

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202391815 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.08.08(22) Дата подачи заявки
2021.12.23(51) Int. Cl. A61K 31/495 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

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

(31) 63/129,895

(32) 2020.12.23

(33) US

(86) PCT/US2021/065037

(87) WO 2022/140647 2022.06.30

(71) Заявитель:

ЧИЛДРЕН'З ХОСПИТАЛ МЕДИКАЛ
СЕНТЕР; ДЗЕ ЮНАЙТЕД
СТЕЙТС ОФ ЭМЕРИКА, ЭЗ
РЕПРЕЗЕНТЕД БАЙ ДЗЕ
СЕКРЕТЭРИ, ДИПАРТМЕНТ ОФ
ХЕЛТ ЭНД ХЬЮМАН СЕРВИСИЗ;
КЬЮРОМ ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.
(US)

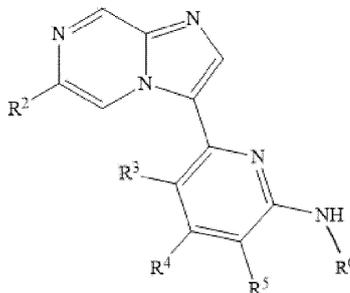
(72) Изобретатель:

Хойт Скотт Брайан, Томас Крейг
Джозеф, Старчиновски Дэниел Т.,
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

202391815

202391815

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-578454EA/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 № 63/129,895, поданной 23 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.

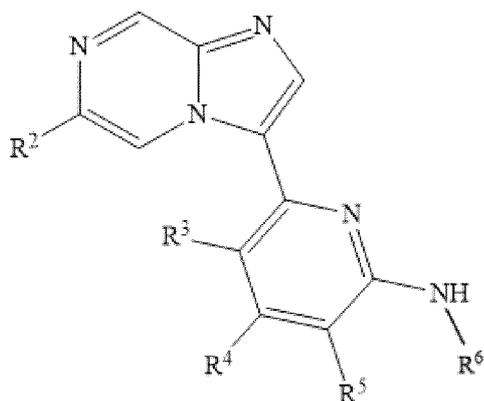
[0006] Известны несколько соединений для лечения нарушений крови и раков (например, MDS, AML), но они делают это недостаточно. Хотя некоторые известные соединения, такие как квизартиниб, гилтеритиниб и креноланиб, можно использовать для лечения AML, некоторые из этих методов лечения не приводят к полной 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)



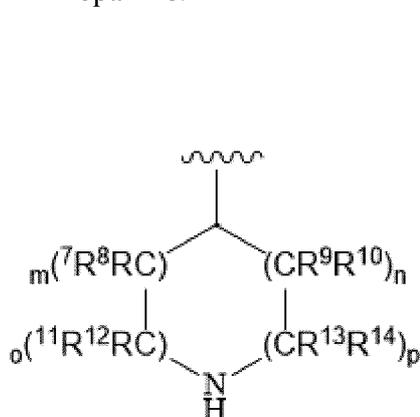
(I)

или его соли, сложному эфиру, сольвату, оптическому изомеру, геометрическому изомеру, соли изомера, пролекарству или его производному,

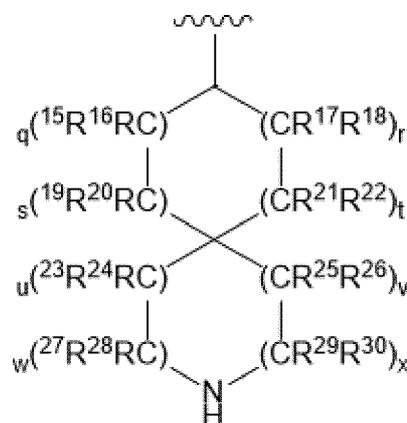
где:

R^2 , R^3 , R^4 и R^5 каждый независимо выбран из H, галогена, гидроксигруппы, оксо, (=O), -CN, амино, амидо, -O-арила, метаноила (-COH), карбокси (-CO₂H), C₁-C₇ алкила, C₂-C₇ алкенила, C₂-C₇ алкинила, C₁-C₇ гетероалкила, C₁-C₇ алкокси, циклоалкила, спиро-конденсированного циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила или конденсированного кольцевого гетероарила, где амино, амидо, -O-арил, метаноил (-COH), карбокси (-CO₂H), C₁-C₇ алкил, C₂-C₇ алкенил, C₂-C₇ алкинил, C₁-C₇ алкокси, циклоалкил, спиро-конденсированный циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил или конденсированный кольцевой гетероарил необязательно замещены одним или несколькими из галогена, гидроксигруппы, оксо, метаноила (-COH), карбокси (-CO₂H), нитро (-NO₂), -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, циано (-CN), этинила (-CCH), пропина, сульфо (-SO₃H), гетероциклила, арила, гетероарила, пирролила, пиперидила, пиперазинила, морфолинила, -CO-морфолин-4-ила, -CONH₂, -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, C₁-C₇ алкила, C₁-C₇ перфторированного алкила, C₁-C₇ алкокси, C₁-C₇ галогеналкокси или C₁-C₇ алкила, который замещен циклоалкилом, где два соседних необязательных заместителя могут быть связаны или конденсированы с образованием кольца;

R^6 выбран из:



(Ia) или



(Ib);

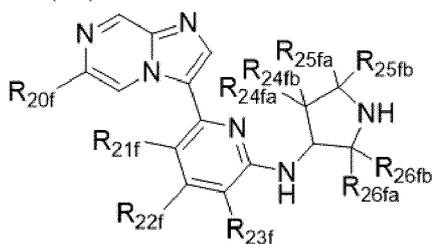
R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} и R^{14} каждый независимо выбран из H, галогена, гидроксигруппы, оксо, -CN, метаноила (-COH), карбокси (-CO₂H), C₁-C₇ алкила, C₂-C₇ алкенила, C₂-C₇

алкинила, C₁-C₇ алкокси, циклоалкила, спиро-конденсированного циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила или конденсированного кольцевого гетероарила, где метаноил (-СОН), карбокси (-СО₂Н), C₁-C₇ алкил, C₂-C₇ алкенил, C₂-C₇ алкинил, C₁-C₇ алкокси, циклоалкил, спиро-конденсированный циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил или конденсированный кольцевой гетероарил необязательно замещен одним или несколькими галогенами и/или C₁-C₆ алкилом;

R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁹, R²⁹ и R³⁰ каждый независимо выбран из Н, галогена, гидроксид, оксо, -СN, метаноила (-СОН), карбокси (-СО₂Н), C₁-C₇ алкила, C₂-C₇ алкенила, C₂-C₇ алкинила, C₁-C₇ алкокси, циклоалкила, спиро-конденсированного циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила или конденсированного кольцевого гетероарила, где метаноил (-СОН), карбокси (-СО₂Н), C₁-C₇ алкил, C₂-C₇ алкенил, C₂-C₇ алкинил, C₁-C₇ алкокси, циклоалкил, спиро-конденсированный циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил или конденсированный кольцевой гетероарил необязательно замещен одним или несколькими галогенами и/или C₁-C₆ алкилом; 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.

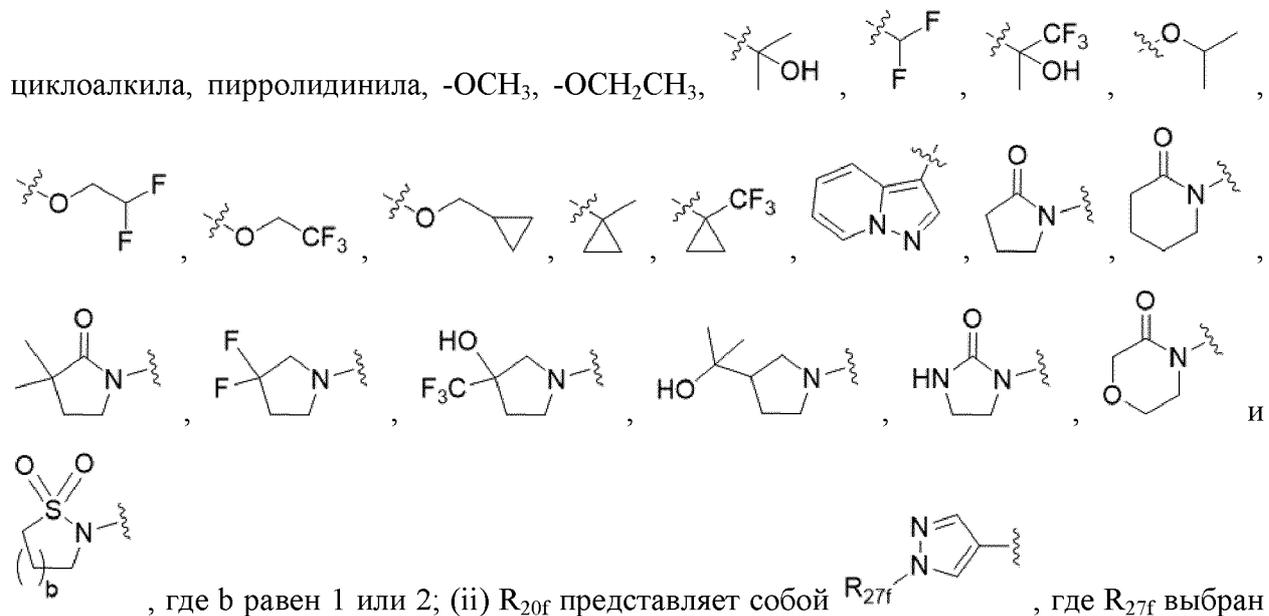
[0010] В одном аспекте, соединение Формулы (I) представляет собой соединение Формулы (II_f):

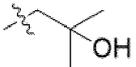
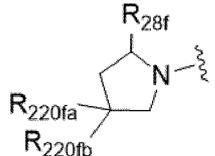


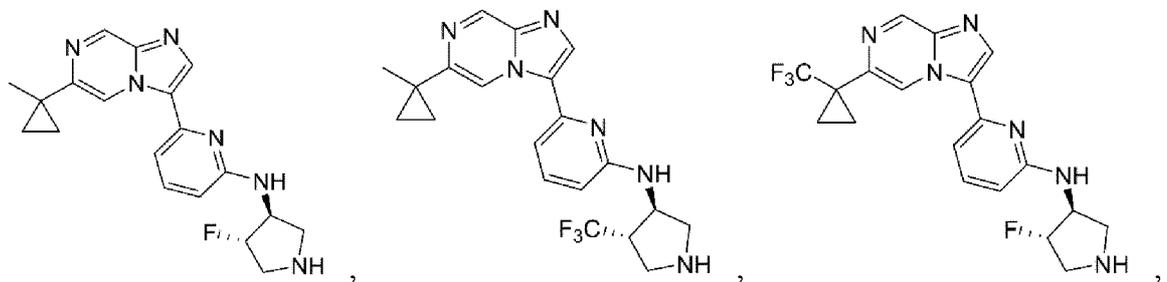
Формула (II_f),

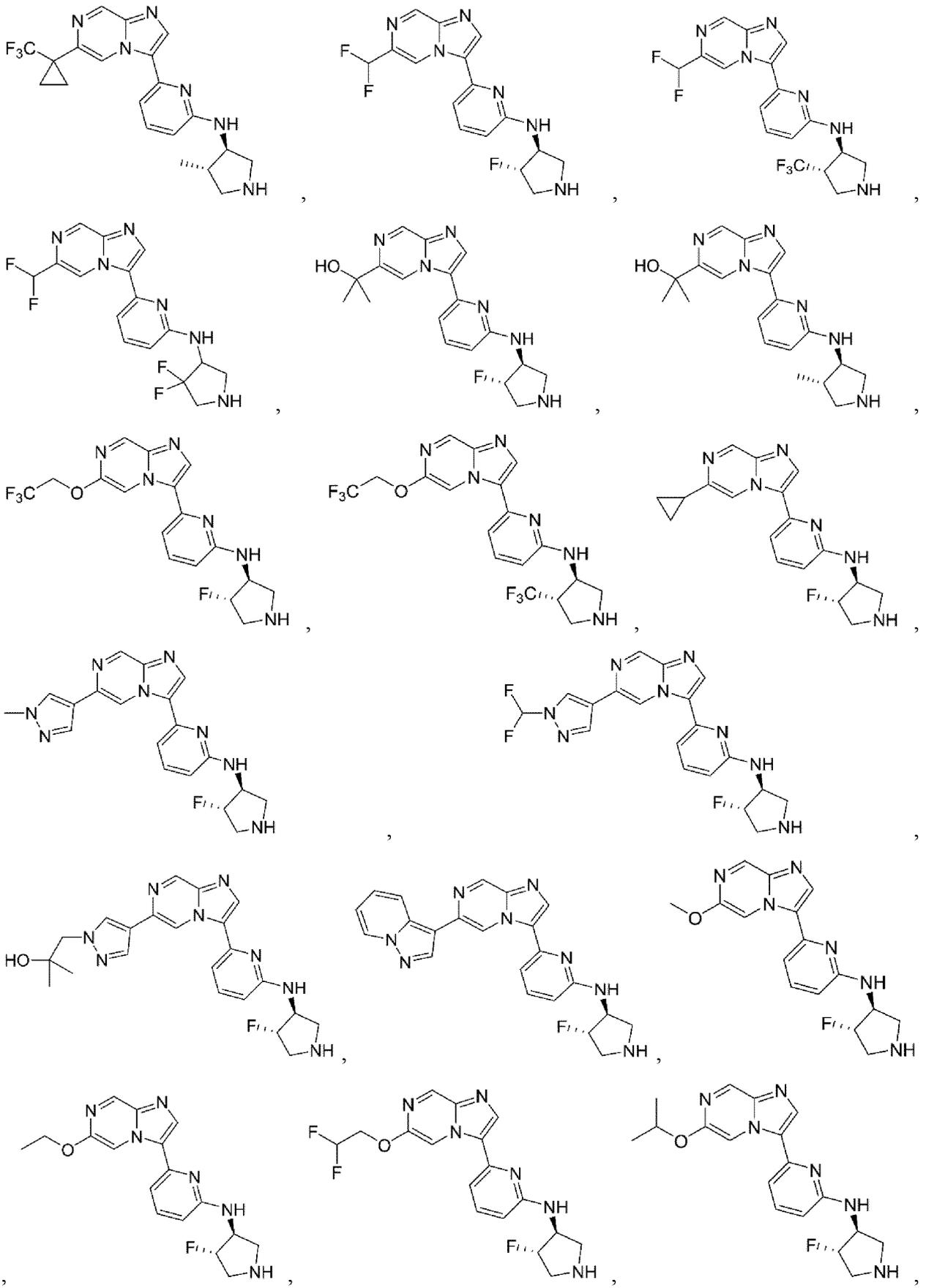
или его соль, сложный эфир, сольват, оптический изомер, геометрический изомер или соль изомера; где: R_{20f} выбран из Н, галогена, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкокси, C₃-C₆ циклоалкила, -O-(CH₂)_a-(C₃-C₆ циклоалкила) и C₃-C₉-гетероциклила, где C₁-C₆ алкил и C₁-C₆ алкокси каждый независимо замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из -ОН и галогена, где C₃-C₆ циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из C₁-C₆ алкила и галогена; и где C₃-C₉ гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкокси, -ОН и =О, где два соседних необязательных заместителя могут быть связаны или конденсированы с образованием кольца; R_{21f}, R_{22f} и R_{23f} каждый независимо выбран из Н и галогена; и R_{24fa}, R_{24fb}, R_{25fa}, R_{25fb}, R_{26fa} и R_{26fb} каждый независимо выбран из Н, галогена, -ОН, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ алкокси, где C₁-C₆ алкил и C₁-C₆ алкокси каждый независимо замещен одним или несколькими атомами галогена; и a выбран из 0, 1, 2, 3, 4, 5 и 6. 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, -ОН, необязательно

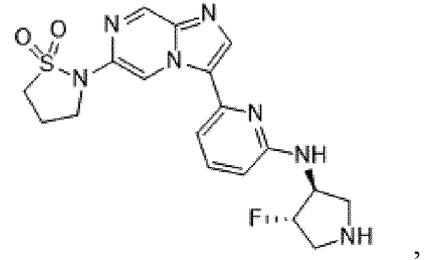
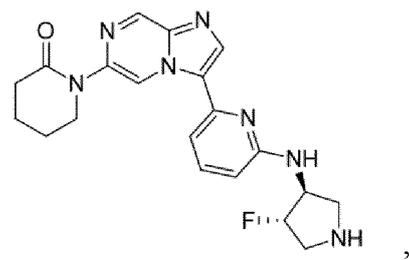
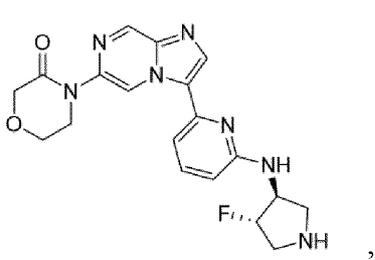
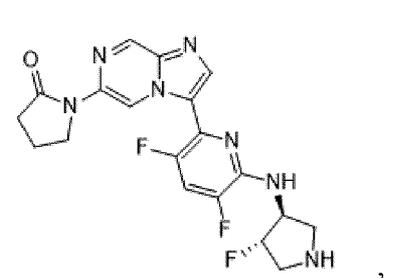
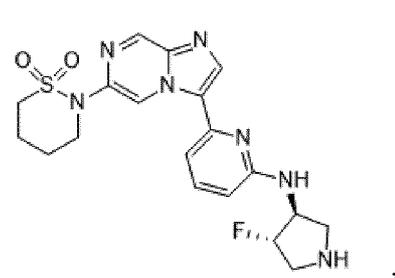
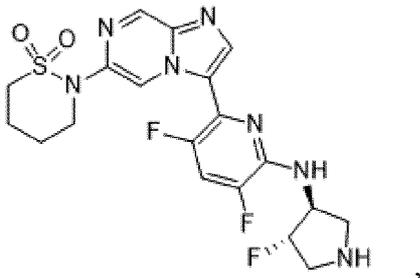
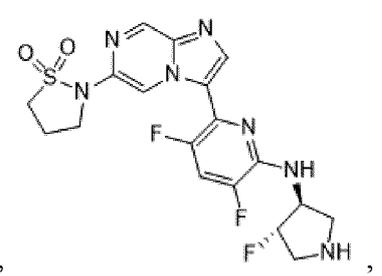
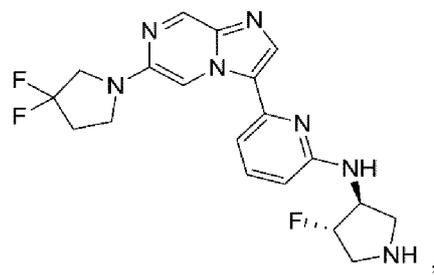
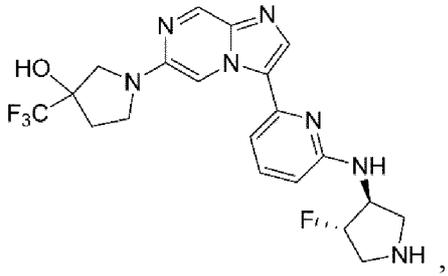
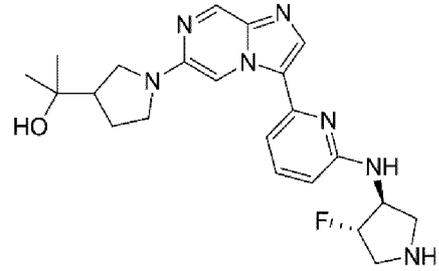
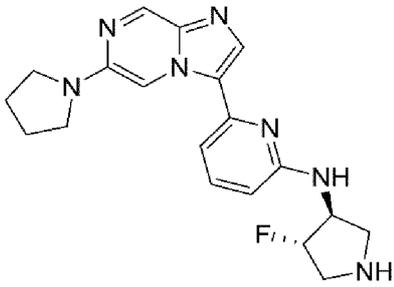
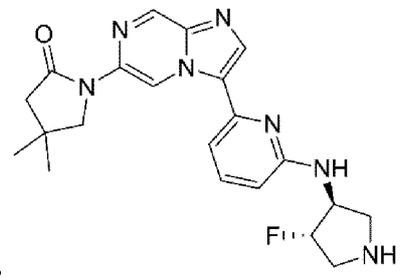
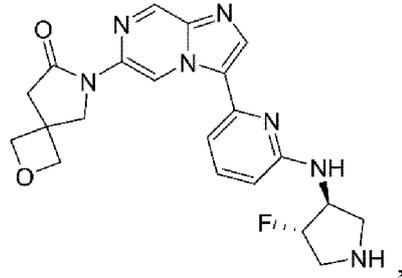
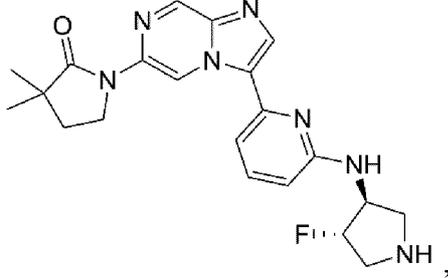
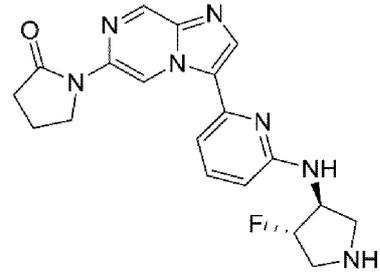
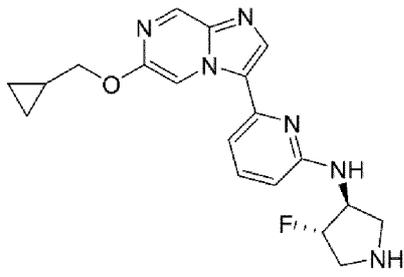
замещенного C₁-C₆ алкила и необязательно замещенного C₁-C₆ алкокси. В одном варианте осуществления, R_{20f} представляет собой H. В одном варианте осуществления, применяется по меньшей мере одно из (i)-(viii): (i) R_{20f} выбран из т-бутила, незамещенного C₃

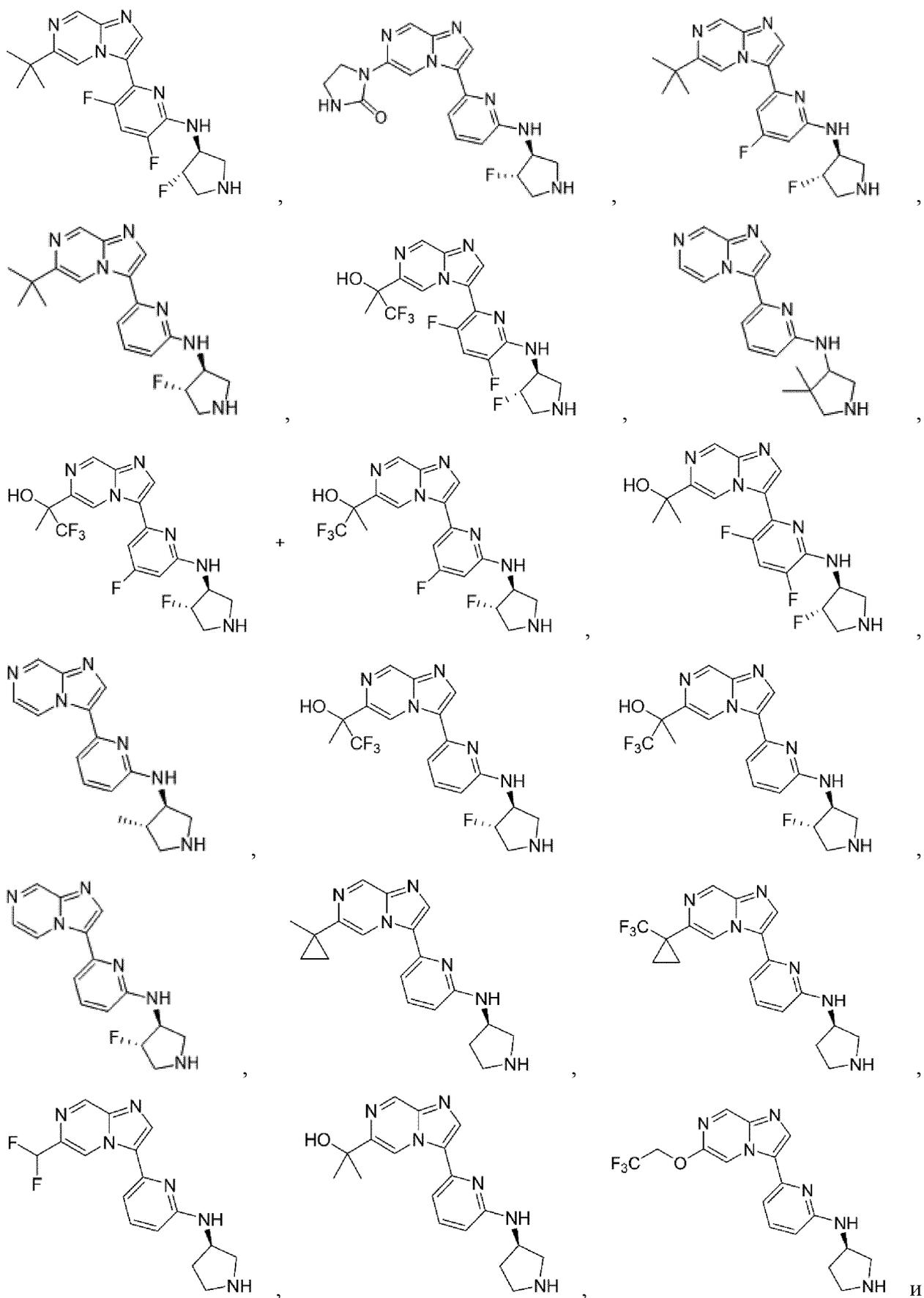


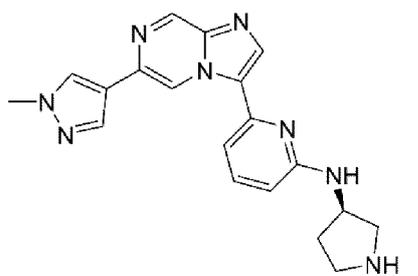
из -CH₃, , и ; (iii) R_{20f} представляет собой  где R_{28f} представляет собой =O, и R_{220fa} и R_{220fb} каждый представляет собой -CH₃, или R_{220fa} и R_{220fb} связаны или конденсированы с получением оксетанила; (iv) R_{21f}, R_{22f} и R_{23f} каждый представляет собой H; (v) R_{21f} и R_{23f} каждый представляет собой F, и R_{22f} представляет собой H; (vi) R_{21f} и R_{23f} каждый представляет собой H, и R_{22f} представляет собой F; (vii) R_{24fa}, R_{24fb}, R_{25fa}, R_{25fb}, R_{26fa} и R_{26fb} каждый представляет собой H; (viii) R_{25fa}, R_{25fb}, R_{26fa} и R_{26fb} каждый представляет собой H и R_{24fa} и/или R_{24fb} выбраны из F, -CH₃ и -CF₃. В одном варианте осуществления, соединение выбрано из:



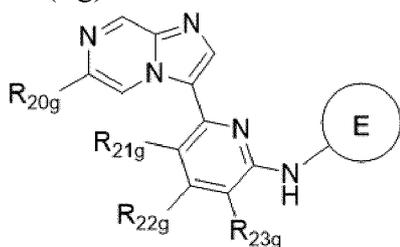








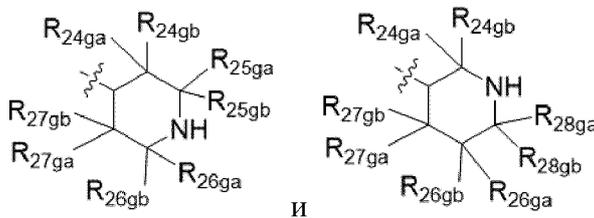
[0011] В другом аспекте, соединение Формулы (I) представляет собой соединение Формулы (IIg):



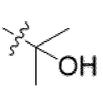
Формула (IIg),

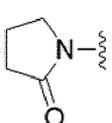
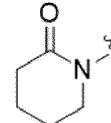
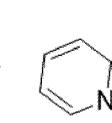
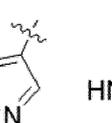
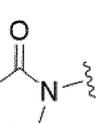
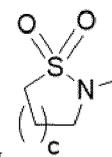
или его соль, сложный эфир, сольват, оптический изомер, геометрический изомер

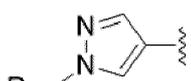
или соль изомера; где:  выбран из

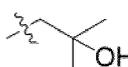


выбран из H, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкокси, C₃-C₆ циклоалкила и C₃-C₉ гетероциклила, где C₁-C₆ алкил и C₁-C₆ алкокси каждый необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из -ОН и галогена, где C₃-C₆ циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из C₁-C₆ алкила и галогена, и где C₃-C₉ гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, C₁-C₆ алкила, C₃-C₆-циклоалкила, -ОН, и =О; R_{21g}, R_{22g}, и R_{23g} каждый независимо выбран из H и галогена; и R_{24ga}, R_{24gb}, R_{25ga}, R_{25gb}, R_{26ga}, R_{26gb}, R_{27ga}, R_{27gb}, R_{28ga}, и R_{28gb} каждый независимо выбран из H, галогена, -ОН, и C₁-C₆ алкила. В одном варианте осуществления, один или несколько из R_{24ga}, R_{24gb}, R_{25ga}, R_{25gb}, R_{26ga}, R_{26gb}, R_{27ga}, R_{27gb}, R_{28ga}, и R_{28gb} независимо выбран из галогена, -ОН, и C₁-C₆ алкила. В одном варианте осуществления, R_{20g} представляет собой H. В одном варианте осуществления, применяется по меньшей мере одно из (i)-(xi): (i) R_{20g} выбран из т-бутила, незамещенного C₃

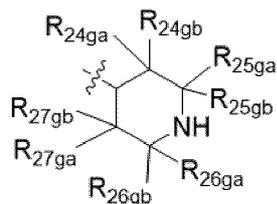
циклоалкила, , , , , , , , 

, , , , , , и  где с равен 1 или 2;

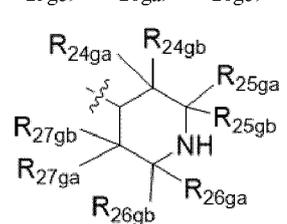
(ii) R_{20g} представляет собой  где R_{29g} выбран из незамещенного C_3

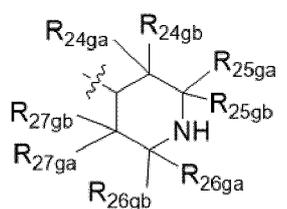
циклоалкила, $-CH_3$, , и ; (iii) R_{21g} , R_{22g} и R_{23g} каждый представляет собой H; (iv) R_{21g} и R_{23g} каждый представляет собой F, и R_{22g} представляет собой H; (v) R_{21g} и R_{23g}

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

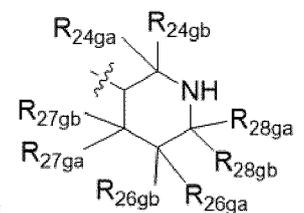


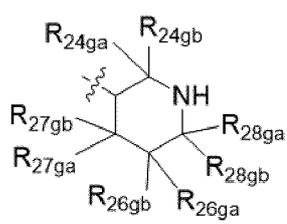
, каждый из R_{24ga} , R_{24gb} , R_{25ga} , R_{25gb} , R_{26ga} , R_{26gb} , R_{27ga} и R_{27gb}

представляет собой H; (vii)  представляет собой , каждый из R_{24ga} , R_{25ga} , R_{25gb} , R_{26ga} , R_{26gb} , R_{27ga} и R_{27gb} представляет собой H и R_{24gb} представляет собой

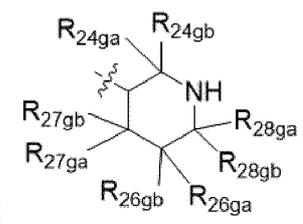
F; (viii)  представляет собой , каждый из R_{24ga} , R_{24gb} , R_{25ga} , R_{26ga} ,

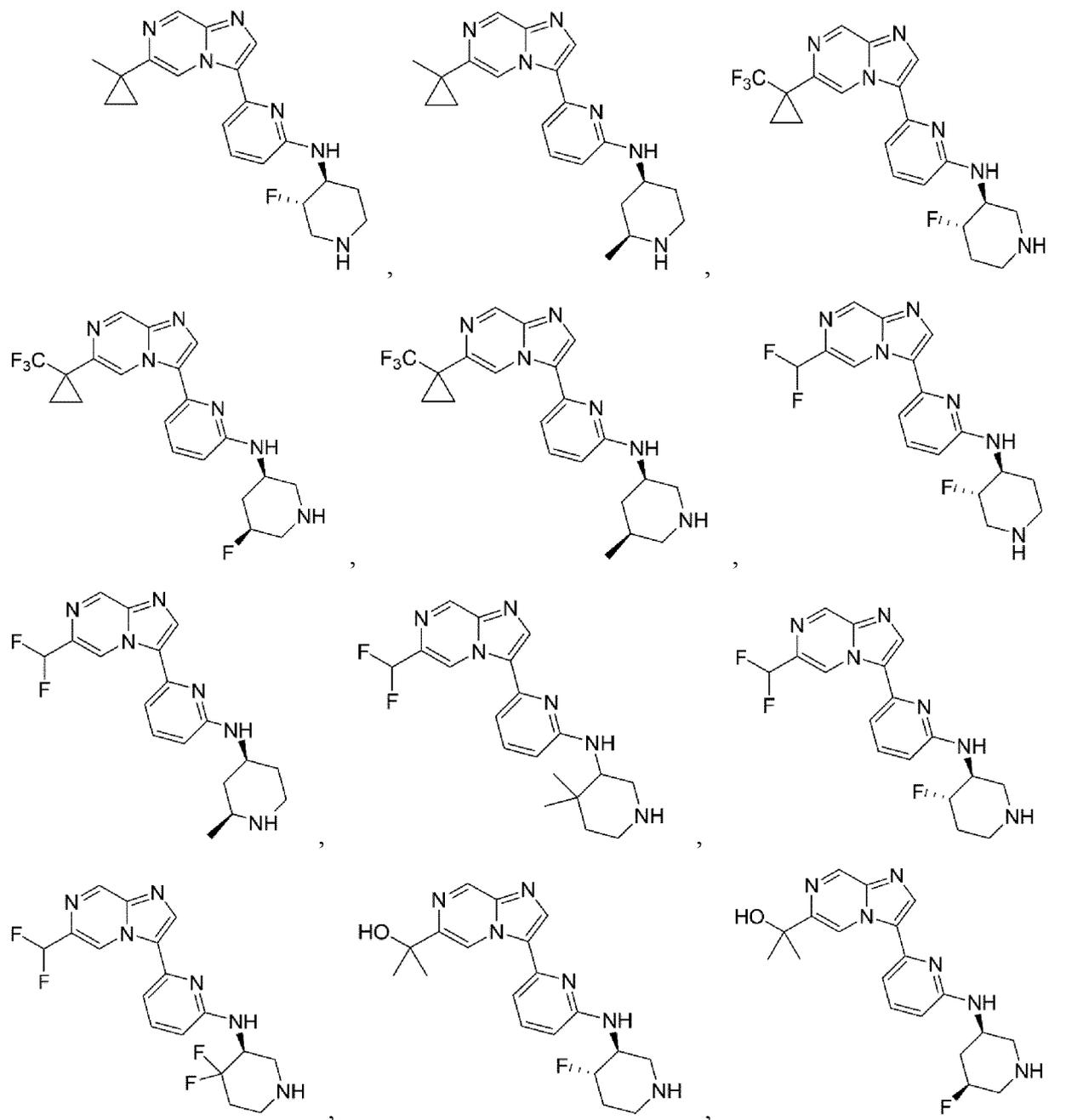
R_{26gb} , R_{27ga} и R_{27gb} представляет собой H и R_{25gb} представляет собой $-CH_3$; (ix) 

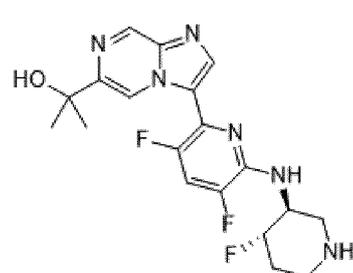
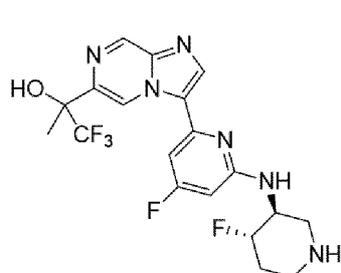
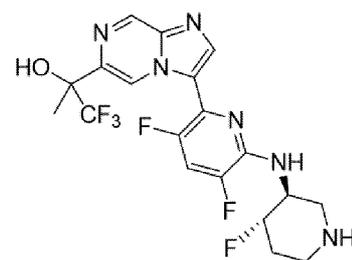
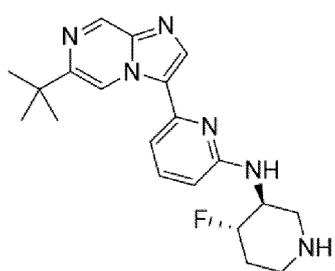
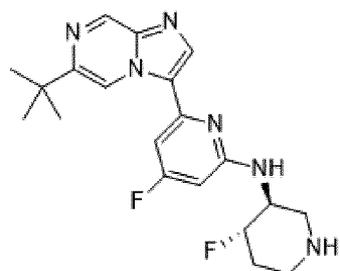
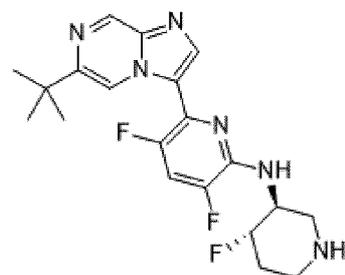
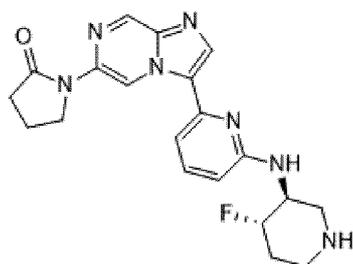
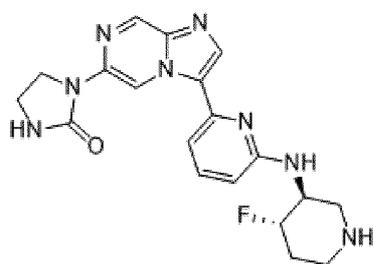
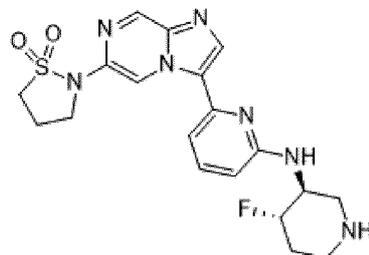
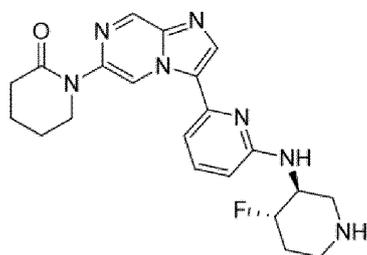
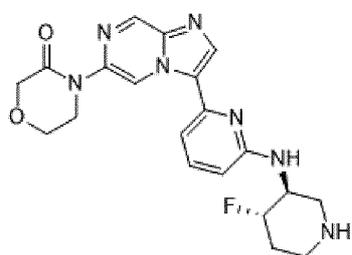
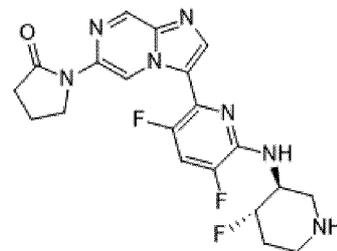
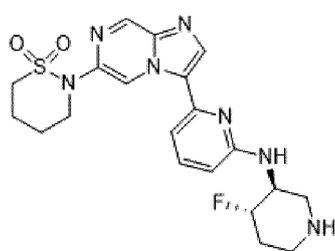
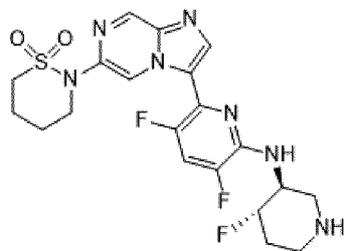
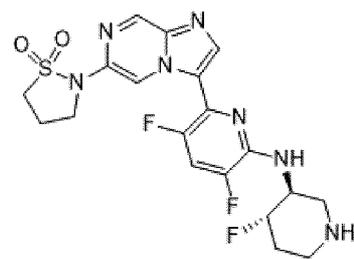
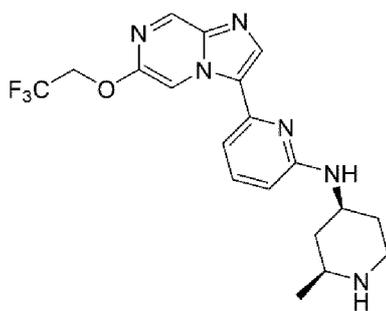
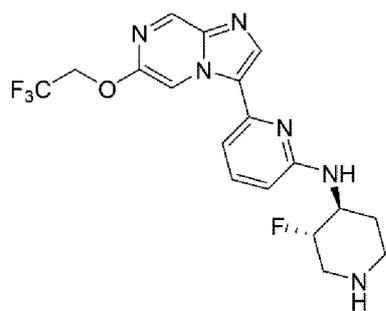
представляет собой , каждый из R_{24ga} , R_{24gb} , R_{26ga} , R_{26gb} , R_{27ga} , R_{27gb} ,

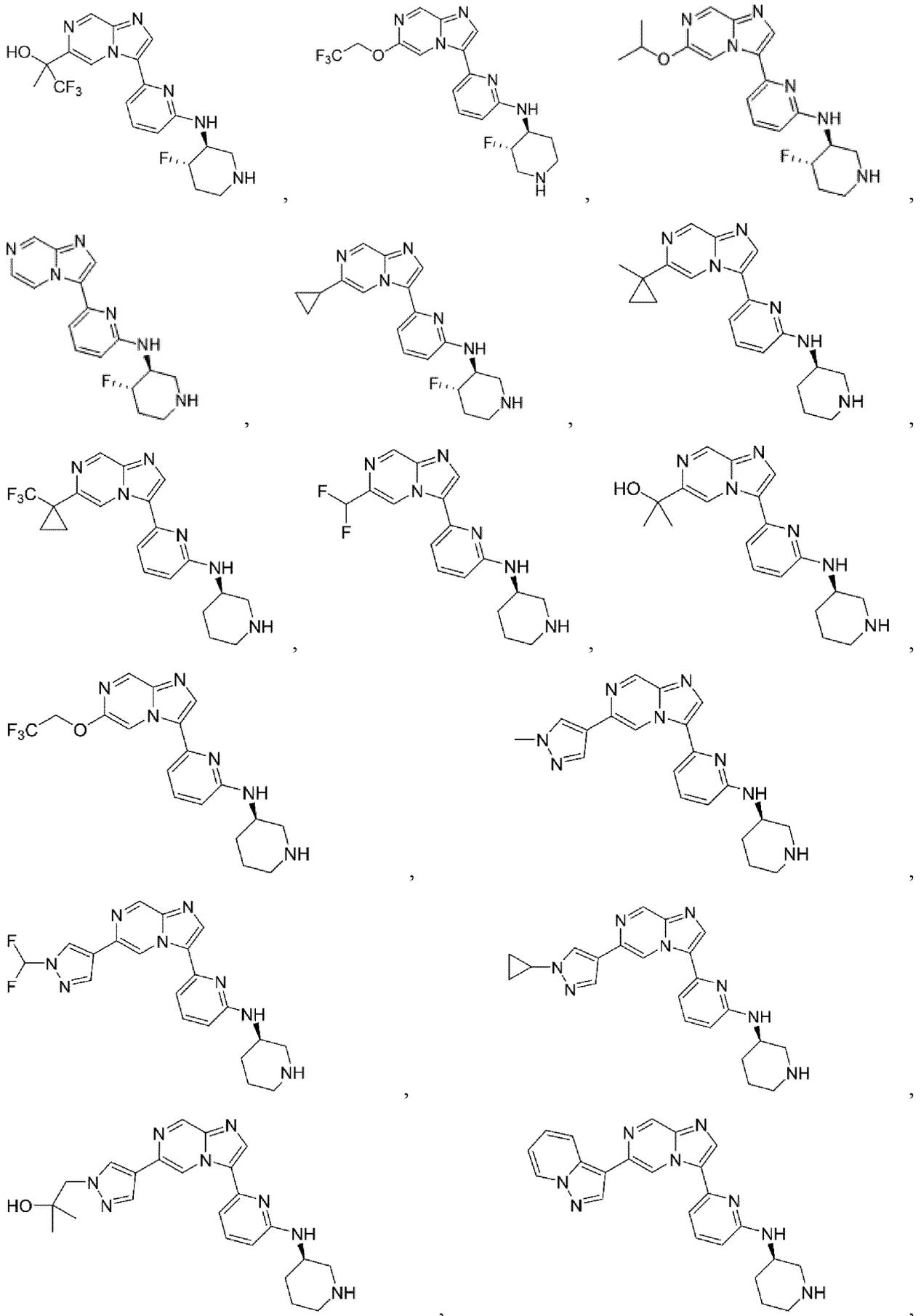
R_{28ga} и R_{28gb} представляет собой H; (x)  представляет собой ,

