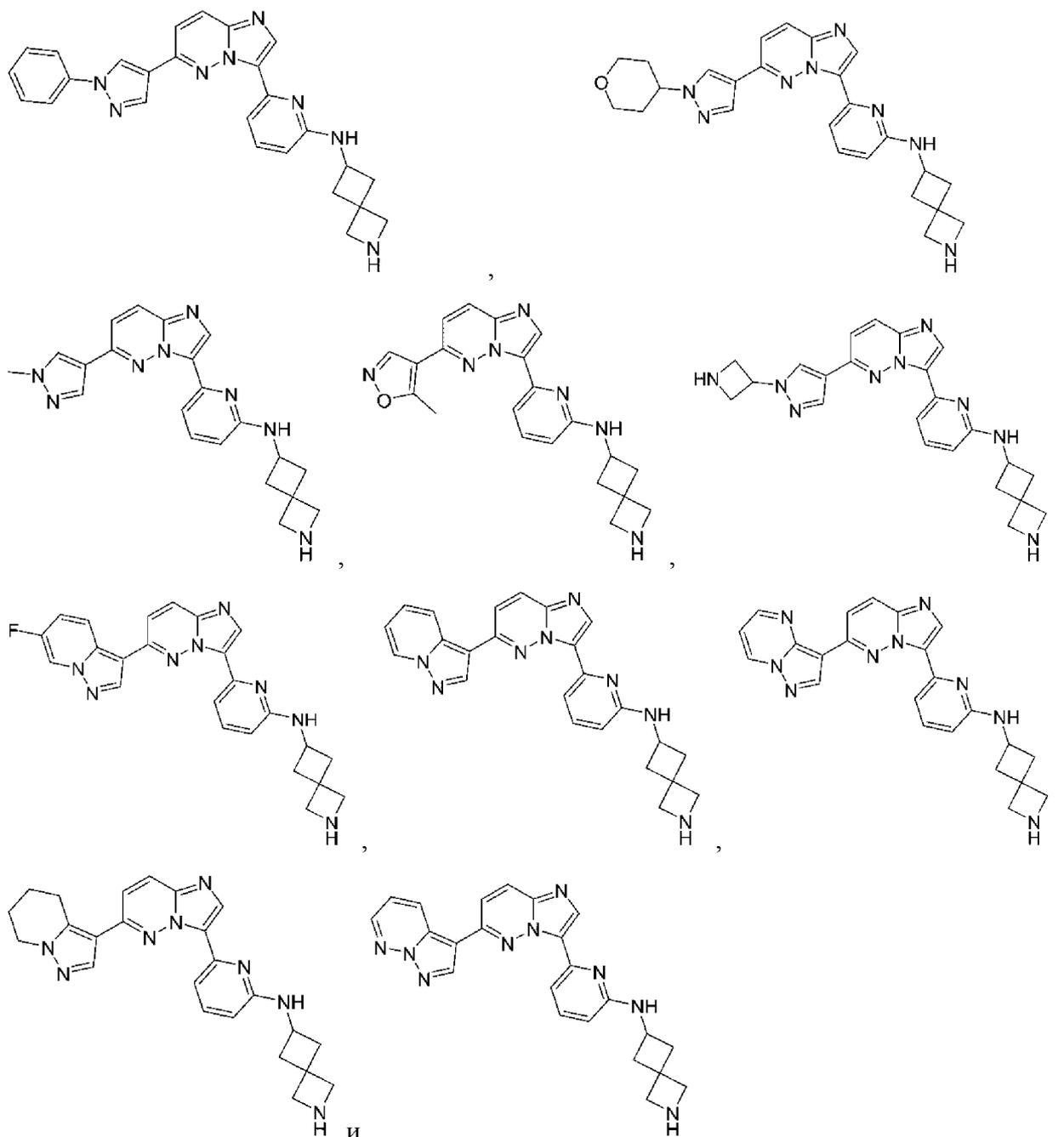
2, и , где K представляет собой N или CH;

(iii)  $R_{31q}$  представляет собой , где  $R_{35q}$  выбран из H, -CH<sub>3</sub>, изопропила, фенила, азетидинила и тетрагидропиририла;

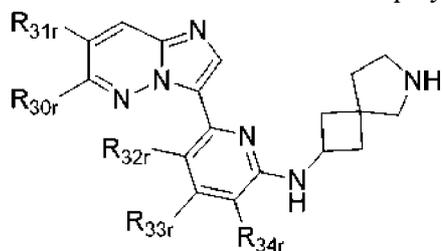
(iv)  $R_{32q}$ ,  $R_{33q}$  и  $R_{34q}$  каждый представляет собой H.

25. Соединение по п. 23 или 24, отличающееся тем, что соединение выбрано из:





26. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что соединение Формулы (I) представляет собой соединение Формулы (IIIr)



Формула (IIIr),

или его соль, сложный эфир, сольват, оптический изомер, геометрический изомер или соль изомера;

где:

R<sub>30r</sub> выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкила и C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>

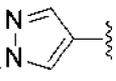
гетероциклила, где  $C_1-C_6$  алкил и  $C_1-C_6$  алкокси каждый независимо замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $-OH$  и галогена, где  $C_3-C_6$  циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $C_1-C_6$  алкил и галогена, и где  $C_3-C_9$  гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $C_1-C_6$  алкила,  $C_3-C_6$ -циклоалкила,  $C_3-C_9$ -гетероциклила,  $C_6-C_{12}$  арила,  $-OH$ ,  $-C=O$  и галогена;

$R_{31r}$  выбран из  $H$  и  $C_1-C_6$  алкокси; и

$R_{32r}$ ,  $R_{33r}$  и  $R_{34r}$  каждый независимо выбран из  $H$  и галогена.

27. Соединение по п. 26, отличающееся тем, что применяется по меньшей мере одно из (i)-(iv):

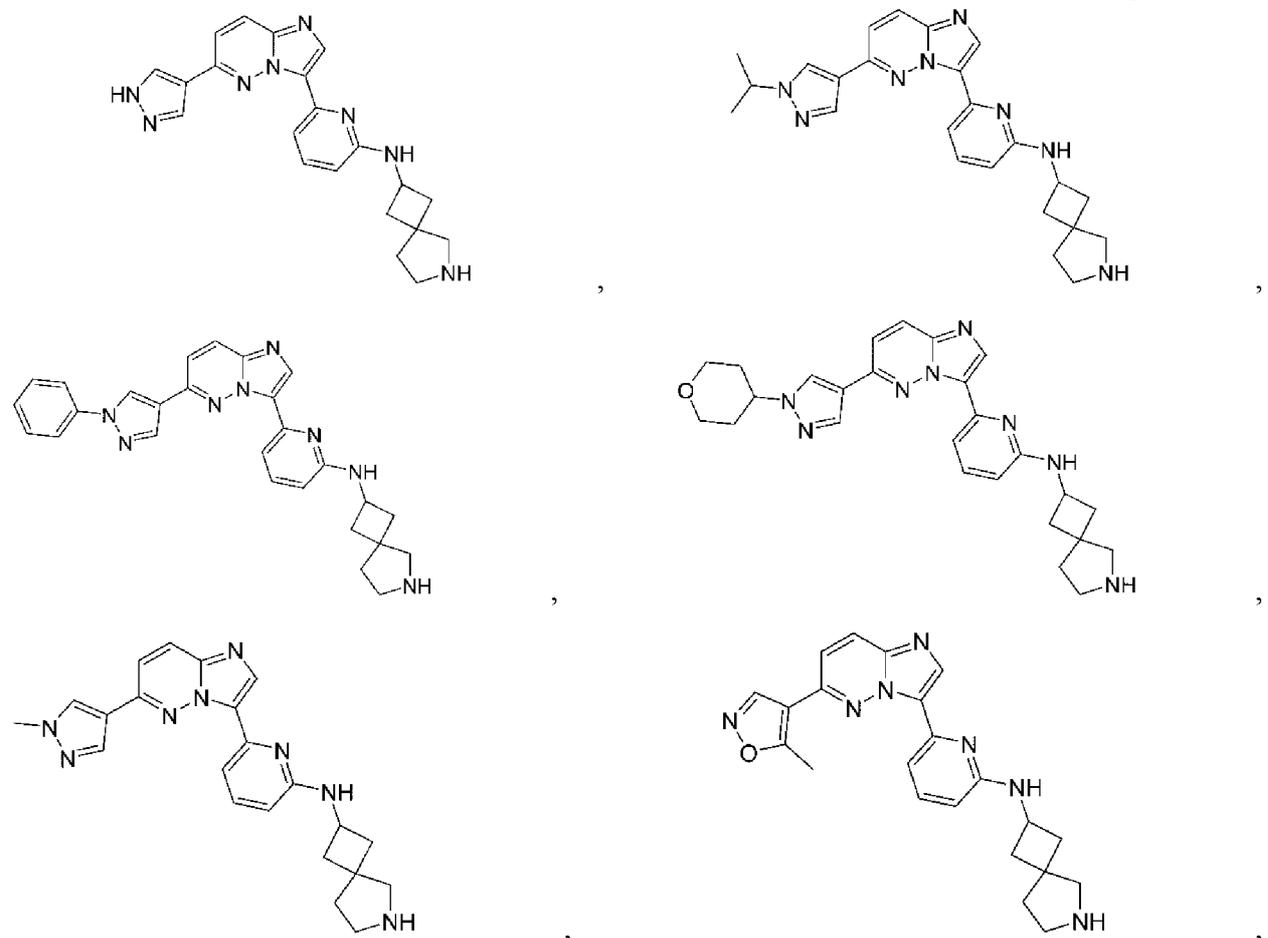


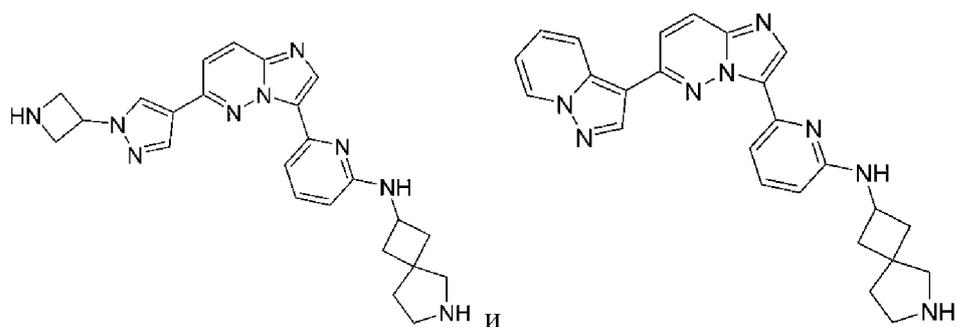
(ii)  $R_{30r}$  представляет собой  $R_{35r}$   , где  $R_{35r}$  выбран из  $H$ ,  $-CH_3$ , изопропила, фенила, азетидинила и тетрагидропиридила;

(iii)  $R_{31r}$  представляет собой  $H$ ;

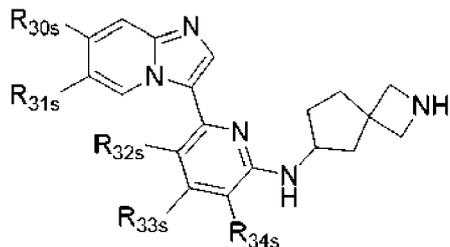
(iv)  $R_{32r}$ ,  $R_{33r}$  и  $R_{34r}$  каждый представляет собой  $H$ .

28. Соединение по п. 26 или п. 27, отличающееся тем, что соединение выбрано из:





29. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что соединение Формулы (I) представляет собой соединение Формулы (III<sub>s</sub>)



Формула (III<sub>s</sub>),

или его соль, сложный эфир, сольват, оптический изомер, геометрический изомер или соль изомера;

где:

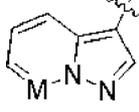
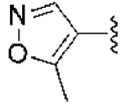
$R_{30s}$  выбран из H и  $C_1$ - $C_6$  алкокси;

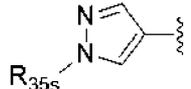
$R_{31s}$  выбран из  $C_1$ - $C_6$  алкила,  $C_1$ - $C_6$  алкокси,  $C_3$ - $C_6$  циклоалкила и  $C_3$ - $C_9$  гетероциклила, где  $C_1$ - $C_6$  алкил и  $C_1$ - $C_6$  алкокси каждый независимо замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из -OH и галогена, где  $C_3$ - $C_6$  циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $C_1$ - $C_6$  алкила и галогена, и где  $C_3$ - $C_9$  гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $C_1$ - $C_6$  алкила,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкила,  $C_3$ - $C_9$ -гетероциклила,  $C_6$ - $C_{12}$  арила, -OH, -C=O и галогена; и

$R_{32s}$ ,  $R_{33s}$  и  $R_{34s}$  каждый независимо выбран из H и галогена.