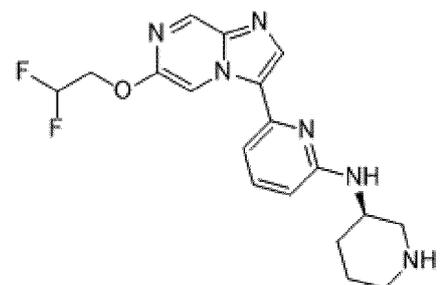
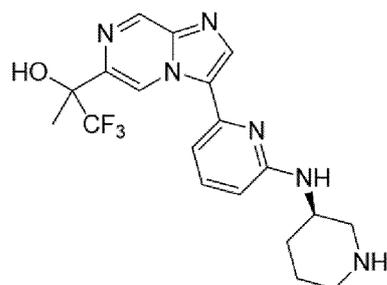
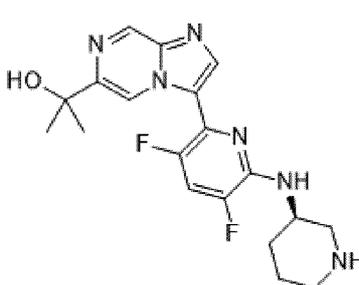
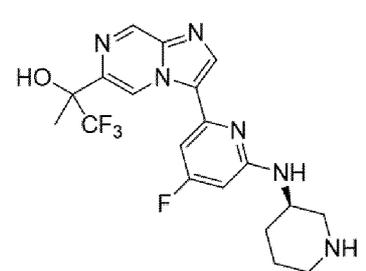
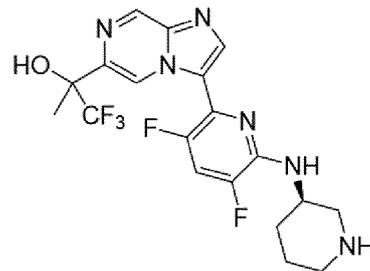
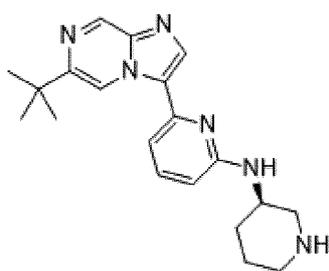
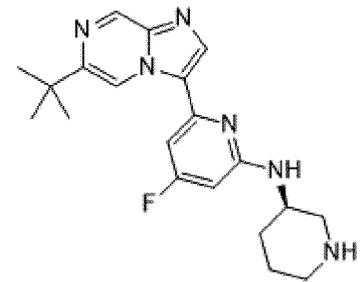
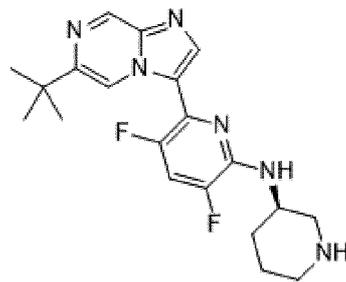
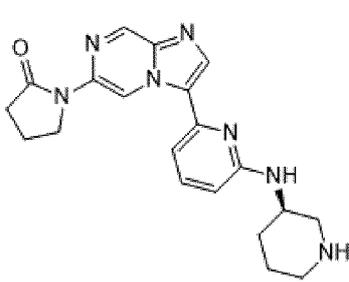
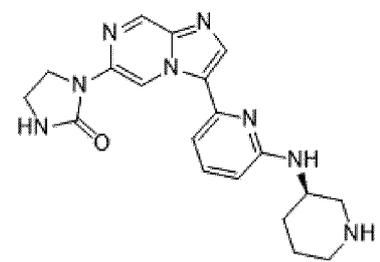
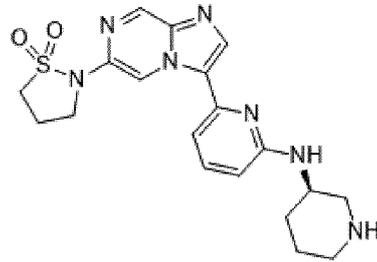
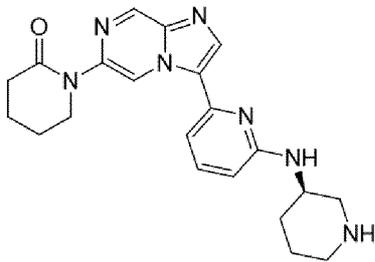
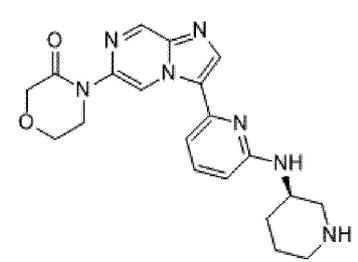
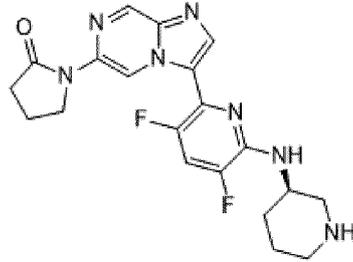
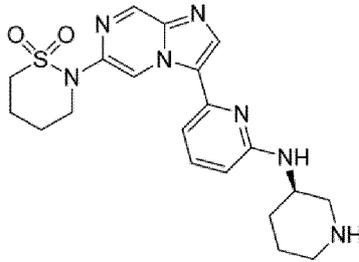
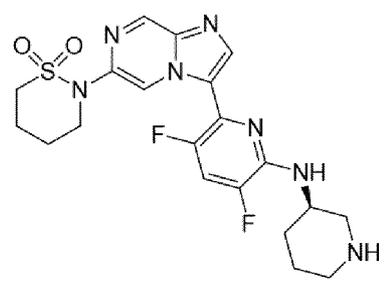
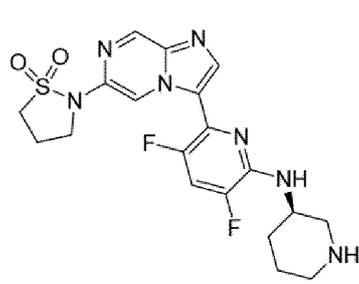
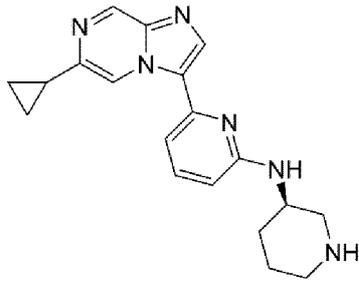
каждый из R_{24ga} , R_{24gb} , R_{26ga} , R_{26gb} , R_{28ga} и R_{28gb} представляет собой H и R_{27ga} и/или R_{27gb}

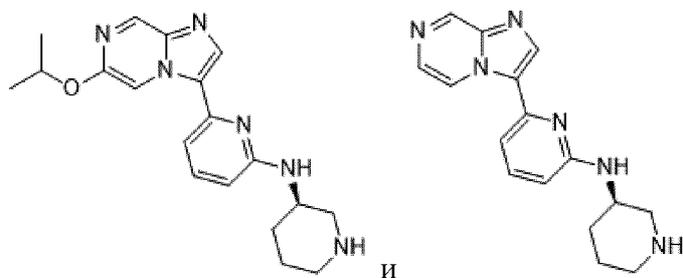
представляет собой F или -CH₃; (xi)  представляет собой , каждый из R_{24ga}, R_{24gb}, R_{27ga}, R_{27gb}, R_{26ga}, R_{28ga} и R_{28gb} представляет собой H и R_{26gb} представляет собой F или -CH₃. В одном варианте осуществления, соединение выбрано из:



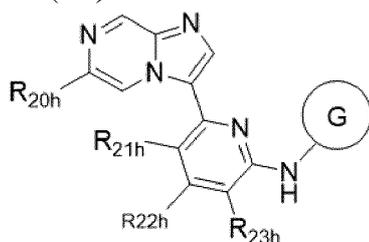






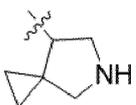
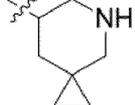


[0012] В другом аспекте, соединение Формулы (I) представляет собой соединение Формулы (Ih):

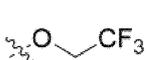
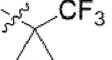


Формула (Ih),

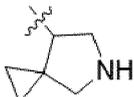
или его соль, сложный эфир, сольват, оптический изомер, геометрический изомер

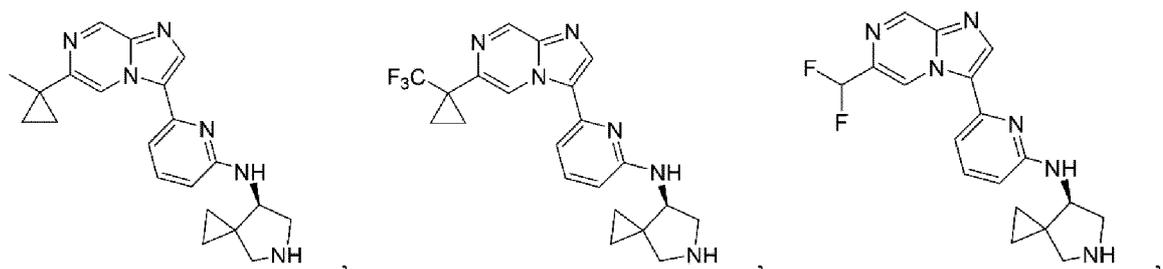
или соль изомера; где:  выбран из ,  и ; R_{20h} выбран из

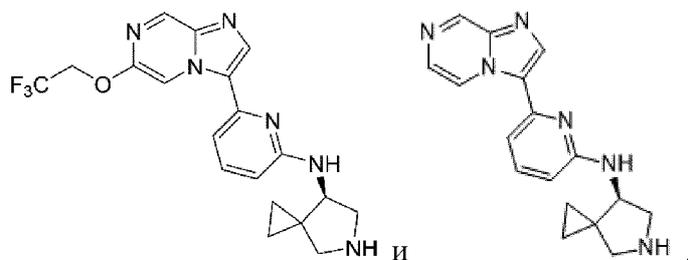
H, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкокси и C₃-C₆ циклоалкила, где C₁-C₆ алкил и C₁-C₆ алкокси каждый необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена и -ОН, и где C₃-C₆ циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из C₁-C₆ алкила и галогена; и R_{21h}, R_{22h} и R_{23h} каждый независимо выбран из H и галогена. В одном варианте осуществления, R_{20h} представляет собой H. В одном варианте осуществления, применяется по меньшей мере одно из (i)-(v):

(i) R_{20h} выбран из , ,  и ; (ii) R_{21h}, R_{22h} и R_{23h} каждый представляет собой H; (iii) R_{21h} и R_{23h} каждый представляет собой F и R_{22h} представляет

собой H; (iv) R_{21h} и R_{23h} каждый представляет собой H и R_{22h} представляет собой F; (v) 

представляет собой . В одном варианте осуществления, соединение выбрано из:





[0013] В другом варианте осуществления, соединение Формулы (I) представляет собой ингибитор по меньшей мере одного из IRAK1, IRAK4 и FLT3. В одном варианте осуществления, соединение Формулы (I) представляет собой ингибитор по меньшей мере двух из IRAK1, IRAK4 и FLT3. В одном варианте осуществления, соединение Формулы (I) представляет собой ингибитор IRAK1 и IRAK4. В одном варианте осуществления, соединение Формулы (I) представляет собой ингибитор IRAK1, IRAK4 и FLT3. В одном варианте осуществления, FLT3 выбрана из FLT3 дикого типа, активированной FLT3 и мутантной FLT3. В одном варианте осуществления, мутантная FLT3 представляет собой D835Y мутантную FLT3 или F691L мутантную FLT3.

[0014] В другом аспекте, настоящее описание предлагает композицию, содержащую соединение Формулы (I), 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 smoothened, 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 аминоксипептидазы/лейкотриен А4 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 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. 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.

[0015] В еще одном аспекте, настоящее изобретение предлагает способ лечения

заболевания или нарушения у субъекта, включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или композиции, содержащей соединение Формулы (I). 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 Формулы (I) 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, гнойного гидраденита, 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 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 гидролазы аминокпептидазы/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/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. В одном варианте осуществления, дополнительная терапия представляет собой ингибитор 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 Формулы (I) или композиция, содержащая соединение Формулы (I) 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.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ОПИСАНИЯ

[0016] 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 и Compositions for the Treatment of Head и Neck Cancer», выданный 26 ноября 2019 г.; заявка на патент США № 62/375,965, «Compounds, Compositions, Methods for Treating Diseases, и Methods for Preparing Compounds», поданная 17 августа 2016 г.; публикация патента PCT № WO 2018038988, «Compounds, Compositions, Methods for Treating Diseases, и Methods for Preparing Compounds», поданного 16 августа 2017 г.; заявка на патент США № 16/326,571, «COMPOUNDS, COMPOSITIONS, METHODS FOR TREATING DISEASES, И METHODS FOR PREPARING COMPOUNDS», поданная 19 февраля 2019 г.; заявка на патент США № 16/804,518, «COMPOUNDS, COMPOSITIONS, METHODS FOR TREATING DISEASES, И METHODS FOR PREPARING COMPOUNDS», поданная 28 февраля 2020 г.; заявка на патент США № 62/812,948, «COMPOUNDS, COMPOSITIONS, METHODS FOR TREATING DISEASES, И METHODS FOR PREPARING COMPOUNDS», поданная 1 марта 2019 г.; заявка на патент США № 63/059815, «Multi-Cyclic IRAK и FLT3 Inhibiting Compounds и Uses Thereof», поданная 31 июля 2020 г.; международная патентная заявка № PCT/US2021/044089, «Multi-Cyclic IRAK и FLT3 Inhibiting Compounds и Uses Thereof», поданная 31 июля 2021 г.; заявка на патент США № 63/125,654, «Multi-Cyclic IRAK и FLT3 Inhibiting Compounds и Uses Thereof», поданная 15 декабря 2020 г.; и заявка на патент США № 63/285,663, «IRAQ Inhibitors Combination Therapies», поданная 3 декабря 2021 г.

[0017] 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.

[0018] Некоторые варианты осуществления описания включают соединения по изобретению (например, соединения формулы (I)). Другие варианты осуществления включают композиции (например, фармацевтические композиции), содержащие соединение по изобретению. Другие варианты осуществления описания 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.

[0019] Если не указано иное, термины следует понимать в соответствии с общепринятым использованием специалистами в соответствующей области техники.

[0020] 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.

[0021] 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 $-\text{OCH}_2-$.

[0022] 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.

[0023] 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. C_1 - C_{10} означает от одного до десяти атомов углерода). Например, термины « C_1 - C_7 алкил» или « C_1 - 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 C_1 - 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 C_1 - C_4 алкильных групп включают, но не ограничены ими, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил и трет-бутил.

[0024] 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.

[0025] 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.

[0026] 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.

[0027] 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.

[0028] 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.

[0029] 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, $-\text{CH}_2-\text{NHOCCH}_3$.

[0030] 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 $-C(O)_2R'$ представляет как $-C(O)_2R'$, так и $-R'C(O)_2$. Как описано выше, гетероалкильные группы, используемые в настоящем документе, включают те группы, которые присоединены к остальной части молекулы через гетероатом, такие как $-C(O)R'$, $C(O)NR'$, $-NR'R''$, $-OR'$, SR' и/или $-SO_2R'$. Когда упоминается «гетероалкил», за которым следуют конкретные гетероалкильные группы, такие как $-NR'R''$ или подобные, следует понимать, что термины «гетероалкил» и $-NR'R''$ не являются дублирующими или взаимоисключающими. Скорее, конкретные гетероалкильные группы указаны для большей ясности. Таким образом, термин «гетероалкил» не следует интерпретировать в настоящем документе как исключаящий определенные гетероалкильные группы, такие как $-NR'R''$ или подобные.

[0031] 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(C₁-C₄)алкил» включает, но не ограничен ими, фторметил, дифторметил, трифторметил, 2,2,2-трифторэтил, 4-хлорбутил, 3-бромпропил и подобные.

[0032] 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.

[0033] 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, пиридинил, пиразинил, оксазолил, тиаксолил, 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.

[0034] «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_{1-16} алкила, арил C_{1-16} алкила, C_{0-16} алкилокси C_{0-16} алкила, арил C_{0-16} алкилокси C_{0-16} алкила, C_{0-16} алкилтио C_{0-16} алкила, арил C_{0-16} алкилтио C_{0-16} алкила, C_{0-16} алкиламино C_{0-16} алкила, арил C_{0-16} алкиламино C_{0-16} алкила, ди(арил C_{1-16} алкил)амино C_{0-16} алкила, C_{1-16} алкилкарбонил C_{0-16} алкила, арил C_{1-16} алкилкарбонил C_{0-16} алкила, C_{1-16} алкилкарбоксо C_{0-16} алкила, арил C_{1-16} алкилкарбоксо C_{0-16} алкила, C_{1-16} алкилкарбониламино C_{0-16} алкила, арил C_{1-16} алкилкарбониламино C_{0-16} алкила, $-C_{0-16}$ алкил $COOR_4$, $-C_{0-16}$ алкил $CONR_5R_6$, где R_4 , R_5 и R_6 независимо выбраны из водорода, C_{1-11} алкила, арил C_0-C_{11} алкила, или R_5 и R_6 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.

[0035] Для краткости, термин «арил» при использовании в комбинации с другими терминами (например, арилокси, арилтиокси, ариалалкил) 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.

[0036] 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.

[0037] Используемый в настоящем документе (если не указано иное) термин «гетероатом» означает атом, выбранный из атома азота, атома кислорода или атома серы.

[0038] Используемые в настоящем документе (если не указано иное) термины «гидрокси» или «гидроксил» означают одновалентную группу -ОН.

[0039] 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.

[0040] Используемый в настоящем документе термин «оксо» означает кислород, который связан двойной связью с атомом углерода.

[0041] 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, «C₁-C₄ алкилсульфонил»).

[0042] Термин «карбонилокси» представляет собой карбонильную группу, присоединенную через кислородный мостик.

[0043] В вышеприведенных определениях, термины «алкил» и «алкенил» могут использоваться взаимозаменяемо, поскольку образуется стабильное химическое соединение, что очевидно специалистам в данной области техники.

[0044] Термин «линкер» относится к группам присоединения, расположенным между заместителями. В некоторых вариантах осуществления, линкер включает амидо ($-CONH-R^n$ или $-NHCO-R^n$), тиамидо ($-CSNH-R^n$ или $-NHCS-R^n$), карбоксил ($-CO_2-R^n$ или $-OCOR^n$), карбонил ($-COR^n$), мочевино ($-NHCONH-R^n$), тиомочевину ($-NHCSNH-R^n$), сульфониамидо ($-NHSO_2-R^n$ или $-SO_2NHR^n$), эфир ($-O-R^n$), сульфонило ($-SO_2R^n$), сульфоксило ($-SO-R^n$), карбамоило ($-NHCO_2-R^n$ или $-OCONH-R^n$) или амино ($-NHR^n$) связывающие группы.

[0045] 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.

[0046] 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.

[0047] «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, гидроксильная, оксо-, $-CN$, метаноило ($-COH$), карбокси ($-CO_2H$), нитро ($-NO_2$), $-N(CH_3)_2$, этинил ($-CCH$), пропинил, сульфо ($-SO_3H$), -

CONH₂, -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, незамещенный C₁-C₇ алкил, незамещенный C₁-C₇ гетероалкил, незамещенный C₁-C₇ перфторированный алкил, незамещенный C₁-C₇ алкокси, незамещенный C₁-C₇ галогеналкокси, незамещенный циклоалкил, незамещенный гетероциклоалкил, незамещенный арил, незамещенный гетероарил, и

(B) C₁-C₇ алкил, C₁-C₇ гетероалкил, C₁-C₇ перфторированный алкил, C₁-C₇ алкокси, C₁-C₇ галогеналкокси, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил, замещенный по меньшей мере одним заместителем, выбранным из:

(i) -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, галогена, гидроксид, оксо, -CN, метаноила (-COH), карбокси (-CO₂H), нитро (-NO₂), -N(CH₃)₂, этинил (-CCH), пропина, сульфо (-SO₃H), CONH₂, -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, незамещенного C₁-C₇ алкила, незамещенного C₁-C₇ гетероалкила, незамещенного C₁-C₇ перфторированного алкила, незамещенного C₁-C₇ алкокси, незамещенного C₁-C₇ галогеналкокси, незамещенного циклоалкила, незамещенного гетероциклоалкила, незамещенного арила, незамещенного гетероарила, и

(ii) C₁-C₇ алкила, C₁-C₇ гетероалкила, C₁-C₇ перфторированного алкила, C₁-C₇ алкокси, C₁-C₇ галогеналкокси, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила, замещенного по меньшей мере одним заместителем, выбранным из:

(a) -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, галогена, гидроксид, оксо, -CN, метаноила (-COH), карбокси (-CO₂H), нитро (-NO₂), -N(CH₃)₂, этинил (-CCH), пропина, сульфо (-SO₃H), CONH₂, -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, незамещенного C₁-C₇ алкила, незамещенного C₁-C₇ гетероалкила, незамещенного C₁-C₇ перфторированного алкила, незамещенного C₁-C₇ алкокси, незамещенного C₁-C₇ галогеналкокси, незамещенного циклоалкила, незамещенного гетероциклоалкила, незамещенного арила, незамещенного гетероарила, и

(b) C₁-C₇ алкила, C₁-C₇ гетероалкила, C₁-C₇ перфторированного алкила, C₁-C₇ алкокси, C₁-C₇ галогеналкокси, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила, замещенного по меньшей мере одним заместителем, выбранным из: -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, галогена, гидроксид, оксо, -CN, метаноила (-COH), карбокси (-CO₂H), нитро (-NO₂), -N(CH₃)₂, этинила (-CCH), пропина, сульфо (-SO₃H), CONH₂, -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, незамещенного C₁-C₇ алкила, незамещенного C₁-C₇ гетероалкила, незамещенного C₁-C₇ перфторированного алкила, незамещенного C₁-C₇ алкокси, незамещенного C₁-C₇ галогеналкокси, незамещенного циклоалкила, незамещенного гетероциклоалкила, незамещенного арила, незамещенного гетероарила.

[0048] 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 C₁-C₂₀ 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 C₄-C₈ циклоалкил, и каждый замещенный или незамещенный гетероциклоалкил представляет собой замещенный или незамещенный 4-8-членный

гетероциклоалкил.

[0049] 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 C₁-C₈ 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 C₅-C₇ циклоалкил, и каждый замещенный или незамещенный гетероциклоалкил представляет собой замещенный или незамещенный 5-7-членный гетероциклоалкил.

[0050] Термин «примерно», используемый в контексте числового значения, указывает на диапазон +/- 10% числового значения, если прямо не указано иное.

[0051] Некоторые соединения по описанию 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 описанию (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.

[0052] 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.

[0053] Используемый в настоящем документе термин «кровь» может включать, например, плазму, сыворотку, цельную кровь, лизаты крови и подобные.

[0054] 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.

[0055] 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.

[0056] 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.

[0057] 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.

[0058] 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.

[0059] 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.

[0060] 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.

[0061] Используемый в настоящем документе термин «лечение» (и его вариации, такие как «лечение», «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: (a) профилактику возникновения заболевания у субъекта, который может быть предрасположен к заболеванию, но еще не диагностирован, как имеющий его; (b) ингибирование заболевания, *т.е.* прекращение его развития; и (c) 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.

[0062] «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.

[0063] 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.

[0064] 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 абберантную мРНК, модифицированную мРНК (например, содержащую любые модификации остатков, варианты кэпирования, варианты полиаденилирования и т.п.) и подобные.

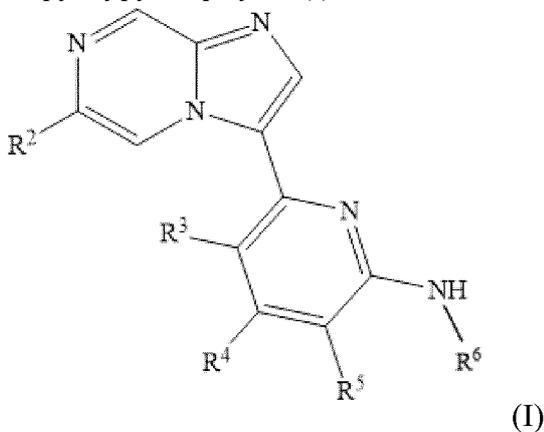
[0065] «Антитело» или «пептид(ы) антитела» относятся к интактному антителу или его связывающему фрагменту, который конкурирует с интактным антителом за специфическое связывание; это определение также охватывает моноклональные и поликлональные антитела. Связывающие фрагменты получают методами рекомбинантной ДНК или ферментативным или химическим расщеплением интактных антител. Связывающие фрагменты включают Fab, Fab', F(ab')₂, Fv и одноцепочечные антитела. Подразумевается, что антитело, отличное от «биспецифического» или «бифункционального» антитела, понимается как имеющее каждый из его сайтов связывание 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*).

[0066] Варианты осуществления описания, 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 описания 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 описания.

Соединения и композиции, включая фармацевтические композиции

[0067] Некоторые варианты осуществления описания включают соединения, имеющие структуру Формулы (I):



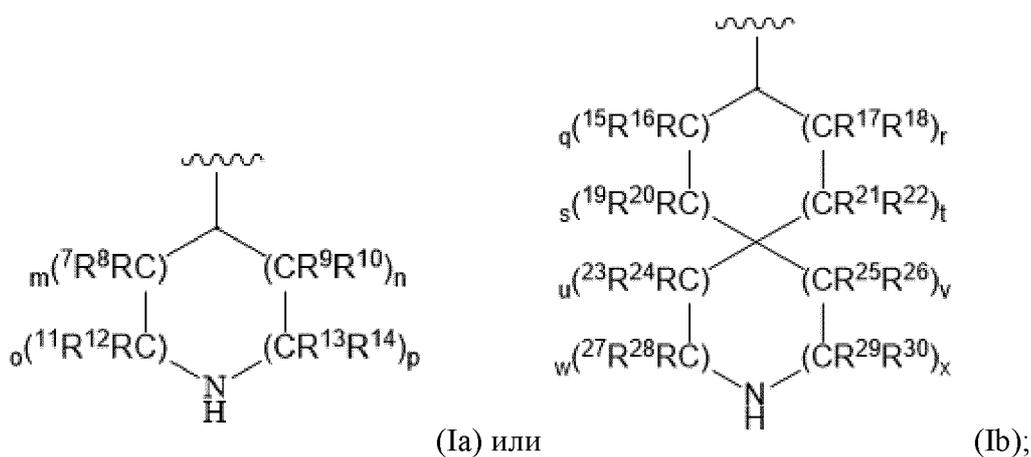
или их соль, сложный эфир, сольват, оптический изомер, геометрический изомер, соль изомера, пролекарство или его производное. В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир, сольват, оптический изомер, геометрический изомер, соль изомера,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

[0068] В типовых вариантах осуществления, R², R³, R⁴ и R⁵ каждый независимо выбран из H, галогена, гидроксигруппы, оксо-, -CN, амино, амидо-, -O-арила, метаноила (-COH), карбокси (-CO₂H), C₁-C₇ алкила, C₂-C₇ алкенила, C₂-C₇ алкинила, C₁-C₇ гетероалкила, C₁-C₇ алкокси, циклоалкила, спиро-конденсированного циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила или конденсированного кольцевого гетероарила, где амино, амидо-, -O-арил, метаноил (-COH), карбокси (-CO₂H), C₁-C₇ алкил, C₂-C₇ алкенил, C₂-C₇ алкинил, C₁-C₇ алкокси, циклоалкил, спиро-конденсированный циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил или конденсированный кольцевой гетероарил необязательно замещены одним или несколькими из галогена, гидроксигруппы, (=O), -O-, метаноила (-COH), карбокси (-CO₂H), нитро (-NO₂), -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, циано (-CN), этинила (-C≡CH), пропина, сульфо (-SO₃H), гетероцикла, арила, гетероарила, пиррола, пиперидила, пиперазина, морфолина, -CO-морфолин-4-ила, -CONH₂, -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, C₁-C₇ алкила, C₁-C₇ перфторированного алкила, C₁-C₇ алкокси, C₁-C₇ галогеналкокси или C₁-C₇ алкила, который

замещен циклоалкилом, где два соседних необязательных заместителя могут быть связаны или конденсированы с образованием кольца.

[0069] В типовых вариантах осуществления, R^2 может быть H, галогеном, гидроксидом, оксо-, -CN, амино, амидо-, -O-арил, метаноилом (-COH), карбокси (-CO₂H), C₁-C₇ алкилом, C₂-C₇ алкенилом, C₂-C₇ алкинилом, C₁-C₇ алкокси, циклоалкилом, гетероциклом, спиро-конденсированным циклоалкилом, арилом, гетероарилем или конденсированным кольцевым гетероарилем, где амино, амидо-, -O-арил, метаноил (-COH), карбокси (-CO₂H), C₁-C₇ алкил, C₂-C₇ алкенил, C₂-C₇ алкинил, C₁-C₇ гетероалкил, C₁-C₇ алкокси, циклоалкил, спиро-конденсированный циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил или конденсированный кольцевой гетероарил необязательно замещены одним или несколькими из галогена, гидроксидом, (=O), -O-, метаноилом (-COH), карбокси (-CO₂H), нитро (-NO₂), -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, циано (-CN), этинила (-CCH), пропина, сульфо (-SO₃H), гетероарила, пиррола, пиперидила, пиперазина, морфолина, -CO-морфолин-4-ила, -CONH₂, -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, C₁-C₇ алкила, C₁-C₇ гетероалкила, C₁-C₇ галогеналкила, C₁-C₇ перфторированного алкила, C₁-C₇ алкокси, C₁-C₇ галогеналкокси, циклоалкила, гетероцикла, спиро-конденсированного циклоалкила, арила, конденсированного кольцевого арила, гетероарила, конденсированного кольцевого гетероарила или C₁-C₇ алкила, который замещен циклоалкилом, R^3 , R^4 и R^5 могут быть H, галогеном, гидроксидом, оксо-, -CN, метаноилом (-COH), карбокси (-CO₂H), C₁-C₇ алкилом, C₂-C₇ алкенилом, C₂-C₇ алкинилом, C₁-C₇ алкокси, циклоалкилом, спиро-конденсированным циклоалкилом, гетероциклом, арилом, гетероарилем или конденсированным кольцевым гетероарилем, где метаноил (-COH), карбокси (-CO₂H), C₁-C₇ алкил, C₂-C₇ алкенил, C₂-C₇ алкинил, C₁-C₇ гетероалкил, C₁-C₇ алкокси, циклоалкил, спиро-конденсированный циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил или конденсированный кольцевой гетероарил необязательно замещены одним или несколькими из галогена, гидроксидом, оксо-, метаноилом (-COH), карбокси (-CO₂H), нитро (-NO₂), -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, циано (-CN), этинила (-CCH), пропина, сульфо (-SO₃H), гетероцикла, арила, гетероарила, пиррола, пиперидила, пиперазина, морфолина, -CO-морфолин-4-ила, -CONH₂, -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, C₁-C₇ алкила, C₁-C₇ галогеналкила, C₁-C₇ перфторированного алкила, C₁-C₇ алкокси, C₁-C₇ галогеналкокси или C₁-C₇ алкила, который замещен циклоалкилом, где два соседних необязательных заместителя могут быть связаны или конденсированы с образованием кольца.

[0070] R^6 может быть:



[0071] $R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}$ каждый может быть H, галогеном, гидроксидом, оксо-, -CN, метаноилом (-COH), карбокси (-CO₂H), C₁-C₇ алкилом, C₂-C₇ алкенилом, C₂-C₇ алкинилом, C₁-C₇ алкокси, циклоалкилом, спиро-конденсированным циклоалкилом, гетероциклилом, арилом, гетероарилом или конденсированным кольцевым гетероарилом, где метаноил (-COH), карбокси (-CO₂H), C₁-C₇ алкил, C₂-C₇ алкенил, C₂-C₇ алкинил, C₁-C₇ алкокси, циклоалкил, спиро-конденсированный циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил или конденсированный кольцевой гетероарил необязательно замещен одним или несколькими галогенами и/или C₁-C₆ алкилом; $R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29}$ и R^{30} могут быть H, галогеном, гидроксидом, оксо-, -CN, метаноилом (-COH), карбокси (-CO₂H), C₁-C₇ алкилом, C₂-C₇ алкенилом, C₂-C₇ алкинилом, C₁-C₇ алкокси, циклоалкилом, спиро-конденсированным циклоалкилом, гетероциклилом, арилом, гетероарилом или конденсированным кольцевым гетероарилом, где метаноил (-COH), карбокси (-CO₂H), C₁-C₇ алкил, C₂-C₇ алкенил, C₂-C₇ алкинил, C₁-C₇ алкокси, циклоалкил, спиро-конденсированный циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил или конденсированный кольцевой гетероарил необязательно замещен одним или несколькими галогенами и/или C₁-C₆ алкилом; 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.

[0072] В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой H, галоген, гидроксид, O-арил, амино, C₁-C₇ алкил, C₂-C₇ алкенил, C₂-C₇ алкинил, C₁-C₇ алкокси, циклоалкил, гетероциклил, арил, конденсированный кольцевой арил, гетероарил или конденсированный кольцевой гетероарил, где O-арил, амино, C₁-C₇ алкил, C₂-C₇ алкенил, C₂-C₇ алкинил, C₂-C₆ алкокси, циклоалкил, гетероциклил, арил, конденсированный кольцевой арил, гетероарил или конденсированный кольцевой гетероарил необязательно замещены одним или несколькими из галогена, гидроксидом, (=O), -O-, -CN, амино, циклоалкила, спиро-конденсированного циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила, конденсированного кольцевого арила, конденсированного кольцевого гетероарила, пирролила, пиперидила, пиперазина, C₁-C₇ алкила, C₁-C₇ галогеналкила, C₁-C₇ перфторированного алкила, C₁-C₇ алкокси, C₁-C₇ галогеналкокси или C₁-C₇ алкила, который замещен циклоалкилом. В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой H,

галоген, гидроксид, О-арил, амино, С₁-С₇ алкил, С₁-С₇ алкокси, циклоалкил, гетероцикл, арил, конденсированный кольцевой арил, гетероарил или конденсированный кольцевой гетероарил, где О-арил, амино, С₁-С₇ алкил, С₂-С₇ алкенил, С₂-С₇ алкинил, С₂-С₆ алкокси, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил или конденсированный кольцевой гетероарил необязательно замещены одним или несколькими из галогена, гидроксид, амино, циклоалкила, спиро-конденсированного циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, пиррола, пиперидила, пиперазина, С₁-С₇ алкила, С₁-С₇ галогеналкила, С₁-С₇ перфторированного алкила, С₁-С₇ алкокси, С₁-С₇ галогеналкокси или С₁-С₇ алкила, который замещен циклоалкилом. В некоторых вариантах осуществления, R² представляет собой H, Cl, гидроксид, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OPh, -CF₃, -CHF₂, незамещенный С₁-С₇ алкил, замещенный амино, замещенный С₁-С₇ алкил, замещенный циклоалкил, незамещенный циклоалкил, незамещенный гетероцикл, замещенный пиразол, замещенный конденсированный кольцевой гетероарил или незамещенный конденсированный кольцевой гетероарил. В некоторых вариантах осуществления, R² не является H.

[0073] В некоторых вариантах осуществления, R³ представляет собой H, галоген, гидроксид, -CN, метаноил (-COH), карбоксид (-CO₂H), С₁-С₇ алкил или С₁-С₇ алкокси, где С₁-С₇ алкил или С₂-С₆ алкокси необязательно замещены одним или несколькими из галогена, гидроксид, метаноила (-COH), карбоксид (-CO₂H), нитро (-NO₂), -NH₂, -N(CH₃)₂, циано (-CN), этинила (-CCH), пропирила, сульфо (-SO₃H), гетероцикла, арила, гетероарила, пиррола, пиперидила, пиперазина, морфолина, -СО-морфолин-4-ила, -CONH₂, -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, С₁-С₇ алкила, С₁-С₇ перфторированного алкила, С₁-С₇ алкокси, С₁-С₇ галогеналкокси или С₁-С₇ алкила, который замещен циклоалкилом. В некоторых вариантах осуществления, R³ представляет собой H, галоген, гидроксид, -CN, метил, -CF₃ или метокси.

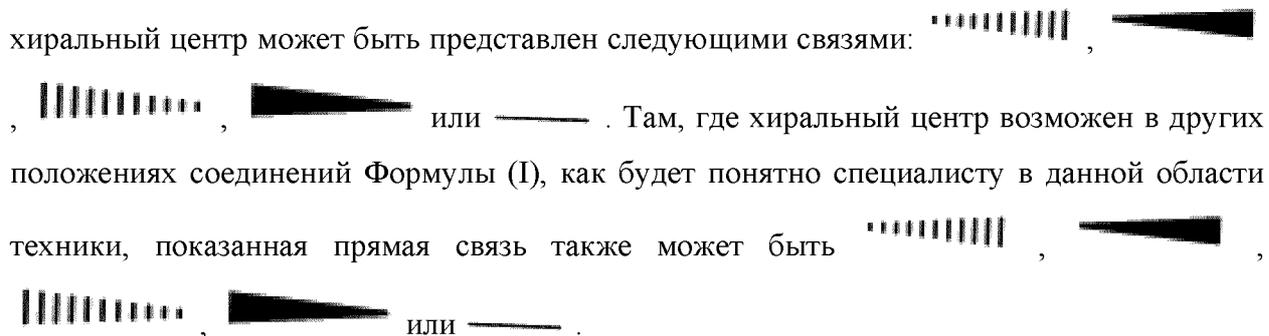
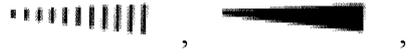
[0074] В некоторых вариантах осуществления, R⁴ представляет собой H, галоген, гидроксид, -CN, метаноил (-COH), карбоксид (-CO₂H), С₁-С₇ алкил или С₁-С₇ алкокси, где С₁-С₇ алкил или С₂-С₆ алкокси, необязательно замещены одним или несколькими из галогена, гидроксид, метаноила (-COH), карбоксид (-CO₂H), нитро (-NO₂), -NH₂, -N(CH₃)₂, циано (-CN), этинила (-CCH), пропирила, сульфо (-SO₃H), гетероцикла, арила, гетероарила, пиррола, пиперидила, пиперазина, морфолина, -СО-морфолин-4-ила, -CONH₂, -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, С₁-С₇ алкила, С₁-С₇ перфторированного алкила, С₁-С₇ алкокси, С₁-С₇ галогеналкокси или С₁-С₇ алкила, который замещен циклоалкилом. В некоторых вариантах осуществления, R⁴ представляет собой H, галоген, гидроксид, -CN, метил, -CF₃ или метокси.

[0075] В некоторых вариантах осуществления, R⁵ представляет собой H, галоген, гидроксид, -CN, метаноил (-COH), карбоксид (-CO₂H), С₁-С₇ алкил или С₁-С₇ алкокси, где С₁-С₇ алкил или С₂-С₆ алкокси необязательно замещены одним или несколькими из галогена, гидроксид, метаноила (-COH), карбоксид (-CO₂H), нитро (-NO₂), -NH₂, -N(CH₃)₂, циано (-CN), этинила (-CCH), пропирила, сульфо (-SO₃H), гетероцикла, арила, гетероарила,

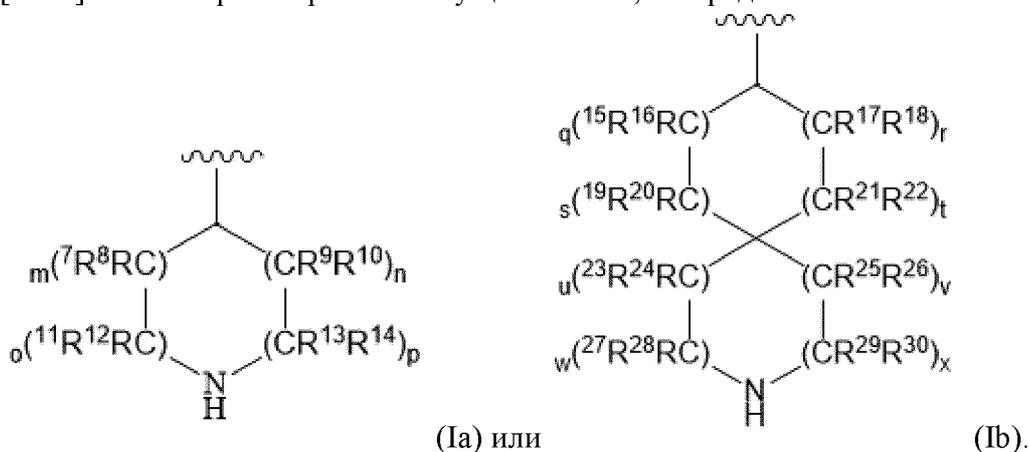
пирролила, пиперидила, пиперазина, морфолина, -СО-морфолин-4-ила, -CONH₂, -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, С₁-С₇ алкила, С₁-С₇ перфторированного алкила, С₁-С₇ алкокси, С₁-С₇ галогеналкокси или С₁-С₇ алкила, который замещен циклоалкилом. В некоторых вариантах осуществления, R⁵ представляет собой Н, галоген, гидроксид, -CN, метил, -CF₃ или метокси.

[0076] В некоторых вариантах осуществления, R⁴ представляет собой метил или -CF₃ и по меньшей мере один из R³ и R⁵ представляет собой Н или галоген.

[0077] В некоторых вариантах осуществления, имеется хиральный центр на R⁶ 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 .

[0078] В некоторых вариантах осуществления, R⁶ представляет собой



[0079] В некоторых вариантах осуществления, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴ независимо выбраны из Н, галогена, гидроксид, оксо, -CN, метаноила (-СОН), карбокси (-СО₂Н), С₁-С₇ алкила, С₂-С₇ алкенила, С₂-С₇ алкинила, С₁-С₇ алкокси, циклоалкила, спиро-конденсированного циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила или конденсированного кольцевого гетероарила, где метаноил (-СОН), карбокси (-СО₂Н), С₁-С₇ алкил, С₂-С₇ алкенил, С₂-С₇ алкинил, С₂-С₆ алкокси, циклоалкил, спиро-конденсированный циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил или конденсированный кольцевой гетероарил необязательно замещен одним или несколькими галогеном, гидроксид, оксо, метаноилом (-СОН), карбокси (-СО₂Н), нитро (-NO₂), -NH₂, -N(CH₃)₂, циано (-CN), этинилом (-ССН), пропинилом, сульфо (-SO₃Н), гетероциклилом, арилом, гетероарилом, пирролилом,

пиперидилом, пиперазинилом, морфолинилом, -СО-морфолин-4-илом, -CONH₂, -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, С₁-С₇ алкилом, С₁-С₇ перфторированным алкилом, С₁-С₇ алкокси, С₁-С₇ галогеналкокси или С₁-С₇ алкилом, который замещен циклоалкилом.

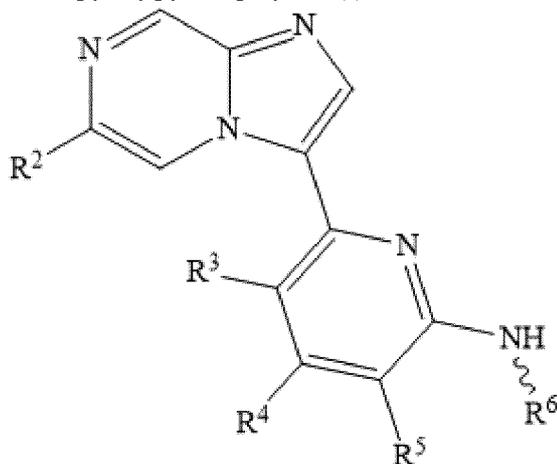
[0080] В одном варианте осуществления, по меньшей мере один из R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ и R¹⁴ не является Н. В другом варианте осуществления, каждый из R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ и R¹⁴, если присутствует, является Н.

[0081] В некоторых вариантах осуществления, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸, R²⁹ и R³⁰ независимо выбраны из Н, галогена, гидроксигруппы, оксогруппы, -CN, метаноила (-СОН), карбоксигруппы (-СО₂Н), С₁-С₇ алкила, С₂-С₇ алкенила, С₂-С₇ алкинила, С₁-С₇ алкокси, циклоалкила, спиро-конденсированного циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила или конденсированного кольцевого гетероарила, где метаноил (-СОН), карбоксигруппа (-СО₂Н), С₁-С₇ алкил, С₂-С₇ алкенил, С₂-С₇ алкинил, С₂-С₆ алкокси, циклоалкил, спиро-конденсированный циклоалкил, гетероциклический арил, гетероарил или конденсированный кольцевой гетероарил необязательно замещен одним или несколькими галогенами, гидроксигруппой, оксогруппой, метаноилом (-СОН), карбоксигруппой (-СО₂Н), нитрогруппой (-NO₂), -NH₂, -N(CH₃)₂, цианогруппой (-CN), этинилом (-CCH), пропинилом, сульфогруппой (-SO₃H), гетероциклилом, арилом, гетероарилом, пирролилом, пиперидилом, пиперазинилом, морфолинилом, -СО-морфолин-4-илом, -CONH₂, -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, С₁-С₇ алкилом, С₁-С₇ перфторированным алкилом, С₁-С₇ алкокси, С₁-С₇ галогеналкокси или С₁-С₇ алкилом, который замещен циклоалкилом.

[0082] В одном варианте осуществления, по меньшей мере один из R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸, R²⁹ и R³⁰ не является Н. В другом варианте осуществления, каждый из R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸, R²⁹ и R³⁰, если присутствует, представляет собой Н.

[0083] 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.