30. Соединение по п. 29, отличающееся тем, что применяется по меньшей мере одно из (i)-(iv):

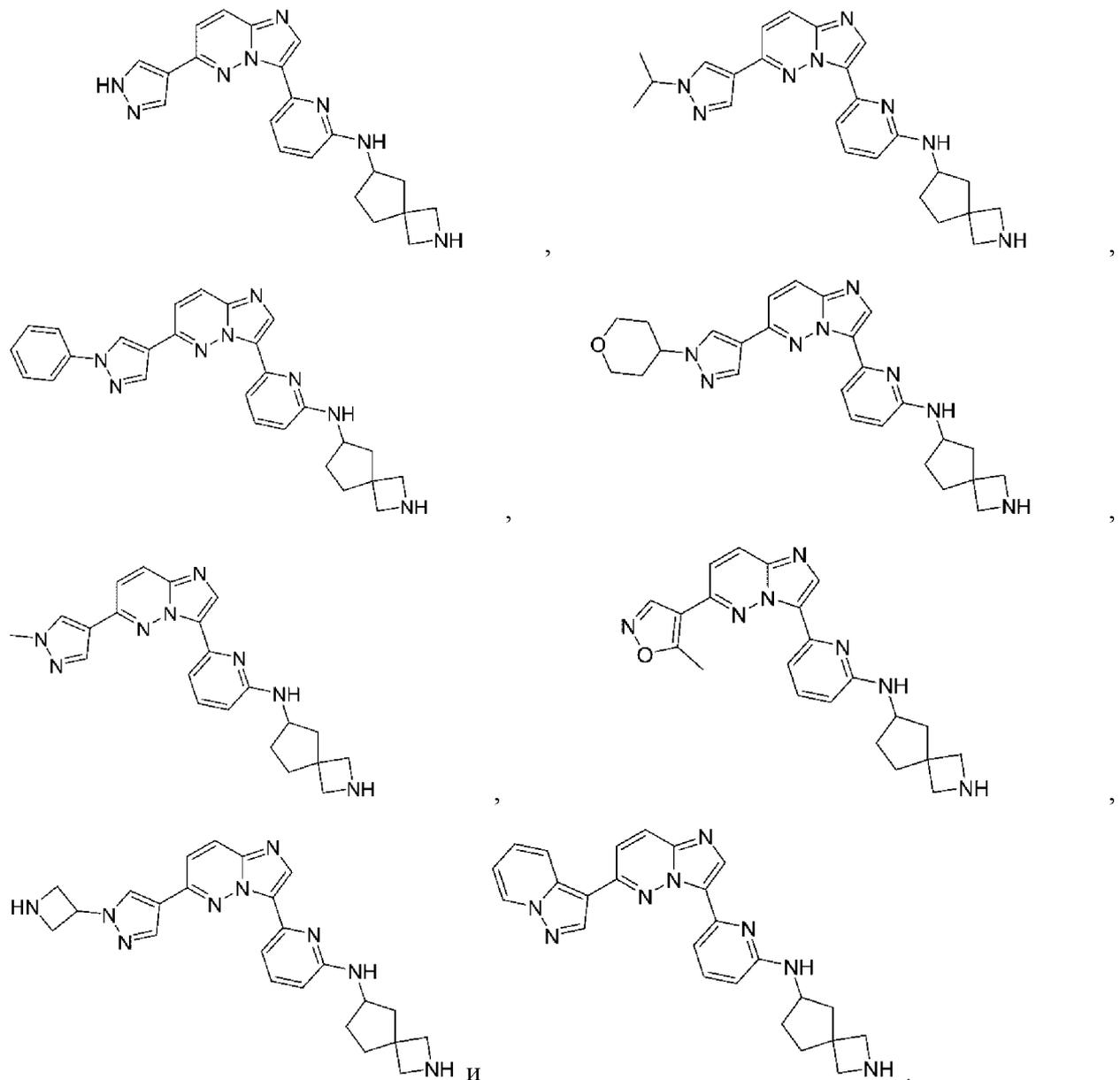
(i)  $R_{30s}$  представляет собой H;

(ii)  $R_{31s}$  выбран из , где M представляет собой N или CH, и  ;

(iii)  $R_{31s}$  представляет собой , где  $R_{35s}$  выбран из H, -CH<sub>3</sub>, изопропила, фенила, азетидинила и тетрагидропиранила;

(iv)  $R_{32s}$ ,  $R_{33s}$  и  $R_{34s}$  каждый представляет собой H.

31. Соединение по п. 29 или 30, отличающееся тем, что соединение выбрано из:



32. Соединение по любому из пп. 1-31, отличающееся тем, что соединение представляет собой ингибитор по меньшей мере одного из IRAK1, IRAK4 и FLT3.

33. Соединение по любому из пп. 1-32, отличающееся тем, что соединение представляет собой ингибитор по меньшей мере двух из IRAK1, IRAK4 и FLT3.

34. Соединение по любому из пп. 1-33, отличающееся тем, что соединение представляет собой ингибитор IRAK1 и IRAK4.

35. Соединение по любому из пп. 1-34, отличающееся тем, что соединение представляет собой ингибитор IRAK1, IRAK4 и FLT3.

36. Соединение по любому из пп. 32, 33 или 35, отличающееся тем, что FLT3 выбрана из WT FLT3, активированной FLT3 и мутированной FLT3.

37. Соединение по п. 36, отличающееся тем, что мутированная FLT3 представляет собой D835Y мутированную FLT3 или F691L мутированную FLT3.

38. Композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-37, отличающаяся тем, что композиция дополнительно содержит формулярный ингредиент, адъювант или

носитель.

39. Композиция по п. 38, отличающаяся тем, что композицию используют в комбинации с одним или несколькими из: химиотерапевтического агента, ингибитора BCL2, иммуномодулятора, ингибитора ВТК, ингибитора ДНК метилтрансферазы/гипометилирующего агента, антрациклина, ингибитора гистондеацетилазы (HDAC), аналога пуринового нуклеозида (антиметаболита), ингибитора изоцитратдегидрогеназы 1 или 2 (IDH1 и/или IDH2), конъюгата антитело-лекарственное средство, mAb/иммунотерапии, ингибитора Plk, ингибитора MEK, ингибитора CDK, ингибитора CDK9, ингибитора CDK8, агониста рецептора ретиноевой кислоты, активатора TP53, CELMoD, антагониста рецептора smoothened, ингибитора ERK, включая ингибитор ERK2/MAPK1 или ERK1/MAPK3, ингибитора PI3K, ингибитора mTOR, модулятора стероидных или глюкокортикоидных рецепторов, ингибитора EZH2, ингибитора hedgehog (Hh), ингибитора топоизомеразы I, ингибитора топоизомеразы II, ингибитора аминопептидазы/лейкотриен А4 гидролазы, ингибитора FLT3/Axl/ALK, ингибитора FLT3/KIT/PDGFR, PKC и/или KDR, ингибитора Syk, ингибитора E-селектина, активатора NEDD8, ингибитора MDM2, ингибитора PLK1, ингибитор Aura A, ингибитора аврора-киназы, ингибитора EGFR, ингибитора AuroraB/C/VEGFR1/2/3/FLT3/CSF-1R/Kit/PDGFR/A/B, ингибитора АКТ 1, 2 и/или 3, ингибитора ABL1/2/SRC/EPHA2/LCK/YES1/KIT/PDGFRB/FYN, ингибитора фарнезилтрансферазы, ингибитора BRAF/MAP2K1/MAP2K2, ингибитора Menin-KMT2A/MLL и мультикиназного ингибитора.

40. Композиция по п. 39, отличающаяся тем, что композицию используют в комбинации с ингибитором BCL2.

41. Композиция по п. 40, отличающаяся тем, что ингибитор BCL2 представляет собой Венетоклакс или его фармацевтически приемлемую соль.

42. Способ лечения заболевания или нарушения у субъекта, отличающийся тем, что способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-37 или композиции по любому из пп. 38-41.

43. Способ по п. 42, отличающийся тем, что способ включает введение субъекту композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения по п. 1 и формулярный ингредиент, адъювант или носитель.

44. Способ по п. 42 или 43, отличающийся тем, что заболевание или нарушение отвечает на, по меньшей мере, одно из ингибирования киназы, ассоциированной с рецептором интерлейкина-1 (IRAK), и ингибирования fms-подобной тирозинкиназы 3 (FLT3).

45. Способ по любому из пп. 42-44, отличающийся тем, что введение включает парентеральное введение, мукозальное введение, внутривенное введение, подкожное введение, местное введение, интрадермальное введение, пероральное введение, подъязычное введение, интраназальное введение или внутримышечное введение.

46. Способ по любому из пп. 42-45, отличающийся тем, что соединение вводят

субъекту в количестве от примерно 0,005 мг/кг массы тела субъекта до примерно 1000 мг/кг массы тела субъекта.

47. Способ по любому из пп. 42-46, отличающийся тем, что заболевание или нарушение включает гемопоэз.

48. Способ по любому из пп. 42-46, отличающийся тем, что заболевание или нарушение включает миелодиспластический синдром (MDS) и/или острый миелоидный лейкоз (AML).

49. Способ по любому из пп. 42-46, отличающийся тем, что заболевание или нарушение включает лимфому, лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелоидный лейкоз (CML), острый лимфобластный лейкоз (ALL), рак костного мозга, неходжкинскую лимфому, макроглобулинемию Вальденстрема, В-клеточную лимфому, диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), DLBCL с мутацией MYD88, фолликулярную лимфому или лимфому маргинальной зоны.

50. Способ по любому из пп. 42-46, отличающийся тем, что заболевание или нарушение включает по меньшей мере один рак, выбранный из мультиформной глиобластомы, рака эндометрия, меланомы, рака предстательной железы, рака легкого, рака молочной железы, рака почки, рака мочевого пузыря, базальноклеточного рака, рака щитовидной железы, плоскоклеточного рака, нейробластомы, рака яичников, почечно-клеточного рака, гепатоцеллюлярного рака, рака толстой кишки, рака поджелудочной железы, рабдомиосаркомы, менингиомы, рака желудка, глиомы, рака ротовой полости, рака носоглотки, рака прямой кишки, рака желудка, и рака матки, или одно или несколько воспалительных заболеваний или аутоиммунное заболевание, характеризующееся гиперактивностью IRAK1 и/или IRAK4, или их комбинации.

51. Способ по любому из пп. 42-46, отличающийся тем, что заболевание или нарушение включает одно или несколько воспалительных заболеваний или аутоиммунное заболевание, выбранное из хронического воспаления, сепсиса, ревматоидного артрита, системной красной волчанки, воспалительного заболевания кишечника, рассеянного склероза, псориаза, синдрома Шегрена, анкилозирующего спондилита, системного склероза, сахарного диабета 1 типа или их комбинации.

52. Способ по любому из пп. 42-46, отличающийся тем, что заболевание или нарушение включает:

(i) MDS, MDS с мутацией фактора сплайсинга, MDS с мутацией изоцитратдегидрогеназы 1, MDS с мутацией изоцитратдегидрогеназы 2; или

(ii) AML с мутацией фактора сплайсинга, AML с повышенной экспрессией IRAK4-Long и/или активностью по сравнению с IRAK4-Short, и/или где AML не управляется мутациями FLT3, но экспрессирует IRAK4-Long.

53. Способ по п. 52, отличающийся тем, что MDS с мутацией фактора сплайсинга включает MDS с мутацией фактора сплайсинга в U2AF1 или SF3B1, и AML с мутацией фактора сплайсинга включает AML с мутацией фактора сплайсинга в U2AF1 или SF3B1.

54. Способ по любому из пп. 42-46, отличающийся тем, что заболевание или

нарушение включает DLBCL, и где DLBCL содержит L265P MYD88 мутантный (ABC) подтип DLBCL или S219C MYD88 мутантный (GCB) подтип DLBCL.