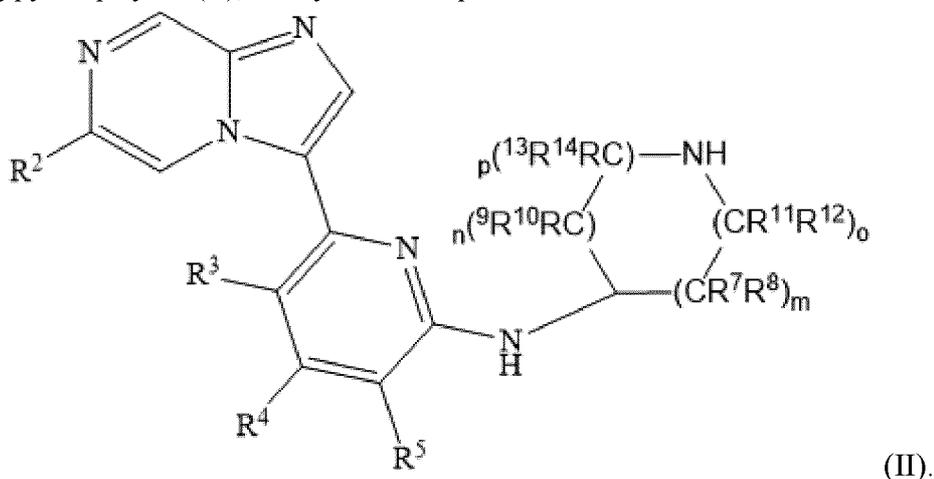
[0084] Некоторые варианты осуществления описания включают соединения, имеющие структуру Формулы (I):



где волнистая связь от Y до R⁶ (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 .

[0085] В некоторых вариантах осуществления, R^6 представляет собой (Ia), давая структуру Формулы (II), следующим образом:

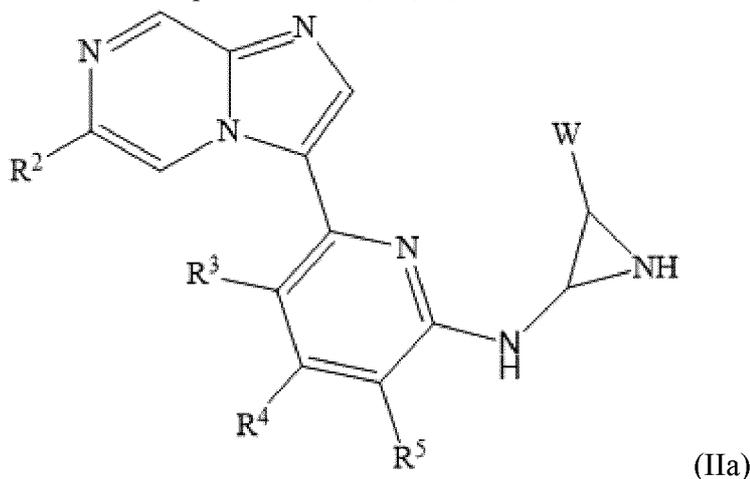


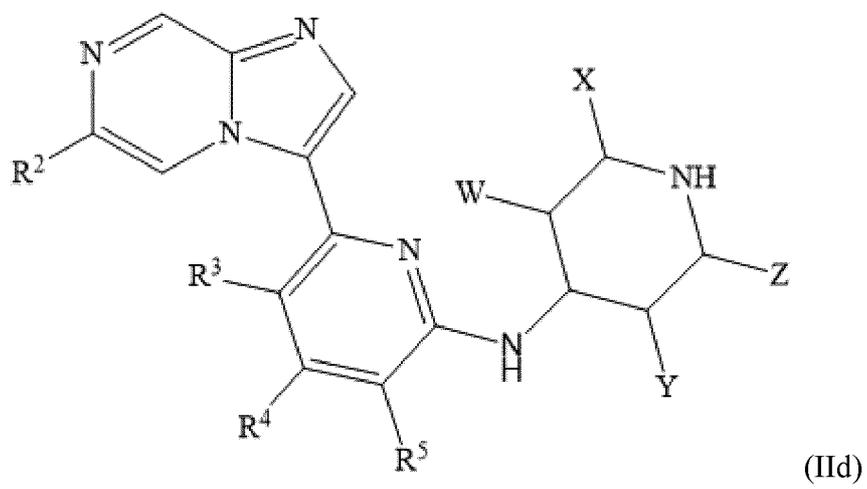
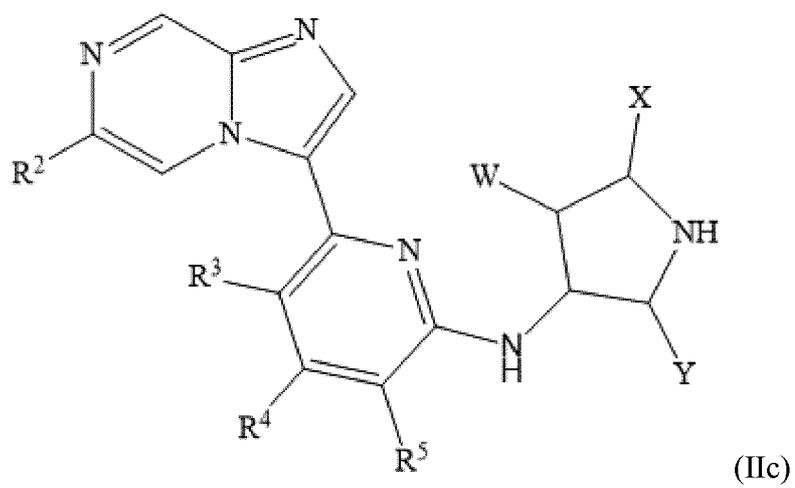
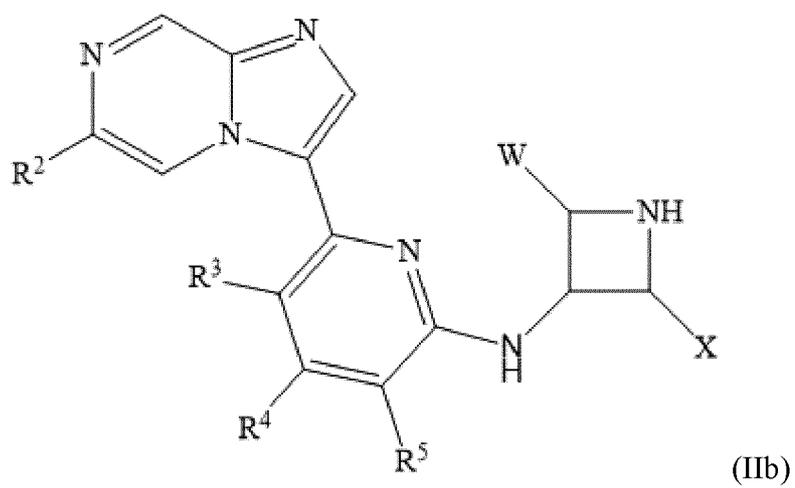
[0086] В некоторых вариантах осуществления, согласно Формулы (II), m равно 0 или 1, n равно 0 или 1, o равно 0 или 1 и p равно 0 или 1.

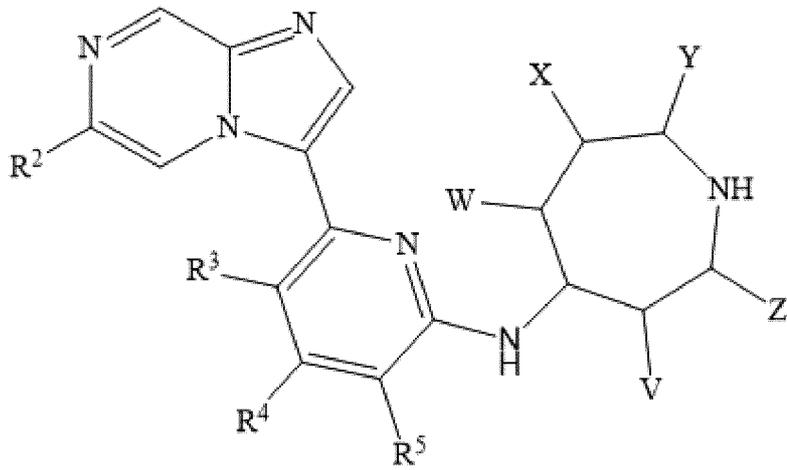
[0087] В некоторых вариантах осуществления, R^7 , R^8 , R^9 и R^{10} представляют собой H, и по меньшей мере один из R^{11} , R^{12} , R^{13} и R^{14} не является H, и/или R^{11} , R^{12} , R^{13} и R^{14} представляют собой H и по меньшей мере один из R^7 , R^8 , R^9 и R^{10} не является H. В конкретных вариантах осуществления, R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} и R^{14} независимо выбраны из H, галогена, гидроксид, оксо, метаноила (-COH), карбокси (-CO₂H), C₁-C₇ алкила, C₁-C₇ алкокси, циклоалкила или спиро-конденсированного циклоалкила, где метаноил (-COH), карбокси (-CO₂H), C₁-C₇ алкил, C₂-C₇ алкенил, C₂-C₇ алкинил, C₂-C₆ алкокси, циклоалкил или спиро-конденсированный циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими галогенами. В некоторых вариантах осуществления, R^7 , R^8 , R^9 и R^{10} представляют собой H и по меньшей мере один из R^{11} , R^{12} , R^{13} и R^{14} представляет собой галоген, гидроксид, оксо, метаноил (-COH), карбокси (-CO₂H), C₁-C₇ алкил, C₁-C₇ алкокси, циклоалкил или спиро-конденсированный циклоалкил, где метаноил (-COH), карбокси (-CO₂H), C₁-C₇ алкил, C₂-C₇ алкенил, C₂-C₇ алкинил, C₂-C₆ алкокси, циклоалкил или спиро-конденсированный циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими галогенами. В некоторых вариантах осуществления, R^{11} , R^{12} , R^{13} и R^{14} представляют собой

Н и по меньшей мере один из R^7 , R^8 , R^9 и R^{10} представляет собой галоген, гидроксил, оксо, метаноил (-СОН), карбокси (-СО₂Н), С₁-С₇ алкил, С₁-С₇ алкокси, циклоалкил или спиро-конденсированный циклоалкил, где метаноил (-СОН), карбокси (-СО₂Н), С₁-С₇ алкил, С₂-С₇ алкенил, С₂-С₇ алкинил, С₂-С₆ алкокси, циклоалкил или спиро-конденсированный циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими галогенами. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере один из R^7 , R^8 , R^9 и R^{10} представляет собой галоген, гидроксил, С₁-С₇ алкил, С₁-С₇ галогеналкил, С₁-С₇ алкокси, циклоалкил или спиро-конденсированный циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере один из R^7 , R^8 , R^9 и R^{10} представляет собой F, гидроксил, метил, метокси, -CHF₂, -CF₃, циклопропил, спиро-конденсированный циклопропил, спиро-конденсированный циклобутил или спиро-конденсированный циклопентил. В некоторых вариантах осуществления, оба из R^7 и R^8 или оба из R^9 и R^{10} представляют собой F или оба из R^7 и R^8 или оба из R^9 и R^{10} представляют собой метил. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере один из R^{11} , R^{12} , R^{13} и R^{14} представляет собой галоген, гидроксил, С₁-С₇ алкил, С₁-С₇ галогеналкил, С₁-С₇ алкокси, циклоалкил или спиро-конденсированный циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере один из R^{11} , R^{12} , R^{13} и R^{14} представляет собой F, гидроксил, метил, метокси, -CHF₂, -CF₃, циклопропил, спиро-конденсированный циклопропил, спиро-конденсированный циклобутил или спиро-конденсированный циклопентил. В некоторых вариантах осуществления, 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.

[0088] 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^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} или R^{14} , и где по меньшей мере один из V, W, X, Y и Z не является H.

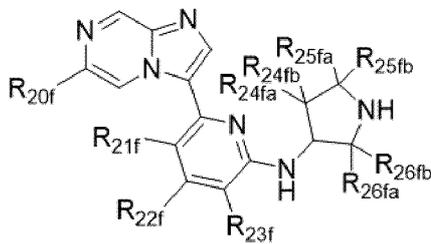






(IIe).

[0089] 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, $-O-(CH_2)_a-(C_3-C_6$ 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 галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, $-OH$ и $=O$;

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

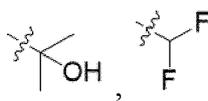
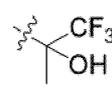
R_{24fa} , R_{24fb} , R_{25fa} , R_{25fb} , R_{26fa} и R_{26fb} каждый независимо выбран из H, галогена, $-OH$, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 алкокси, где C_1 - C_6 алкил и C_1 - C_6 алкокси каждый независимо замещен одним или несколькими атомами галогена; и

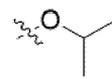
a выбран из 0, 1, 2, 3, 4, 5 и 6.

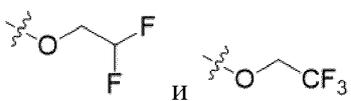
[0090] В варианте осуществления, один или несколько из R_{24fa} , R_{24fb} , R_{25fa} , R_{25fb} , R_{26fa} и R_{26fb} независимо выбран из галогена, $-OH$, необязательно замещенного C_1 - C_6 алкила и необязательно замещенного C_1 - C_6 алкокси. В другом варианте осуществления, каждый из R_{24fa} , R_{24fb} , R_{25fa} , R_{25fb} , R_{26fa} и R_{26fb} представляет собой H.

[0091] В варианте осуществления, R_{20f} представляет собой H. В другом варианте осуществления, R_{20f} не является H. В варианте осуществления, R_{20f} представляет собой C_1 - C_6 алкил. В варианте осуществления, R_{20f} представляет собой t -бутил. В другом варианте

осуществления, R_{20f} представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный одним или несколькими -ОН и/или галогеном. R_{20f} представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный одним или

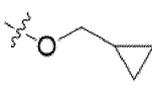
несколькими -ОН и/или F. В одном варианте осуществления, R_{20f} выбран из , и . В другом варианте осуществления, R_{20f} представляет собой незамещенный C_1-C_6

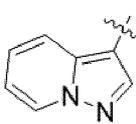
алкокси. В одном варианте осуществления, R_{20f} выбран из -OCH₃, -OCH₂CH₃ и . В другом варианте осуществления, R_{20f} представляет собой C_1-C_6 алкокси, замещенный одним или несколькими атомами фтора. В одном варианте осуществления, R_{20f} выбран из

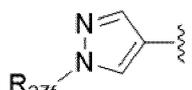
. В другом варианте осуществления, R_{20f} представляет собой C_3-C_6 циклоалкил. В одном варианте осуществления, R_{20f} представляет собой незамещенный C_3 циклоалкил. В одном варианте осуществления, R_{20f} представляет собой C_3 циклоалкил, замещенный C_1-C_6 алкилом. В одном варианте осуществления, R_{20f} представляет собой

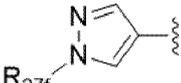
. В одном варианте осуществления, R_{20f} представляет собой C_3 циклоалкил, замещенный одним или несколькими атомами фтора. В одном варианте осуществления, R_{20f}

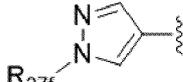
представляет собой . В одном варианте осуществления, R_{20f} представляет собой -O-(CH₂)_a-(C_3 циклоалкил). В одном варианте осуществления, R_{20f} представляет собой

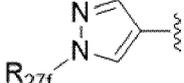
. В одном варианте осуществления, R_{20f} представляет собой незамещенный C_3-C_9 гетероциклил. В одном варианте осуществления, R_{20f} выбран из пирролидина и

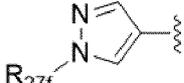
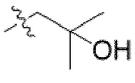
. В другом варианте осуществления, R_{20f} представляет собой C_3-C_9 гетероциклил, замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, -ОН, =О и -О*, где соседние заместители могут быть связаны или конденсированы с образованием кольца. В одном варианте осуществления, R_{20f}

представляет собой , где R_{20f} выбран из 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 галогенами и/или -ОН. В одном варианте осуществления, R_{20f}

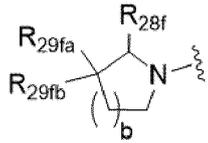
представляет собой , где R_{27f} представляет собой незамещенный C₁-C₆ алкил.

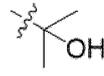
В одном варианте осуществления, R_{20f} представляет собой , где R_{27f} представляет собой -CH₃. В одном варианте осуществления, R_{20f} представляет собой

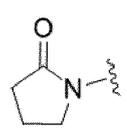
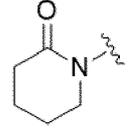
, где R_{27f} представляет собой незамещенный C₁-C₆ алкил, замещенный одним или несколькими -OH и/или F. В одном варианте осуществления, R_{20f} представляет собой

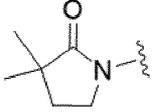
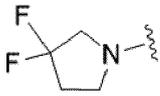
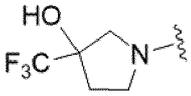
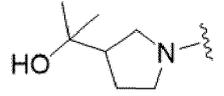
, где R_{27f} выбран из  и . В одном варианте осуществления,

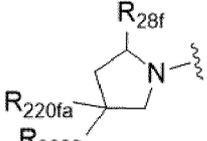
R_{20f} представляет собой пирролидинил, замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкокси, -OH, =O и -O⁻, где соседние заместители могут быть связаны или конденсированы с образованием кольца. В

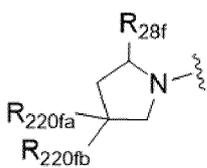
одном варианте осуществления, R_{20f} представляет собой , где R_{28f} выбран из H и =O, R_{29fa} и R_{29fb} каждый независимо выбран из H, C₁-C₆ алкила, -OH и галогена, где C₁-C₆ алкил необязательно замещен одним или несколькими галогенами, и b равен 1 или 2. В

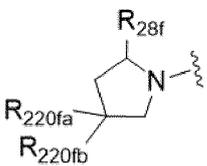
одном варианте осуществления, R_{29fa} и R_{29fb} каждый независимо выбран из H, -CH₃, 

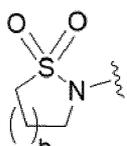
, -CF₃, -OH и F. В одном варианте осуществления, R_{20f} выбран из , ,

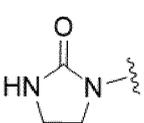
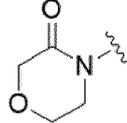
, ,  и . В одном варианте

осуществления, R_{20f} представляет собой , где R_{28f} представляет собой =O, и R_{220fa} и R_{220fb} каждый независимо выбран из H, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ алкокси где C₁-C₆ алкил и C₁-C₆ алкокси необязательно связаны или конденсированы с образованием кольца. В

одном варианте осуществления, R_{20f} представляет собой  где R_{28f} представляет собой =O, и R_{220fa} и R_{220fb} каждый представляет собой -CH₃. В одном варианте

осуществления, R_{20f} представляет собой , где R_{28f} представляет собой =O, и R_{220fa} и R_{220fb} связаны или конденсированы с образованием оксетанила. В другом варианте

осуществления, R_{20f} представляет собой , где b равен 1 или 2. В другом варианте

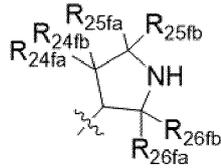
осуществления, R_{20f} выбран из  и .

[0092] В варианте осуществления, каждый из R_{21f} , R_{22f} и R_{23f} представляет собой H. В варианте осуществления, R_{21f} и R_{23f} каждый независимо представляет собой галоген и R_{22f} представляет собой H. В одном варианте осуществления, R_{21f} и R_{23f} каждый представляет собой F и R_{22f} представляет собой H. В варианте осуществления, R_{21f} и R_{23f} каждый представляет собой H и R_{22f} представляет собой галоген. В одном варианте осуществления, R_{21f} и R_{23f} каждый представляет собой H и R_{22f} представляет собой F.

[0093] В варианте осуществления, каждый из R_{24fa} , R_{24fb} , R_{25fa} , R_{25fb} , R_{26fa} и R_{26fb} представляет собой H. В варианте осуществления, каждый из R_{25fa} , R_{25fb} , R_{26fa} и R_{26fb} представляет собой H 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 H и R_{24fa} представляет собой F. В одном варианте осуществления, каждый из R_{25fa} , R_{25fb} , R_{26fa} и R_{26fb} представляет собой H 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 H и R_{24fa} и/или R_{24fb} представляет собой C₁-C₆ алкил. В одном варианте осуществления, каждый из R_{25fa} , R_{25fb} , R_{26fa} и R_{26fb} представляет собой H и каждый из R_{24fa} и R_{24fb} представляет собой -CH₃. В одном варианте осуществления, каждый из R_{24fb} , R_{25fa} , R_{25fb} , R_{26fa} и R_{26fb} представляет собой H и R_{24fa} представляет собой -CH₃. В варианте осуществления, R_{25fa} , R_{25fb} , R_{26fa} и R_{26fb} каждый представляет собой H и R_{24fa} и/или R_{24fb} представляет собой C₁-C₆ алкил, замещенный одним или несколькими галогенами. В варианте осуществления, R_{25fa} , R_{25fb} , R_{26fa} и R_{26fb} каждый представляет собой H и R_{24fa} и/или R_{24fb} представляет собой C₁ алкил, замещенный одним или несколькими F. В одном варианте осуществления, R_{24fa} , R_{25fa} , R_{25fb} , R_{26fa} и R_{26fb} каждый представляет собой H и R_{24fb} представляет собой -CF₃.

[0094] В варианте осуществления, соединение Формулы (IIf) имеет один или

несколько стереоцентров. В одном варианте осуществления, соединение Формулы (IIf)

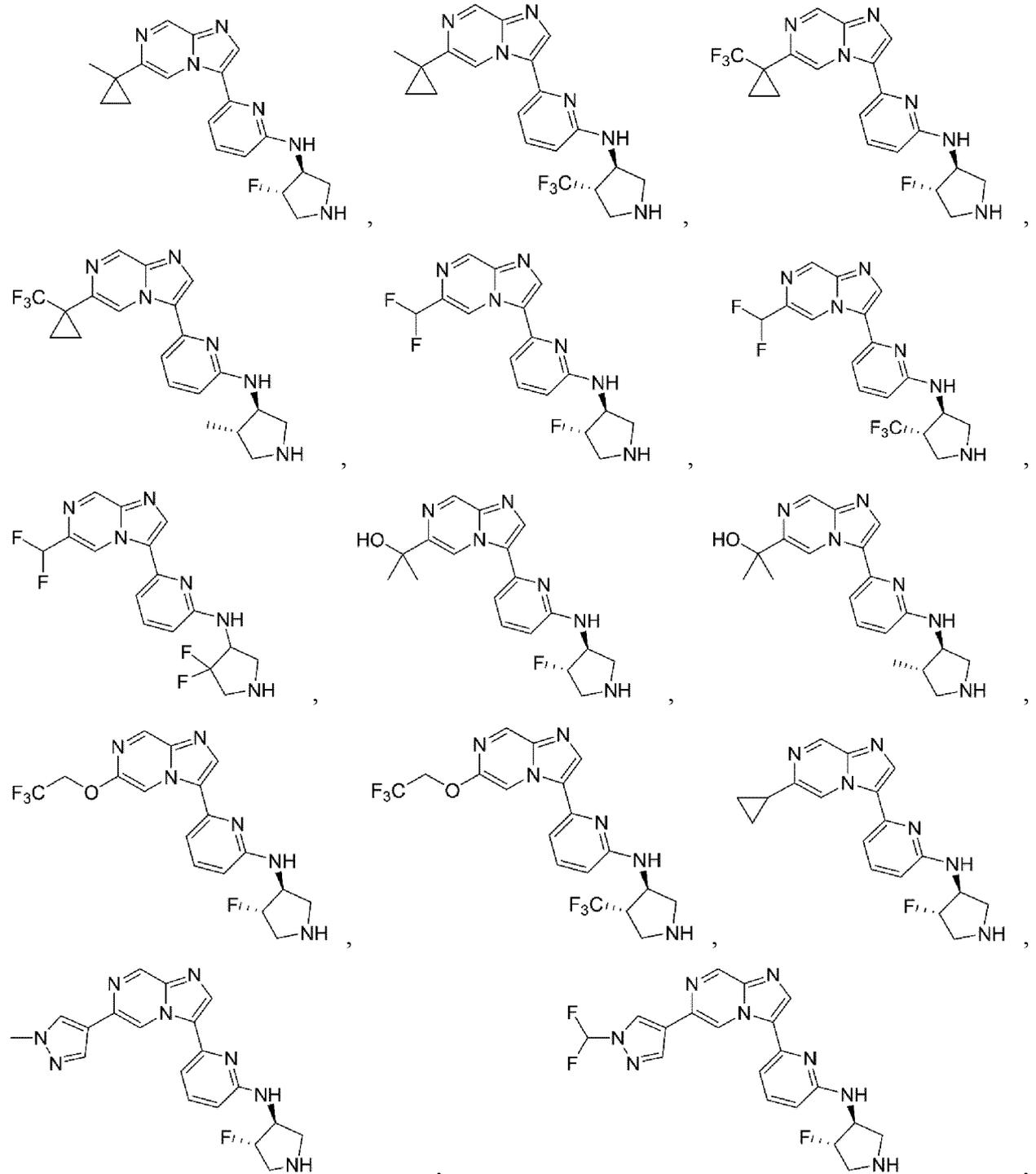


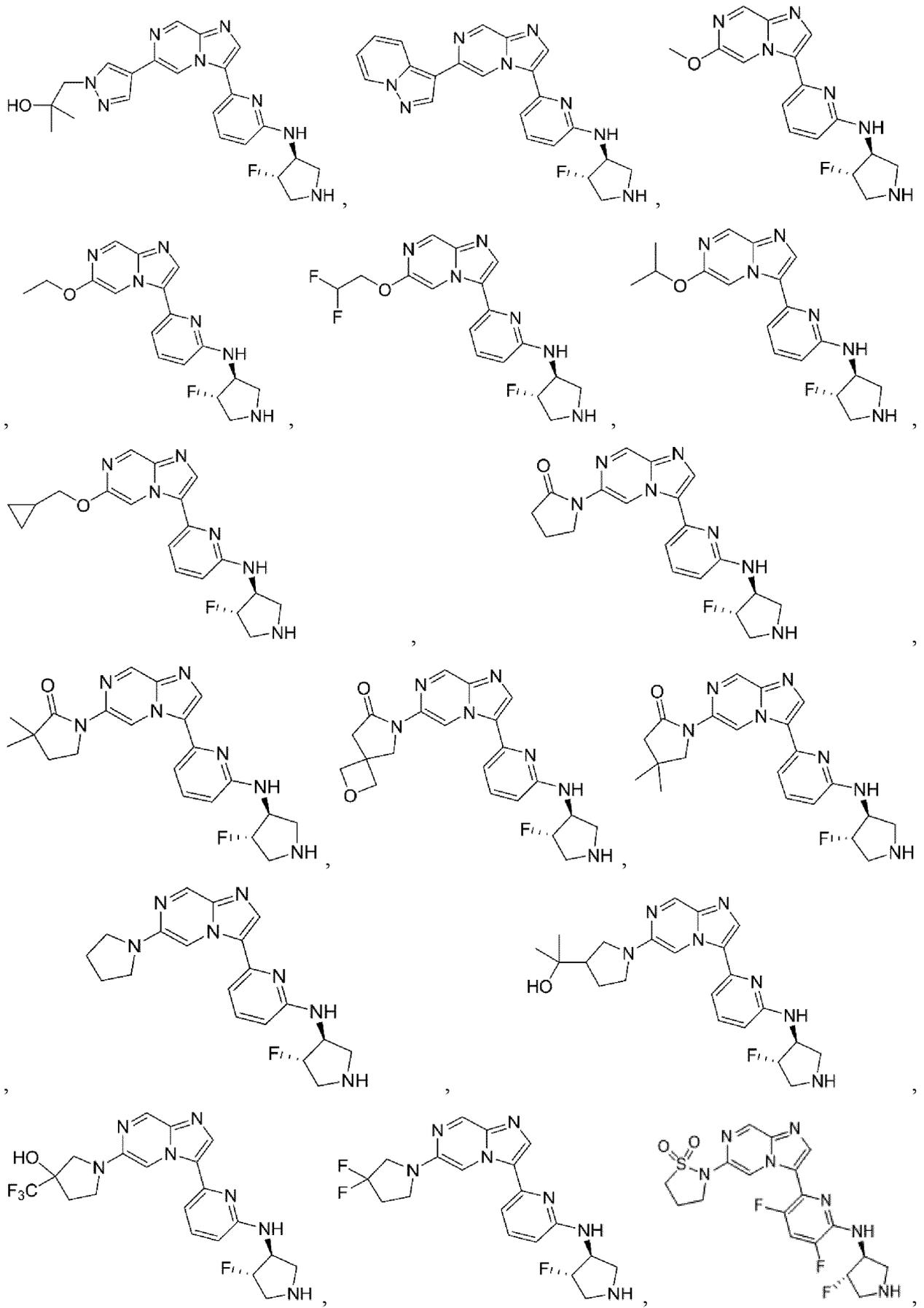
содержит стереоцентр, где группа

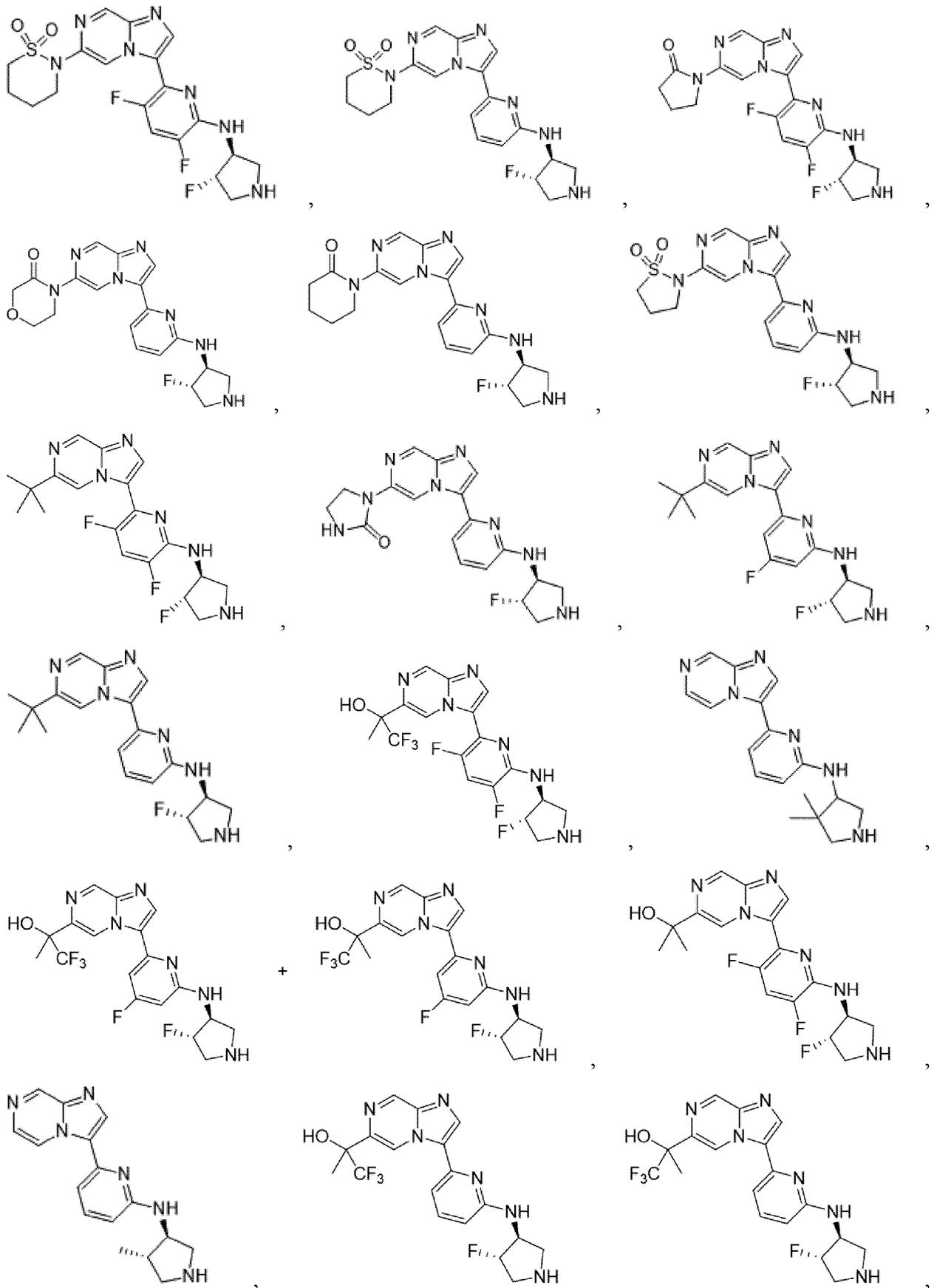
соединяет оставшуюся часть Формулы

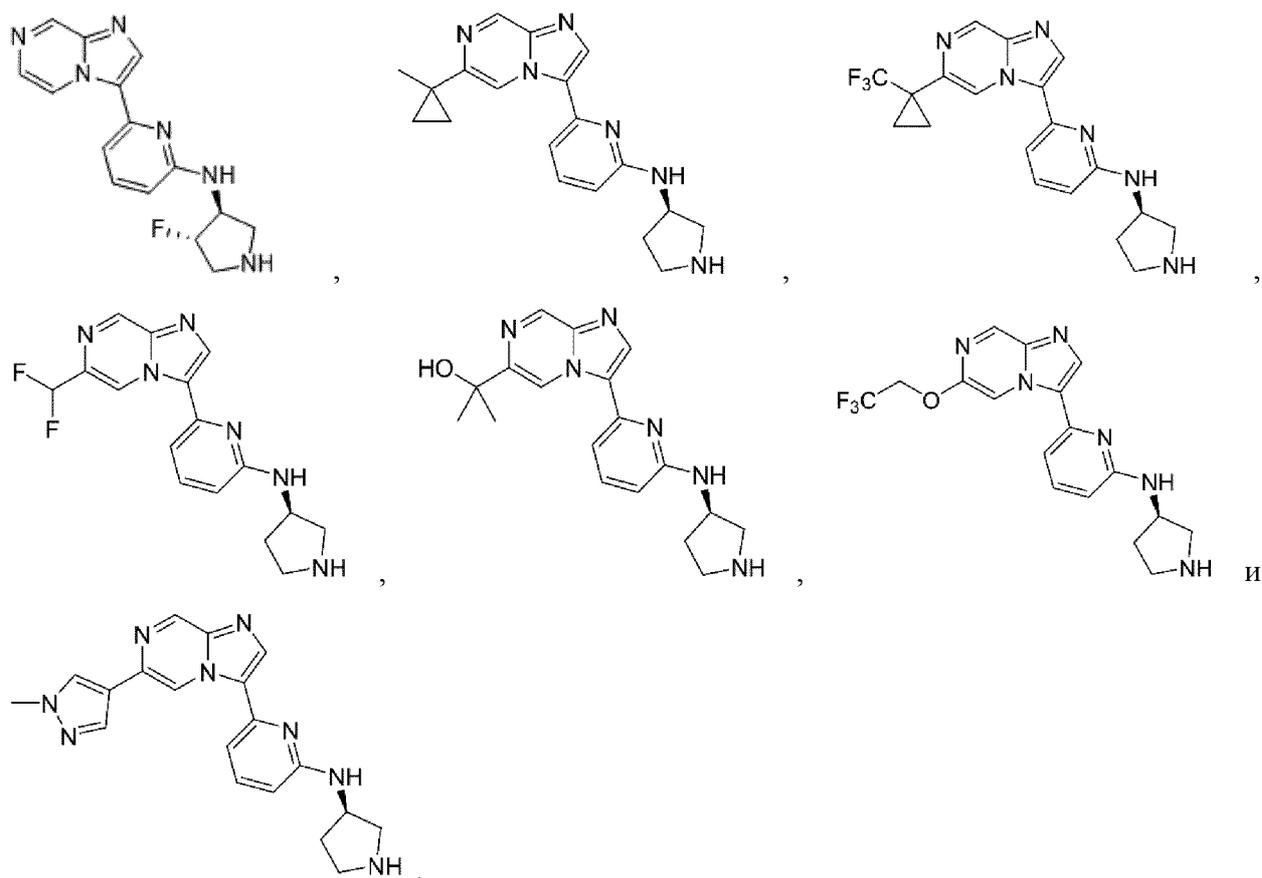
(IIf). В одном варианте осуществления, соединение Формулы (IIf) содержит стереоцентр на одном или нескольких из R_{24fa}, R_{24fb}, R_{25fa}, R_{25fb}, R_{26fa}, и/или R_{26fb}. В одном варианте осуществления, соединение Формулы (IIf) содержит стереоцентр на R_{20f}.

[0095] В варианте осуществления, соединение Формулы (IIf) выбрано из:

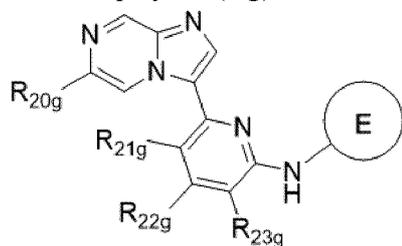








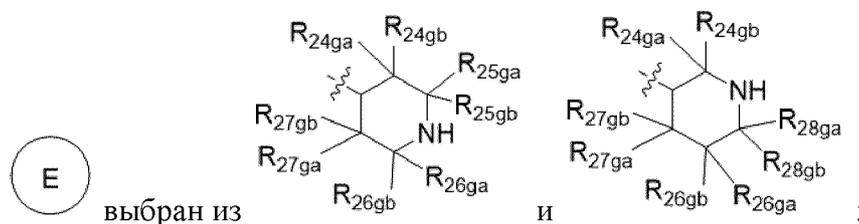
[0096] В варианте осуществления, соединение Формулы (II) представляет собой соединение Формулы (IIg)



формула (IIg),

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

где:



R_{20g} выбран из H, 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 необязательно 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

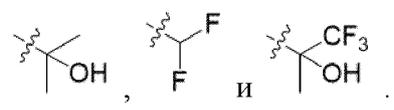
несколькими заместителями, выбранными из галогена, C₁-C₆ алкила, C₃-C₆-циклоалкила, -ОН, и =О;

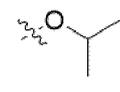
R_{21g}, R_{22g}, и R_{23g} каждый независимо выбран из Н и галогена; и

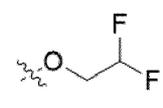
R_{24ga}, R_{24gb}, R_{25ga}, R_{25gb}, R_{26ga}, R_{26gb}, R_{27ga}, R_{27gb}, R_{28ga}, и R_{28gb} каждый независимо выбран из Н, галогена, -ОН, и C₁-C₆ алкила.

[0097] В одном варианте осуществления, один или несколько из R_{24ga}, R_{24gb}, R_{25ga}, R_{25gb}, R_{26ga}, R_{26gb}, R_{27ga}, R_{27gb}, R_{28ga} и R_{28gb} независимо выбран из галогена, -ОН, и C₁-C₆ алкила. В другом варианте осуществления, каждый из R_{24ga}, R_{24gb}, R_{25ga}, R_{25gb}, R_{26ga}, R_{26gb}, R_{27ga}, R_{27gb}, R_{28ga} и R_{28gb} представляет собой Н.

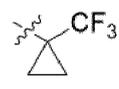
[0098] В одном варианте осуществления, R_{20g} представляет собой Н. В другом варианте осуществления, R_{20g} представляет собой незамещенный C₁-C₆ алкил. В одном варианте осуществления, R_{20g} представляет собой т-бутил. В другом варианте осуществления, R_{20g} представляет собой C₁-C₆ алкил, замещенный одним или несколькими

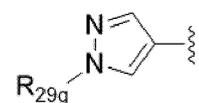
F и/или -ОН. В одном варианте осуществления, R_{20g} выбран из . В другом варианте осуществления, R_{20g} представляет собой незамещенный C₁-C₆ алкокси.

В одном варианте осуществления, R_{20g} представляет собой . В другом варианте осуществления, R_{20g} представляет собой C₁-C₆ алкокси, замещенный одним или несколькими F и/или -ОН. В одном варианте осуществления, R_{20g} выбран из  и

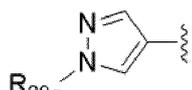
. В другом варианте осуществления, R_{20g} представляет собой незамещенный C₃-C₆ циклоалкил. В одном варианте осуществления, R_{20g} представляет собой незамещенный C₃ циклоалкил. В одном варианте осуществления, R_{20g} представляет собой C₃ циклоалкил, замещенный C₁-C₆ алкилом. В одном варианте осуществления, R_{20g} представляет собой

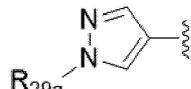
. В одном варианте осуществления, R_{20g} представляет собой C₃ циклоалкил, замещенный одним или несколькими C₁-C₆ алкилом и одним или несколькими атомами

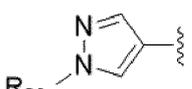
фтора. В одном варианте осуществления, R_{20g} представляет собой . В другом варианте осуществления, R_{20g} представляет собой C₃-C₉ гетероцикл замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из C₁-C₆ алкила, C₃-C₆-циклоалкила, C₃-C₉-гетероциклила, -ОН, -C=О и галогена. В одном варианте осуществления, R_{20g} представляет

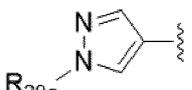
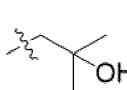
собой , где R_{29g} выбран из C₁-C₆ алкила, C₃-C₆ циклоалкила и C₃-C₉ гетероциклила, где C₁-C₆ алкил и C₃-C₆ циклоалкил каждый необязательно замещен одним

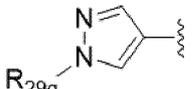
или несколькими галогенами и/или -ОН. В одном варианте осуществления, R_{20g}

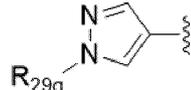
представляет собой , где R_{29g} представляет собой незамещенный C_1-C_6 алкил.

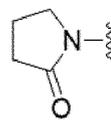
В одном варианте осуществления, R_{20g} представляет собой , где R_{29g} представляет собой -CH₃. В одном варианте осуществления, R_{20g} представляет собой

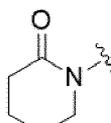
, где R_{29g} представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный одним или несколькими -ОН и/или F. В одном варианте осуществления, R_{20g} представляет собой

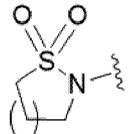
, где R_{29g} выбран из  и . В одном варианте осуществления,

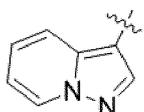
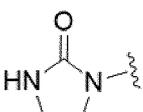
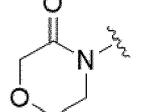
R_{20g} представляет собой  где R_{29g} представляет собой незамещенный C_3-C_6

циклоалкил. В одном варианте осуществления, R_{20g} представляет собой , где R_{29g} представляет собой незамещенный C_3 циклоалкил. В одном варианте осуществления, R_{20g} представляет собой пирролидинил, монозамещенный -C=O. В одном варианте

осуществления, R_{20g} представляет собой . В другом варианте осуществления, R_{20g} представляет собой пиперидинил, монозамещенный -C=O. В одном варианте

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

представляет собой , где с представляет собой 1 или 2. В другом варианте

осуществления, R_{20g} выбран из ,  и .

[0099] В варианте осуществления, каждый из R_{21g} , R_{22g} и R_{23g} представляет собой H. В варианте осуществления, R_{21g} и R_{23g} каждый независимо представляет собой галоген, и R_{22g} представляет собой H. В одном варианте осуществления, R_{21g} и R_{23g} каждый

представляет собой F, и R_{22g} представляет собой H. В варианте осуществления, R_{21g} и R_{23g} каждый представляет собой H, и R_{22g} представляет собой галоген. В одном варианте осуществления, R_{21g} и R_{23g} каждый представляет собой H, и R_{22g} представляет собой F.

[00100] В варианте осуществления,  представляет собой

, каждый из R_{24ga}, R_{24gb}, R_{25ga}, R_{25gb}, R_{26ga}, R_{26gb}, R_{27ga} и R_{27gb} представляет собой H. В варианте осуществления, каждый из R_{25ga}, R_{25gb}, R_{26ga}, R_{26gb}, R_{27ga} и R_{27gb} представляет собой H, и R_{24ga} и/или R_{24gb} представляет собой галоген. В одном варианте осуществления, каждый из R_{24ga}, R_{25ga}, R_{25gb}, R_{26ga}, R_{26gb}, R_{27ga} и R_{27gb} представляет собой H, и R_{24gb} представляет собой F. В варианте осуществления, каждый из R_{24ga}, R_{24gb}, R_{26ga}, R_{26gb}, R_{27ga} и R_{27gb} представляет собой H, и R_{25ga} и/или R_{25gb} представляет собой незамещенный C₁-C₆ алкил. В одном варианте осуществления, каждый из R_{24ga}, R_{24gb}, R_{25ga}, R_{26ga}, R_{26gb}, R_{27ga} и R_{27gb} представляет собой H, и R_{25gb} представляет собой -CH₃.