55. Способ по любому из пп. 42-54, дополнительно включающий введение субъекту одного или нескольких дополнительных лекарственных средств, выбранных из: химиотерапевтического агента, ингибитора BCL2, иммуномодулятора, ингибитора ВТК, ингибитора ДНК метилтрансферазы/гипометилирующего агента, антрациклина, ингибитора гистондеацетилазы (HDAC), аналога пуринового нуклеозида (антиметаболита), ингибитора изоцитратдегидрогеназы 1 или 2 (IDH1 и/или IDH2), конъюгата антитело-лекарственное средство, mAb/иммунотерапии, ингибитора Plk, ингибитора MEK, ингибитора CDK, ингибитора CDK9, ингибитора CDK8, агониста рецептора ретиноевой кислоты, активатора TP53, CELMoD, антагониста рецептора smoothed, ингибитора ERK, включая ингибитор ERK2/MAPK1 или ERK1/MAPK3, ингибитора PI3K, ингибитора mTOR, модулятора стероидных или глюкокортикоидных рецепторов, ингибитора EZH2, ингибитора hedgehog (Hh), ингибитора топоизомеразы I, ингибитора топоизомеразы II, ингибитора аминопептидазы/лейкотриен А4 гидролазы, ингибитора FLT3/Axl/ALK, ингибитора FLT3/KIT/PDGFR, PKC и/или KDR, ингибитора Syc, ингибитора E-селектина, активатора NEDD8, ингибитора MDM2, ингибитора PLK1, ингибитор Aura A, ингибитора аврора-киназы, ингибитора EGFR, ингибитора AuroraB/C/VEGFR1/2/3/FLT3/CSF-1R/Kit/PDGFR/VEGFR, ингибитора АКТ 1, 2 и/или 3, ингибитора ABL1/2/SRC/EPHA2/LCK/YES1/KIT/PDGFRB/FYN, ингибитора фарнезилтрансферазы, ингибитора BRAF/MAP2K1/MAP2K2, ингибитора Menin-KMT2A/MLL и мультикиназного ингибитора.

56. Способ по пункту 55, отличающийся тем, что в качестве дополнительной терапии используют ингибитор BCL2.

57. Способ по пункту 56, отличающийся тем, что ингибитором BCL2 является венетоклакс или его фармацевтически приемлемая соль.

58. Способ по любому из пп. 42-57, отличающийся тем, что заболевание или нарушение представляет собой заболевание или нарушение, резистентное к ингибитору BCL2.

59. Способ по любому из пп. 42-57, отличающийся тем, что заболевание или нарушение представляет собой заболевание или нарушение, резистентное к венетоклаксу.

60. Способ по любому из пп. 42-57, отличающийся тем, что заболевание или нарушение представляет собой заболевание или нарушение, резистентное к ингибитору FLT3.

61. Способ по любому из пп. 42-57, отличающийся тем, что заболевание или нарушение представляет собой резистентный к ингибитору BCL2 острый миелоидный лейкоз (AML).

62. Способ по любому из пп. 42-57, отличающийся тем, что заболевание или нарушение представляет собой резистентный к венетоклаксу острый миелоидный лейкоз (AML).

63. Способ по любому из пп. 42-57, отличающийся тем, что заболевание или нарушение представляет собой резистентный к ингибитору FLT3 острый миелоидный лейкоз (AML).

64. Способ по любому из пп. 42-57, отличающийся тем, что заболевание или нарушение представляет собой резистентный к ингибитору BCL2 трудно поддающийся лечению острый миелоидный лейкоз (AML).

65. Способ по любому из пп. 42-57, отличающийся тем, что заболевание или нарушение представляет собой резистентный к венетоклаксу трудно поддающийся лечению острый миелоидный лейкоз (AML).

66. Способ по любому из пп. 42-57, отличающийся тем, что заболевание или нарушение представляет собой резистентный к ингибитору FLT3 трудно поддающийся лечению острый миелоидный лейкоз (AML).

67. Способ по любому из пп. 42-57, отличающийся тем, что заболевание или нарушение представляет собой резистентный к ингибитору BCL2 рецидивирующий острый миелоидный лейкоз (AML).

68. Способ по любому из пп. 42-57, отличающийся тем, что заболевание или нарушение представляет собой резистентный к венетоклаксу рецидивирующий острый миелоидный лейкоз (AML).

69. Способ по любому из пп. 42-57, отличающийся тем, что заболевание или нарушение представляет собой резистентный к ингибитору FLT3 рецидивирующий острый миелоидный лейкоз (AML).

70. Способ по п. 55, отличающийся тем, что соединение по любому из пп. 1-37 или композицию по любому из пп. 38-41 и одну или несколько дополнительных терапий вводят вместе в одно введение или в одной композициию.

71. Способ по п. 55, отличающийся тем, что соединение по любому из пп. 1-37 или композицию по любому из пп. 38-41 и одну или несколько дополнительных терапий вводят отдельно в виде более чем одного введения или более чем одной композициию.

72. Способ по любому из пп. 42-71, отличающийся тем, что заболевание или нарушение облегчают путем ингибирования по меньшей мере одного из IRAK1, IRAK4 и FLT3 у субъекта.

73. Способ по любому из пп. 42-72, отличающийся тем, что заболевание или нарушение облегчают путем ингибирования по меньшей мере двух из IRAK1, IRAK4 и FLT3 у субъекта.

74. Способ по любому из пп. 42-73, отличающийся тем, что заболевание или нарушение облегчают путем ингибирования IRAK1 и IRAK4 у субъекта.

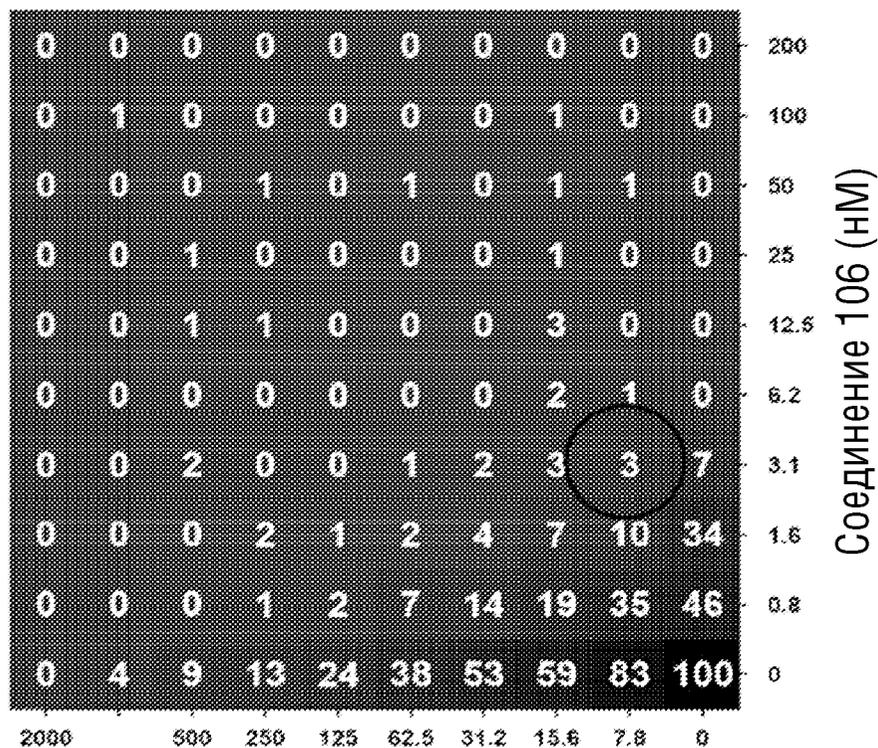
75. Способ по любому из пп. 42-73, отличающийся тем, что заболевание или нарушение облегчают путем ингибирования IRAK1, IRAK4 и FLT3 у субъекта.

76. Способ по любому из пп. 72, 73 или 75, отличающийся тем, что FLT3 выбрана из WT FLT3, активированной FLT3 и мутированной FLT3.

77. Способ по п. 76, отличающийся тем, что мутированная FLT3 представляет собой

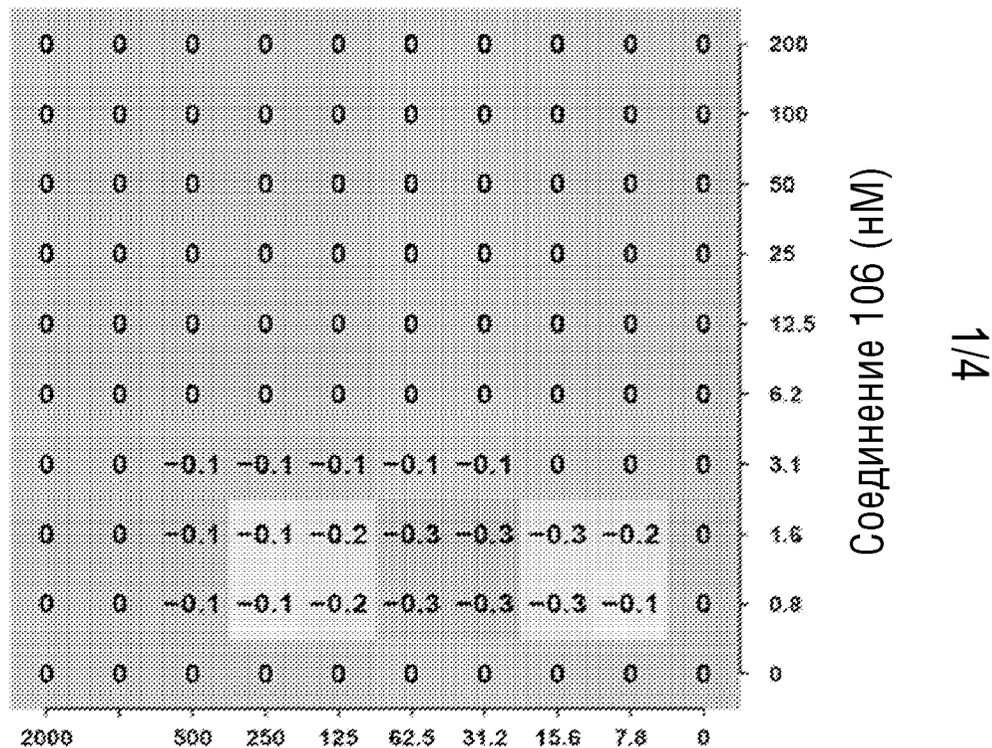
D835Y мутированную FLT3 или F691L мутированную FLT3.

ФИГ.1А



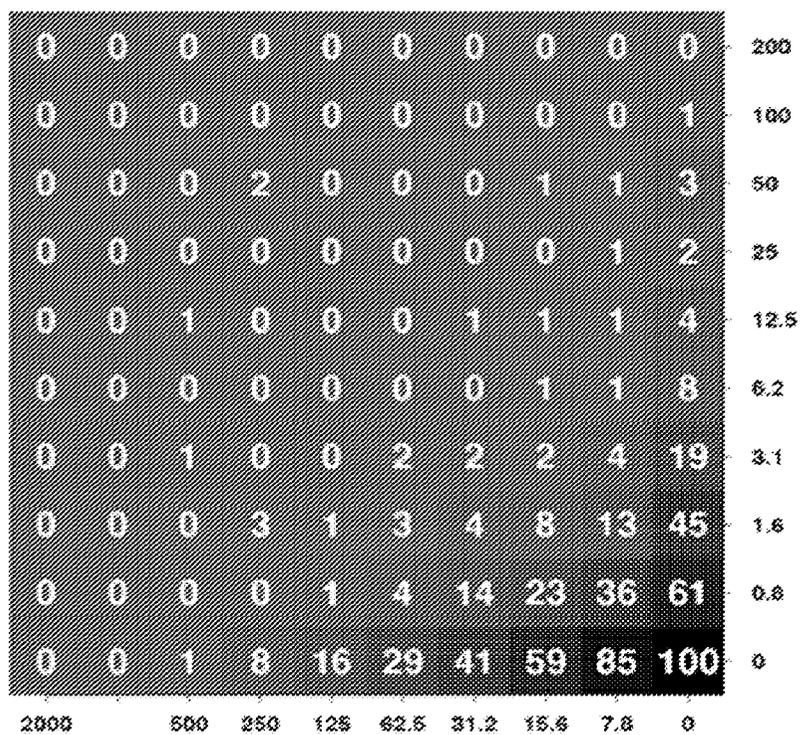
Венетоклакс (АВТ-199) (нМ)