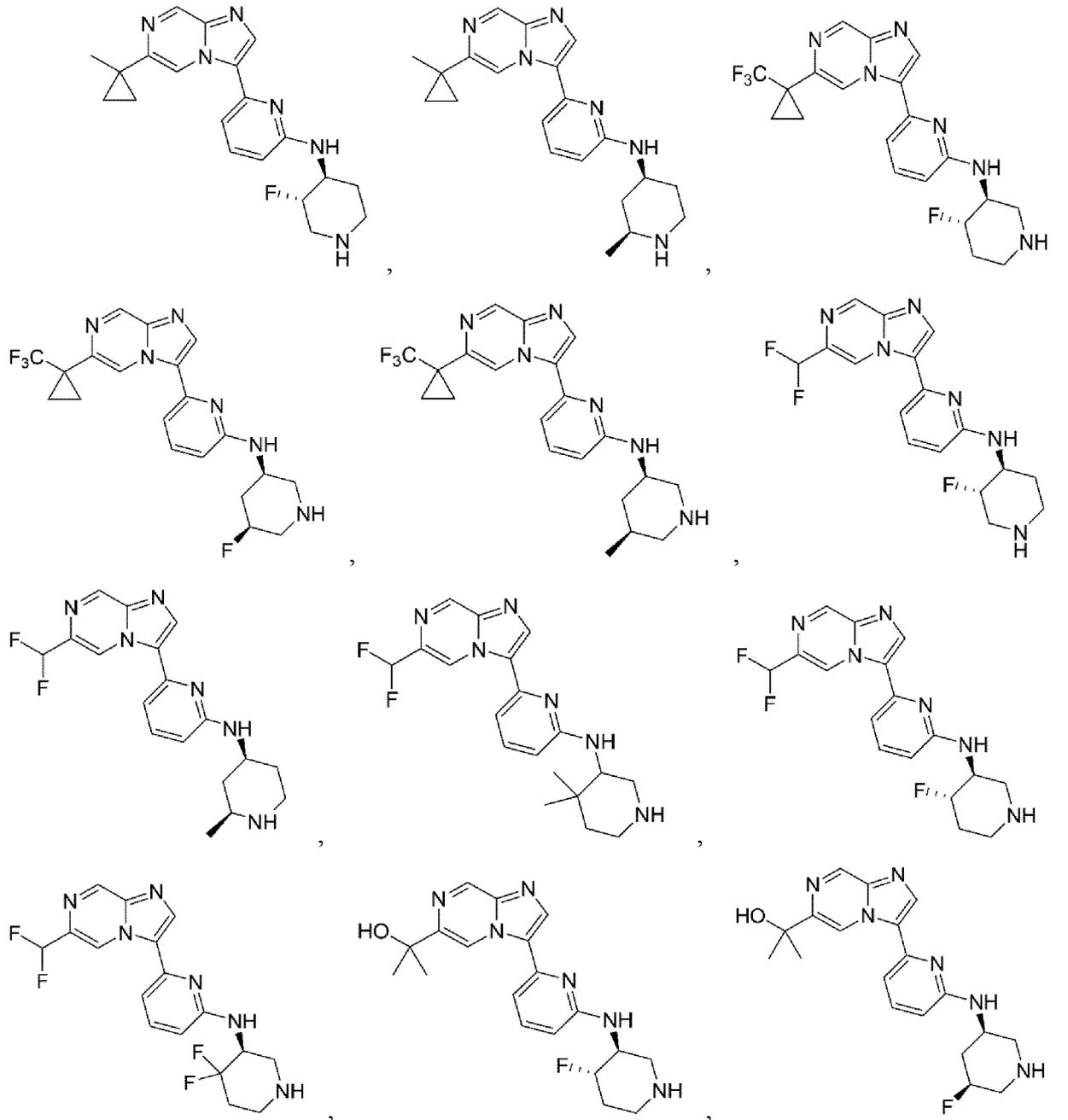
[00101] В варианте осуществления,  представляет собой

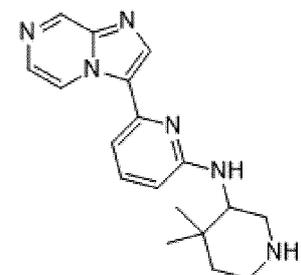
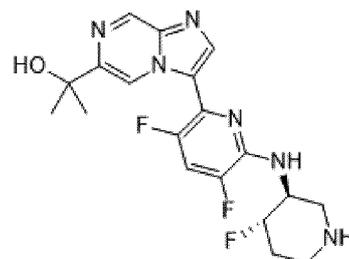
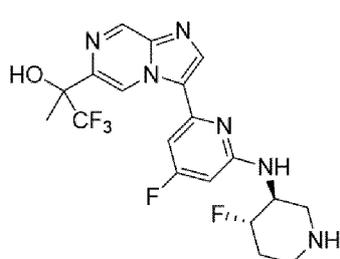
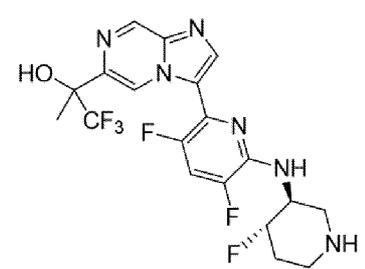
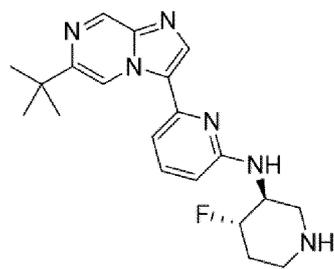
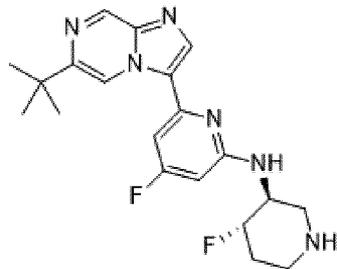
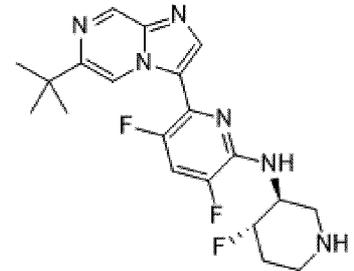
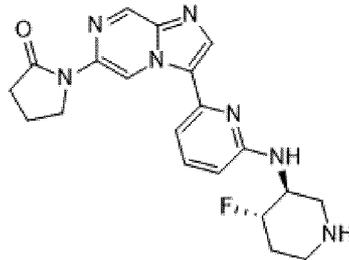
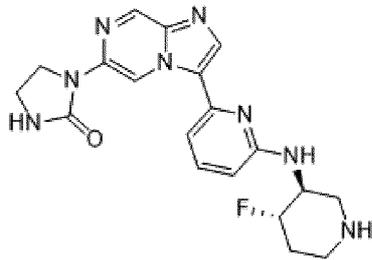
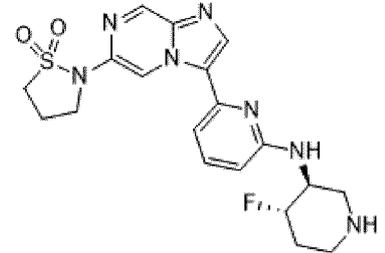
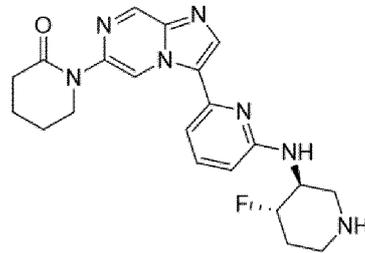
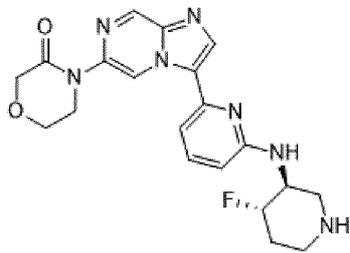
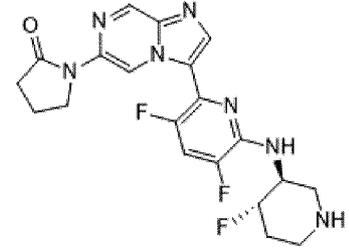
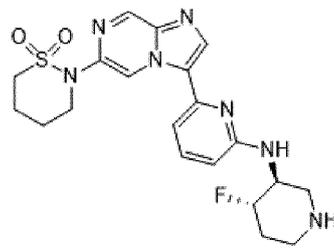
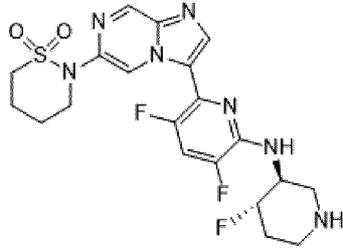
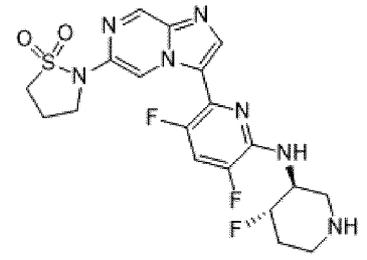
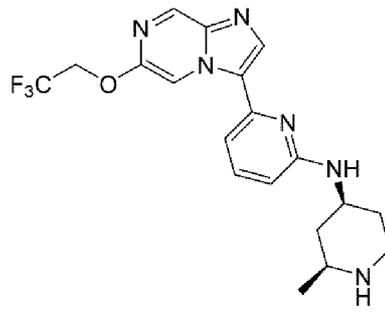
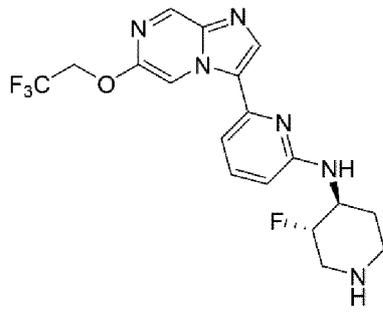
, каждый из R_{24ga}, R_{24gb}, R_{26ga}, R_{26gb}, R_{27ga}, R_{27gb}, R_{28ga} и R_{28gb} представляет собой H. В варианте осуществления, каждый из R_{24ga}, R_{24gb}, R_{26ga}, R_{26gb}, R_{28ga} и R_{28gb} представляет собой H, и R_{27ga} и/или R_{27gb} представляет собой галоген. В одном варианте осуществления, каждый из R_{24ga}, R_{24gb}, R_{26ga}, R_{26gb}, R_{28ga} и R_{28gb} представляет собой H, и каждый из R_{27ga} и R_{27gb} представляет собой F. В одном варианте осуществления, каждый из R_{24ga}, R_{24gb}, R_{26ga}, R_{26gb}, R_{27ga}, R_{28ga} и R_{28gb} представляет собой H, и R_{27gb} представляет собой F. В варианте осуществления, каждый из R_{24ga}, R_{24gb}, R_{26ga}, R_{26gb}, R_{28ga} и R_{28gb} представляет собой H, и R_{27ga} и/или R_{27gb} представляет собой незамещенный C₁-C₆ алкил. В одном варианте осуществления, каждый из R_{24ga}, R_{24gb}, R_{26ga}, R_{26gb}, R_{28ga} и R_{28gb} представляет собой H, и каждый из R_{27ga} и R_{27gb} представляет собой -CH₃. В другом варианте осуществления, каждый из R_{24ga}, R_{24gb}, R_{27ga}, R_{27gb}, R_{28ga} и R_{28gb} представляет собой H, и R_{26ga} и/или R_{26gb} представляет собой галоген. В одном варианте осуществления, каждый из R_{24ga}, R_{24gb}, R_{26ga}, R_{27ga}, R_{27gb}, R_{28ga} и R_{28gb} представляет собой H, и R_{26gb} представляет собой F. В варианте осуществления, каждый из R_{24ga}, R_{24gb}, R_{27ga}, R_{27gb}, R_{28ga} и R_{28gb} представляет собой H, и R_{26ga} и/или R_{26gb} представляет собой незамещенный C₁-C₆ алкил. В одном варианте осуществления, каждый из R_{24ga}, R_{24gb}, R_{26ga}, R_{27ga}, R_{27gb}, R_{28ga} и R_{28gb} представляет собой H, и R_{26gb} представляет собой -CH₃.

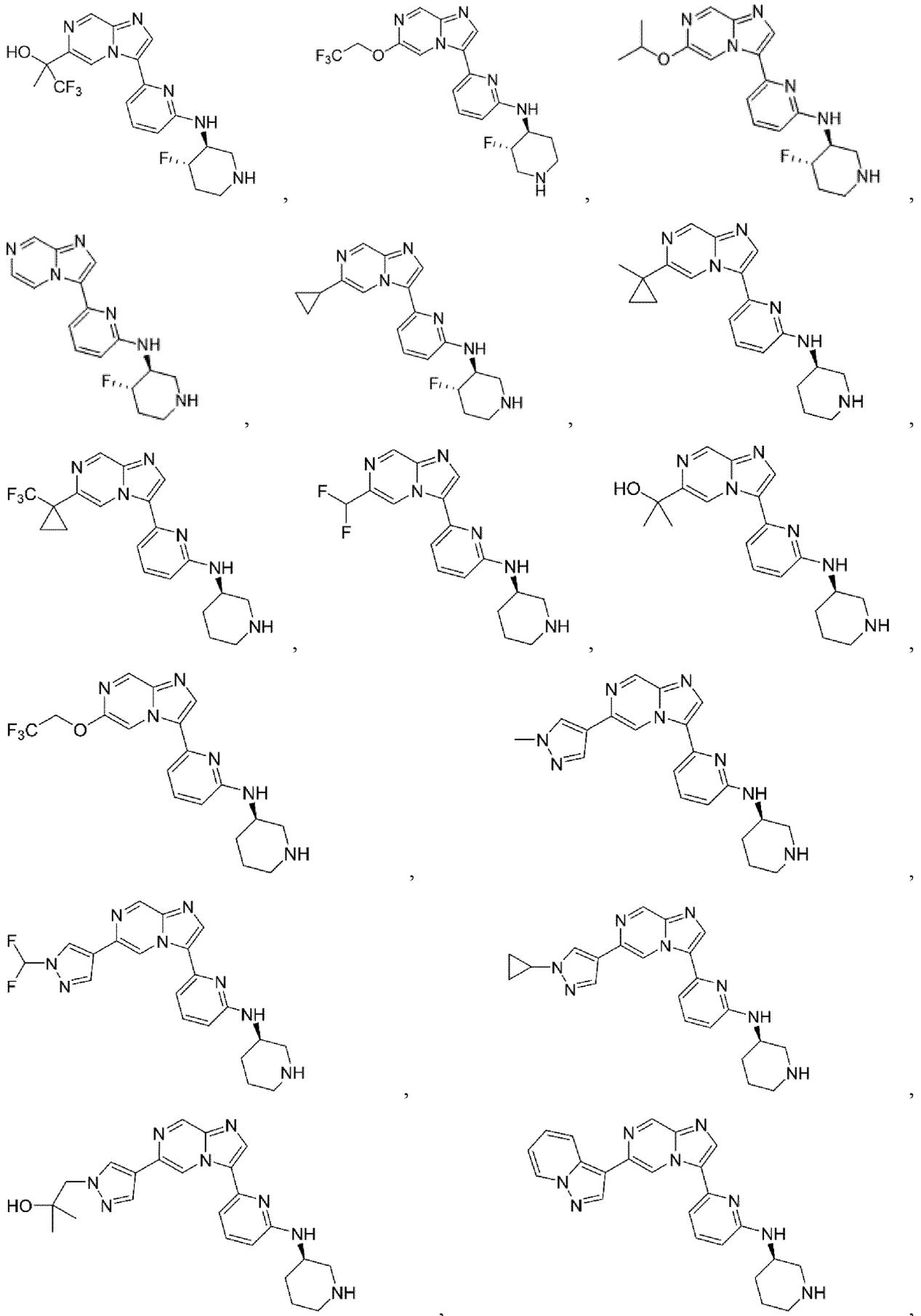
[00102] В варианте осуществления, соединение Формулы (IIg) содержит один или несколько стереоцентров. В одном варианте осуществления, соединение Формулы (IIg) содержит стереоцентр на R_{20g}. В одном варианте осуществления, соединение Формулы (IIg)

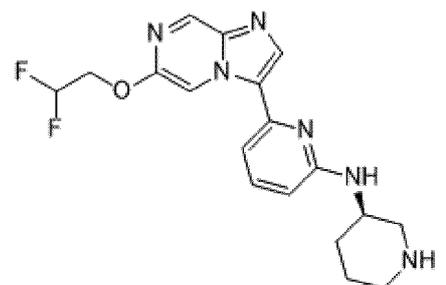
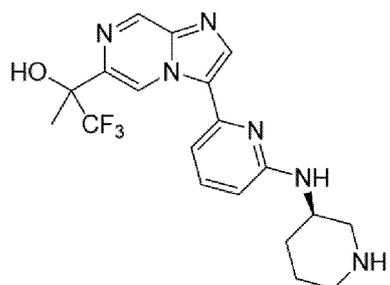
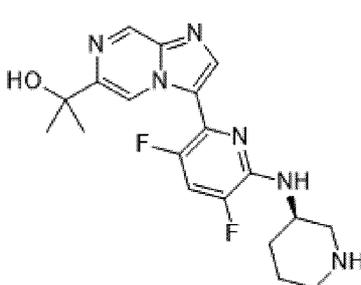
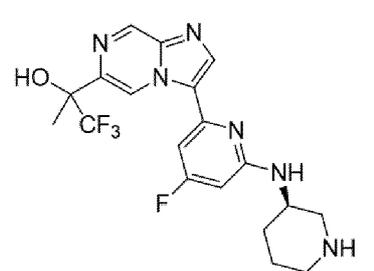
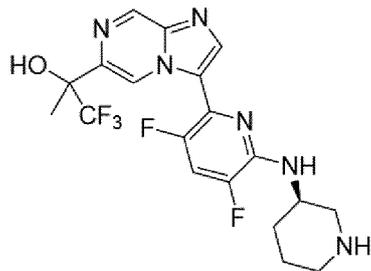
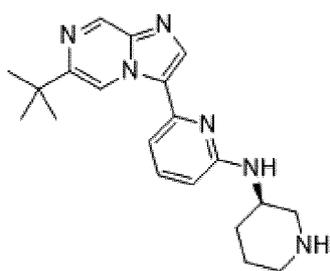
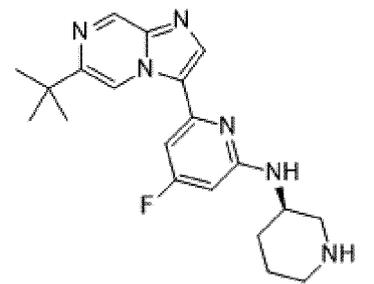
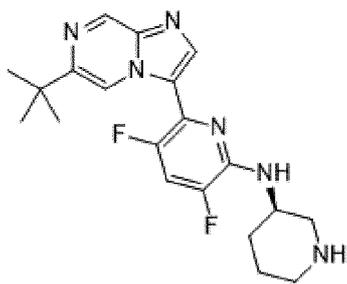
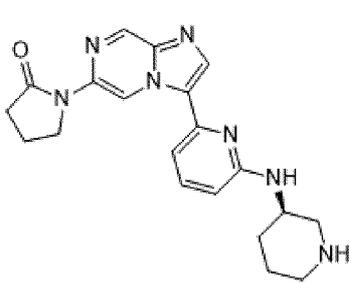
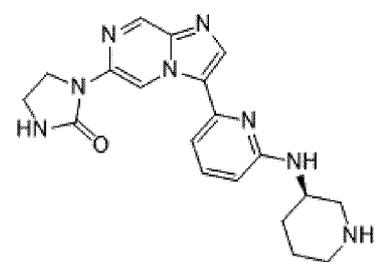
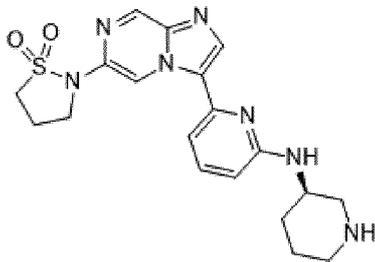
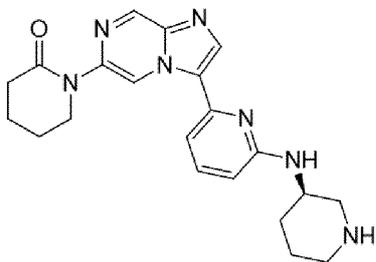
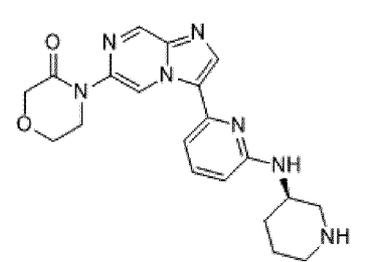
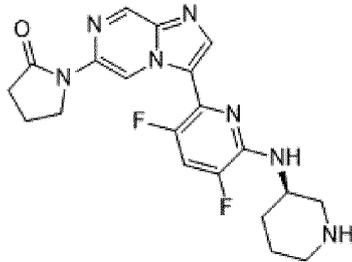
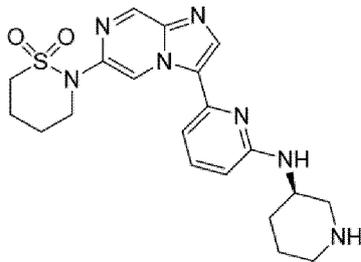
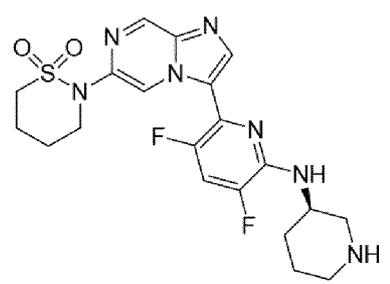
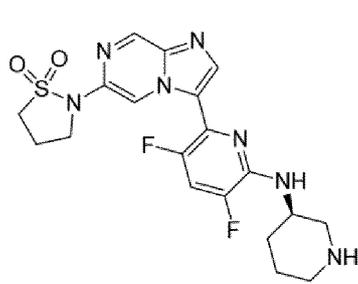
содержит стереоцентр, где  группа соединяется с оставшейся частью Формулы (IIg). В одном варианте осуществления, один или несколько из R_{25ga}, R_{25gb}, R_{26ga}, R_{26gb}, R_{27ga}, R_{27gb}, R_{28ga}, R_{28gb}, R_{29ga} и/или R_{29gb} содержит стереоцентр.

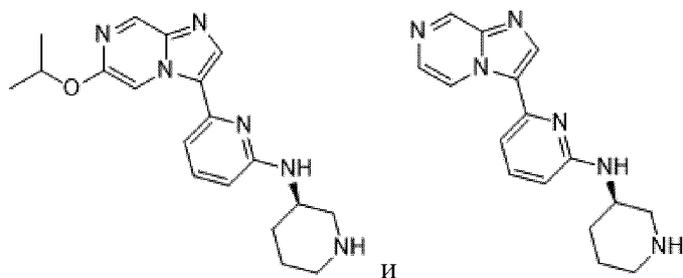
[00103] В варианте осуществления, соединение Формулы (IIg) выбрано из:



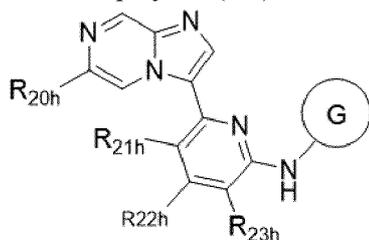








[00104] В варианте осуществления, соединение Формулы (II) представляет собой соединение Формулы (IIIh):



Формула (IIIh),

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

где:

R_{20h} выбран из H, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси и C_3 - C_6 циклоалкил, где C_1 - C_6 алкил и C_1 - C_6 алкокси каждый необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена и -ОН, и C_3 - C_6 циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из C_1 - C_6 алкила и галогена; и

R_{21h} , R_{22h} , и R_{23h} каждый независимо выбран из H и галогена.

[00105] В одном варианте осуществления, R_{20h} представляет собой H. В другом варианте осуществления, R_{20h} представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный одним или

несколькими галогенами. В одном варианте осуществления, R_{20h} представляет собой



. В другом варианте осуществления, R_{20h} представляет собой C_1 - C_6 алкокси, замещенный одним или несколькими галогенами. В одном варианте осуществления, R_{20h} представляет

собой . В другом варианте осуществления, R_{20h} представляет собой незамещенный C_3 - C_6 циклоалкил. В одном варианте осуществления, R_{20h} представляет собой незамещенный C_3 циклоалкил. В другом варианте осуществления, R_{20h} представляет собой C_3 - C_6 циклоалкил, замещенный одним или несколькими C_1 - C_6 алкилом. В одном

варианте осуществления, R_{20h} представляет собой

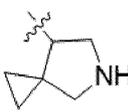


. В другом варианте осуществления, R_{20h} представляет собой C_3 - C_6 циклоалкил, замещенный одним или несколькими C_1 - C_6 алкилом и одним или несколькими атомами фтора. В одном варианте

осуществления, R_{20h} представляет собой



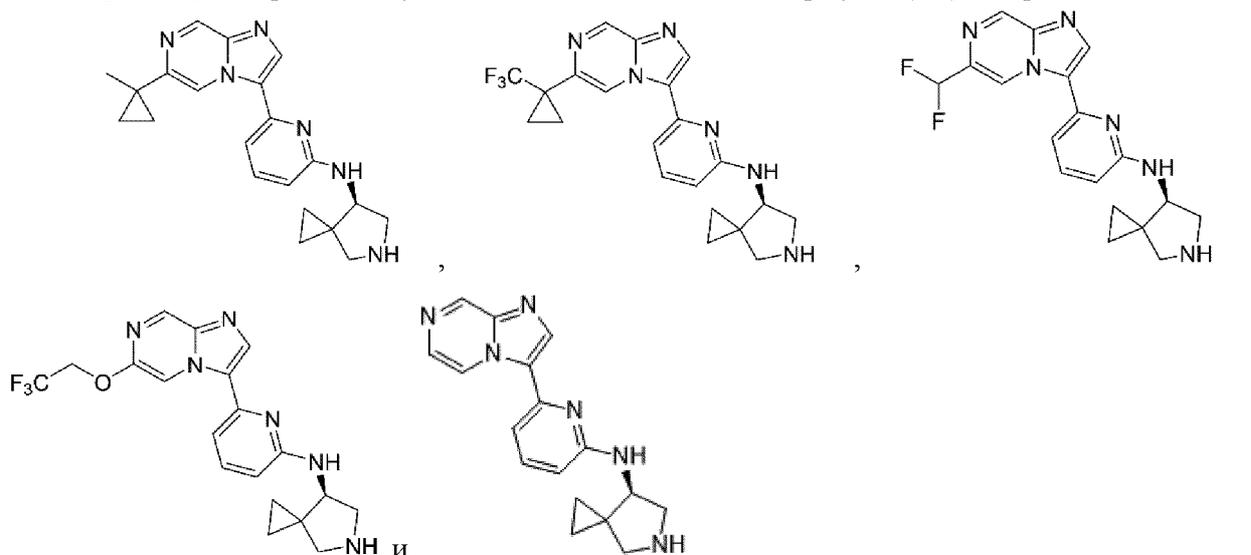
[00106] В одном варианте осуществления, R_{21h} , R_{22h} и R_{23h} каждый представляет собой Н. В одном варианте осуществления, R_{21h} и R_{23h} каждый независимо представляет собой галоген и R_{22h} представляет собой Н. В одном варианте осуществления, R_{21h} и R_{23h} каждый представляет собой F, и R_{22h} представляет собой Н. В одном варианте осуществления, R_{21h} и R_{23h} каждый представляет собой Н, и R_{22h} представляет собой галоген. В одном варианте осуществления, R_{21h} и R_{23h} каждый представляет собой Н и R_{22h} представляет собой F.

[00107] В одном варианте осуществления,  представляет собой .

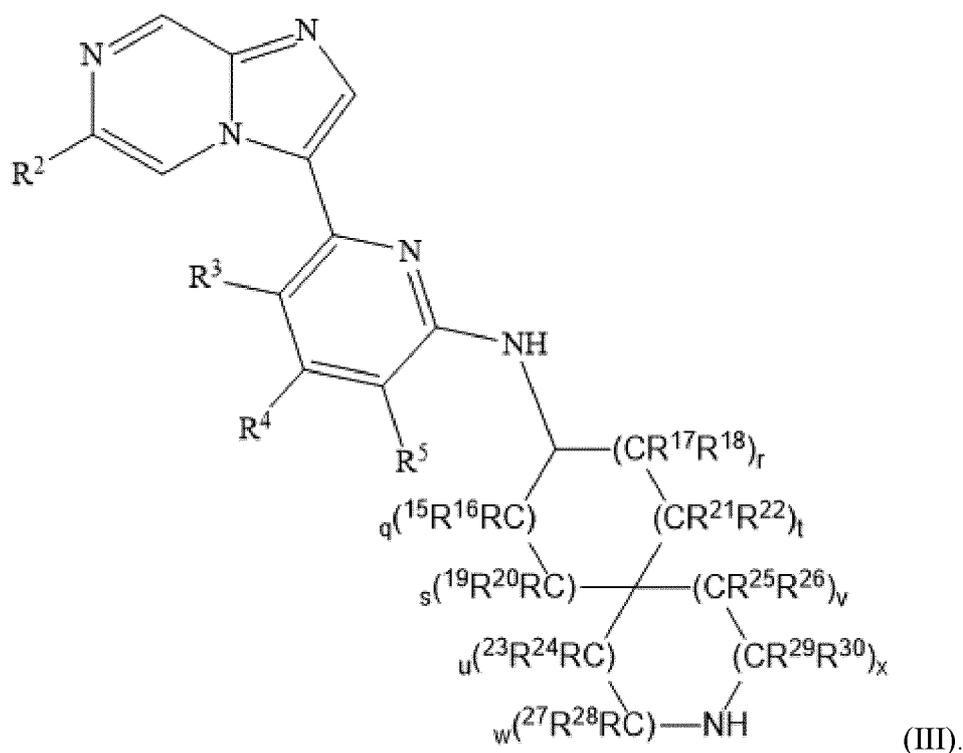
[00108] В одном варианте осуществления, соединение Формулы (IIIh) содержит один или несколько стереоцентров. В одном варианте осуществления, соединение Формулы (IIIh) содержит стереоцентр на R_{20h} . В одном варианте осуществления, соединение Формулы (IIIh)

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

[00109] В варианте осуществления, соединение Формулы (IIIh) выбрано из:



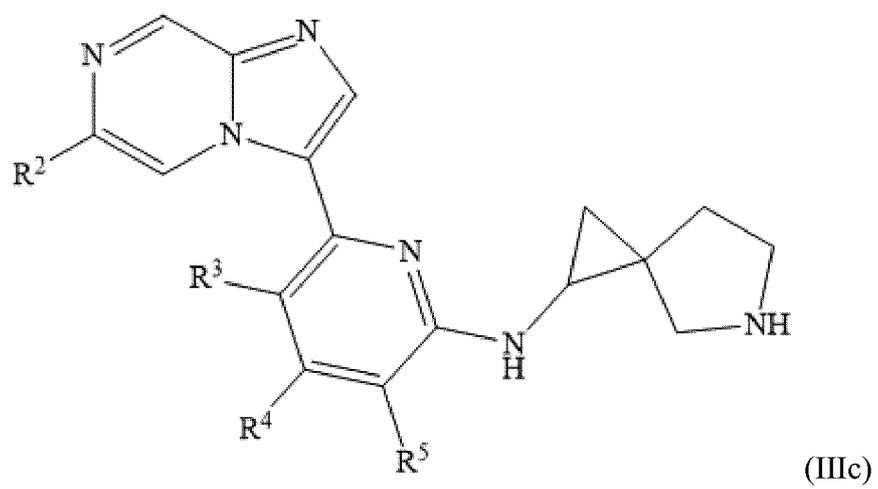
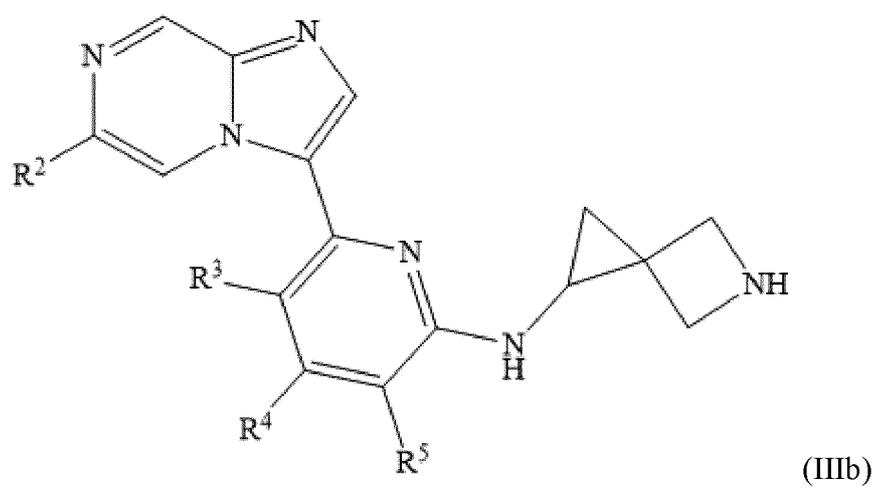
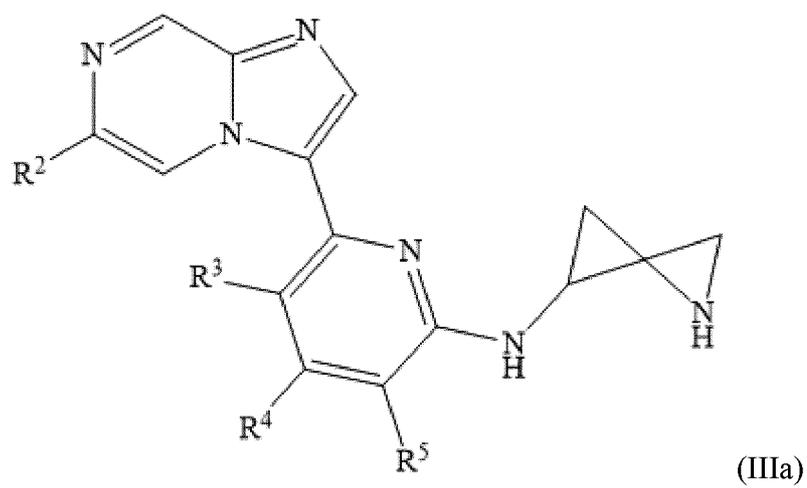
[00110] В некоторых вариантах осуществления, R^6 представляет собой (Ib), дающую структуру Формулы (III), следующим образом:

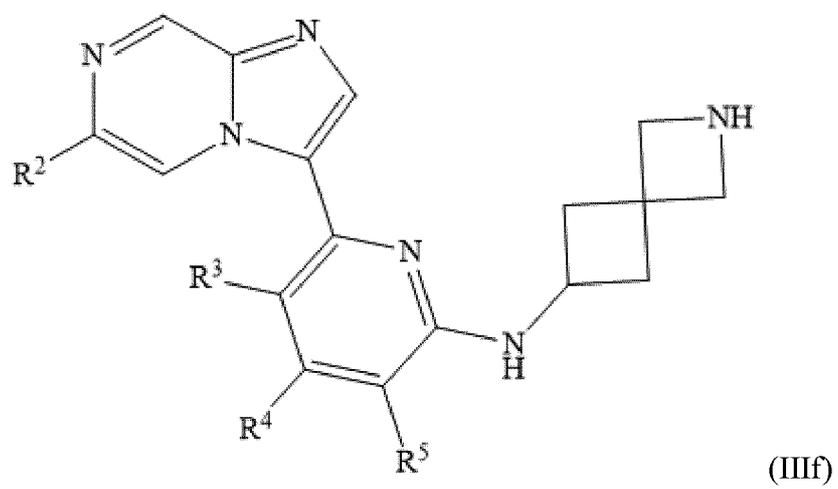
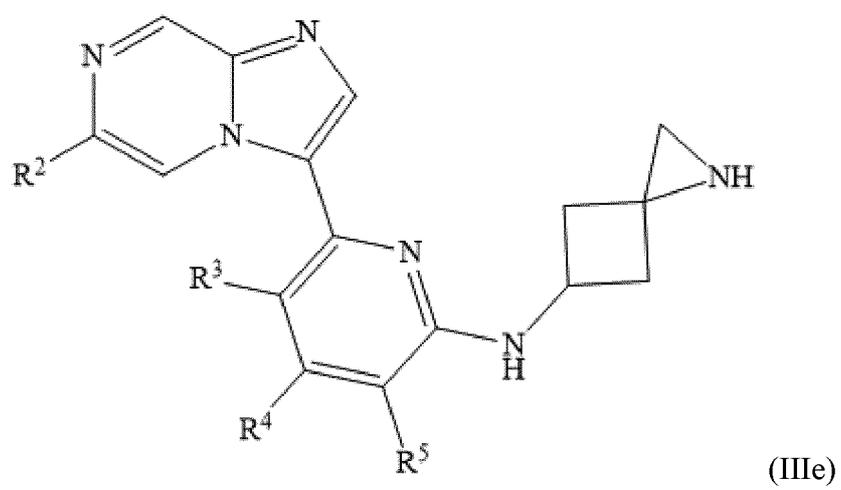
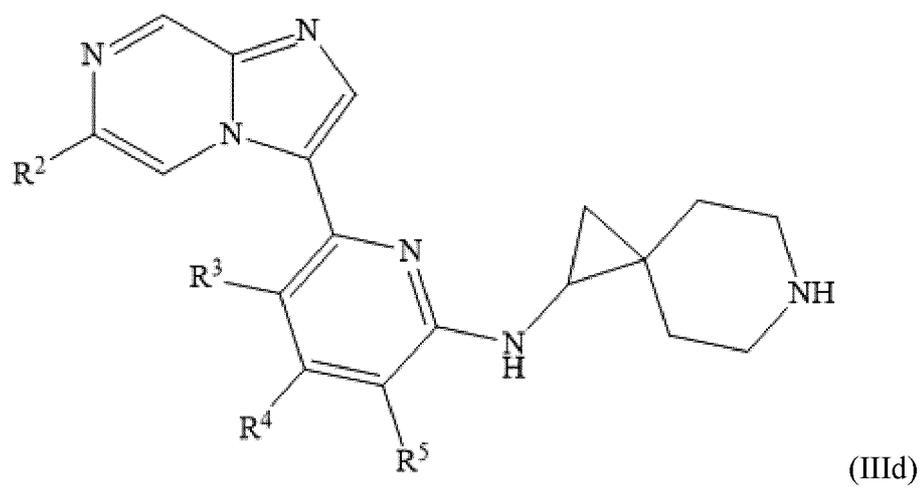


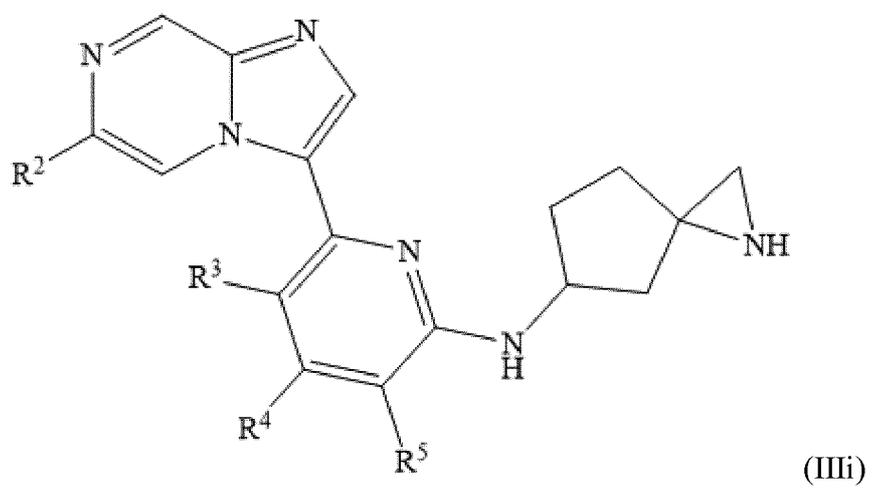
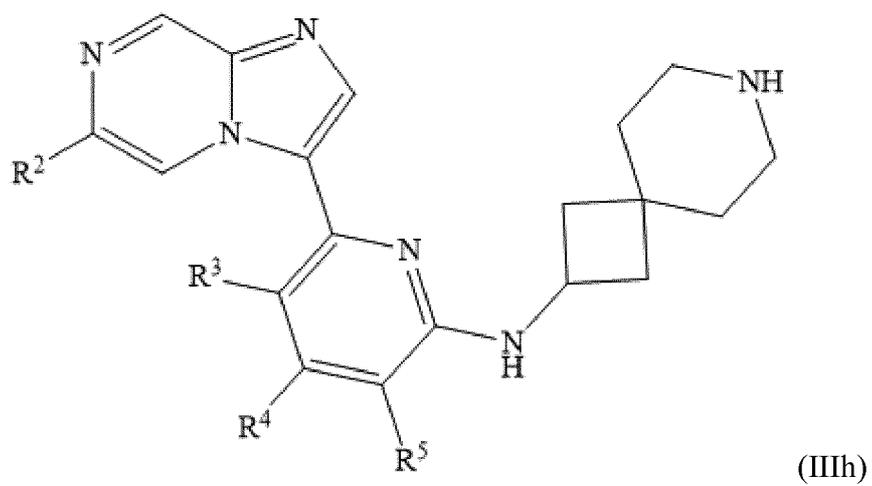
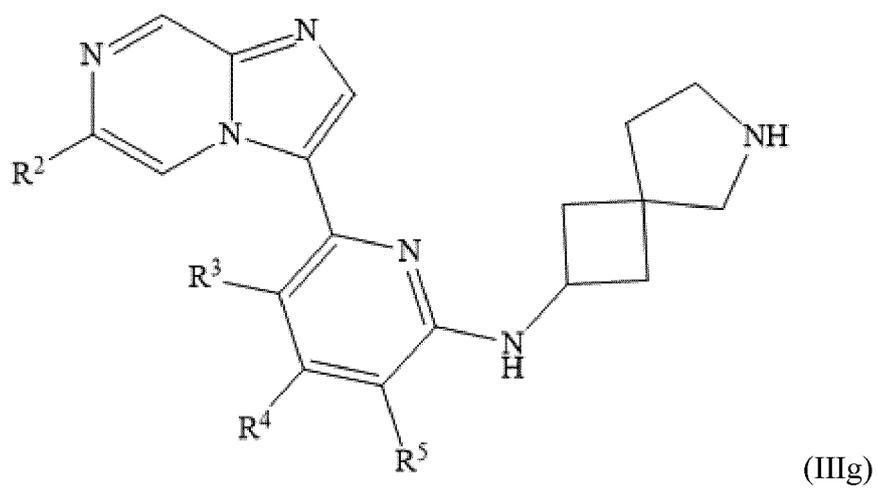
[00111] В некоторых вариантах осуществления Формулы (III), q , r , s , t , u , v , w и x независимо равны 0, 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления, q равен 0 или 1, r равен 0 или 1, s равен 0 или 1, t равен 0 или 1, u равен 0 или 1, v равен 0 или 1, w равен 0 или 1 и x равен 0 или 1.

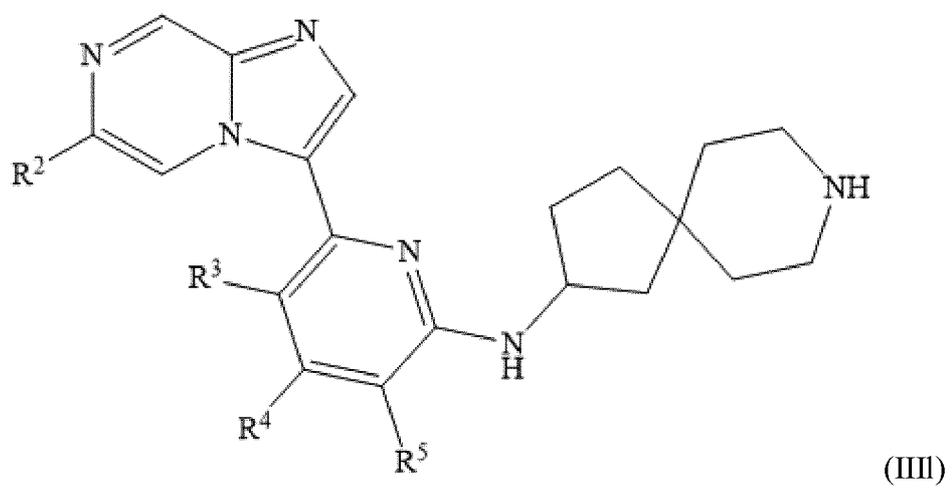
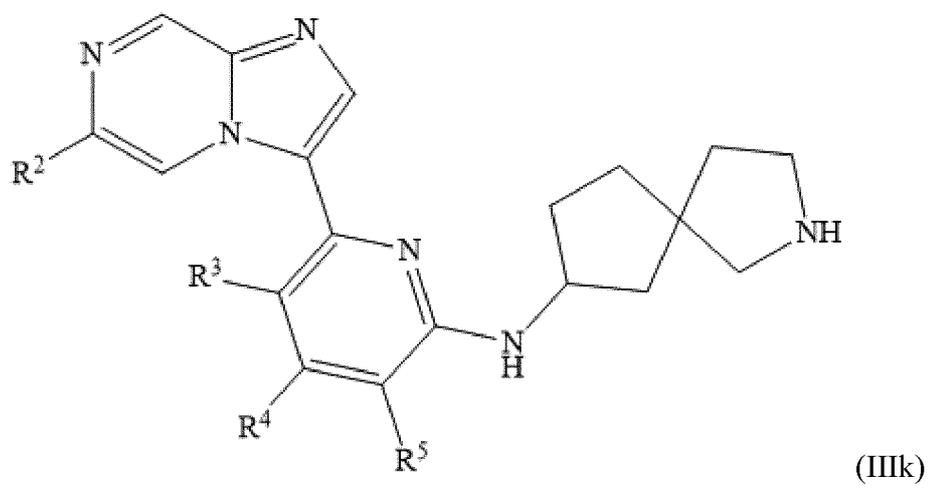
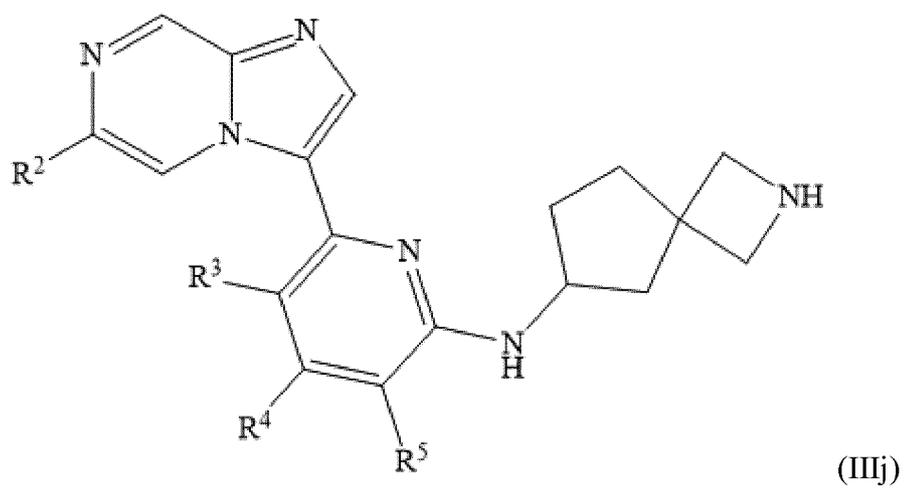
[00112] В некоторых вариантах осуществления, R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{29} , R^{29} и R^{30} независимо выбраны из H, галогена, гидроксильной, оксо-, метаноильной ($-\text{COH}$), карбоксильной ($-\text{CO}_2\text{H}$), C_1 - C_7 алкила, C_1 - C_7 алкокси или спироконденсированного циклоалкила, где метаноильная ($-\text{COH}$), карбоксильная ($-\text{CO}_2\text{H}$), C_1 - C_7 алкил, C_2 - C_7 алкенил, C_2 - C_7 алкинил, C_2 - C_6 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.