ФИГ.1В



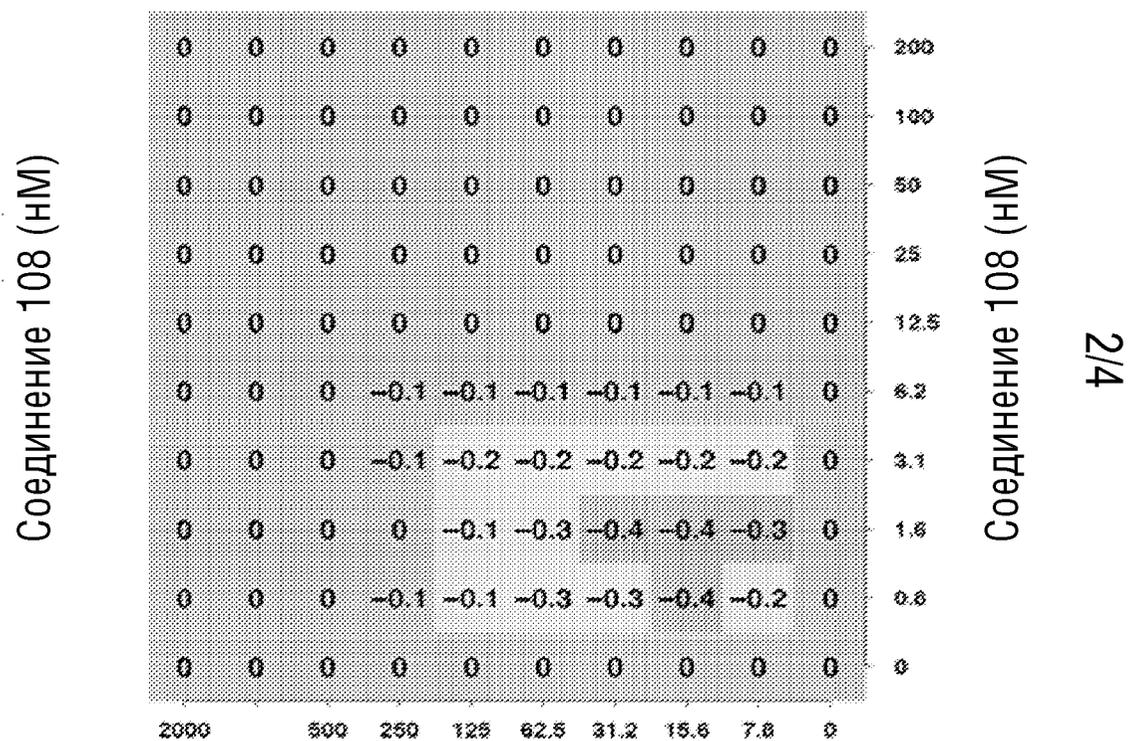
Венетоклакс (АВТ-199) (нМ)

ФИГ.2А



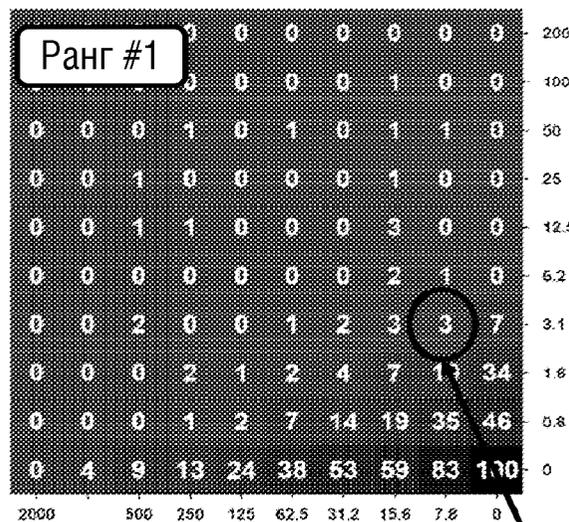
Венетоклак (АВТ-199) (нМ)

ФИГ.2В

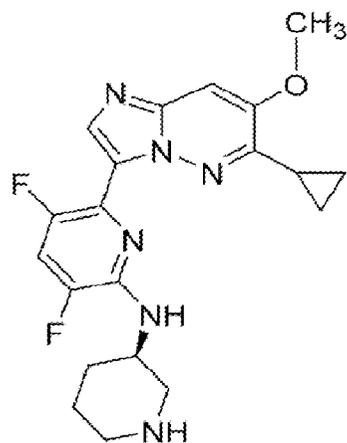


Венетоклак (АВТ-199) (нМ)

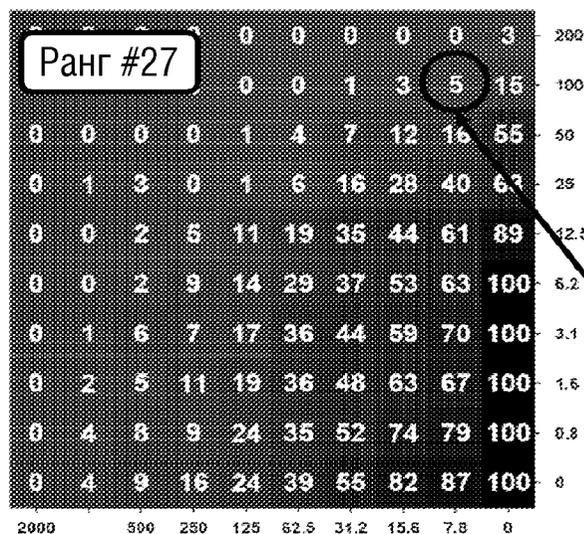
ФИГ.3А



Венетоклакс (АВТ-199) (нМ)

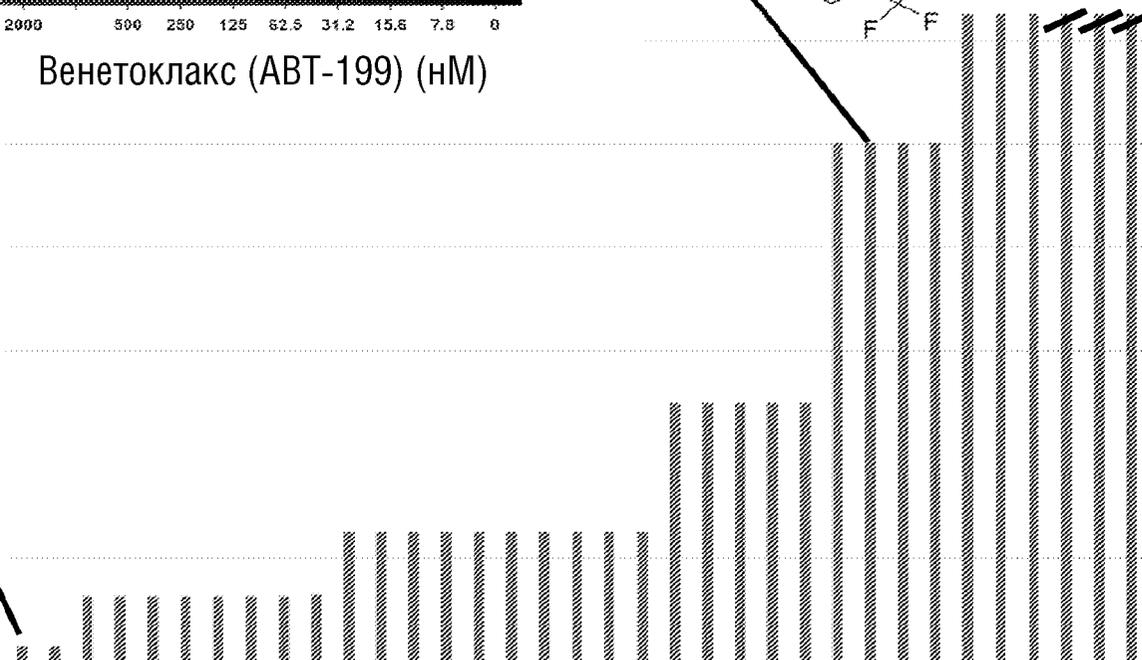
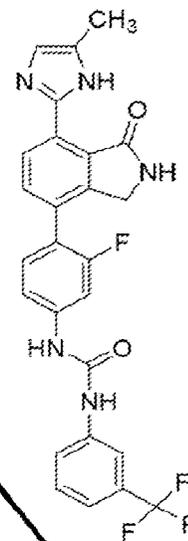