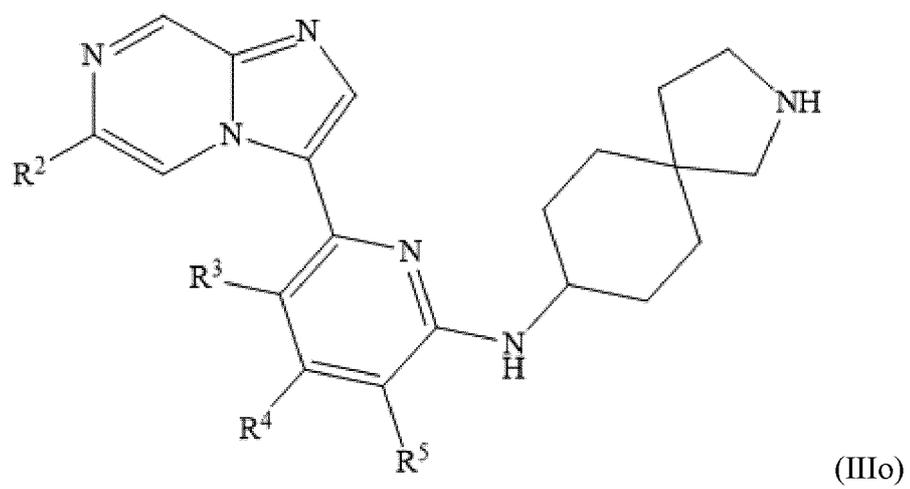
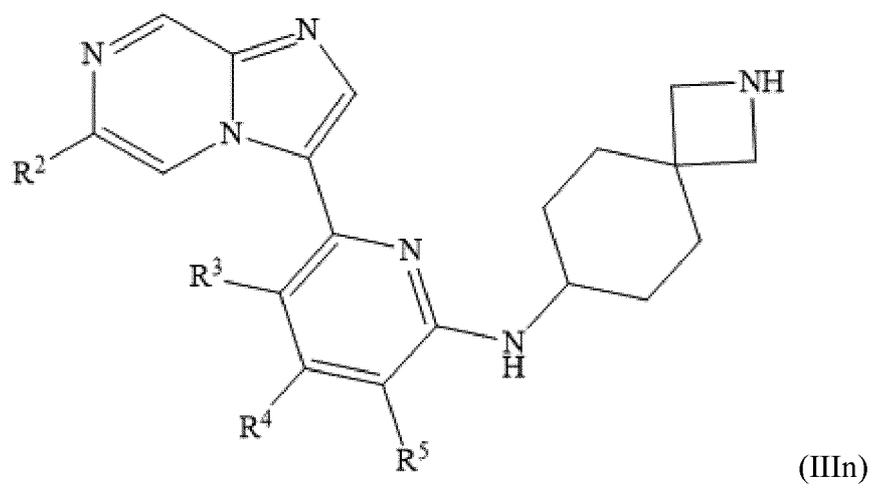
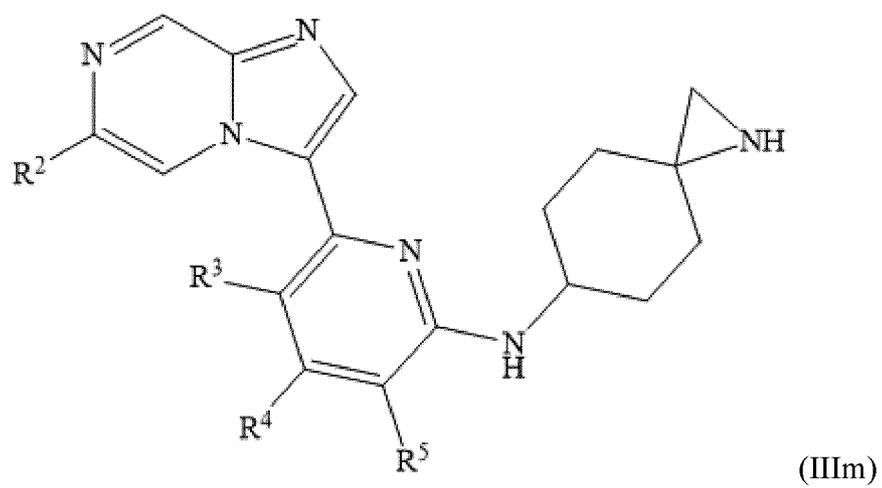
[00113] В дополнение к любому варианту осуществления выше, где соединение имеет структуру Формулы (III), соединение может иметь структуру по любой из (IIIa)-(IIIp), следующим образом:

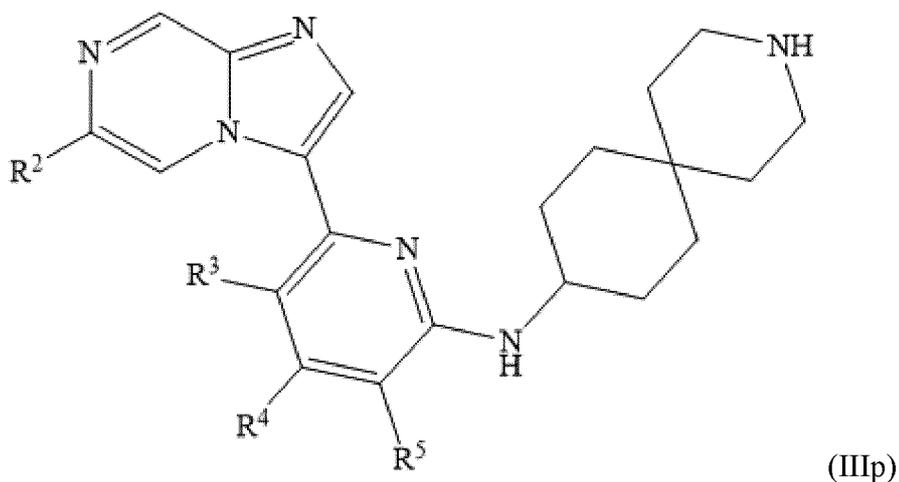












[00114] В некоторых вариантах осуществления, соединения Формулы (I), такие как соединения Формулы (II) или Формулы (III), могут быть любыми соединениями, указанными в Соединениях 1-132, как указано в Таблицах 1-21. В некоторых вариантах осуществления, соединение может представлять собой Соединение 1, Соединение 5, Соединение 6, Соединение 8, Соединение 12, Соединение 14, Соединение 16, Соединение 35, Соединение 40, Соединение 44, Соединение 45, Соединение 46, Соединение 47, Соединение 51 или Соединение 55.

[00115] 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 незаряжающие 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.

[00116] 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.

[00117] 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.

[00118] 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 (^3H), йод-125 (^{125}I) или углерод-14 (^{14}C). Все изотопные варианты соединений, описанных в настоящем документе, независимо от того, радиоактивны они или нет, охватываются предполагаемым объемом.

[00119] В некоторых вариантах осуществления, метаболиты соединений, описанных в настоящем документе, применимы для способов, описанных в настоящем документе.

[00120] 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 гидролизуеться 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.

[00121] 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.

[00122] 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%.

[00123] 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)

[00124] 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 1-24 настоящего документа. Синтетические пути, показанные и описанные в Примерах 1-24, можно, например, использовать для получения соединений 1-132, как

указано в таблицах 1-21, и структурно родственных соединений.

Фармацевтические композиции и составы

[00125] 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 1-21, 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 1-21 настоящего документа.

[00126] 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 амина 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, изомаляновая, 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 кислотно-аддитивные соли.

[00127] 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.

[00128] 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.

[00129] 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 $\text{-NHSO}_3\text{H}$, -COOH и P(O)(OH)_2 , могут образовываться аммониевые, натриевые, калиевые, кальциевые соли и подобные, для использования в качестве дозированной формы. Основные группы, такие как амино 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.

[00130] Кроме того, в вариантах осуществления, в которых присутствует R-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.

[00131] 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).

[00132] 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%, при 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, подоболочечного, 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.

[00133] 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.

[00134] 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.

[00135] 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.

[00136] 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, внутрибрюшинным, внутримышечным, подкожным, внутриполостным или трансдермальным. Для исследований *in vitro*, соединения могут быть добавлены или растворены в соответствующем биологически приемлемом буфере и добавлены к клетке или ткани.

[00137] 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.

[00138] 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.

[00139] 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.

[00140] 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.

[00141] 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.

[00142] 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 восполнители жидкости и питательных веществ. Парентеральные носители включают раствор хлорида натрия, декстрозу Рингера, декстрозу и хлорид натрия, лактатные внутривенные носители Рингера включают восполнители жидкости и питательных веществ, восполнители 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.

[00143] 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. рН и точную концентрацию различных компонентов фармацевтической композиции регулируют в соответствии с обычными навыками в данной области техники. См. , например, Goodman и Gilman (eds.), 1990, The Pharmacological Basis for Therapeutics (7th ed.).

[00144] 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; (b) 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.

[00145] 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.

[00146] 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.

[00147] 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.

[00148] 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.

[00149] 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.

[00150] 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; Плуроник 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.

[00151] 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.

[00152] Композиции, описанные в настоящем документе, могут дополнительно включать компоненты для обеспечения пролонгированного высвобождения и/или комфорта. Такие компоненты включают высокомолекулярные анионные мукомиметические 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.

[00153] 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 наполнители жидкости и питательных веществ.

[00154] 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 наполнители жидкости и

питательных веществ.

Способы лечения и профилактики заболеваний

[00155] 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 1-132, перечисленные в Таблицах 1-21, 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 околочембранной области FLT3, мутации 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).

[00156] В некоторых вариантах осуществления, соединения по описанию могут ингибировать активность одного или нескольких FLT3, мутаций FLT3 (например, мутаций в околочембранной 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 околочембранной 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 мутации FLT3 (например, мутаций в околочембранной 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.

[00157] В некоторых вариантах осуществления, соединения демонстрируют ингибирующую активность в отношении IRAK и/или FLT-3 с активностью ≥ 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_{50} в обычном смысле (т.е. к концентрации для достижения полумаксимального ингибирования).

[00158] 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.

[00159] 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.

[00160] 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.

[00161] 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, гнойный гидраденит, системную красную волчанку, воспалительное заболевание кишечника, рассеянный склероз, псориаз, синдром Шегрена, анкилозирующий спондилит, системный склероз, сахарный диабет 1 типа и подобные, и их комбинации.

[00162] 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 поддающиеся лечению цитопению с однолинейной дисплазией (например, трудно поддающиеся лечению анемию, трудно поддающиеся лечению нейтропению и трудно поддающиеся лечению тромбоцитопению), трудно поддающиеся лечению анемию с кольцевыми сидеробластами, трудно поддающиеся лечению цитопению с мультилинейной дисплазией (например, трудно поддающиеся 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 поддающиеся 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).

[00163] 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).

[00164] 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, AML с повышенным риском возникновения из-за химического воздействия, AML с повышенным риском возникновения из-за ионизирующего излучения, AML с повышенным риском возникновения из-за миелодиспластических синдромов, AML из-за миелопролиферативного заболевания, AML с повышенным риском из-за мутации FLT3, AML с повышенным риском из-за мутации FLT3 в околочелюстной области FLT3, AML с повышенным риском из-за мутации FLT3 внутренней тандемной дупликации в околочелюстной области FLT3, AML с повышенным риском из-за мутации FLT3 в киназном домене FLT3, AML с повышенный риск из-за мутации FLT3 D835Y, AML с повышенным риском из-за D835V мутации FLT3, AML с повышенным риском из-за F691L мутации FLT3 и AML с повышенным риском из-за R834Q мутации FLT3 и подобные. В некоторых вариантах осуществления, AML, который можно лечить, включает AML, 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, AML, который можно лечить, включает, но не ограничен ими, AML, который можно лечить путем ингибирования IRAK4 (или его мутаций), MDS, который можно лечить путем ингибирования IRAK1 (или его мутаций), или AML, который можно лечить путем ингибирования IRAK4 (или его мутаций) и IRAK1 (или его мутаций). В некоторых вариантах осуществления, AML, который можно лечить, включает, но не ограничен ими, AML, 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, AML, который можно лечить, характеризуется AML, имеющим повышенную экспрессию IRAK4-Long и/или активность по сравнению с IRAK4-Short, и/или где AML 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).

[00165] 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 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).

[00166] 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 и 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).

[00167] 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, гнойный гидраденит, 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 и 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).

[00168] 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).

[00169] 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 tandemной дупликации или мутации D835Y); вызов ремиссии острого миелоидного лейкоза путем профилактики или сведения к минимуму мутаций FLT3 (например, мутаций внутренней tandemной 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).

[00170] 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, 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.

[00171] 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 адъюванта (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 1-132, перечисленные в Таблицах 1-21) (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 1-132, перечисленные в Таблицах 1-21) (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 1-132, перечисленные в Таблицах 1-21) (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 1-132, перечисленные в Таблицах 1-21) (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.

[00172] 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.

[00173] 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.

[00174] В некоторых вариантах осуществления, введение субъекту может снижать частоту возникновения одного или нескольких симптомов, связанных с MDS/AML/типом гемопоэза. 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.

[00175] 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

[00176] 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 гемопоэза. 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.

[00177] 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 smoothened, 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.

[00178] 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.

[00179] 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.

[00180] Соответственно, настоящее изобретение охватывает способы лечения заболевания 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, А-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.

[00181] 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.

[00182] В некоторых вариантах осуществления, соединение, ингибирующее IRAK, выбрано из Соединений 1-132 или их соли, изомера, производного или аналога, и ингибитор BCL2 представляет собой венетоклакс или его соль, изомер, производное или аналог.

[00183] 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 азацитидин, децитабин или их комбинацию.

[00184] 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.

[00185] 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, азацитидин, 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, I¹³¹-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, ATRA (политрансретиноевая кислота) и/или SY-1425 (селективный агонист RAR α) и подобные; активатором TP53, таким как, например, APR-

246 (Эпренетапопт) и подобные; антагонистом рецептора *smoothened*, таким как, например, глаздегид и подобные; ингибитором ERK, таким как, например, ингибитор ERK2/MAPK1 или ERK1/MAPK3, такой как, например, уликсертиниб, SCH772984, равоксертиниб, МК-8353 и/или VTX-11e, и подобные; ингибитором PI3K, таким как, например, фимепиносат (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

[00186] 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.

[00187] 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 Dпредставляет собой pegz (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 (Белиносат 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),

космеген (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), дроксия (Гидроксимочевина), ДТС (Декарбазин), элигард (Лейпролид), элленц (Элленц (эпирубицин)), элоксатин (Элоксатин (оксалиплатин)), элспар (Аспарагиназа), эмцит (Эстрамустин), эрбитукс (Цетуксимаб), эриведж (Висмодегиб), эрвиназ (Аспарагиназа *Egwinia 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 ДепоRED (Лейпролид), Линпарза (Олапариб), Лизодрен (Митоган), набор Маркибо (Липидный комплекс Винкристина для инъекций), Матулан (Прокарбазин), Мегац (Мегестрол), Мекинист (Траметиниб), Меснекс (Месна), Меснекс (Месна для инъекций), Метастрон (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), онксол (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 (Доксорубин), сандостатин (Октреотид), сандостатин LAR Депо (Октреотид), солтамокс (Тамоксифен), спрайсел (Дазатиниб), стерепред (Преднизон), стерепред 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 (Азациитидин), 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 (Трабекктин для инъекций), залтрап (Зив-Афлиберцепт для инъекций), заносар (Стрептозоцин), зелбораф (Вемурафениб), зевалин (Ибритумомаб Тиуксетан), золадекс (Гозерелин), золинза (Воринонстат), 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), белинонстат (Белеодак), бевацизумаб (Авастин), бортезомиб (Велкейд), бозутиниб (Бозулиф), брентуксимаб ведотин (Адцетрис), кабозантиниб (Кабометикс, Кометрик), 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), панобинонстат (Фаридак), пазопаниб (Вотриент), пембролизумаб (Кейтруда), пертузумаб (Перьета), понатиниб (Иклусиг), рамуцирумаб (Цирамза), рапамицин, регорафениб (Стиварга), ритуксимаб (Ритуксан, Мабтера),

ромидепсин (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), вориностат (Золинза) зив-афлиберцепт (Залтрап) и подобные, в дополнение к их аналогам и производным.

[00188] 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

[00189] 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 ипилимуаб (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), адоптивную Т-клеточную терапию, виротерапию (Т-VEC) и/или любую другую иммунотерапию, эффективность которой в значительной степени зависит от противоопухолевого иммунитета.

[00190] 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

[00191] 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.

[00192] 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

[00193] 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.

[00194] 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.

[00195] 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.

[00196] 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.

[00197] 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.

[00198] Различные соображения описаны, например, в Langer, 1990, *Science*, **249**: 1527; Goodman и 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.

[00199] 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.

[00200] 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.

[00201] 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.

[00202] 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.

[00203] 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.

[00204] 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 композиции; композиции могут быть одинаковыми или разными, если имеется более одного введения.

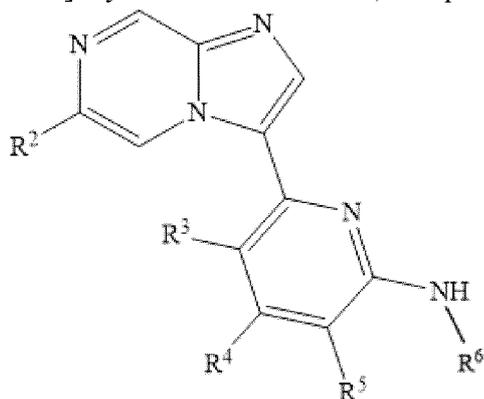
Токсичность

[00205] Соотношение между токсичностью и терапевтическим эффектом для конкретного соединения является его терапевтическим индексом и может быть выражено как отношение между LD₅₀ (количество соединения, летальное для 50% популяции) и ED₅₀ (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 ED₅₀ 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.

[00206] 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.

[00207] Следующие пункты описывают некоторые варианты осуществления.

[00208] Пункт 1. Соединение, выбранное из Формулы (I)



(I)

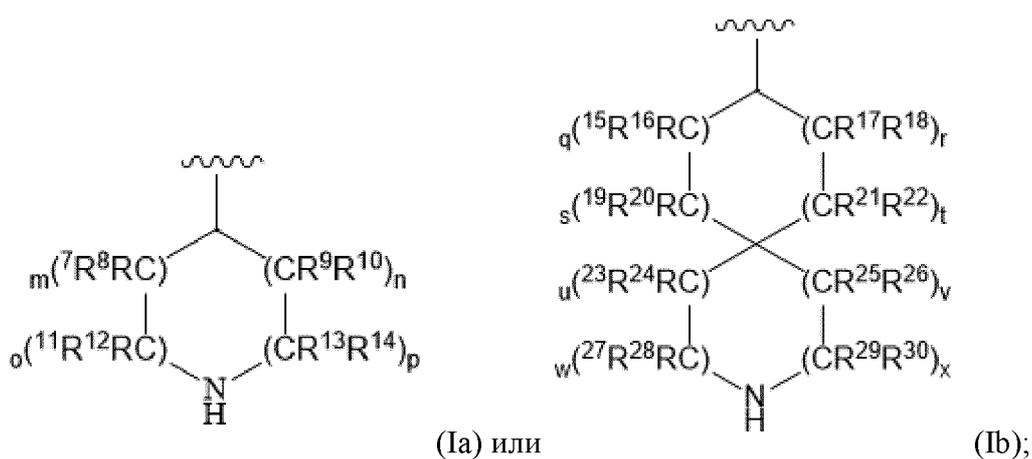
или его соль, сложный эфир, сольват, оптический изомер, геометрический изомер, соль изомера, пролекарство или его производное,

где:

R^2 представляет собой H, галоген, гидроксигруппу, оксо-, -CN, амино-, амидо-, -O-арил, метаноил (-COH), карбокси (-CO₂H), C₁-C₇ алкил, C₂-C₇ алкенил, C₂-C₇ алкинил, C₁-C₇ алкокси, циклоалкил, гетероцикл, спиро-конденсированный циклоалкил, арил, гетероарил или конденсированный кольцевой гетероарил, где амино-, амидо-, -O-арил, метаноил (-COH), карбокси (-CO₂H), C₁-C₇ алкил, C₂-C₇ алкенил, C₂-C₇ алкинил, C₁-C₇ гетероалкил, C₁-C₇ алкокси, циклоалкил, спиро-конденсированный циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил или конденсированный кольцевой гетероарил необязательно замещены одним или несколькими из галогена, гидроксигруппы, (=O), -O-, метаноила (-COH), карбокси (-CO₂H), нитро (-NO₂), -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, циано (-CN), этинила (-CCH), пропина, сульфо (-SO₃H), гетероарила, пиррола, пиперидила, пиперазина, морфолина, -CO-морфолин-4-ила, -CONH₂, -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, C₁-C₇ алкила, C₁-C₇ гетероалкила, C₁-C₇ галогеналкила, C₁-C₇ перфторированного алкила, C₁-C₇ алкокси, C₁-C₇ галогеналкокси, циклоалкила, гетероцикла, спиро-конденсированного циклоалкила, арила, конденсированного кольцевого арила, гетероарила, конденсированного кольцевого гетероарила или C₁-C₇ алкила, который замещен циклоалкилом, где два соседних необязательных заместителя могут быть связаны или конденсированы с образованием кольца;

R^3 , R^4 и R^5 независимо выбраны из H, галогена, гидроксигруппы, оксо-, -CN, метаноила (-COH), карбокси (-CO₂H), C₁-C₇ алкила, C₂-C₇ алкенила, C₂-C₇ алкинила, C₁-C₇ алкокси, циклоалкила, спиро-конденсированного циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила или конденсированного кольцевого гетероарила, где метаноил (-COH), карбокси (-CO₂H), C₁-C₇ алкил, C₂-C₇ алкенил, C₂-C₇ алкинил, C₁-C₇ гетероалкил, C₁-C₇ алкокси, циклоалкил, спиро-конденсированный циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил или конденсированный кольцевой гетероарил необязательно замещены одним или несколькими из галогена, гидроксигруппы, оксо-, метаноила (-COH), карбокси (-CO₂H), нитро (-NO₂), -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, циано (-CN), этинила (-CCH), пропина, сульфо (-SO₃H), гетероцикла, арила, гетероарила, пиррола, пиперидила, пиперазина, морфолина, -CO-морфолин-4-ила, -CONH₂, -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, C₁-C₇ алкила, C₁-C₇ галогеналкила, C₁-C₇ перфторированного алкила, C₁-C₇ алкокси, C₁-C₇ галогеналкокси или C₁-C₇ алкила, который замещен циклоалкилом;

R^6 представляет собой:



$R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}$ каждый независимо выбран из H, галогена, гидроксид, оксо, -CN, метаноила (-COH), карбокси (-CO₂H), C₁-C₇ алкила, C₂-C₇ алкенила, C₂-C₇ алкинила, C₁-C₇ алкокси, циклоалкила, спиро-конденсированного циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила или конденсированного кольцевого гетероарила, где метаноил (-COH), карбокси (-CO₂H), C₁-C₇ алкил, C₂-C₇ алкенил, C₂-C₇ алкинил, C₁-C₇ алкокси, циклоалкил, спиро-конденсированный циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил или конденсированный кольцевой гетероарил необязательно замещен одним или несколькими галогенами;

$R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{29}, R^{29}$ и R^{30} независимо выбраны из H, галогена, гидроксид, оксо, -CN, метаноила (-COH), карбокси (-CO₂H), C₁-C₇ алкила, C₂-C₇ алкенила, C₂-C₇ алкинила, C₁-C₇ алкокси, циклоалкила, спиро-конденсированного циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила или конденсированного кольцевого гетероарила, где метаноил (-COH), карбокси (-CO₂H), C₁-C₇ алкил, C₂-C₇ алкенил, C₂-C₇ алкинил, C₁-C₇ 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.

[00209] Пункт 2. Соединение по любому пункту 1, где R^2 представляет собой H, галоген, гидроксид, O-арил, амино, C₁-C₇ алкил, C₂-C₇ алкенил, C₂-C₇ алкинил, C₁-C₇ алкокси, циклоалкил, гетероциклил, арил, конденсированный кольцевой арил, гетероарил или конденсированный кольцевой гетероарил, где O-арил, амино, C₁-C₇ алкил, C₂-C₇ алкенил, C₂-C₇ алкинил, C₂-C₆ алкокси, циклоалкил, гетероциклил, арил, конденсированный кольцевой арил, гетероарил или конденсированный кольцевой гетероарил необязательно замещены одним или несколькими из галогена, гидроксид, -CN, амино, циклоалкила, спиро-конденсированного циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила, конденсированного кольцевого арила, конденсированного кольцевого гетероарила, пирролила, пиперидила, пиперазина, C₁-C₇ алкила, C₁-C₇ галогеналкила, C₁-C₇ перфторированного алкила, C₁-C₇ алкокси, C₁-C₇ галогеналкокси или C₁-C₇ алкила, который замещен циклоалкилом.

[00210] Пункт 3. Соединение по любому из пункту 1 или пункту 2, где R^2 представляет собой H, галоген, гидроксид, O-арил, амино, C_1-C_7 алкил, C_1-C_7 алкокси, циклоалкил, гетероцикл, арил, конденсированный кольцевой арил, гетероарил или конденсированный кольцевой гетероарил, где O-арил, амино, C_1-C_7 алкил, C_2-C_7 алкенил, C_2-C_7 алкинил, C_2-C_6 алкокси, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил или конденсированный кольцевой гетероарил необязательно замещены одним или несколькими из галогена, гидроксид, амино, циклоалкила, спиро-конденсированного циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, пирролила, пиперидила, пиперазина, C_1-C_7 алкила, C_1-C_7 галогеналкила, 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.

[00211] Пункт 4. Соединение по любому из Пунктов 1-3, где R^2 представляет собой H, Cl, гидроксид, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OPh$, $-CF_3$, $-CHF_2$, незамещенный C_1-C_7 алкил, замещенный амино, замещенный C_1-C_7 алкил, замещенный циклоалкил, незамещенный циклоалкил, незамещенный гетероцикл, замещенный пирролил, замещенный конденсированный кольцевой гетероарил или незамещенный конденсированный кольцевой гетероарил.

[00212] Пункт 5. Соединение по любому из пунктов 1-4, где R^2 не является H.

[00213] Пункт 6. Соединение по любому из Пунктов 1-5, где R^3 представляет собой H, галоген, гидроксид, $-CN$, метаноил ($-COH$), карбокси ($-CO_2H$), 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 ($-COH$), карбокси ($-CO_2H$), нитро ($-NO_2$), $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, циано ($-CN$), этинила ($-CCH$), пропина, сульфо ($-SO_3H$), гетероцикла, арила, гетероарила, пирролила, пиперидила, пиперазина, морфолина, $-CO$ -морфолин-4-ила, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$, $-CON(CH_3)_2$, 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.

[00214] Пункт 7. Соединение по любому из пунктов 1-6, где R^3 представляет собой H, галоген, гидроксид, $-CN$, метил, $-CF_3$ или метокси.

[00215] Пункт 8. Соединение по любому из пунктов 1-5, где R^4 представляет собой H, галоген, гидроксид, $-CN$, метаноил ($-COH$), карбокси ($-CO_2H$), 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 ($-COH$), карбокси ($-CO_2H$), нитро ($-NO_2$), $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, циано ($-CN$), этинила ($-CCH$), пропина, сульфо ($-SO_3H$), гетероцикла, арила, гетероарила, пирролила, пиперидила, пиперазина, морфолина, $-CO$ -морфолин-4-ила, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$, $-CON(CH_3)_2$, 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.

[00216] Пункт 9. Соединение по любому из Пунктов 1-8, где R^4 представляет собой H, галоген, гидроксид, $-CN$, метил, $-CF_3$ или метокси.

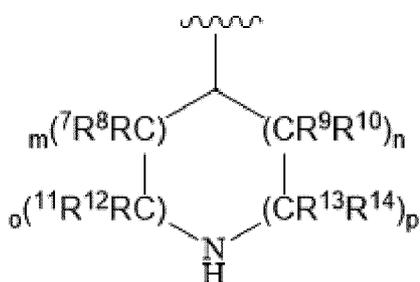
[00217] Пункт 10. Соединение по любому из Пунктов 1-9, где R^5 представляет собой H, галоген, гидроксид, $-CN$, метаноил ($-COH$), карбокси ($-CO_2H$), C_1-C_7 алкил или C_1-C_7 алкокси, где C_1-C_7 алкил или C_2-C_6 алкокси, необязательно замещены одним или

несколькими из галогена, гидроксид, метаноила (-COH), карбокси (-CO₂H), нитро (-NO₂), -NH₂, -N(CH₃)₂, циано (-CN), этинила (-CCH), пропина, сульфо (-SO₃H), гетероцикла, арила, гетероарила, пиррола, пиперидила, пиперазина, морфолина, -CO-морфолин-4-ила, -CONH₂, -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, C₁-C₇ алкила, C₁-C₇ перфторированного алкила, C₁-C₇ алкокси, C₁-C₇ галогеналкокси или C₁-C₇ алкила, который замещен циклоалкилом.

[00218] Пункт 11. Соединение по любому из Пунктов 1-10, где R⁵ представляет собой H, галоген, гидроксид, -CN, метил, -CF₃ или метокси.

[00219] Пункт 12. Соединение по любому из Пунктов 1-11, где R⁴ представляет собой метил или -CF₃ и где по меньшей мере один из R³ и R⁵ представляет собой H или галоген.

[00220] Пункт 13. Соединение по любому из Пунктов 1-12, где R⁶ представляет собой



(Ia).

[00221] Пункт 14. Соединение по любому из Пунктов 1-13, 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.

[00222] Пункт 15. Соединение по любому из Пунктов 1-14, где R⁷, R⁸, R⁹ и R¹⁰ представляют собой H и где по меньшей мере один из R¹¹, R¹², R¹³ и R¹⁴ не является H.

[00223] Пункт 16. Соединение по любому из Пунктов 1-15, где R¹¹, R¹², R¹³ и R¹⁴ представляют собой H и где по меньшей мере один из R⁷, R⁸, R⁹ и R¹⁰ не является H.

[00224] Пункт 17. Соединение по любому из Пунктов 1-14, где все из R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ и R¹⁴ представляют собой H.

[00225] Пункт 18. Соединение по любому из Пунктов 1-17, где R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ и R¹⁴ независимо выбраны из H, галогена, гидроксид, оксо, метаноила (-COH), карбокси (-CO₂H), C₁-C₇ алкила, C₁-C₇ алкокси, циклоалкила или спиро-конденсированного циклоалкила, где метаноил (-COH), карбокси (-CO₂H), C₁-C₇ алкил, C₂-C₇ алкенил, C₂-C₇ алкинил, C₂-C₆ алкокси, циклоалкил или спиро-конденсированный циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими галогенами.

[00226] Пункт 19. Соединение по пункту 18, где R⁷, R⁸, R⁹ и R¹⁰ представляют собой H и где по меньшей мере один из R¹¹, R¹², R¹³ и R¹⁴ представляет собой галоген, гидроксид, оксо, метаноил (-COH), карбокси (-CO₂H), C₁-C₇ алкил, C₁-C₇ алкокси, циклоалкил или спиро-конденсированный циклоалкил, где метаноил (-COH), карбокси (-CO₂H), C₁-C₇ алкил, C₂-C₇ алкенил, C₂-C₇ алкинил, C₂-C₆ алкокси, циклоалкил или спиро-конденсированный циклоалкил необязательно замещены одним или несколькими галогенами.

[00227] Пункт 20. Соединение по пункту 18, 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, гидроксиль, оксо, метаноил (-COH), карбокси (-CO₂H), C₁-C₇ алкил, C₁-C₇ алкокси, циклоалкил или спиро-конденсированный циклоалкил, где метаноил (-COH), карбокси (-CO₂H), C₁-C₇ алкил, C₂-C₇ алкенил, C₂-C₇ алкинил, C₂-C₆ алкокси, циклоалкил или спиро-конденсированный циклоалкил необязательно замещены одним или несколькими галогенами.

[00228] Пункт 21. Соединение по любому из пунктов 1-20, где по меньшей мере один из R^7 , R^8 , R^9 и R^{10} представляет собой галоген, гидроксил, C₁-C₇ алкил, C₁-C₇ галогеналкил, C₁-C₇ алкокси, циклоалкил или спиро-конденсированный циклоалкил.

[00229] Пункт 22. Соединение по Пункту 20, где по меньшей мере один из R^7 , R^8 , R^9 и R^{10} представляет собой F, гидроксил, метил, метокси, -CHF₂, -CF₃, спиро-конденсированный циклопропил, спиро-конденсированный циклобутил или спиро-конденсированный циклопентил.

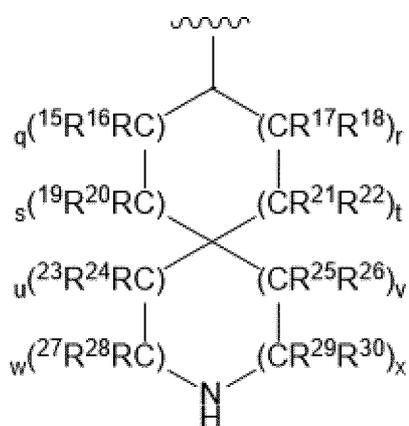
[00230] Пункт 23. Соединение по пункту 22, где оба из R^7 и R^8 или оба из R^9 и R^{10} представляют собой F, или где оба из R^7 и R^8 или оба из R^9 и R^{10} представляют собой метил.

[00231] Пункт 24. Соединение по любому из Пунктов 1-23, где по меньшей мере один из R^{11} , R^{12} , R^{13} и R^{14} представляет собой галоген, гидроксил, C₁-C₇ алкил, C₁-C₇ галогеналкил, C₁-C₇ алкокси, циклоалкил или спиро-конденсированный циклоалкил.

[00232] Пункт 25. Соединение по Пункту 24, где по меньшей мере один из R^{11} , R^{12} , R^{13} и R^{14} представляет собой F, гидроксил, метил, метокси, -CHF₂, -CF₃, спиро-конденсированный циклопропил, спиро-конденсированный циклобутил или спиро-конденсированный циклопентил.

[00233] Пункт 26. Соединение по Пункту 25, 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.

[00234] Пункт 27. Соединение по любому из Пунктов 1-12, где R^6 представляет собой



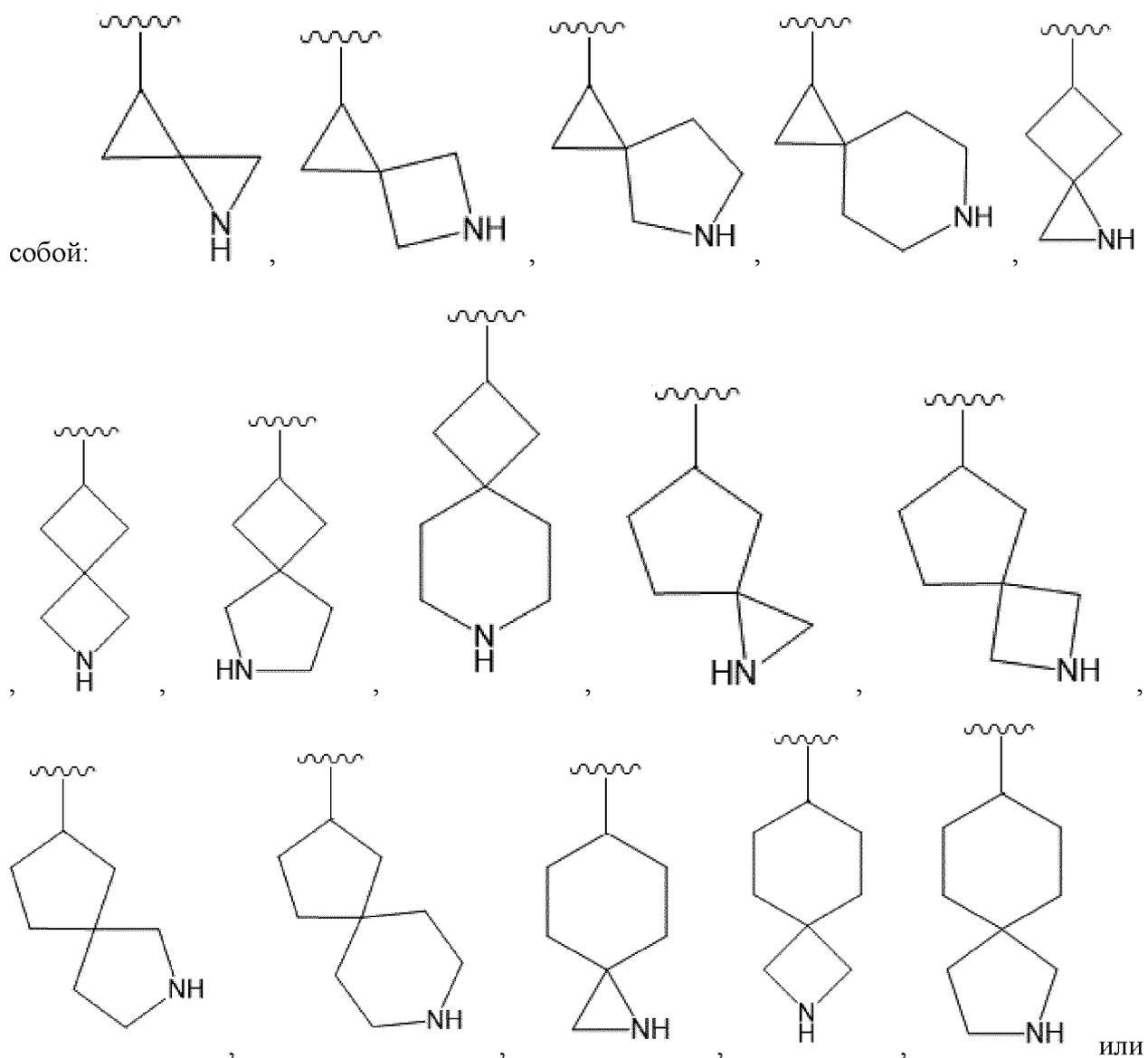
[00235] Пункт 28. Соединение по пункту 27, где q, r, s, t, u, v, w и x независимо равны 0, 1 или 2.

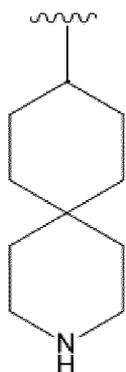
[00236] Пункт 29. Соединение по пункту 27 или пункту 28, где q равен 0 или 1, где r равен 0 или 1, где s равен 0 или 1, где t равен 0 или 1, где u равен 0 или 1, где v равен 0 или 1, где w равен 0 или 1 и где x равен 0 или 1.

[00237] Пункт 30. Соединение по любому из пунктов 27-29, 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 (-CO₂H), C₁-C₇ алкила, C₁-C₇ алкокси или спиро-конденсированного циклоалкила, где метаноил (-COH), карбокси (-CO₂H), C₁-C₇ алкил, C₂-C₇ алкенил, C₂-C₇ алкинил, C₂-C₆ алкокси или спиро-конденсированный циклоалкил необязательно замещены одним или несколькими галогенами.

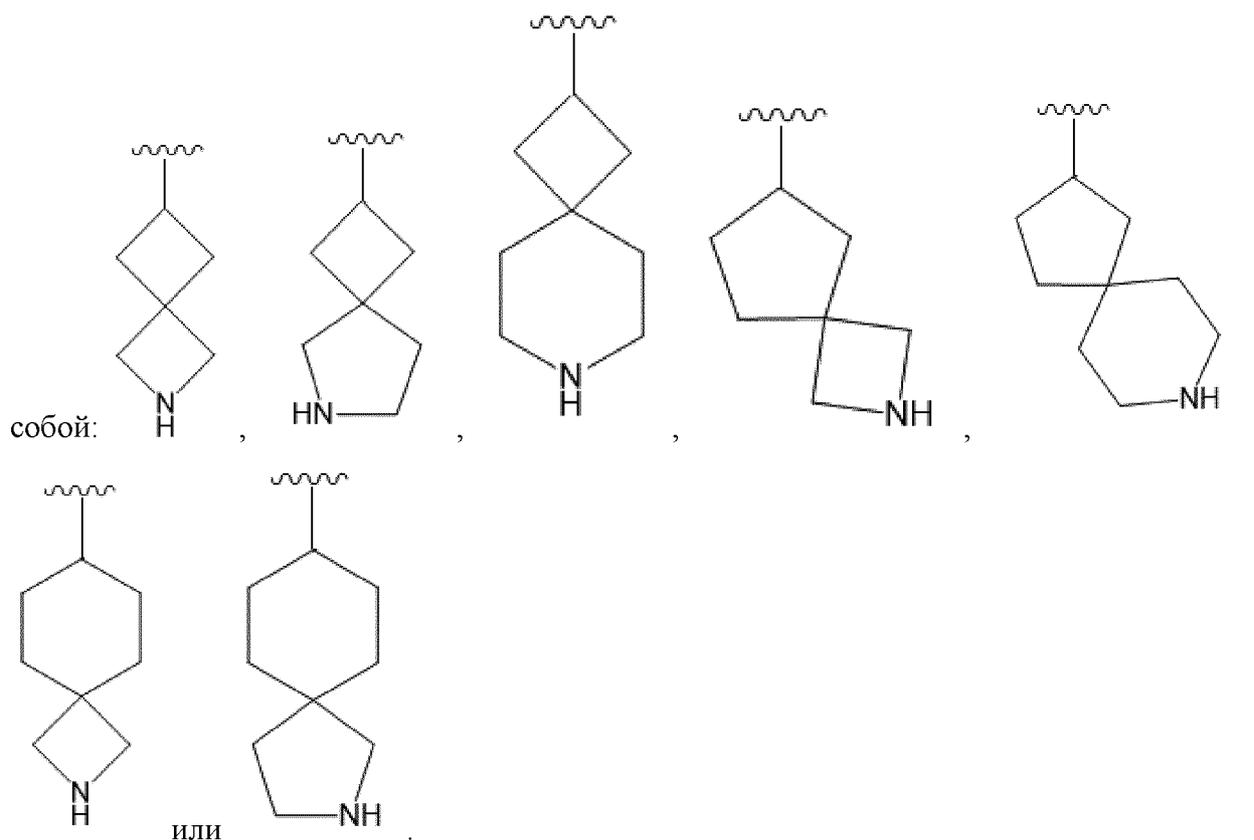
[00238] Пункт 31. Соединение по любому из пунктов 27-30, где один или несколько из R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{29} , R^{29} и R^{30} представляют собой H, или где все из R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , 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.

[00239] Пункт 32. Соединение по любому из пунктов 27-31, где R^6 представляет





[00240] Пункт 33. Соединение по любому из пунктов 27-32, где R^6 представляют



[00241] Пункт 34. Соединение по любому из Пунктов 1-33, где соединение выбрано из Соединений 1-64, перечисленных в Примерах 1-14 и Таблицах 1-10.

[00242] Пункт 35. Соединение по любому из Пунктов 1-34, где соединение выбрано из Соединения 1, Соединения 5, Соединения 6, Соединения 8, Соединения 12, Соединения 14, Соединения 16, Соединения 35, Соединения 40, Соединения 44, Соединения 45, Соединения 46, Соединения 47, Соединения 51 и Соединения 55.

[00243] Пункт 36. Соединение по любому из Пунктов 1-35, где соединение выбрано из Соединения 1, Соединения 5, Соединения 8, Соединения 12, Соединения 14, Соединения 16, Соединения 35, Соединения 44, Соединения 45, Соединения 46, Соединения 47, Соединения 51 и Соединения 55.

[00244] Пункт 37. Композиция, содержащая соединение по любому из Пунктов 1-36.

[00245] Пункт 38. Композиция по пункту 37, где количество соединения составляет

от примерно 0,0001% (по общей массе композиции) до примерно 99%.

[00246] Пункт 39. Композиция по пункту 37 или пункту 38, дополнительно содержащая формулярный ингредиент, адъювант или носитель.

[00247] Пункт 40. Композиция по любому из пунктов 37-39, где композиция дополнительно содержит ингибитор BCL2.

[00248] Пункт 41. Композиция по любому из пунктов 37-40, где композицию применяют в комбинации со второй композицией, содержащей ингибитор BCL2.

[00249] Пункт 42. Композиция по любому из Пунктов 37-41, где BCL2 содержит венетоклакс или его соль, изомер, производное или аналог.

[00250] Пункт 43. Композиция по любому из пунктов 37-42, 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.

[00251] Пункт 44. Композиция по пункту 43, 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, I¹³¹-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 α); где активатор TP53 содержит APR-246 (Эпренетапопт); где антагонист рецептора smoothened 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, мирикорирант и/или онапристон, и/или другой связывающий лиганд, содержащий ваморолон (VBP15); и/или где ингибитор EZH2 содержит таземетостат.

[00252] Пункт 45. Способ предоставления субъекту соединения, включающий одно или несколько введений одной или нескольких композиций, содержащих соединение по любому из пунктов 1-36, где композиции могут быть одинаковыми или разными, если имеется более одного введения.

[00253] Пункт 46. Способ по пункту 45, где по меньшей мере одна из одной или нескольких композиций дополнительно содержит формулярный ингредиент.

[00254] Пункт 47. Способ по пункту 45 или пункту 46, где по меньшей мере одна из одной или нескольких композиций содержит композицию по любому из пунктов 37-44.

[00255] Пункт 48. Способ по любому из пунктов 45-47, 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, подязычное введение, интраназальное введение или внутримышечное введение.

[00256] Пункт 49. Способ по любому из пунктов 45-48, 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.

[00257] Пункт 50. Способ по любому из пунктов 45-49, 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.

[00258] Пункт 51. Способ по любому из пунктов 45-50, где субъектом является млекопитающее, предпочтительно, где субъектом является человек, грызун или примат.

[00259] Пункт 52. Способ лечения заболевания или нарушения, включающий одно или несколько введений субъекту одной или нескольких композиций, содержащих соединение по любому из пунктов 1-36, где композиции могут быть одинаковыми или разными, если имеется более одного введения.

[00260] Пункт 53. Способ по пункту 52, где 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).

[00261] Пункт 54. Способ по пункту 52 или пункту 53, где по меньшей мере одна из одной или нескольких композиций дополнительно содержит формулярный ингредиент.

[00262] Пункт 55. Способ по пункту 53 или пункту 54, где по меньшей мере одна из одной или нескольких композиций содержит композицию по любому из пунктов 37-44.

[00263] Пункт 56. Способ по любому из пунктов 52-55, 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.

[00264] Пункт 57. Способ по любому из пунктов 52-56, где по меньшей мере одно из одного или нескольких введений включает пероральное введение.

[00265] Пункт 58. Способ по любому из пунктов 52-57, 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.

[00266] Пункт 59. Способ по любому из пунктов 52-58, 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.

[00267] Пункт 60. Способ по любому из пунктов 52-59, где субъектом является млекопитающее, предпочтительно, где субъектом является человек, грызун или примат.

[00268] Статья 61. Способ по любому из пунктов 52-60, где субъект нуждается в лечении.

[00269] Статья 62. Способ по любому из пунктов 52-61, где способ предназначен для лечения гемопоэза.

[00270] Пункт 63. Способ по любому из пунктов 52-62, где способ предназначен для лечения миелодиспластического синдрома (MDS) и/или острого миелоидного лейкоза (AML).

[00271] Пункт 64. Способ по любому из Пунктов 52-62, 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.

[00272] Пункт 65. Способ по любому из пунктов 52-61, 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.

[00273] Пункт 66. Способ по пункту 65, 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.

[00274] Пункт 67. Способ по любому из пунктов 52-63, 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.

[00275] Пункт 68. Способ по пункту 64, где способ предназначен для лечения DLBCL, и где DLBCL включает L265P MYD88 мутантный (ABC) подтип DLBCL.

[00276] Пункт 69. Способ по пункту 68, где способ дополнительно включает введение композиции, содержащей ингибитор ВТК.

[00277] Пункт 70. Способ по пункту 69, где ингибитор ВТК содержит ибрутиниб.

[00278] Пункт 71. Способ по любому из пунктов 52-70, где субъект восприимчив к AML и/или MDS, и/или способ предотвращает или улучшает течение AML и/или MDS в будущем.

[00279] Пункт 72. Способ по любому из пунктов 52-71, где способ возникает после одного или нескольких случаев MDS, миелопролиферативного заболевания, случая химического воздействия, воздействия ионизирующего излучения или лечения рака.

[00280] Пункт 73. Способ по любому из пунктов 52-71, дополнительно включающий введение композиции, содержащей ингибитор BCL2, или где по меньшей мере одна из указанных композиций, содержащая соединение по любому из пунктов 1-36, дополнительно содержит ингибитор BCL2.

[00281] Пункт 74. Способ по пункту 73, где соединение по любому из пунктов 1-36 и ингибитор BCL2 можно вводить вместе или по отдельности, за одно или несколько введений одной или нескольких композиций.

[00282] Пункт 75. Способ по пункту 73 или пункту 74, где ингибитор BCL2 содержит венетоклакс или его соль, изомер, производное или аналог.

[00283] Пункт 76. Способ по любому из пунктов 52-75, 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 smoothed, ингибитора ERK, ингибитора PI3K, ингибитора mTOR, модулятора глюкокортикоидного рецептора или ингибитора EZH2, или одной или несколько их комбинаций.

[00284] Пункт 77. Способ по пункту 76, 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, I¹³¹-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 α); 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.

[00285] Пункт 78. Соединение по любому из пунктов 1-36 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.

[00286] Пункт 79. Соединение для применения по пункту 78, 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).

[00287] Пункт 80. Соединение для применения по пункту 78 или пункту 79, где по меньшей мере одна из одной или нескольких композиций дополнительно содержит формулярный ингредиент.

[00288] Пункт 81. Соединение для применения по любому из Пунктов 78-80, где по меньшей мере одна из одной или нескольких композиций содержит композицию по любому из пунктов 37-44.

[00289] Пункт 82. Соединение для применения по любому из пунктов 78-81, 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.

[00290] Пункт 83. Соединение для применения по любому из пунктов 78-82, где по меньшей мере одно из одного или нескольких введений включает пероральное введение.

[00291] Пункт 84. Соединение для применения по любому из пунктов 78-83, 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.

[00292] Пункт 85. Соединение для применения по любому из пунктов 78-84, 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.

[00293] Пункт 86. Соединение для применения по любому из пунктов 78-85, где субъектом является млекопитающее, предпочтительно, где субъектом является человек, грызун или примат.

[00294] Пункт 87. Соединение для применения по любому из пунктов 78-86, где субъект нуждается в лечении.

[00295] Пункт 88. Соединение для применения по любому из пунктов 78-87, где способ предназначен для лечения гемобластоза.

[00296] Пункт 89. Соединение для применения по любому из пунктов 78-88, где способ предназначен для лечения MDS и/или AML.

[00297] Пункт 90. Соединение для применения по любому из пунктов 78-88, 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.

[00298] Пункт 91. Соединение для применения по любому из пунктов 78-87, 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.

[00299] Пункт 92. Соединение для применения по пункту 91, 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.

[00300] Пункт 93. Соединение для применения по любому из пунктов 78-89, 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.

[00301] Пункт 94. Соединение для применения по пункту 90, где способ предназначен для лечения DLBCL, и где DLBCL включает L265P MYD88 мутантный (ABC) подтип DLBCL.

[00302] Пункт 95. Соединение для применения по пункту 94, где способ дополнительно включает введение композиции, содержащей ингибитор ВТК.

[00303] Пункт 96. Соединение для применения по пункту 95, где ингибитор ВТК включает ибрутиниб.

[00304] Пункт 97. Соединение для применения по любому из пунктов 78-96, где субъект чувствителен к AML и/или MDS, и/или где способ предотвращает или облегчает течение AML и/или MDS в будущем.

[00305] Пункт 98. Соединение для применения по любому из пунктов 78-97, где способ возникает после одного или нескольких случаев MDS, миелопролиферативного заболевания, возникновения химического воздействия, воздействия ионизирующего излучения или лечения рака.

[00306] Пункт 99. Соединение для применения по любому из Пунктов 78-98, где

способ дополнительно включает введение композиции, содержащей ингибитор BCL2, или где по меньшей мере одна из указанных композиций, содержащая соединение по любому из пунктов 1-36, дополнительно содержит ингибитор BCL2 .

[00307] Пункт 100. Соединение для применения по пункту 99, где соединение по любому из пунктов 1-36 и ингибитор BCL2 можно вводить вместе или по отдельности, в виде одного или нескольких введений одной или нескольких композиций.

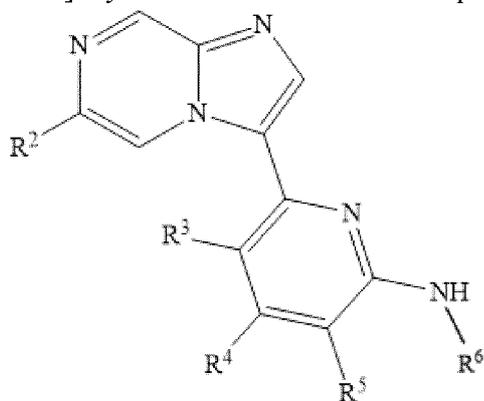
[00308] Пункт 101. Соединение для применения по пункту 99 или пункту 100, где ингибитор BCL2 включает венетоклакс или его соль, изомер, производное или аналог.

[00309] Пункт 102. Соединение для применения по любому из пунктов 78-101, 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.

[00310] Пункт 103. Соединение для применения по любому из пунктов 78-102, где ингибитор ДНК метилтрансферазы/гипометилирующий агент содержит азациитидин, 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, Ac225-линтузумаб, вадастуксимаб или гемтузумаб-озогамицин) и/или анти-CD45 (например, I¹³¹-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 ATRA (политрансретиноевую кислоту) и/или SY-1425 (селективный агонист RAR α); где активатор TP53 содержит APR-246 (Эпренетапопт); где антагонист рецептора smoothened

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, мирикорилант и/или онапристон, и/или другой связывающий лиганд, содержащий ваморолон (VBP15); и/или где ингибитор EZH2 содержит таземетостат.

[00311] Пункт 201. Соединение Формулы (I)



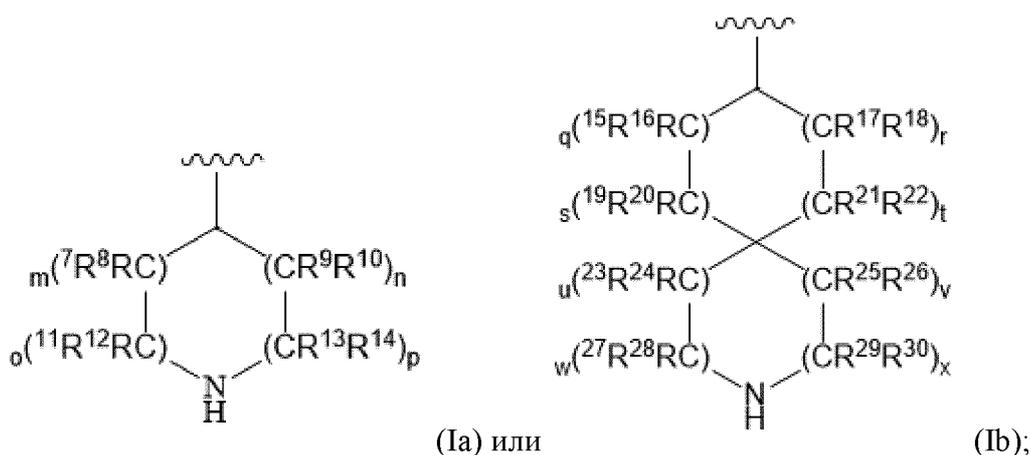
(I)

или его соли, сложному эфиру, сольвату, оптическому изомеру, геометрическому изомеру, соли изомера, пролекарству или его производному,

где:

R^2 , R^3 , R^4 и R^5 каждый независимо выбран из H, галогена, гидроксигруппы, оксо, (=O), -CN, амино, амидо, -O-арила, метаноила (-COH), карбокси (-CO₂H), C₁-C₇ алкила, C₂-C₇ алкенила, C₂-C₇ алкинила, C₁-C₇ гетероалкила, C₁-C₇ алкокси, циклоалкила, спиро-конденсированного циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила или конденсированного кольцевого гетероарила, где амино, амидо, -O-арил, метаноил (-COH), карбокси (-CO₂H), C₁-C₇ алкил, C₂-C₇ алкенил, C₂-C₇ алкинил, C₁-C₇ алкокси, циклоалкил, спиро-конденсированный циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил или конденсированный кольцевой гетероарил необязательно замещены одним или несколькими из галогена, гидроксигруппы, оксо, метаноила (-COH), карбокси (-CO₂H), нитро (-NO₂), -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, циано (-CN), этинила (-CCH), пропина, сульфо (-SO₃H), гетероциклила, арила, гетероарила, пирролила, пиперидила, пиперазинила, морфолинила, -CO-морфолин-4-ила, -CONH₂, -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, C₁-C₇ алкила, C₁-C₇ перфторированного алкила, C₁-C₇ алкокси, C₁-C₇ галогеналкокси или C₁-C₇ алкила, который замещен циклоалкилом, где два соседних необязательных заместителя могут быть связаны или конденсированы с образованием кольца;

R^6 выбран из:

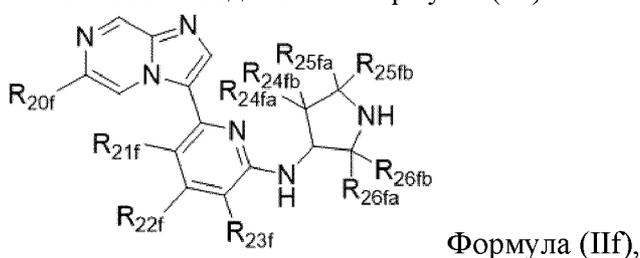


$R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}$ и R^{14} каждый независимо выбран из H, галогена, гидроксид, оксо, -CN, метаноила (-COH), карбокси (-CO₂H), C₁-C₇ алкила, C₂-C₇ алкенила, C₂-C₇ алкинила, C₁-C₇ алкокси, циклоалкила, спиро-конденсированного циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила или конденсированного кольцевого гетероарила, где метаноил (-COH), карбокси (-CO₂H), C₁-C₇ алкил, C₂-C₇ алкенил, C₂-C₇ алкинил, C₁-C₇ алкокси, циклоалкил, спиро-конденсированный циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил или конденсированный кольцевой гетероарил необязательно замещен одним или несколькими галогенами и/или C₁-C₆ алкилом;

$R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{29}, R^{29}$ и R^{30} каждый независимо выбран из H, галогена, гидроксид, оксо, -CN, метаноила (-COH), карбокси (-CO₂H), C₁-C₇ алкила, C₂-C₇ алкенила, C₂-C₇ алкинила, C₁-C₇ алкокси, циклоалкила, спиро-конденсированного циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила или конденсированного кольцевого гетероарила, где метаноил (-COH), карбокси (-CO₂H), C₁-C₇ алкил, C₂-C₇ алкенил, C₂-C₇ алкинил, C₁-C₇ алкокси, циклоалкил, спиро-конденсированный циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил или конденсированный кольцевой гетероарил необязательно замещен одним или несколькими галогенами и/или C₁-C₆ алкилом; 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.

[00312] Пункт 202. Соединение по пункту 201, где соединение Формулы (I) представляет собой соединение Формулы (II):



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

где:

R_{20f} выбран из H, галогена, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкокси, C₃-C₆ циклоалкила, -O-(CH₂)_a-(C₃-C₆ циклоалкила) и C₃-C₉-гетероциклила, где C₁-C₆ алкил и C₁-C₆ 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 галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, -ОН и =О, где два соседних необязательных заместителя могут быть связаны или конденсированы с образованием кольца;

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

R_{24fa} , R_{24fb} , R_{25fa} , R_{25fb} , R_{26fa} и R_{26fb} каждый независимо выбран из Н, 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

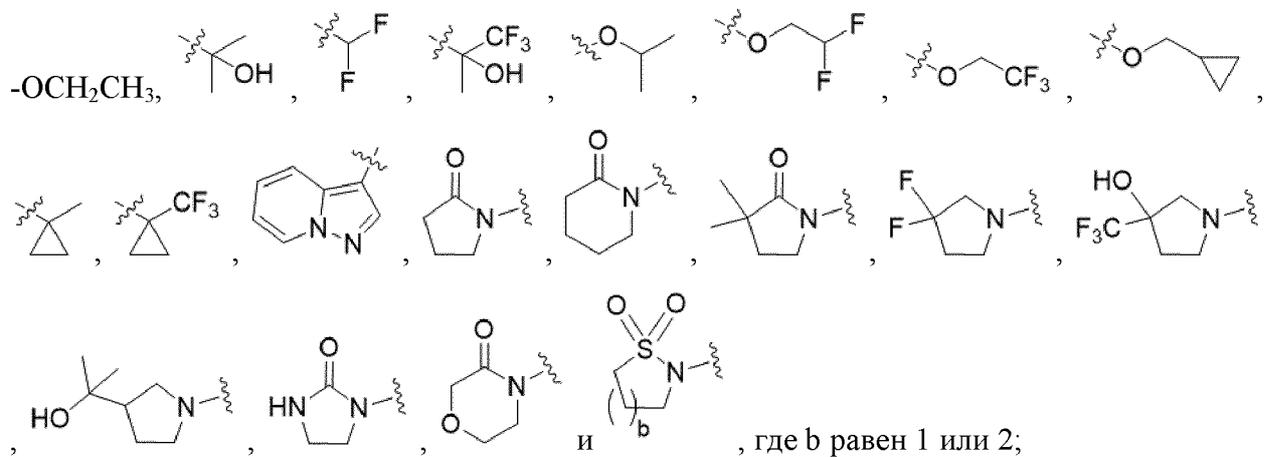
а выбран из 0, 1, 2, 3, 4, 5 и 6.

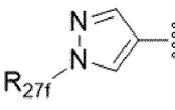
[00313] Пункт 203. Соединение по пункту 2, где один или несколько из R_{24fa} , R_{24fb} , R_{25fa} , R_{25fb} , R_{26fa} и R_{26fb} независимо выбран из галогена, -ОН, необязательно замещенного C_1 - C_6 алкила и необязательно замещенного C_1 - C_6 алкокси.

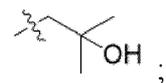
[00314] Пункт 204. Соединение по пункту 202 или 203, где R_{20f} представляет собой Н.

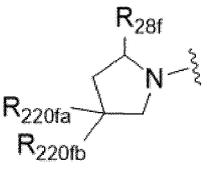
[00315] Пункт 205. Соединение по пункту 202 или 203, где применяется по меньшей мере одно из (i)-(viii):

(i) R_{20f} выбран из т-бутила, незамещенного C_3 циклоалкила, пирролидинила, - OCH_3 ,



(ii) R_{20f} представляет собой R_{27f} , где R_{27f} выбран из - CH_3 ,  и

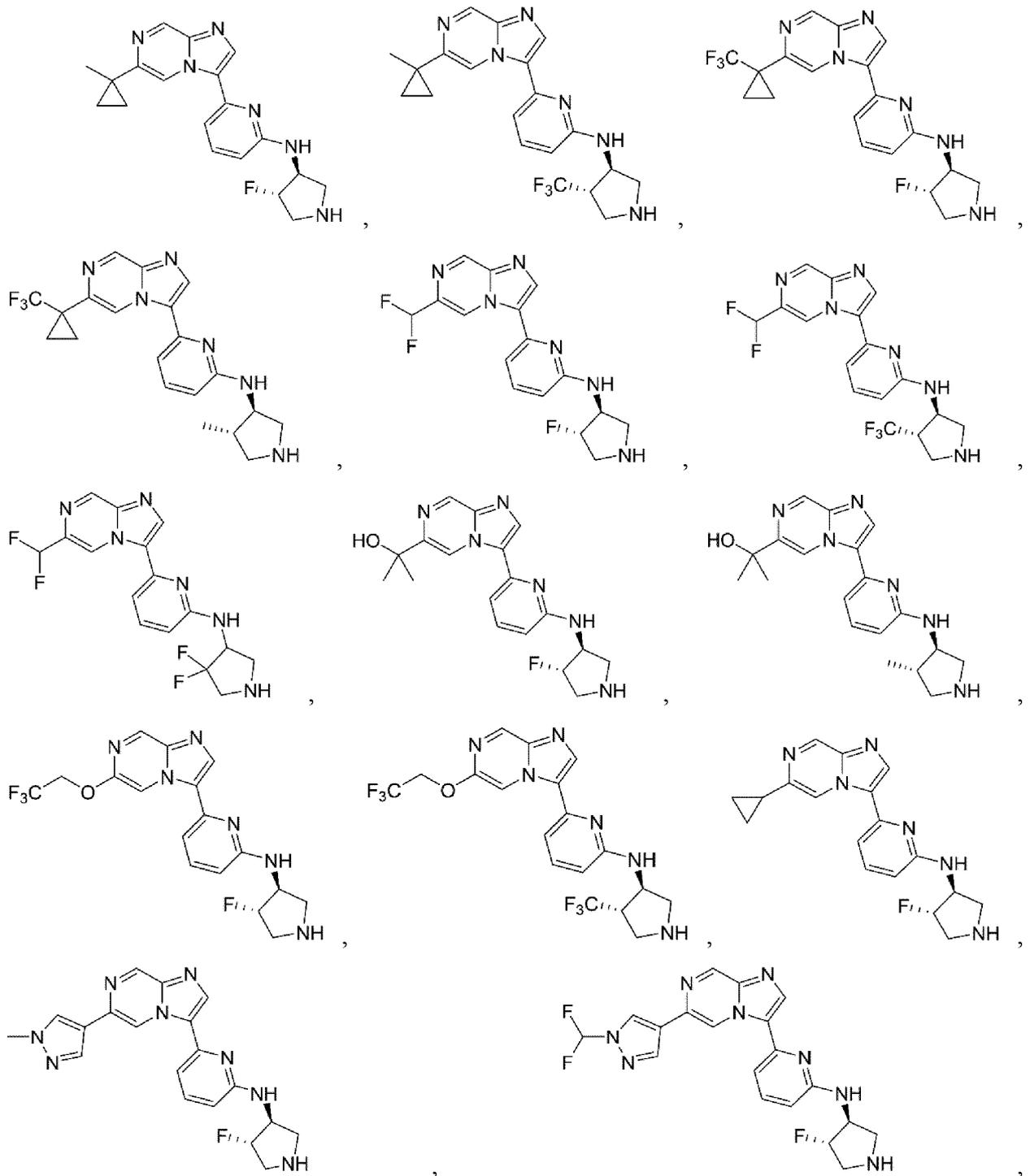


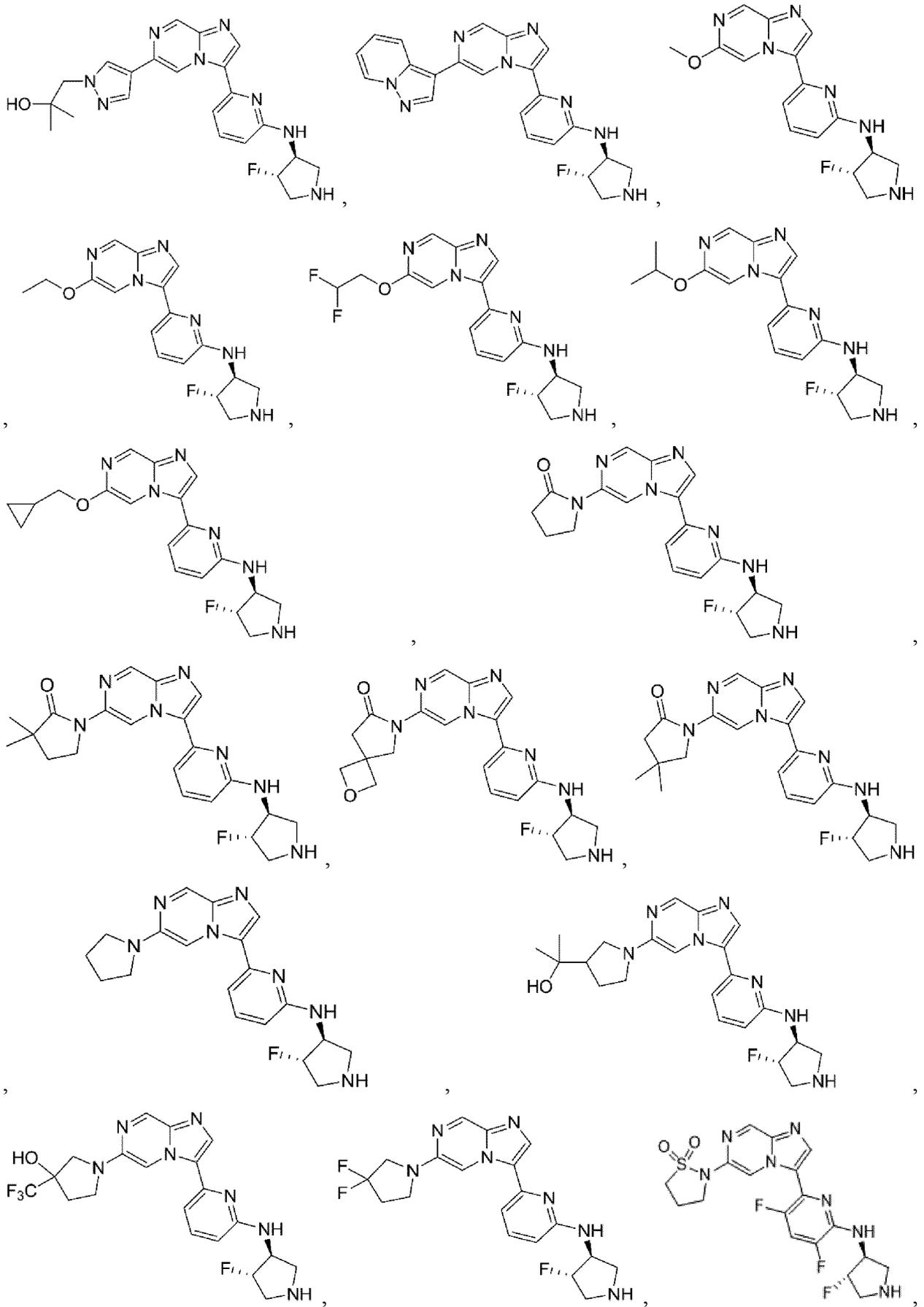
(iii) R_{20f} представляет собой , где R_{28f} представляет собой =О, и R_{220fa} и R_{220fb} каждый представляет собой - CH_3 , или R_{220fa} и R_{220fb} связаны или конденсированы с

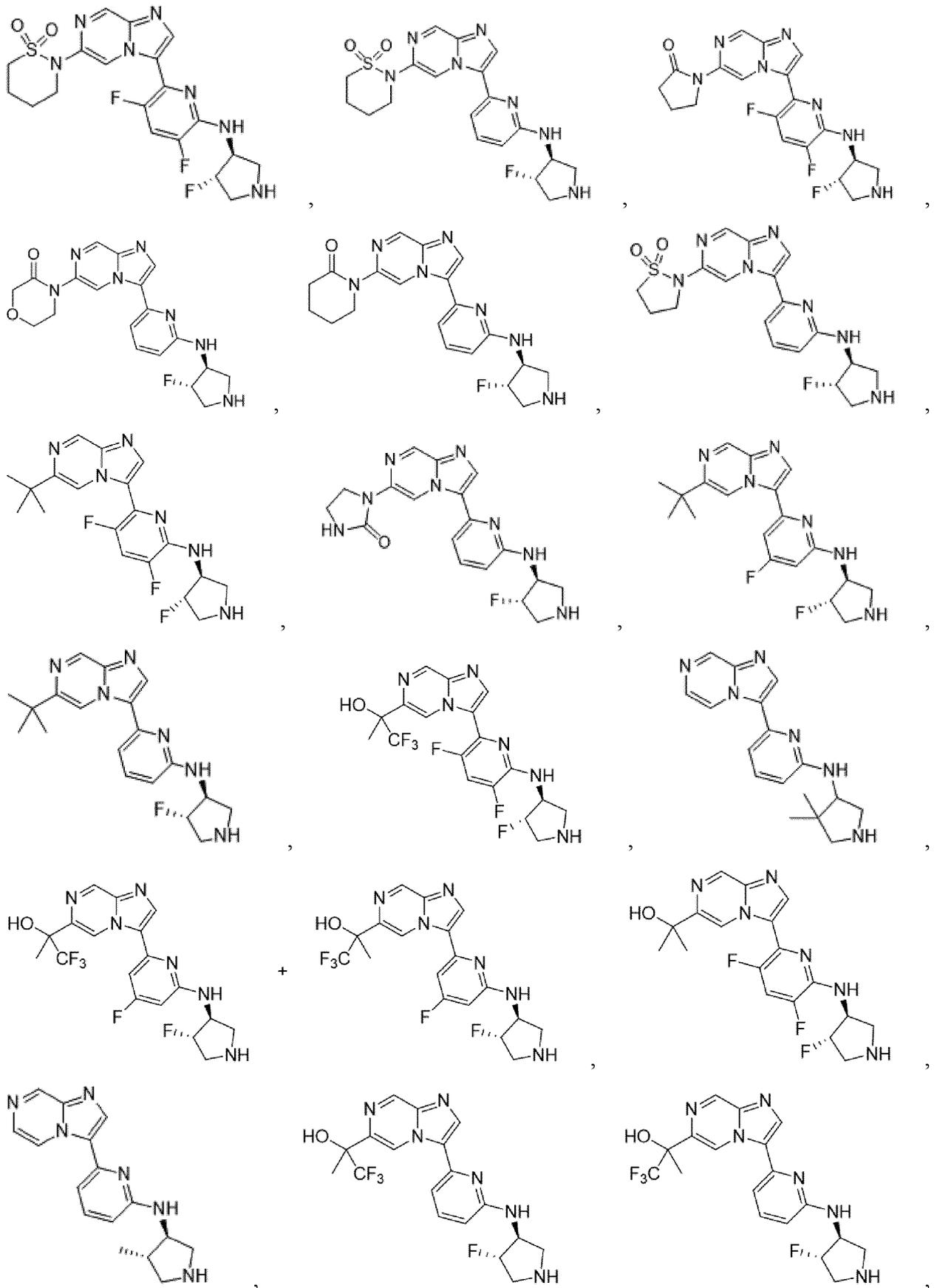
получением оксетанила;

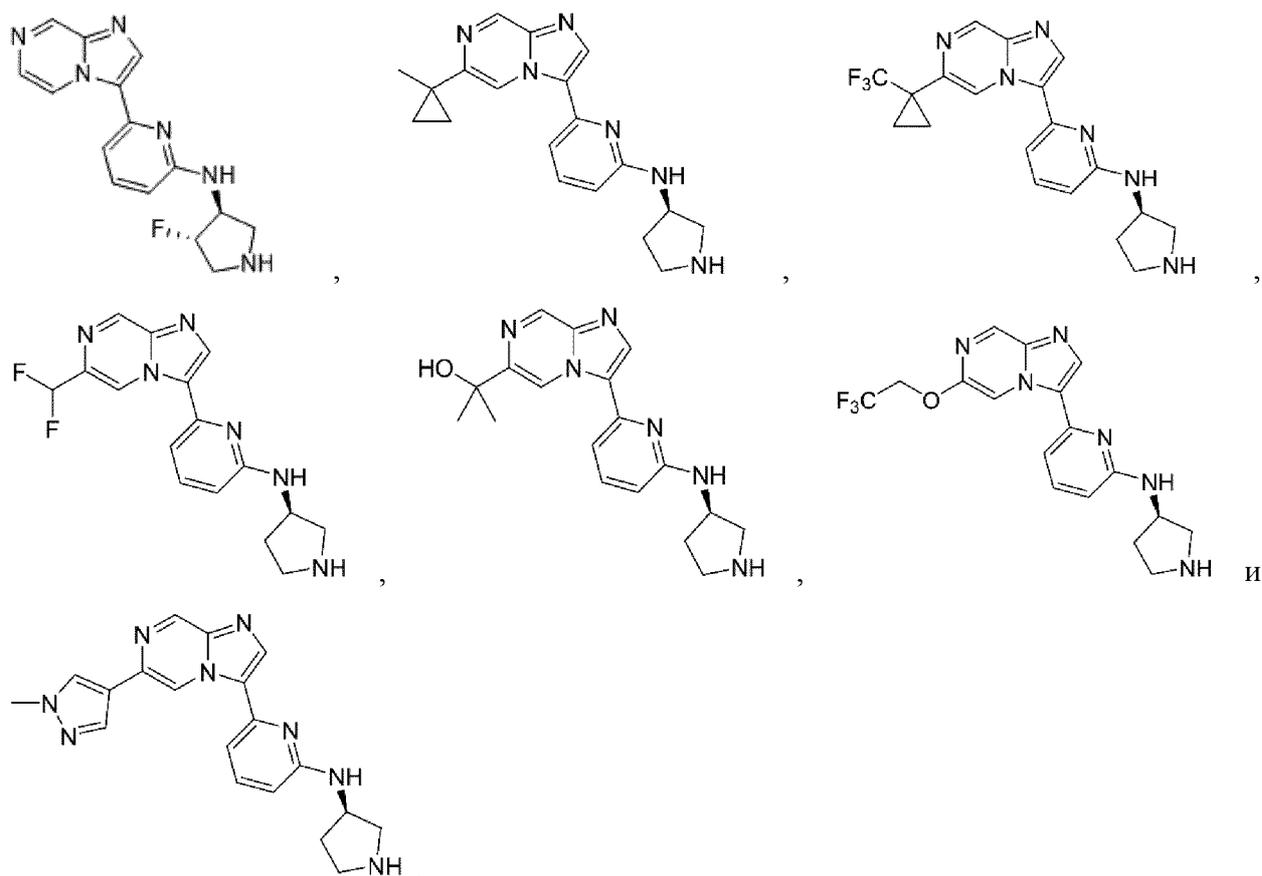
- (iv) R_{21f} , R_{22f} и R_{23f} каждый представляет собой H;
- (v) R_{21f} и R_{23f} каждый представляет собой F, и R_{22f} представляет собой H;
- (vi) R_{21f} и R_{23f} каждый представляет собой H, и R_{22f} представляет собой F;
- (vii) R_{24fa} , R_{24fb} , R_{25fa} , R_{25fb} , R_{26fa} и R_{26fb} каждый представляет собой H;
- (viii) R_{25fa} , R_{25fb} , R_{26fa} и R_{26fb} каждый представляет собой H и R_{24fa} и/или R_{24fb} выбраны из F, $-CH_3$ и $-CF_3$.

[00316] Пункт 206. Соединение по любому из пунктов 202-205, где соединение выбрано из:

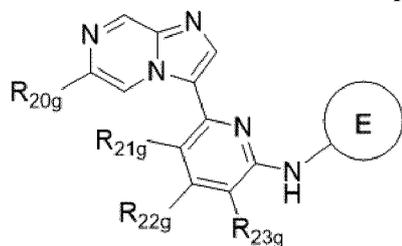








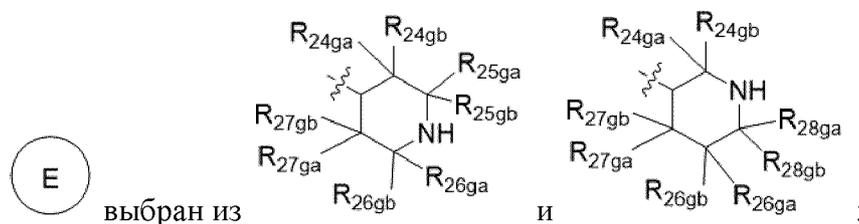
[00317] Пункт 207. Соединение по пункту 201, где соединение Формулы (I) представляет собой соединение Формулы (IIg):



Формула (IIg),

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

где:



R_{20g} выбран из H, 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 необязательно 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 галогена, C₁-C₆ алкила, C₃-C₆-циклоалкила, -ОН, и =О;

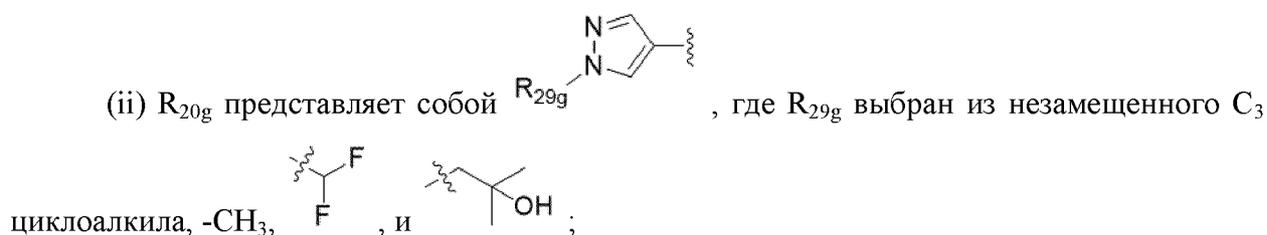
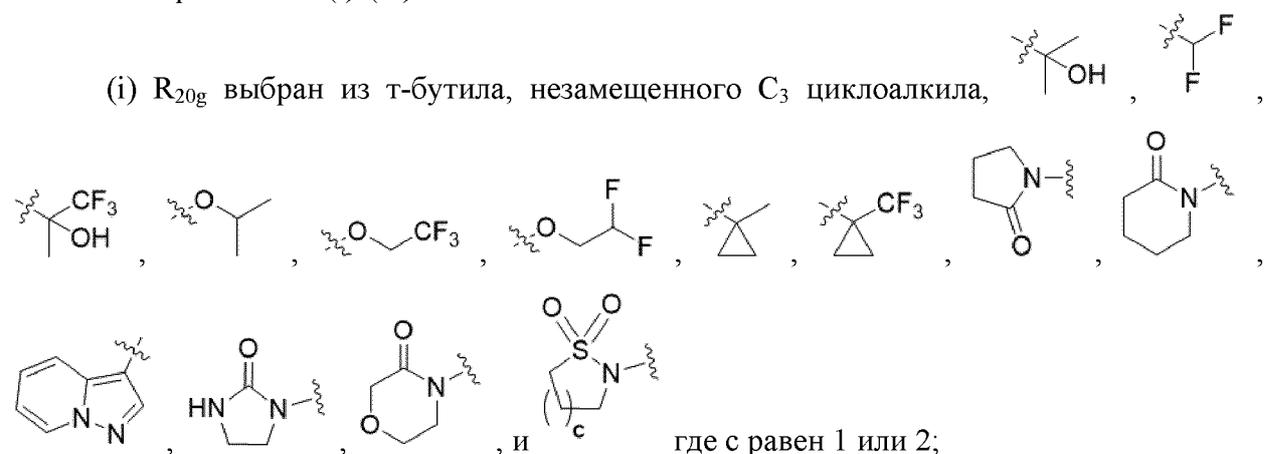
R_{21g}, R_{22g}, и R_{23g} каждый независимо выбран из H и галогена; и

R_{24ga}, R_{24gb}, R_{25ga}, R_{25gb}, R_{26ga}, R_{26gb}, R_{27ga}, R_{27gb}, R_{28ga}, и R_{28gb} каждый независимо выбран из H, галогена, -ОН, и C₁-C₆ алкила.

[00318] Пункт 208. Соединение по пункту 207, где один или несколько из R_{24ga}, R_{24gb}, R_{25ga}, R_{25gb}, R_{26ga}, R_{26gb}, R_{27ga}, R_{27gb}, R_{28ga}, и R_{28gb} независимо выбран из галогена, -ОН, и C₁-C₆ алкила.

[00319] Пункт 209. Соединение по пункту 207 или 208, где R_{20g} представляет собой H.

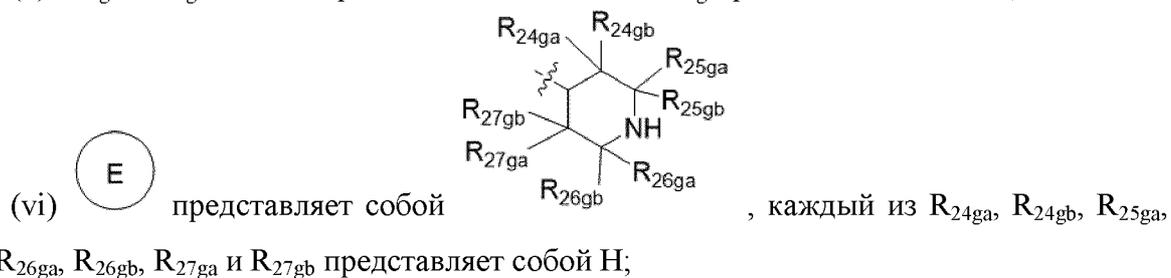
[00320] Пункт 210. Соединение по любому из пунктов 207-209, где применяется по меньшей мере одно из (i)-(xi):

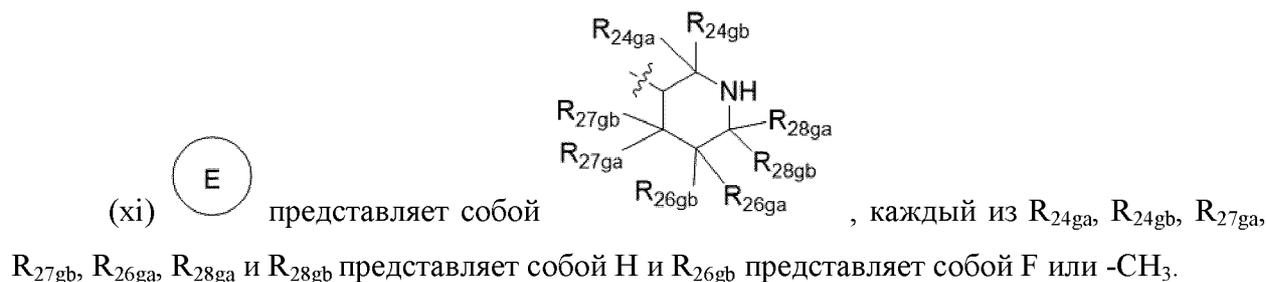
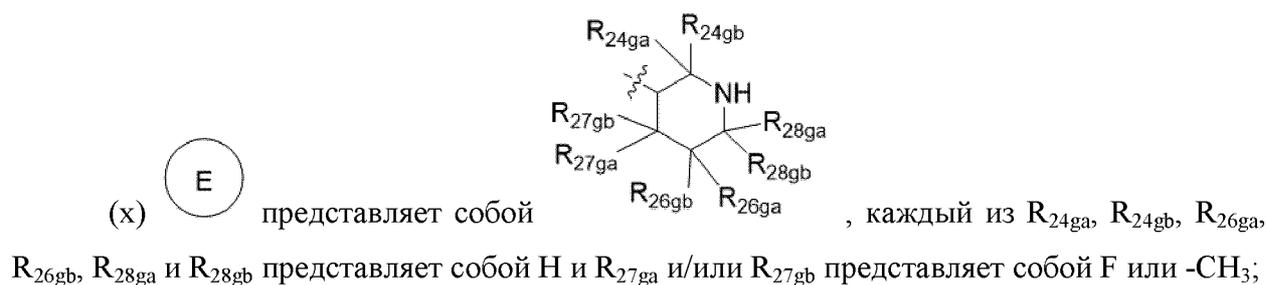
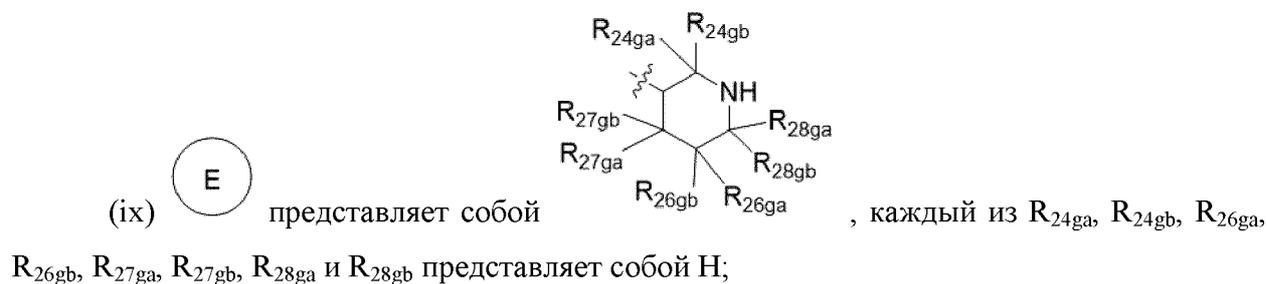
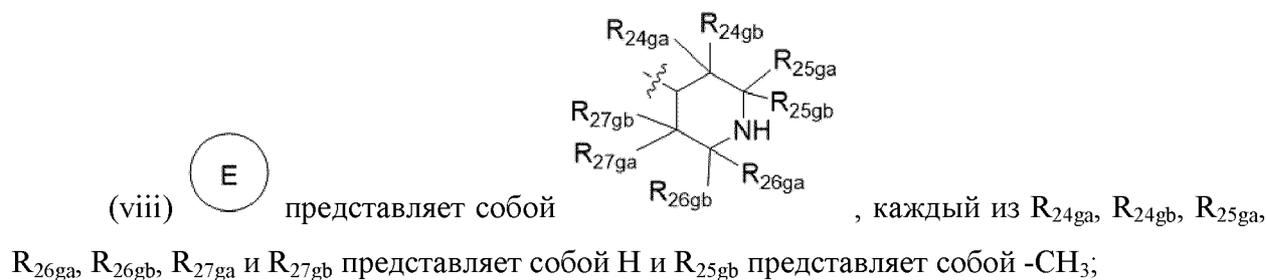
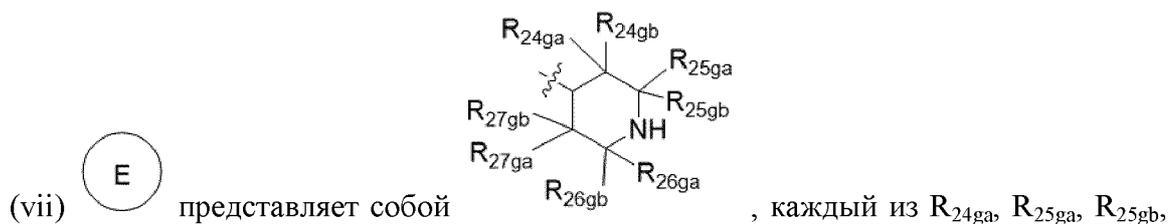


(iii) R_{21g}, R_{22g} и R_{23g} каждый представляет собой H;