Соединение 106 (нМ)

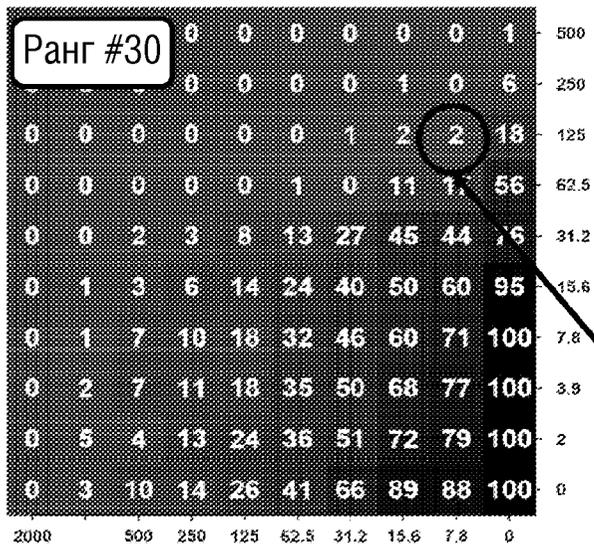


Венетоклакс (АВТ-199) (нМ)

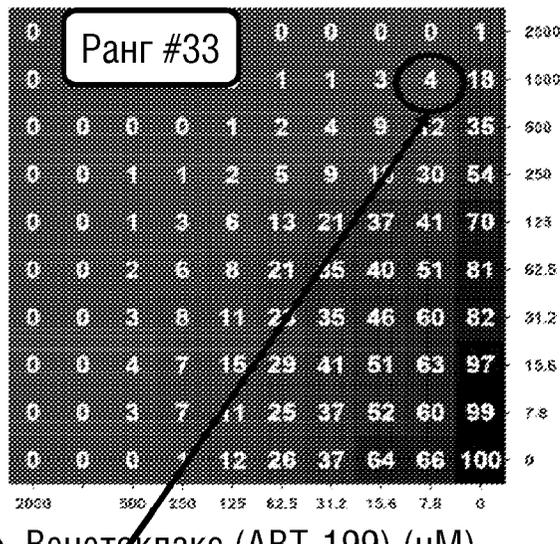
CG-806 (нМ)



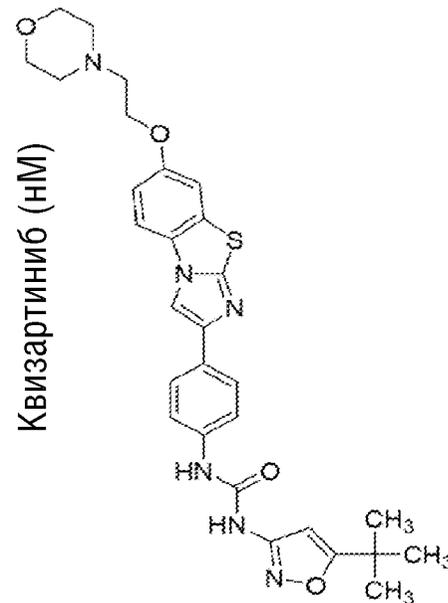
ФИГ.3В



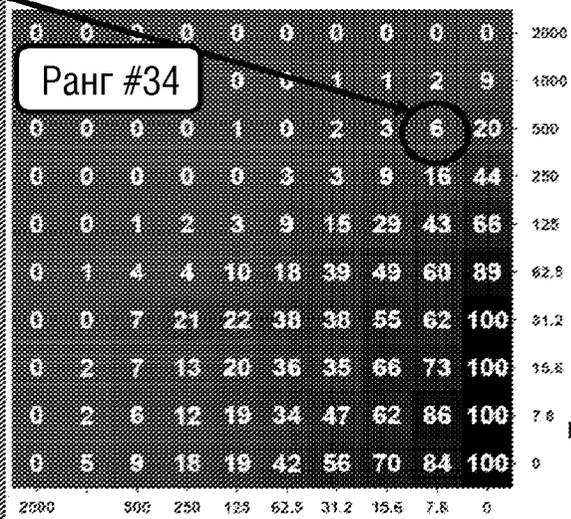
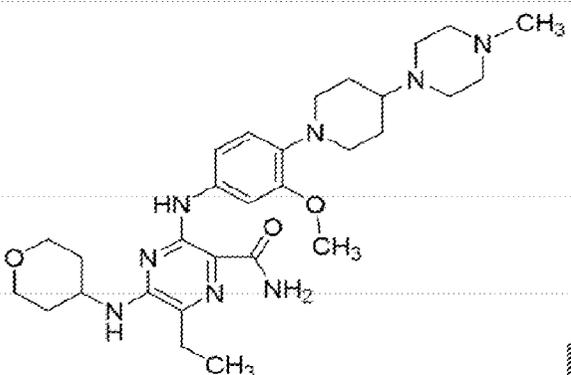
Гилтеритиниб гемифумарат (нМ)



Венетоклак (АВТ-199) (нМ)



4/4



Венетоклак (АВТ-199) (нМ)