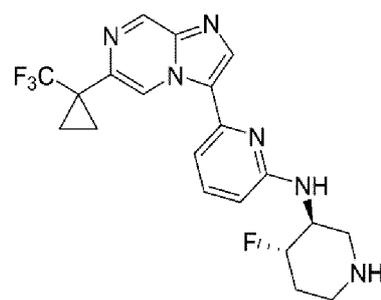
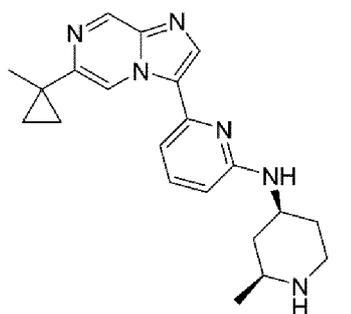
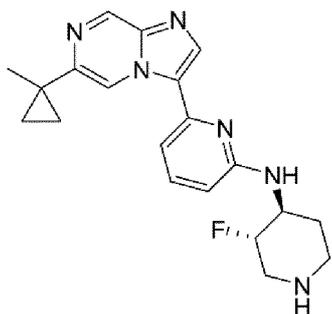
(iv) R_{21g} и R_{23g} каждый представляет собой F, и R_{22g} представляет собой H;

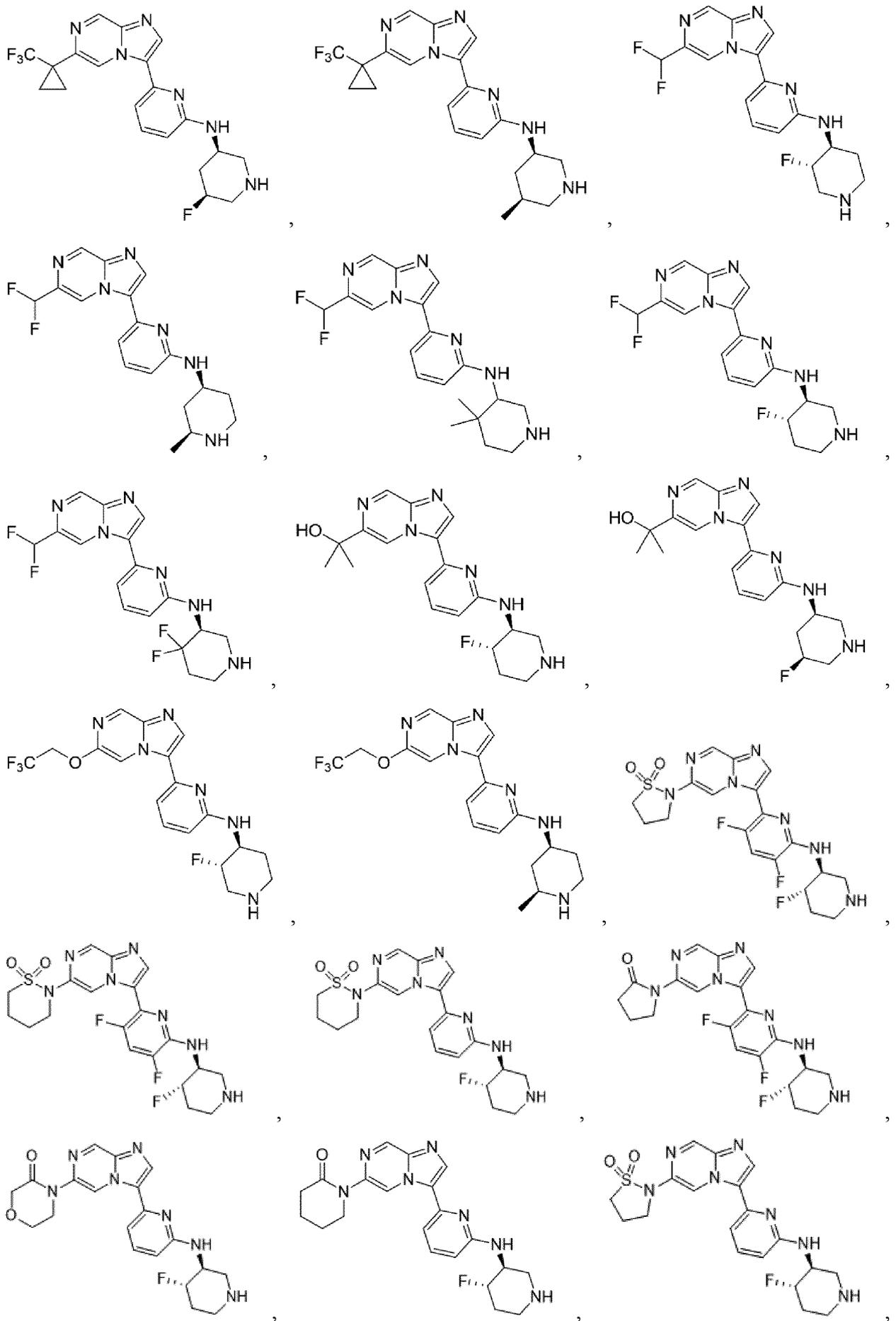
(v) R_{21g} и R_{23g} каждый представляет собой H и R_{22g} представляет собой F;

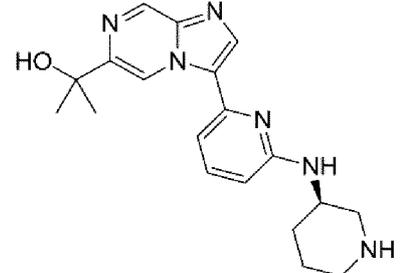
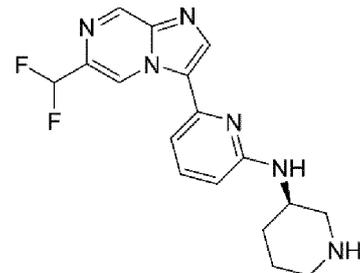
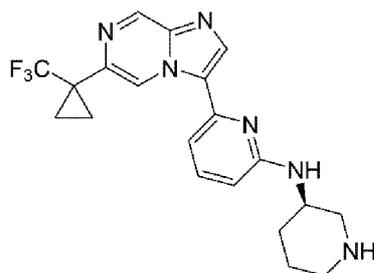
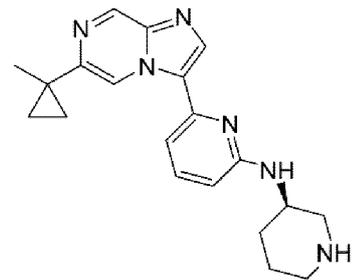
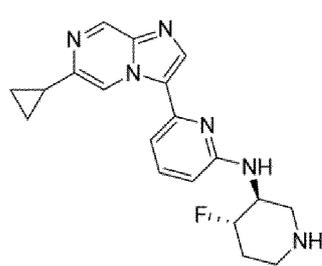
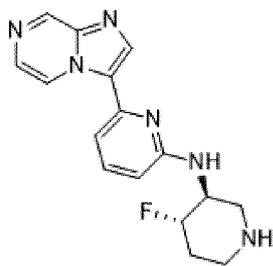
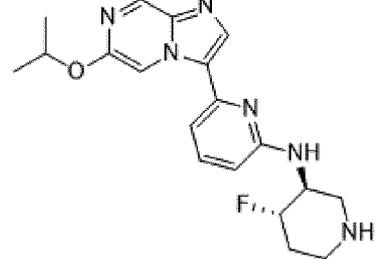
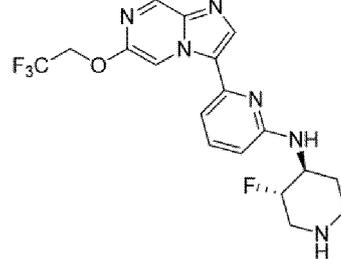
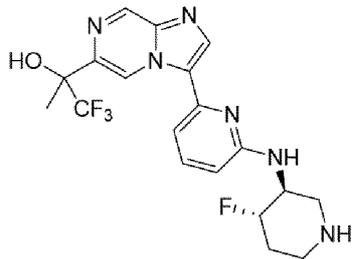
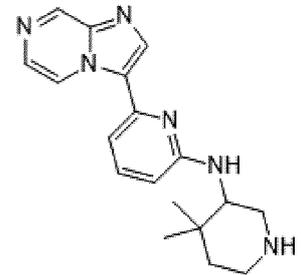
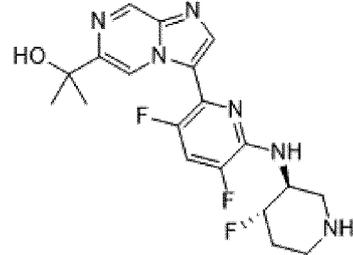
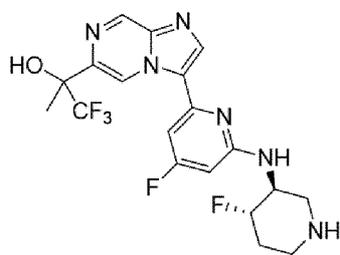
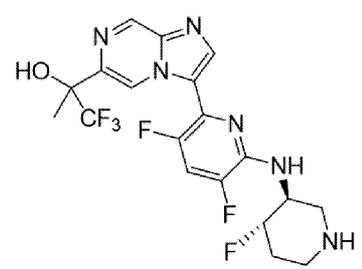
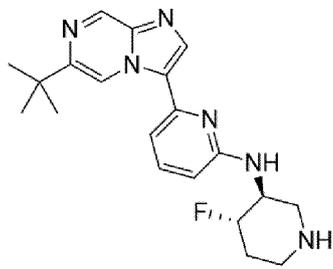
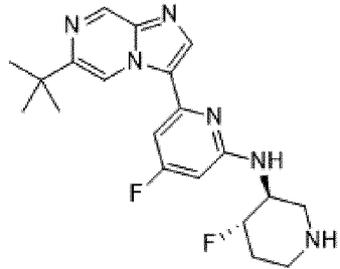
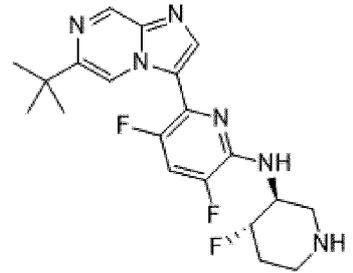
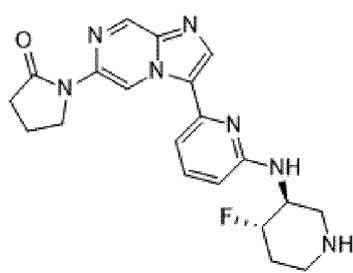
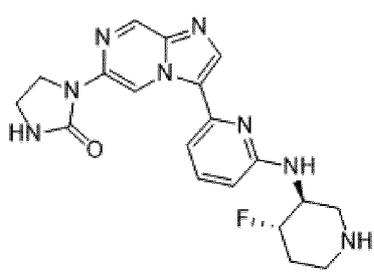


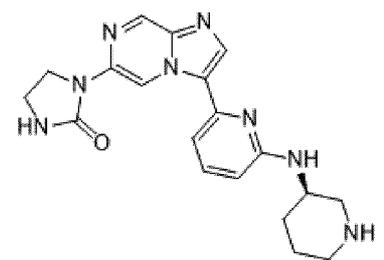
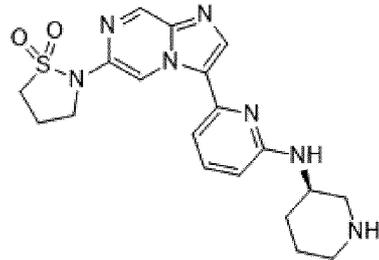
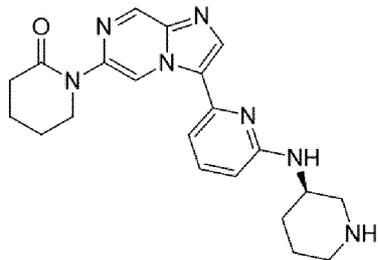
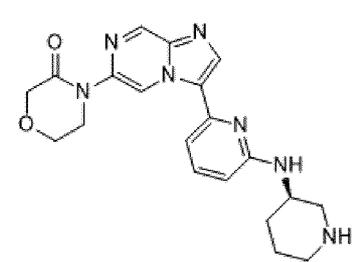
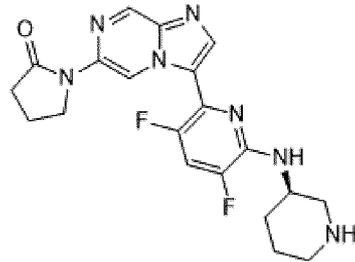
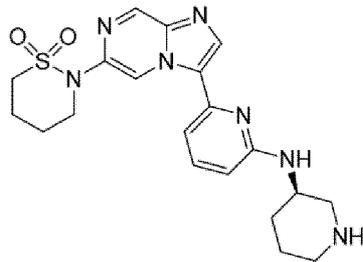
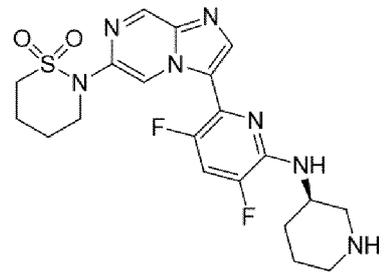
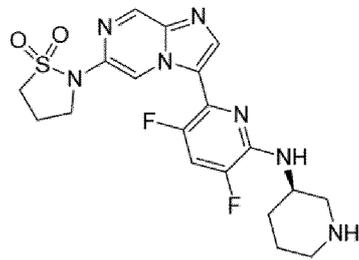
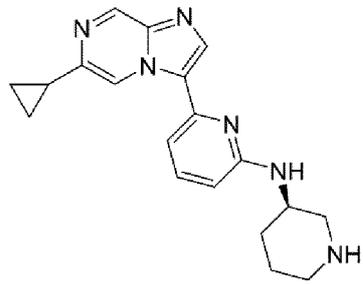
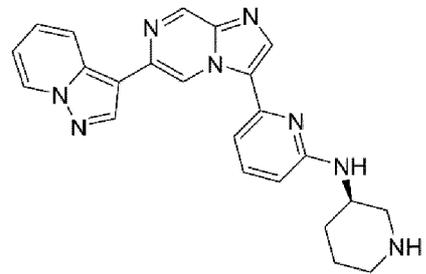
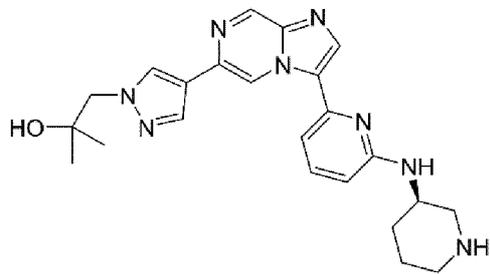
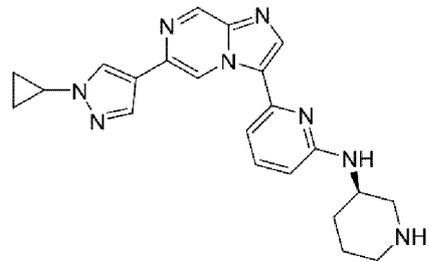
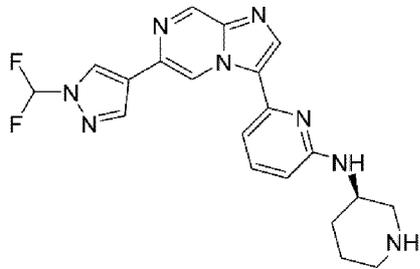
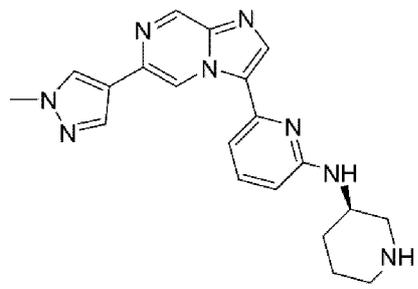
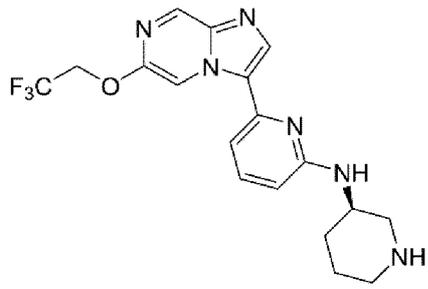


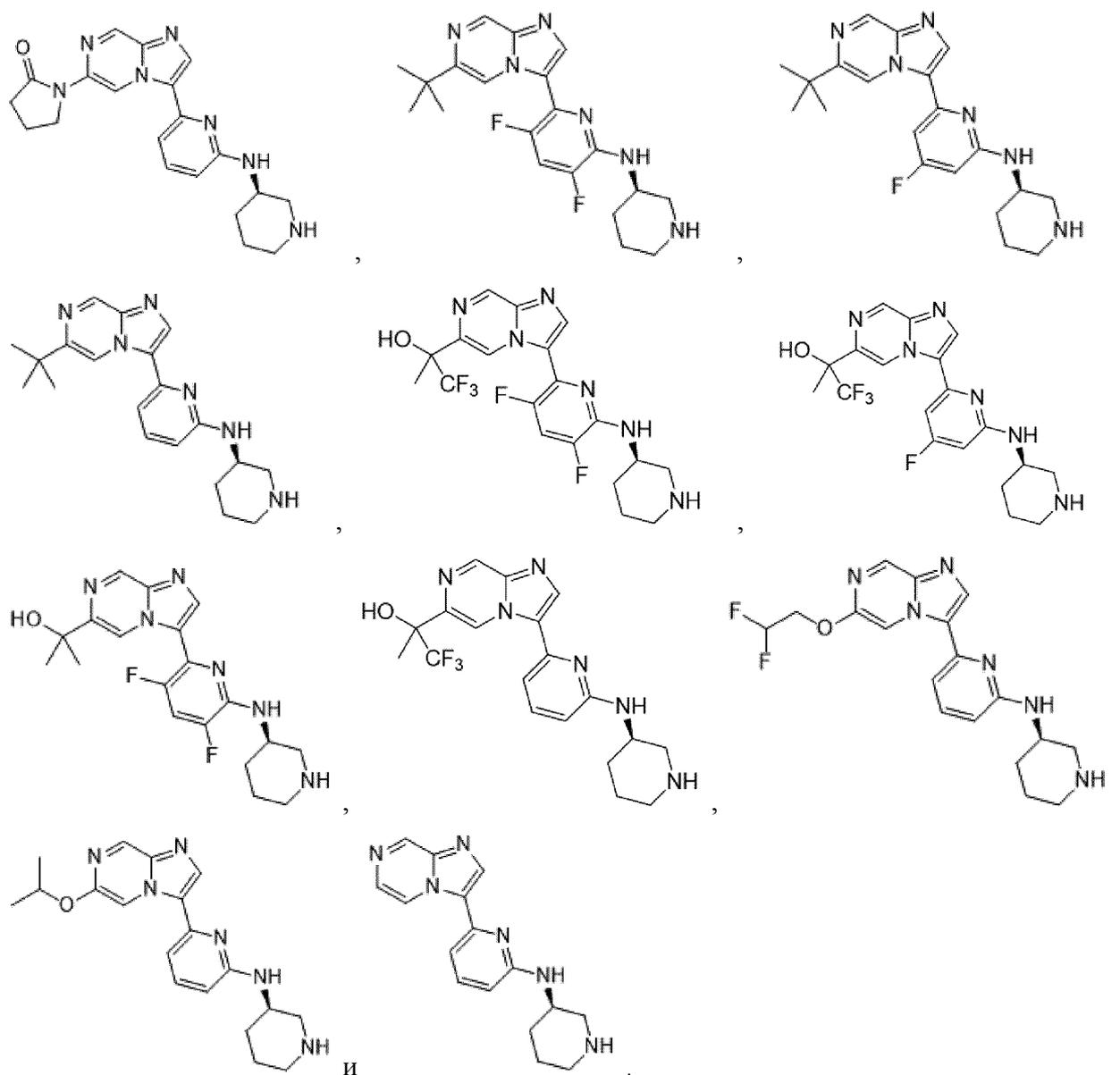
[00321] Пункт 211. Соединение по любому из пунктов 207-210, где соединение выбрано из:



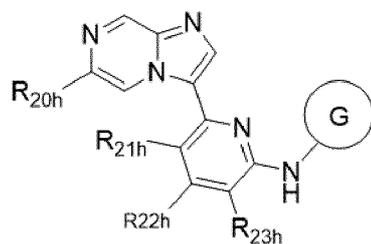








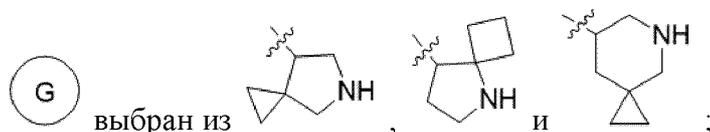
[00322] Пункт 212. Соединение по пункту 201, где соединение Формулы (I) представляет собой соединение Формулы (IIh):



Формула (IIh),

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

где:



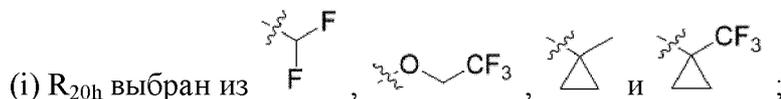
R_{20h} выбран из H, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси и C_3 - C_6 циклоалкила, где C_1 - C_6 алкил

и C_1-C_6 алкокси каждый необязательно 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_{21h} , R_{22h} и R_{23h} каждый независимо выбран из Н и галогена.

[00323] Пункт 213. Соединение по пункту 212, где R_{20h} представляет собой Н.

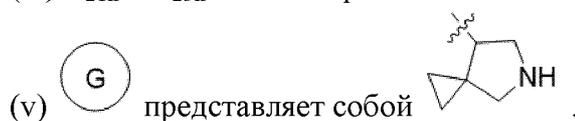
[00324] Пункт 214. Соединение по пункту 212 или 213, где применяется по меньшей мере одно из (i)-(v):



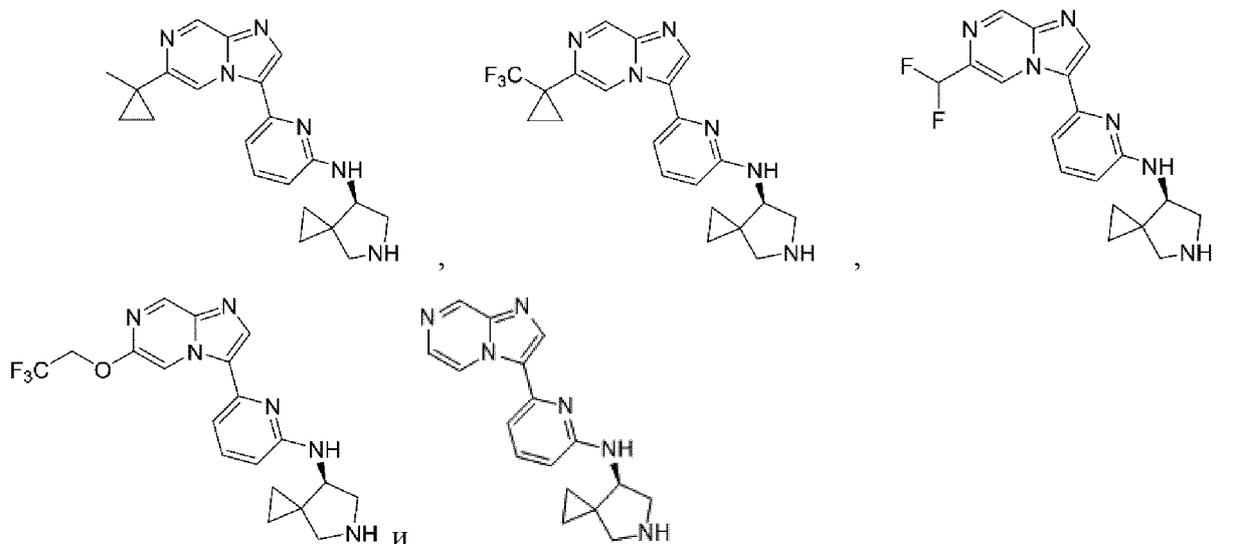
(ii) R_{21h} , R_{22h} и R_{23h} каждый представляет собой Н;

(iii) R_{21h} и R_{23h} каждый представляет собой F и R_{22h} представляет собой Н;

(iv) R_{21h} и R_{23h} каждый представляет собой Н и R_{22h} представляет собой F;



[00325] Пункт 215. Соединение по любому из пунктов 212-214, где соединение выбрано из:



[00326] Пункт 216. Соединение по любому из пунктов 201-215, где соединение представляет собой ингибитор по меньшей мере одного из IRAK1, IRAK4 и FLT3.

[00327] Пункт 217. Соединение по любому из пунктов 201-216, где соединение представляет собой ингибитор по меньшей мере двух из IRAK1, IRAK4 и FLT3.

[00328] Пункт 218. Соединение по любому из пунктов 201-217, где соединение представляет собой ингибитор IRAK1 и IRAK4.

[00329] Пункт 219. Соединение по любому из пунктов 201-217, где соединение представляет собой ингибитор IRAK1, IRAK4 и FLT3.

[00330] Пункт 220. Соединение по любому из пунктов 216, 217 или 219, где FLT3 выбрана из WT FLT3, активированной FLT3 и мутированной FLT3.

[00331] Пункт 221. Соединение по пункту 220, где мутированная FLT3 представляет

собой D835Y мутированную FLT3 или F691L мутированную FLT3.

[00332] Пункт 222. Композиция, содержащая соединение по любому из пунктов 201-221, где композиция дополнительно содержит формулярный ингредиент, адъювант или носитель.

[00333] Пункт 223. Композиция по п. 222, 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 аминоксиптидазы/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/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.

[00334] Пункт 224. Композиция по пункту 223, где в композиции используется комбинация с ингибитором BCL2.

[00335] Пункт 225. Композиция по пункту 224, где ингибитором BCL2 является венетоклакс или его фармацевтически приемлемая соль.

[00336] Пункт 226. Способ лечения заболевания или нарушения у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пунктов 201-221 или композиции по любому из пунктов 222-225.

[00337] Пункт 227. Способ по пункту 226, где способ включает введение субъекту композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения по пункту 201 и формулярный ингредиент, адъювант или носитель.

[00338]

[00339] Пункт 228. Способ по пункту 226 или 227, 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).

[00340] Пункт 229. Способ по любому из пунктов 226-228, где введение включает

парентеральное введение, мукозальное введение, внутривенное введение, подкожное введение, местное введение, интрадермальное введение, пероральное введение, подъязычное введение, интраназальное введение или внутримышечное введение.

[00341] Пункт 230. Способ по любому из пунктов 226-229, где соединение вводят субъекту в количестве от примерно 0,005 мг/кг массы тела субъекта до примерно 1000 мг/кг массы тела субъекта.

[00342] Пункт 231. Способ по любому из пунктов 226-230, где заболевание или нарушение включает гемопоэз.

[00343] Пункт 232. Способ по любому из пунктов 226-230, где заболевание или нарушение включает миелодиспластический синдром (MDS) и/или острый миелоидный лейкоз (AML).

[00344] Пункт 233. Способ по любому из пунктов 226-230, 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.

[00345] Пункт 234. Способ по любому из пунктов 226-230, 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.

[00346] Пункт 235. Способ по любому из пунктов 226-230, 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.

[00347] Пункт 236. Способ по любому из пунктов 226-230, 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.

[00348] Пункт 237. Способ по пункту 236, 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.

[00349] Пункт 238. Способ по любому из пунктов 226-230, где заболевание или нарушение включает DLBCL, и где DLBCL содержит L265P MYD88 мутантный (ABC) подтип DLBCL или S219C MYD88 мутантный (GCB) подтип DLBCL.

[00350] Пункт 239. Способ по любому из пунктов 226-238, 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 A4 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/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.

[00351] Пункт 240. Способ по пункту 239, где в качестве дополнительной терапии используют ингибитор BCL2.

[00352] Пункт 241. Способ по пункту 240, где ингибитором BCL2 является венетоклакс или его фармацевтически приемлемая соль.

[00353] Пункт 242. Способ по любому из пунктов 226-241, где заболевание или нарушение представляет собой заболевание или нарушение, резистентное к ингибитору BCL2.

[00354] Пункт 243. Способ по любому из пунктов 226-241, где заболевание или нарушение представляет собой заболевание или нарушение, резистентное к венетоклаксу.

[00355] Пункт 244. Способ по любому из пунктов 226-241, где заболевание или нарушение представляет собой заболевание или нарушение, резистентное к ингибитору FLT3.

[00356] Пункт 245. Способ по любому из пунктов 226-241, где заболеванием или

нарушением является резистентный к ингибитору BCL2 острый миелоидный лейкоз (AML).

[00357] Пункт 246. Способ по любому из пунктов 226-241, где заболеванием или нарушением является резистентный к венетоклаксу острый миелоидный лейкоз (AML).

[00358] Пункт 247. Способ по любому из пунктов 226-241, где заболеванием или нарушением является резистентный к ингибитору FLT3 острый миелоидный лейкоз (AML).

[00359] Пункт 248. Способ по любому из пунктов 226-241, где заболеванием или нарушением является резистентный к ингибитору BCL2 трудно поддающийся лечению острый миелоидный лейкоз (AML).

[00360] Пункт 249. Способ по любому из пунктов 226-241, где заболеванием или нарушением является резистентный к венетоклаксу трудно поддающийся лечению острый миелоидный лейкоз (AML).

[00361] Пункт 250. Способ по любому из пунктов 226-241, где заболеванием или нарушением является резистентный к ингибитору FLT3 трудно поддающийся лечению острый миелоидный лейкоз (AML).

[00362] Пункт 251. Способ по любому из пунктов 226-241, где заболеванием или нарушением является резистентный к ингибитору BCL2 рецидивирующий острый миелоидный лейкоз (AML).

[00363] Пункт 252. Способ по любому из пунктов 226-241, где заболеванием или нарушением является резистентный к венетоклаксу рецидивирующий острый миелоидный лейкоз (AML).

[00364] Пункт 253. Способ по любому из пунктов 226-241, где заболеванием или нарушением является резистентный к ингибитору FLT3 рецидивирующий острый миелоидный лейкоз (AML).

[00365] Пункт 254. Способ по пункту 239, где соединение по любому из пунктов 201-221 или композицию по любому из пунктов 222-225 и одну или несколько дополнительных терапий вводят вместе в одно введение или в одной композиции.

[00366] Пункт 255. Способ по пункту 239, отличающийся тем, что соединение по любому из пунктов 201-221 или композицию по любому из пунктов 222-225 и одну или несколько дополнительных терапий вводят отдельно в виде более чем одного введения или более чем одной композиции.

[00367] Пункт 256. Способ по любому из пунктов 226-255, где заболевание или нарушение облегчают путем ингибирования по меньшей мере одного из IRAK1, IRAK4 и FLT3 у субъекта.

[00368] Пункт 257. Способ по любому из пунктов 226-256, где заболевание или нарушение облегчают путем ингибирования по меньшей мере двух из IRAK1, IRAK4 и FLT3 у субъекта.

[00369] Пункт 258. Способ по любому из пунктов 226-255, где заболевание или нарушение облегчают путем ингибирования IRAK1 и IRAK4 у субъекта.

[00370] Пункт 259. Способ по любому из пунктов 226-255, где заболевание или

нарушение облегчают путем ингибирования IRAK1, IRAK4 и FLT3 у субъекта.

[00371] Пункт 260. Способ по любому из пунктов 256, 257 или 259, где FLT3 выбрана из WT FLT3, активированной FLT3 и мутированной FLT3.

[00372] Пункт 261. Способ по пункту 260, где мутированная FLT3 представляет собой D835Y мутированную FLT3 или F691L мутированную FLT3.

ПРИМЕРЫ

[00373] 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

[00374] В сопровождающих методах и схемах, используют аббревиатуры со следующими значениями, если не указано иное: Ac=ацетат; водн, водн.=водный; Ar=арил; Boc, Вос=*трет*-бутилоксикарбонил; Bn=бензил; BSA=альбумин бычьей сыворотки; Bu=бутил, *t*-Bu=*трет*-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; HOBT=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*-метилпирролидин; ЯМР=ядерный магнитный резонанс; OMs, мезил=метансульфонил; Оксон, ОКСОН=пероксимоносульфат калия; PBS=физиологический раствор с фосфатным

буфером; Pd₂dba₃=*трис*(дибензилиденацетон)дипалладий; Pd/C=палладий на активированном угле; Ph=фенил; РМВ=4-метоксибензил; РМВС1=1-(хлорметил)-4-метоксибензол; Рг=пропил; Ру=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).

Общие способы

[00375] 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.

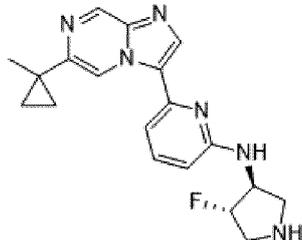
[00376] Аналитическую тонкослойную хроматографию (ТСХ) проводят на планшетах Sigma Aldrich TLC (5×20 см, 60 Å, 250 мкм). Визуализацию осуществляют путем облучения 254 нм УФ лампой. Хроматографию на силикагеле проводят с применением форсированного потока (жидкого) указанной системы растворителей на заранее упакованных картриджах Biotage KP-Sil и с применением автоматизированной системы хроматографии Biotage SP-1. ¹H ЯМР спектр записывают на спектрометре Varian Inova 400 МГц. Химические сдвиги показаны в ч/млн с резонансом растворителя в качестве внутреннего стандарта (ДМСО-*d*₆ 2,50 ч/млн для ¹H). Данные записывают следующим образом: химический сдвиг, мультиплетность (с=синглет, д=дублет, т=триплет, кв=квартет, квинт=квинтет, спт=септет, 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 H₂O (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).

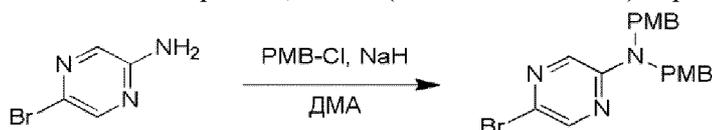
Пример 1

Типовая методика синтеза #1 (Соединения 1-7)

Соединение 1, N-((3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-6-(6-(1-метилциклопропил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)пиридин-2-амин

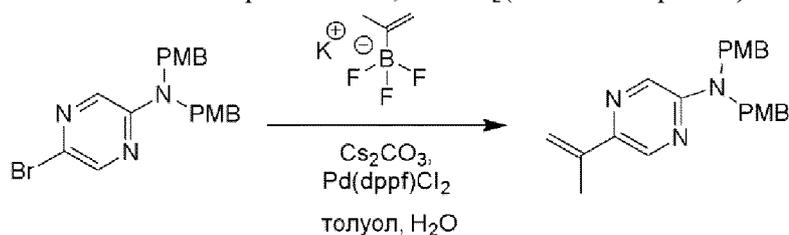


Стадия А. 5-бром-N, N-бис(4-метоксибензил)пиридин-2-амин



[00377] К перемешиваемой 0°C смеси 5-бромпиразин-2-амина (27,00 г, 155,2 ммоль) и гидрида натрия (15,52 г, 387,9 ммоль, 60% чистота) в N, N-диметилацетамиде (200 мл) добавляют 1-(хлорметил)-4-метокси-бензол (60,75 г, 387,9 ммоль, 52,83 мл). Полученную реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 2 часов, и затем выливают в ледяную воду и экстрагируют этилацетатом (3×300 мл). Органические экстракты объединяют, промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия (2×250 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют, и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле (0-15% этилацетат в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения.

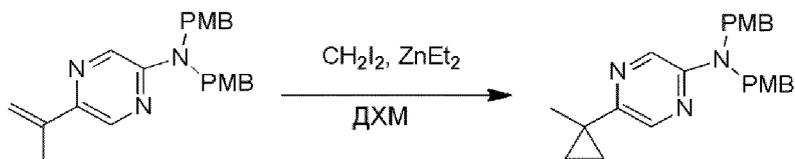
Стадия В. 5-изопропенил-N, N-бис[(4-метоксифенил)метил]пиразин-2-амин



[00378] К раствору 5-бром-N, N-бис[(4-метоксифенил)метил]пиразин-2-амина (60,00 г, 144,8 ммоль) в толуоле (250 мл), тетрагидрофуране (250 мл) и воде (100 мл) добавляют изопропенилтрифторборат калия (25,72 г, 173,8 ммоль), карбонат цезия (141,56 г, 434,47 ммоль), и [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (10,60 г, 14,48 ммоль). Полученную смесь нагревают при 80°C в течение 2 часов, и затем охлаждают до комнатной температуры, выливают в воду (200 мл) и экстрагируют этилацетатом (2×200 мл). Органические экстракты объединяют, промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле (0-10% этилацетат в петролейном эфире) с получением

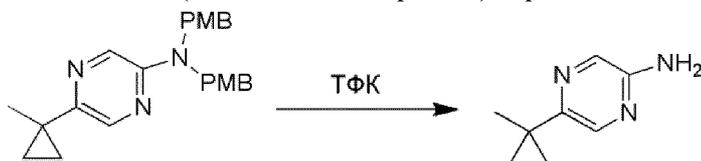
указанного в заголовке соединения: ЖХМС m/z 376,2 $[M+H]^+$.

Стадия С. N, N-бис[(4-метоксифенил)метил]-5-(1-метилциклопропил)пиразин-2-амин



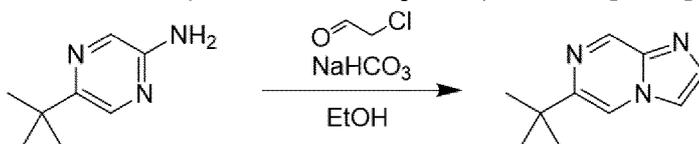
[00379] Раствор диэтилцинка в гексане (1 М, 103,87 мл, 103,87 ммоль) добавляют к дихлорметану (100 мл) при 0°C. Дийодметан (46,37 г, 173,1 ммоль, 13,97 мл) добавляют по каплям, и полученную реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 30 минут. Добавляют раствор 5-изопропенил-N, N-бис[(4-метоксифенил)метил]пиразин-2-амин (13,0 г, 34,6 ммоль) в дихлорметане (50 мл), и реакцию затем перемешивают в течение 5 часов, нагревая до комнатной температуры. Реакционную смесь затем гасят добавлением воды (100 мл) и экстрагируют дихлорметаном (2×200 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 (0-20% этилацетат в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС m/z 390,3 $[M+H]^+$.

Стадия D. 5-(1-метилциклопропил)пиразин-2-амин



[00380] Раствор N, N-бис[(4-метоксифенил)метил]-5-(1-метилциклопропил)пиразин-2-амин (8,00 г, 20,5 ммоль) в трифторуксусной кислоте (100 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 5 часов. Реакцию затем разбавляют метанолом (100 мл), и полученную смесь фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток подщелачивают до pH=8-9 добавлением водного 1N раствора гидроксида натрия при 0°C, и затем экстрагируют этилацетатом (2×20 мл). Органические экстракты объединяют, промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия (2×15 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют, и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС m/z 150,0 $[M+H]^+$.

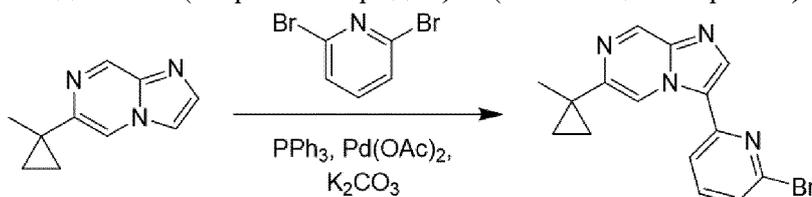
Стадия E. 6-(1-метилциклопропил)имидазо[1,2-a]пиразин



[00381] К раствору 5-(1-метилциклопропил)пиразин-2-амин (1,50 г, 10,1 ммоль) и 2-хлорацетальдегида (19,73 г, 100,5 ммоль, 16,17 мл, 40% чистота) в этиловом спирте (15

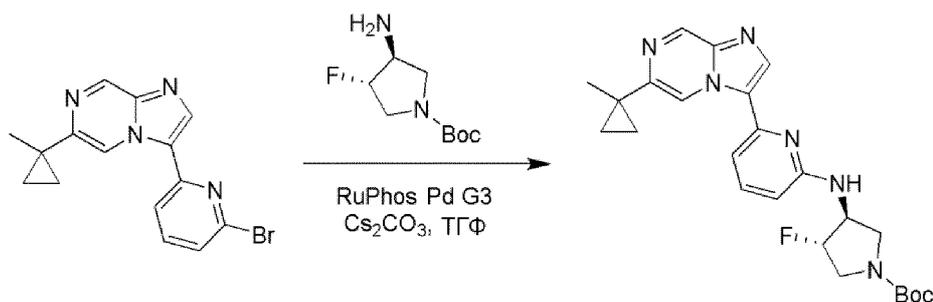
мл) добавляют гидрокарбонат натрия (1,44 г, 17,1 ммоль). Полученную смесь нагревают при 80°C в течение 5 часов, и затем охлаждают до комнатной температуры, концентрируют при пониженном давлении, разбавляют водой (30 мл), и экстрагируют этилацетатом (2×20 мл). Органические экстракты объединяют, промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия (2×10 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 174,1 $[M+H]^+$.

Стадия F. 3-(6-бром-2-пиридил)-6-(1-метилциклопропил)имидазо[1,2-а]пирозин



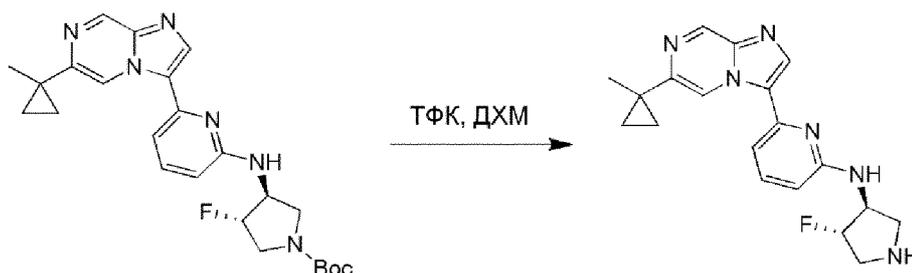
[00382] Смесь 6-(1-метилциклопропил)имидазо[1,2-а]пирозина (0,901 г, 5,20 ммоль), 2,6-дибромпиридина (3,69 г, 15,6 ммоль), трифенилфосфина (0,136 г, 0,520 ммоль), ацетата палладия (0,117 г, 0,520 ммоль) и карбоната калия (2,15 г, 15,6 ммоль) в этиловом спирте (2 мл) и диоксане (4 мл) продувают азотом, и затем нагревают 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 (0-10% метанол в дихлорметане) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС m/z 329,1 $[M+H]^+$.

Стадия G. трет-бутил (3S,4S)-3-фтор-4-[[6-[6-(1-метилциклопропил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил]-2-пиридил]амино]пирролидин-1-карбоксилат



[00383] Смесь 3-(6-бром-2-пиридил)-6-(1-метилциклопропил)имидазо[1,2-а]пирозина (0,501 г, 1,52 ммоль), трет-бутил (3S,4S)-3-амино-4-фтор-пирролидин-1-карбоксилата (0,310 г, 1,52 ммоль), карбоната цезия (1,24 г, 3,80 ммоль) и метансульфоната (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (0,127 г, 0,152 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) дегазируют и 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 453,4 $[M+H]^+$.

Стадия **Н.** N-[(3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил]-6-[6-(1-метилциклопропил)имидазо[1,2-а]пиазин-3-ил]пиридин-2-амин



[00384] К раствору трет-бутил (3S,4S)-3-фтор-4-[[6-[6-(1-метилциклопропил)имидазо[1,2-а]пиазин-3-ил]-2-пиридил]амино]пирролидин-1-карбоксилата (0,400 г, 0,884 ммоль,) в дихлорметане (15 мл) добавляют трифторуксусную кислоту (2,31 г, 20,3 ммоль, 1,50 мл). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов, и затем фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают ЖХВД (колонка Phenomenex Luna C18, 10 микрон, 250×50 мм; 10-40% ацетонитрил в воде, содержащий 0,1% трифторуксусную кислоту) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС m/z 353,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,61 (д, J=1,3 Гц, 1 H), 9,09 (д, J=1,1 Гц, 1 H), 8,41 (с, 1 H), 7,68 (т, J=7,9 Гц, 1 H), 7,34 (д, J=7,4 Гц, 1 H), 6,69 (д, J=8,4 Гц, 1 H), 5,62-5,37 (м, 1 H), 5,01-4,96 (м, 1 H), 3,92-3,62 (м, 4 H), 1,60 (с, 3 H), 1,35-1,20 (м, 2 H), 1,00-0,84 (м, 2 H).

[00385] Все соединения в Таблице 1 получают с применением методик синтеза, описанных в **Примере 1**.

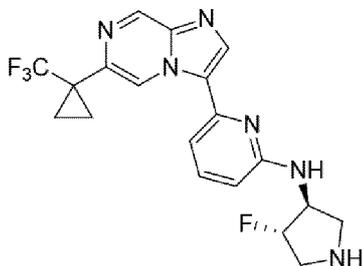
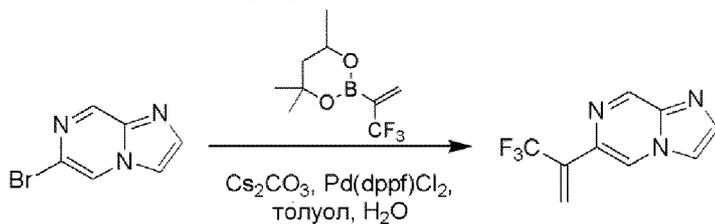
Таблица 1. Дополнительные соединения, полученные согласно **Примеру 1**.

Соединение №	Структура	Наименование IUPAC	ЖХМС
2		(R)-6-(6-(1-метилциклопропил)имидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)-N-(пиперидин-3-ил)пиридин-2-амин	349,1
3		(R)-6-(6-(1-метилциклопропил)имидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)-N-(пирролидин-3-ил)пиридин-2-амин	335,1
4		6-(6-(1-метилциклопропил)имидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)-N-((3R,4S)-4-(трифторметил)пирролидин-3-ил)пиридин-2-амин	403,0

5		(R)-N-(6-(6-(1-метилциклопропил)имидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)пиридин-2-ил)-5-азаспиро[2,4]гептан-7-амин	361,3
6		N-((3S,4S)-3-фторпиперидин-4-ил)-6-(6-(1-метилциклопропил)имидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)пиридин-2-амин	367,2
7		6-(6-(1-метилциклопропил)имидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)-N-((2S,4S)-2-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-амин	363,2

Пример 2**Типовая методика синтеза №2 (Соединения 8-15)**

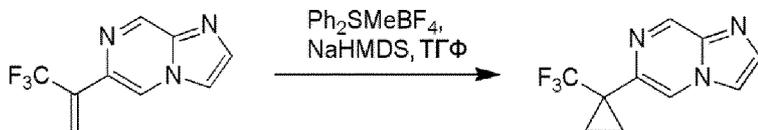
Соединение 8, N-((3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-6-(6-(1-(трифторметил)циклопропил)имидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)пиридин-2-амин

**Стадия А. 6-[1-(трифторметил)винил]имидазо[1,2-а]пиазин**

[00386] Смесь 6-бромимидазо[1,2-а]пиазина (2,00 г, 10,1 ммоль), 4,4,6-триметил-2-[1-(трифторметил)винил]-1,3,2-диоксаборинана (2,47 г, 11,1 ммоль), карбоната цезия (9,87 г, 30,3 ммоль) и [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (0,739 г, 1,01 ммоль) в толуоле (40 мл) и воде (15 мл) продувают азотом, и затем нагревают при 110°C в течение 10 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 (20 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при

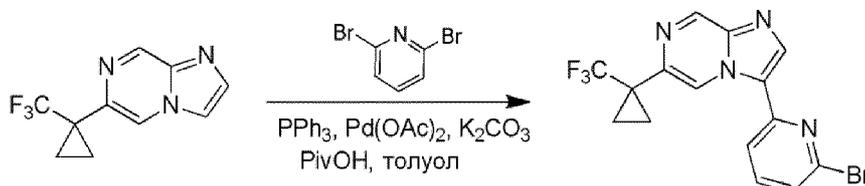
пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле (0-100% этилацетат в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС m/z 214,1 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,04 (с, 1 H), 8,20 (с, 1 H), 7,78-7,65 (м, 2 H), 6,70 (кв, $J=2,0$ Гц, 1 H), 6,10 (д, $J=0,8$ Гц, 1 H).

Стадия В. 6-[1-(трифторметил)циклопропил]имидазо[1,2-а]пирозин



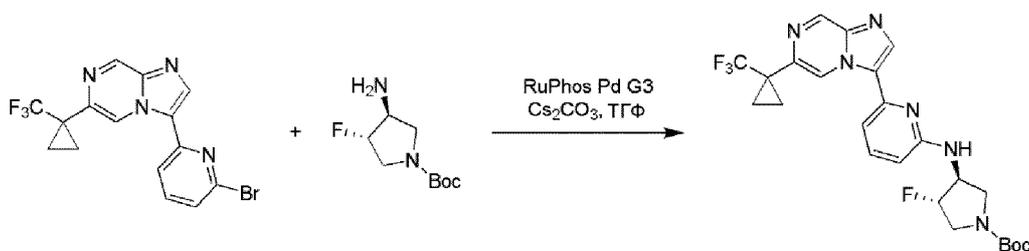
[00387] К охлажденному $0^\circ C$ раствору 6-[1-(трифторметил)винил]имидазо[1,2-а]пирозина (2,00 г, 9,38 ммоль) и тетрафторбората метил(дифенил)сульфония (2,27 г, 11,3 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) добавляют раствор бис(триметилсилил)амида натрия в тетрагидрофуран (1 М, 18,77 мл). Полученную смесь перемешивают в течение 10 часов нагревая до комнатной температуры. Реакцию затем гасят добавлением воды (20 мл) и экстрагируют этилацетатом (2×20 мл). Органические экстракты объединяют, промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия (2×10 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 228,1 $[M+H]^+$.

Стадия С. 3-(6-бром-2-пиридил)-6-[1-(трифторметил)циклопропил]имидазо[1,2-а]пирозин



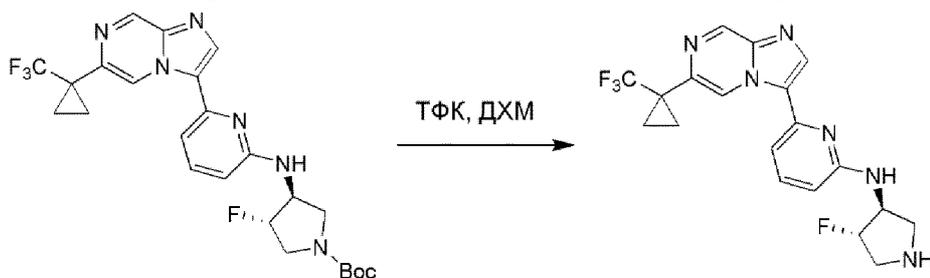
[00388] Смесь 6-[1-(трифторметил)циклопропил]имидазо[1,2-а]пирозина (1,30 г, 5,72 ммоль), 2,6-дибромпиридина (4,07 г, 17,2 ммоль), трифенилфосфина (0,300 г, 1,14 ммоль), ацетата палладия (0,128 г, 0,572 ммоль), карбоната калия (2,37 г, 17,2 ммоль) и 2,2-диметилпропановой кислоты (0,175 г, 1,72 ммоль, 0,197 мл) в толуоле (50 мл) продувают азотом, и затем нагревают 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 (0-100% этилацетат в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС m/z 383,0 $[M+H]^+$.

Стадия Д. трет-бутил (3S,4S)-3-фтор-4-[[6-[6-[1-(трифторметил)циклопропил]имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил]-2-пиридил]амино]пирролидин-1-карбоксилат



[00389] Смесь 3-(6-бром-2-пиридил)-6-[1-(трифторметил)циклопропил]имидазо[1,2-а]пиразина (0,060 г, 0,157 ммоль), трет-бутил (3S,4S)-3-амино-4-фтор-пирролидин-1-карбоксилата (0,032 г, 0,157 ммоль), метансульфоната (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (0,013 г, 0,016 ммоль) и карбоната цезия (0,128 г, 0,391 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 507,3 $[M+H]^+$

Стадия Е. 5-(трет-бутил)-N, N-бис(4-метоксибензил)пиридин-2-амин



[00390] К раствору трет-бутил (3S,4S)-3-фтор-4-[[6-[6-[1-(трифторметил)циклопропил]имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил]-2-пиридил]амино]пирролидин-1-карбоксилата (0,070 г, 0,138 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляют трифторуксусную кислоту (0,770 г, 6,75 ммоль, 0,500 мл). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 часов и затем фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают ЖХВД (колонка Phenomenex Gemini-NX C18, 5 микрон, 150×30 мм; 10-40% ацетонитрил в воде, содержащий 0,1% трифторуксусную кислоту) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС m/z 407,0 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9,87 (с, 1 H), 9,07 (с, 1 H), 8,40 (с, 1 H), 7,67 (т, $J=7,9$ Гц, 1 H), 7,38 (д, $J=7,5$ Гц, 1 H), 6,66 (д, $J=8,3$ Гц, 1 H), 5,63-5,35 (м, 1 H), 4,97 (шд, $J=5,5$, 12,6 Гц, 1 H), 3,92-3,62 (м, 4 H), 1,56-1,48 (м, 2 H), 1,47-1,38 (м, 2 H).

[00391] Все соединения в Таблице 2 получают с применением методик синтеза, описанных в **Примере 2**.

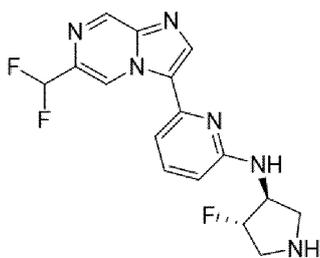
Таблица 2. Дополнительные соединения, полученные согласно **Примеру 2**.

Соединение №	Структура	Наименование ИУПАС	ЖХМС

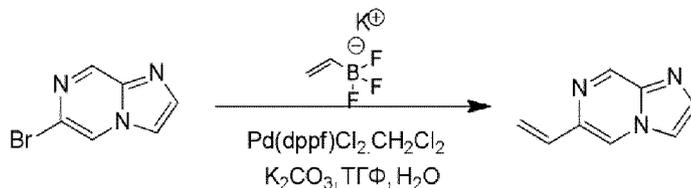
9		(R)-N-(пиперидин-3-ил)-6-(6-(1-(трифторметил)циклопропил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)пиридин-2-амин	403,0
10		(R)-N-(пирролидин-3-ил)-6-(6-(1-(трифторметил)циклопропил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)пиридин-2-амин	389,1
11		N-((3R,4S)-4-метилпирролидин-3-ил)-6-(6-(1-(трифторметил)циклопропил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)пиридин-2-амин	403,1
12		(R)-N-(6-(6-(1-(трифторметил)циклопропил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)пиридин-2-ил)-5-азаспиро[2,4]гептан-7-амин	415,2
13		N-((3S,4S)-4-фторпиперидин-3-ил)-6-(6-(1-(трифторметил)циклопропил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)пиридин-2-амин	421,0
14		N-((3R,5S)-5-фторпиперидин-3-ил)-6-(6-(1-(трифторметил)циклопропил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)пиридин-2-амин	421,1
15		N-((3R,5S)-5-метилпиперидин-3-ил)-6-(6-(1-(трифторметил)циклопропил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)пиридин-2-амин	417,2

Пример 3**Типовая методика синтеза №3 (Соединения 16-26)**

Соединение 16, 6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-N-((3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)пиридин-2-амин

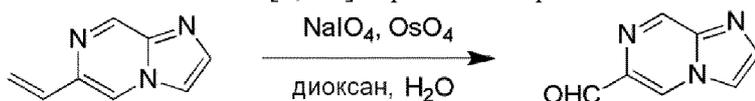


Стадия А. 6-винилимидазо[1,2-а]пиразин



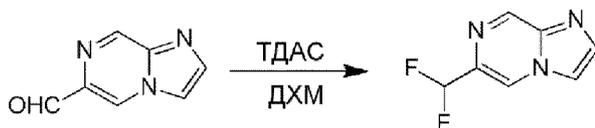
[00392] Смесь 6-бромимидазо[1,2-а]пиразина (10,0 г, 50,5 ммоль), винилтрифторбората калия (16,91 г, 126,3 ммоль), комплекс хлорида [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) с дихлорметаном (4,12 г, 5,05 ммоль) и водного раствора карбоната калия (1,0 М, 152 мл, 152 ммоль) в тетрагидрофуране (150 мл) продувают азотом, и затем нагревают при 80°C в течение 15 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь затем охлаждают до комнатной температуры, разбавляют водой (100 мл), и экстрагируют этилацетатом (2×150 мл). Органические экстракты объединяют, промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия (2×75 мл), сушат над безводным 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 146,1 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,21-8,78 (м, 1 H), 7,95 (с, 1 H), 7,73 (с, 1 H), 7,62 (с, 1 H), 6,66 (дд, $J=10,6, 17,0$ Гц, 1 H), 6,27 (д, $J=16,9$ Гц, 1 H), 5,43 (д, $J=10,7$ Гц, 1 H).

Стадия В. имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбальдегид



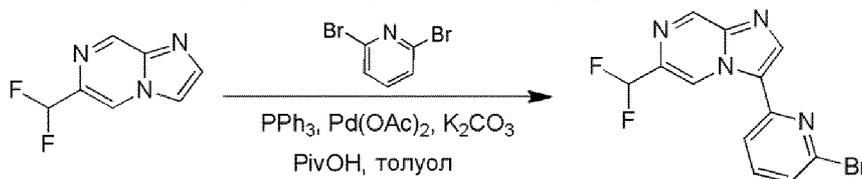
[00393] К раствору 6-винилимидазо[1,2-а]пиразина (6,00 г, 41,3 ммоль) в 1,4-диоксане (300 мл) и воде (150 мл) добавляют периодат натрия (13,26 г, 62,00 ммоль), 2,6-диметилпиридин (8,86 г, 82,7 ммоль), и тетроксид осмия (1,05 г, 4,13 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 часов, и затем гасят добавлением насыщенного раствора водного сульфита натрия (150 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×100 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: 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,21-9,98 (м, 1 H), 9,16 (с, 1 H), 8,81 (д, $J=1,5$ Гц, 1 H), 8,02-7,77 (м, 2 H).

Стадия С. 6-(дифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин



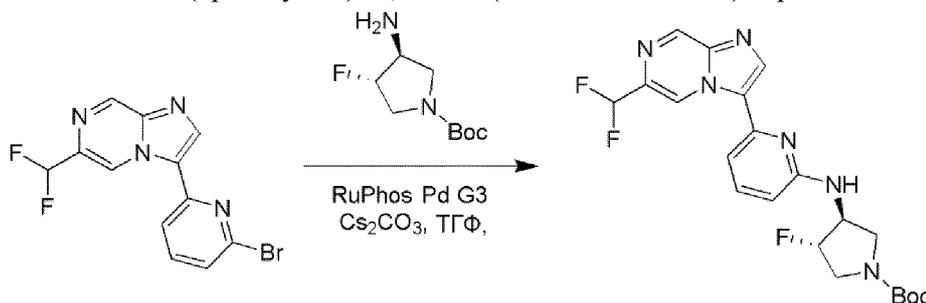
[00394] К охлажденному 0°C раствору имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбальдегида (2,00 г, 13,6 ммоль) в дихлорметане (60 мл) добавляют трифторид диэтиламиносеры (4,38 г, 27,2 ммоль, 3,59 мл). Полученную реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 часов, и затем фильтруют и концентрируют 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 170,2 $[M+H]^+$.

Стадия D. 3-(6-бром-2-пиридил)-6-(дифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин



[00395] Смесь 6-(дифторметил)имидазо[1,2-а]пиразина (1,00 г, 5,91 ммоль), 2,6-дибромпиридина (4,20 г, 17,7 ммоль), трифенилфосфин (0,310 г, 1,18 ммоль), ацетата палладия (0,133 г, 0,591 ммоль), карбоната калия (2,45 г, 17,7 ммоль) и 2,2-диметилпропановой кислоты (0,181 г, 1,77 ммоль) в толуоле (40 мл) продувают азотом, и затем нагревают 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 (0-100% этилацетат в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения.

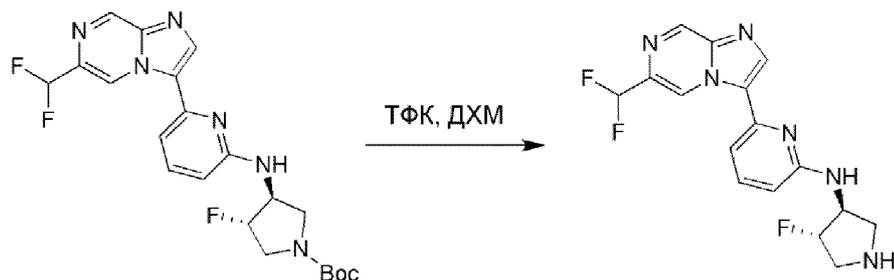
Стадия E. 5-(трет-бутил)-N, N-бис(4-метоксибензил)пиридин-2-амин



[00396] Смесь 3-(6-бром-2-пиридил)-6-(дифторметил)имидазо[1,2-а]пиразина (0,070 г, 0,215 ммоль), трет-бутил (3S,4S)-3-амино-4-фтор-пирролидин-1-карбоксилата (0,044 г, 0,215 ммоль), карбоната цезия (0,175 г, 0,538 ммоль) и метансульфоната (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (0,018 г, 0,022 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) дегазируют и 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 449,2 $[M+H]^+$.

Стадия F. 6-[6-(дифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил]-N-[(3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил]пиридин-2-амин

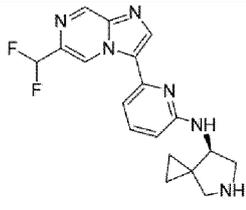
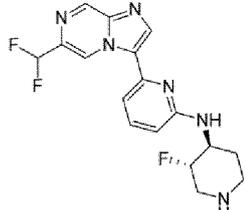
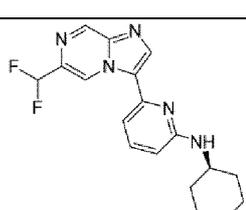
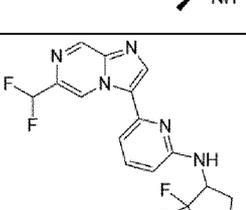
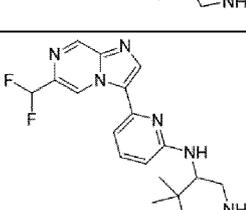
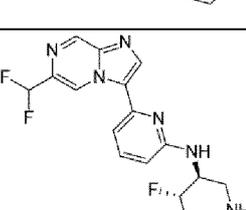
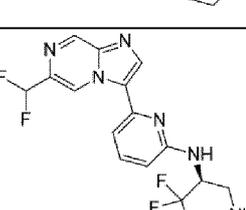


[00397] К раствору трет-бутил (3S,4S)-3-[[6-[6-(дифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил]-2-пиридил]амино]-4-фтор-пирролидин-1-карбоксилата (0,100 г, 0,223 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляют трифторуксусную кислоту (0,770 г, 6,75 ммоль, 0,500 мл). Полученную реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 часов и затем фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают ЖХВД (колонка Phenomenex Gemini-NX C18, 5 микрон, 150×30 мм; 5-35% ацетонитрил в воде, содержащий 0,1% трифторуксусную кислоту) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС m/z 349,0 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 10,10 (д, $J=1,1$ Гц, 1 H), 9,13 (с, 1 H), 8,45 (с, 1 H), 7,71-7,51 (м, 1 H), 7,40 (д, $J=7,5$ Гц, 1 H), 7,10-6,72 (м, 1 H), 6,64 (д, $J=8,2$ Гц, 1 H), 5,63-5,41 (м, 1 H), 4,95-4,88 (м, 1 H), 3,89 (дд, $J=6,1, 12,2$ Гц, 1 H), 3,79-3,73 (м, 1 H), 3,72-3,60 (м, 2 H).

[00398] Все соединения в Таблице 3 получают с применением методик синтеза, описанных в **Примере 3**.

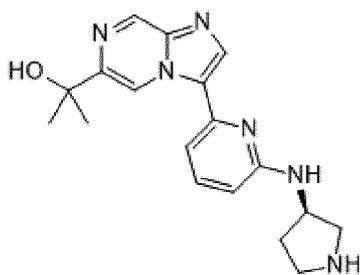
Таблица 3. Дополнительные соединения, полученные согласно **Примеру 3**.

Соединение №	Структура	Наименование IUPAC	ЖХМС
17		(R)-6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-N-(пиперидин-3-ил)пиридин-2-амин	345,1
18		(R)-6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-N-(пирролидин-3-ил)пиридин-2-амин	331,1
19		6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-N-((3R,4S)-4-(трифторметил)пирролидин-3-ил)пиридин-2-амин	399,0

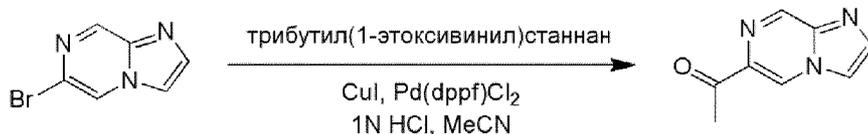
20		(R)-N-(6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)пиридин-2-ил)-5-азаспиро[2,4]гептан-7-амин	357,1
21		6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-N-((3S,4S)-3-фторпиперидин-4-ил)пиридин-2-амин	363,2
22		6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-N-((2S,4S)-2-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-амин	359,1
23		6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-N-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)пиридин-2-амин	367,0
24		6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-N-(4,4-диметилпиперидин-3-ил)пиридин-2-амин	373,1
25		6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-N-((3S,4S)-4-фторпиперидин-3-ил)пиридин-2-амин	363,0
26		(S)-6-(6-(дифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-N-(4,4-дифторпиперидин-3-ил)пиридин-2-амин	381,1

Пример 4**Типовая методика синтеза №4 (Соединения 27-35)**

Соединение 27, (R)-2-(3-(6-(пирролидин-3-иламино)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-ил)пропан-2-ол



Стадия А. 1-имидазо[1,2-а]пиразин-6-илэтанон



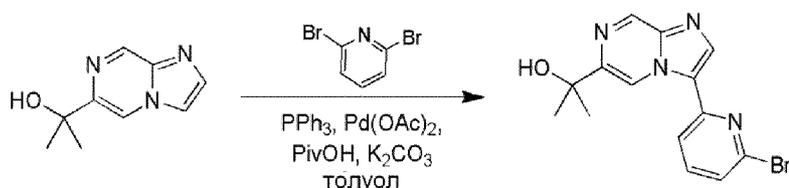
[00399] Смесь 6-бромимидазо[1,2-а]пиразина (5,00 г, 25,3 ммоль), трибутил(1-этоксивинил)станнана (13,68 г, 37,87 ммоль, 12,78 мл), [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (1,85 г, 2,52 ммоль) и йодида меди (0,721 г, 3,79 ммоль) в ацетонитриле (100 мл) продувают азотом, и затем нагревают при 80°C в течение 5 часов в атмосфере азота. Реакцию затем охлаждают до комнатной температуры. Добавляют хлористоводородную кислоту (1,0 М, 25,25 мл), и реакцию затем перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляют насыщенный водный раствор фторида калия (30 мл), с получением смеси, которую затем охлаждают до 0°C, подщелачивают до pH=8-9 добавлением насыщенного водного раствора гидроксида натрия, и экстрагируют этилацетатом (3×50 мл). Органические экстракты объединяют, промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия (2×40 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют, и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле (0-100% этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,15 (шс, 1 H), 8,94 (шс, 1 H), 8,03-7,81 (м, 2 H), 2,79 (с, 3 H).

Стадия В. 5-изопропенил-N, N-бис[(4-метоксифенил)метил]пиразин-2-амин



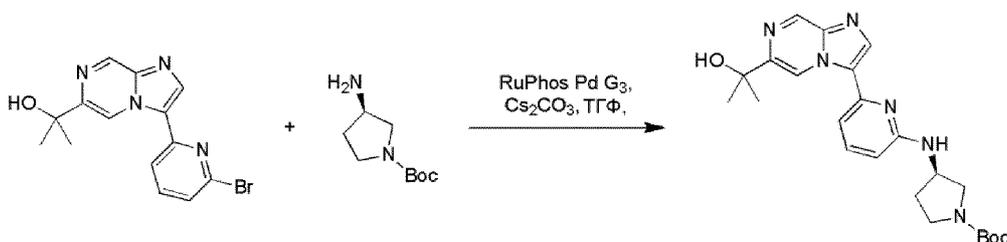
[00400] К охлажденному 0°C раствору 1-имидазо[1,2-а]пиразин-6-илэтанона (0,901 г, 5,58 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляют раствор бромида метилмагния в диэтиловом эфире (3 М, 9,31 мл). Полученную реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 1 часа и затем гасят добавлением воды (10 мл) и экстрагируют дихлорметаном (3×10 мл). Органические экстракты объединяют, промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 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 178,2 [M+H]⁺.

Стадия С. 2-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)пиридин-3-ил)-2-метилпропан-1-ол



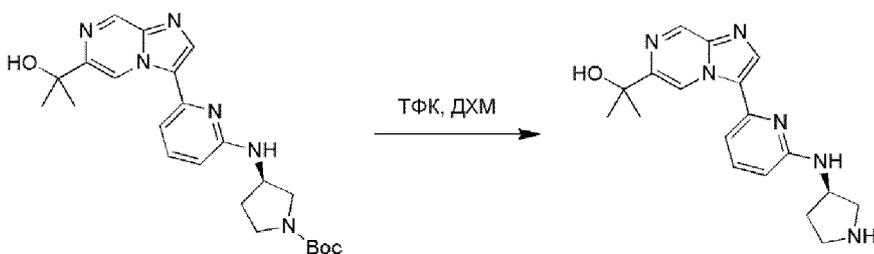
[00401] Смесь 2-имидазо[1,2-а]пиазин-6-илпропан-2-ола (0,300 г, 1,69 ммоль), 2,6-дибромпиридина (1,20 г, 5,08 ммоль), трифенилфосфина (0,089 г, 0,339 ммоль), ацетата палладия (0,038 г, 0,169 ммоль), карбоната калия (0,702 г, 5,08 ммоль) и 2,2-диметилпропановой кислоты (0,052 г, 0,508 ммоль) в толуоле (5 мл) продувают азотом, и затем нагревают 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 (0-50% этилацетат в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС m/z 333,2 [M+H]⁺.

Стадия D. трет-бутил (3R)-3-[[6-[6-(1-гидрокси-1-метил-этил)имидазо[1,2-а]пиазин-3-ил]-2-пиридил]амино]пирролидин-1-карбоксилат



[00402] Смесь 2-[3-(6-бром-2-пиридил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-ил]пропан-2-ола (0,030 г, 0,090 ммоль), трет-бутил (3R)-3-аминопирролидин-1-карбоксилата (0,017 г, 0,090 ммоль), метансульфоната (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (0,008 г, 0,009 ммоль) и карбоната цезия (0,073 г, 0,225 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) продувают азотом, и затем нагревают при 80°C в течение 3 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 439,2 [M+H]⁺.

Стадия E. 2-[3-[6-[[3-(3R)-пирролидин-3-ил]амино]-2-пиридил]имидазо[1,2-а]пиазин-6-ил]пропан-2-ол



[00403] К раствору трет-бутил (3R)-3-[[6-[6-(1-гидрокси-1-метил-этил)имидазо[1,2-а]пиазин-3-ил]-2-пиридил]амино]пирролидин-1-карбоксилата (0,030 г, 0,068 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 2 часов, и затем фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают ЖХВД (колонка Phenomenex Luna C18, 3 микрон, 75×30 мм; 6-36% ацетонитрил в воде, содержащий 0,1% трифторуксусную кислоту) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС m/z 339,1 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 10,20 (д, $J=1,3$ Гц, 1 Н), 9,06 (д, $J=1,3$ Гц, 1 Н), 8,40 (с, 1 Н), 7,59 (дд, $J=7,6, 8,3$ Гц, 1 Н), 7,30 (д, $J=7,5$ Гц, 1 Н), 6,58 (д, $J=8,2$ Гц, 1 Н), 4,96-4,88 (м, 1 Н), 3,81 (дд, $J=5,8, 12,0$ Гц, 1 Н), 3,61-3,44 (м, 2 Н), 3,36 (дд, $J=4,2, 11,9$ Гц, 1 Н), 2,56-2,44 (м, 1 Н), 2,22-2,12 (м, 1 Н), 1,65 (д, $J=9,0$ Гц, 6Н).

[00404] Все соединения в Таблице 4 получают с применением методик синтеза, описанных в **Примере 4**.

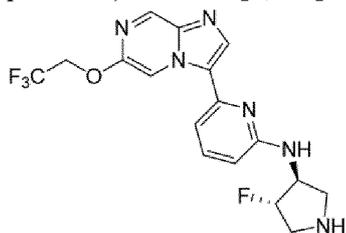
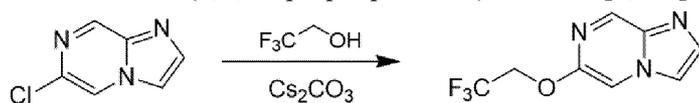
Таблица 4. Дополнительные соединения, полученные согласно **Примеру 4**.

Соединение №	Структура	Наименование IUPAC	ЖХМС
28		2-(3-(6-(((3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)амино)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-ил)пропан-2-ол	357,0
29		2-(3-(6-(((3R,4S)-4-метилпирролидин-3-ил)амино)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-ил)пропан-2-ол	353,1
30		(R)-2-(3-(6-(пиперидин-3-иламино)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-ил)пропан-2-ол	353,1
31		2-(3-(6-(((3S,4S)-4-фторпиперидин-3-ил)амино)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-ил)пропан-2-ол	371,0
32		2-(3-(6-(((3R,5S)-5-фторпиперидин-3-ил)амино)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-ил)пропан-2-ол	371,0

33		2-(3-(3,5-дифтор-6-(((3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)амино)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-ил)пропан-2-ол	393,3
34		(R)-2-(3-(3,5-дифтор-6-(пиперидин-3-иламино)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-ил)пропан-2-ол	389,1
35		2-(3-(3,5-дифтор-6-(((3S,4S)-4-фторпиперидин-3-ил)амино)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-ил)пропан-2-ол	407,1

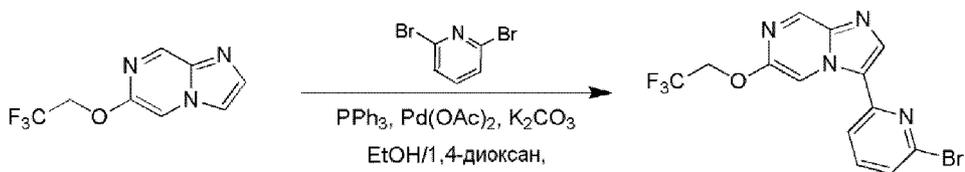
Пример 5**Типовая методика синтеза №5 (Соединения 36-42)**

Соединение 36, N-((3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-6-(6-(2,2,2-трифторэтокси)имидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)пиридин-2-амин

**Стадия А.** 6-(2,2,2-трифторэтокси)имидазо[1,2-а]пиазин

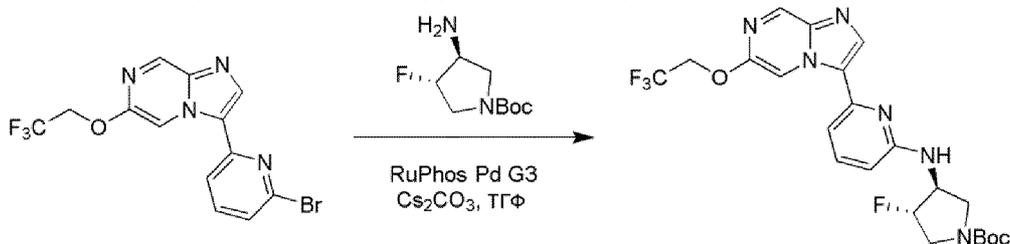
[00405] Смесь 6-хлоримидазо[1,2-а]пиазина (1,60 г, 10,4 ммоль) и карбоната цезия (16,97 г, 52,09 ммоль) в 2,2,2-трифторэтаноле (15 мл) перемешивают при 100°C в течение 16 часов. Реакционную смесь затем охлаждают до комнатной температуры, разбавляют водой (30 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×20 мл). Органические экстракты объединяют, промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушат над безводным 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: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 8,90 (с, 1 H), 8,46 (с, 1 H), 8,12 (с, 1 H), 7,87 (с, 1 H), 4,99 (кв, *J*=9,0 Гц, 2 H).

Стадия В. 3-(6-бромпиридин-2-ил)-6-(2,2,2-трифторэтокси)имидазо[1,2-а]пиазин



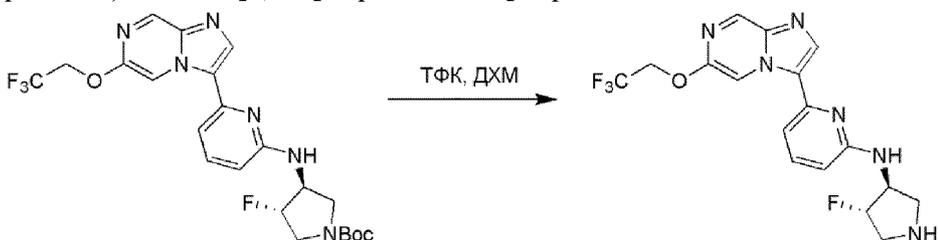
[00406] Смесь 6-(2,2,2-трифторэтокс)имидазо[1,2-а]пирозина (1,00 г, 4,61 ммоль), 2,6-дибромпиридина (3,27 г, 13,8 ммоль), трифенилфосфина (0,121 г, 0,461 ммоль), карбоната калия (1,91 г, 13,8 ммоль) и ацетата палладия (0,103 г, 0,461 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и этиловом спирте (5 мл) продувают азотом и затем нагревают при 100°C в течение 16 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь затем охлаждают до комнатной температуры 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.

Стадия С. трет-бутил (3S,4S)-3-фтор-4-[[6-[6-(2,2,2-трифторэтокс)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил]-2-пиридил]амино]пирролидин-1-карбоксилат



[00407] Смесь 3-(6-бром-2-пиридил)-6-(2,2,2-трифторэтокс)имидазо[1,2-а]пирозина (0,060 г, 0,161 ммоль), трет-бутила (3S,4S)-3-амино-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (0,036 г, 0,177 ммоль), карбоната цезия (0,131 г, 0,402 ммоль) и метансульфоната (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (0,013 г, 0,016 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл) нагревают при 80°C в течение 10 часов. Реакционную смесь затем охлаждают до комнатной температуры и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС m/z 497,2 $[M+H]^+$.

Стадия D. N-[(3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил]-6-[6-(2,2,2-трифторэтокс)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил]пиридин-2-амин



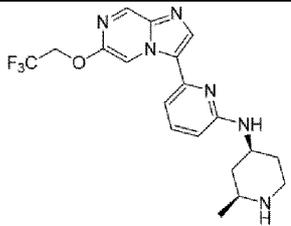
[00408] К раствору трет-бутил (3S,4S)-3-фтор-4-[[6-[6-(2,2,2-трифторэтокс)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил]-2-пиридил]амино]пирролидин-1-карбоксилата (0,050 мг, 0,101 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляют трифторуксусную кислоту (0,770 г, 6,75 ммоль, 0,500 мл). Полученную реакционную смесь перемешивают

при комнатной температуре в течение 1 часа, и затем концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают ЖХВД (колонка Phenomenex Luna C18, 3 микрон, 80×30 мм; 10-40% ацетонитрил в воде, содержащий 0,1% трифторуксусную кислоту) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС m/z 397,1 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9,54 (с, 1 H), 8,86 (д, $J=1,1$ Гц, 1 H), 8,40 (с, 1 H), 7,64 (т, $J=7,9$ Гц, 1 H), 7,36 (д, $J=7,5$ Гц, 1 H), 6,61 (д, $J=8,3$ Гц, 1 H), 5,58-5,43 (м, 1 H), 4,94 (кв, $J=8,7$ Гц, 2 H), 4,89 (шс, 1 H), 3,89 (дд, $J=6,2, 12,8$ Гц, 1 H), 3,78-3,74 (м, 1 H), 3,72-3,65 (м, 1 H), 3,65-3,59 (м, 1 H).

[00409] Все соединения в Таблице 5 получают с применением методик синтеза, описанных в **Примере 5**.

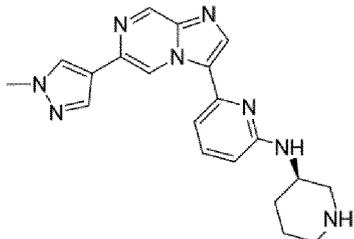
Таблица 5. Дополнительные соединения, полученные согласно **Примеру 5**.

Соединение №	Структура	Наименование IUPAC	ЖХМС
37		(R)-N-(пиперидин-3-ил)-6-(6-(2,2,2-трифторэтоксимидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)пиридин-2-амин	393,1
38		(R)-N-(пирролидин-3-ил)-6-(6-(2,2,2-трифторэтоксимидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)пиридин-2-амин	379,0
39		6-(6-(2,2,2-трифторэтоксимидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-N-((3R,4S)-4-(трифторметил)пирролидин-3-ил)пиридин-2-амин	447,2
40		(R)-N-(6-(6-(2,2,2-трифторэтоксимидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)пиридин-2-ил)-5-азаспиро[2,4]гептан-7-амин	405,1
41		N-((3S,4S)-3-фторпиперидин-4-ил)-6-(6-(2,2,2-трифторэтоксимидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)пиридин-2-амин	411,2

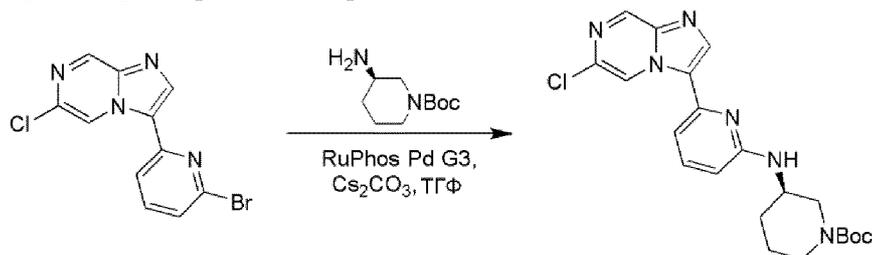
42		N-((2S,4S)-2-метилпиперидин-4-ил)-6-(6-(2,2,2-трифторэтокс)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)пиридин-2-амин	407,0
----	---	--	-------

Пример 6**Типовая методика синтеза №6 (Соединения 43-55)**

Соединение 43, (R)-6-(6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-N-(пиперидин-3-ил)пиридин-2-амин

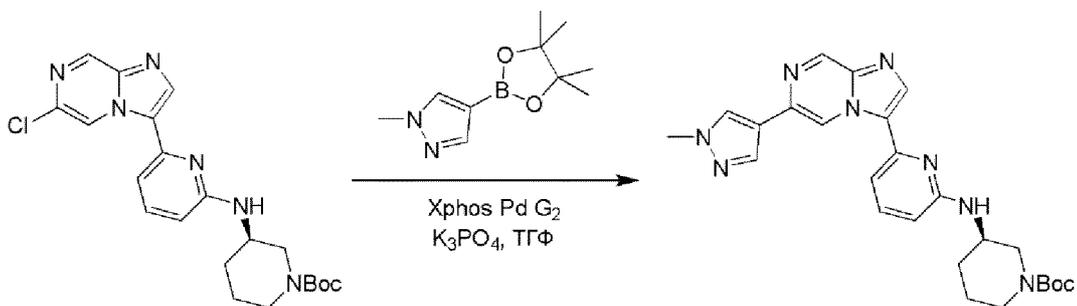


Стадия А. трет-бутил (3R)-3-[[6-(6-хлоримидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-2-пиридил]амино]пиперидин-1-карбоксилат



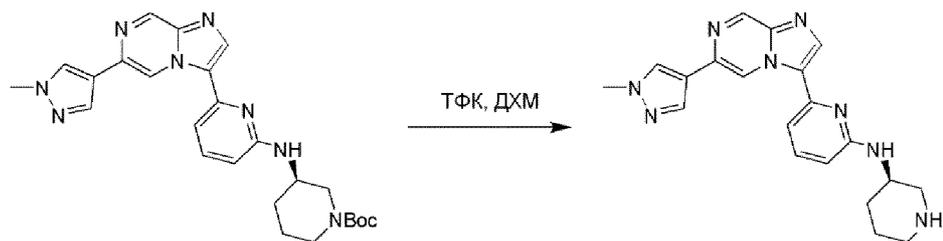
[00410] Смесь 3-(6-бром-2-пиридил)-6-хлор-имидазо[1,2-а]пиразина (1,00 г, 3,23 ммоль), трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата (0,647 г, 3,23 ммоль), метансульфоната (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (0,270 г, 0,323 ммоль) и карбоната цезия (3,16 г, 9,69 ммоль) в тетрагидрофуране (20 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. Полученный неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле (0-30% этилацетат в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС m/z 429,1 $[M+H]^+$.

Стадия В. трет-бутил (3R)-3-[[6-(1-метилпиразол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил]-2-пиридил]амино]пиперидине-1-карбоксилат



[00411] Смесь трет-бутил (3R)-3-[[6-(6-хлоримидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-2-пиридил]амино]пиперидин-1-карбоксилата (0,080 г, 0,187 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразола (0,039 г, 0,187 ммоль), хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (0,015 г, 0,019 ммоль) и водного раствора фосфата калия (1,0 М, 0,560 мл, 0,560 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) продувают азотом и затем перемешивают при 90°C в течение 3 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 475,2 $[M+H]^+$.

Стадия С. 6-[6-(1-метилпиразол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил]-N-[(3R)-3-пиперидил]пиридин-2-амин

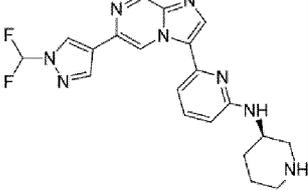
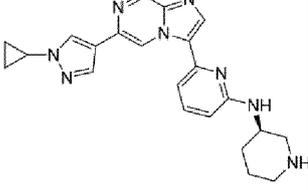
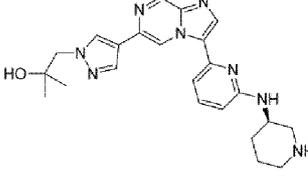
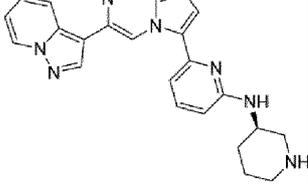
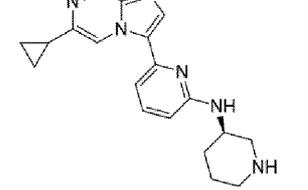
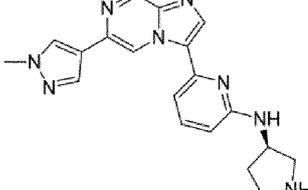
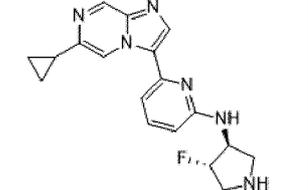
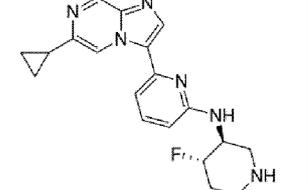


[00412] К раствору трет-бутил (3R)-3-[[6-(6-(1-метилпиразол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-2-пиридил]амино]пиперидин-1-карбоксилата (0,065 г, 0,137 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляют трифторуксусную кислоту (0,770 г, 6,75 ммоль, 0,500 мл). Полученную реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа, и затем концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают ЖХВД (колонка Phenomenex Gemini-NX C18, 5 микрон, 150×30 мм; 2-32% ацетонитрил в воде, содержащий 0,1% трифторуксусную кислоту) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС m/z 375,2 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9,64 (д, $J=1,3$ Гц, 1 H), 9,09 (д, $J=1,3$ Гц, 1 H), 8,29 (с, 1 H), 8,14 (с, 1 H), 7,96 (с, 1 H), 7,61 (т, $J=7,9$ Гц, 1 H), 7,18 (д, $J=7,5$ Гц, 1 H), 6,64 (д, $J=8,4$ Гц, 1 H), 4,34 (тд, $J=4,0, 7,8$ Гц, 1 H), 3,97 (с, 3 H), 3,38 (дд, $J=3,3, 12,6$ Гц, 1 H), 3,28-3,21 (м, 1 H), 3,17 (дд, $J=8,4, 12,1$ Гц, 1 H), 3,11-3,03 (м, 1 H), 2,28-2,17 (м, 1 H), 2,15-2,06 (м, 1 H), 1,90-1,73 (м, 2 H).

[00413] Все соединения в Таблице 6 получают с применением методик синтеза, описанных в **Примере 6**.

Таблица 6. Дополнительные соединения, полученные согласно **Примеру 6**.

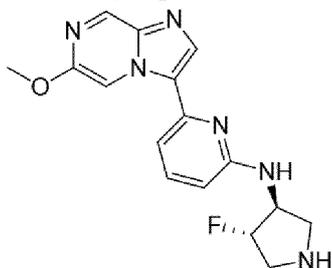
Соединение	Структура	Наименование IUPAC	ЖХМС
------------	-----------	--------------------	------

№			
44		(R)-6-(6-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-N-(пиперидин-3-ил)пиридин-2-амин	411,0
45		(R)-6-(6-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-N-(пиперидин-3-ил)пиридин-2-амин	401,0
46		(R)-2-метил-1-(4-(3-(6-(пиперидин-3-иламино)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ол	433,1
47		(R)-N-(пиперидин-3-ил)-6-(6-(пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)пиридин-2-амин	411,2
48		(R)-6-(6-циклопропилимидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-N-(пиперидин-3-ил)пиридин-2-амин	335,1
49		(R)-6-(6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-N-(пирролидин-3-ил)пиридин-2-амин	361,1
50		6-(6-циклопропилимидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-N-((3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)пиридин-2-амин	339,1
51		6-(6-циклопропилимидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-N-((3S,4S)-4-фторпиперидин-3-ил)пиридин-2-амин	353,2

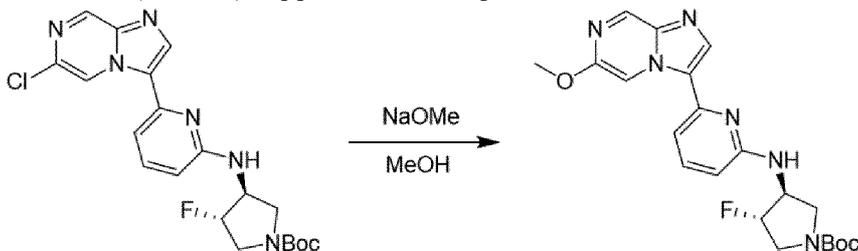
52		N-((3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-6-(6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)пиридин-2-амин	379,1
53		6-(6-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-N-((3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)пиридин-2-амин	415,0
54		1-(4-(3-(6-(((3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)амино)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол	437,2
55		N-((3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-6-(6-(пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)пиридин-2-амин	415,2

Пример 7**Типовая методика синтеза №7 (Соединения 56-57)**

Соединение 56, N-((3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-6-(6-метоксиимидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)пиридин-2-амин



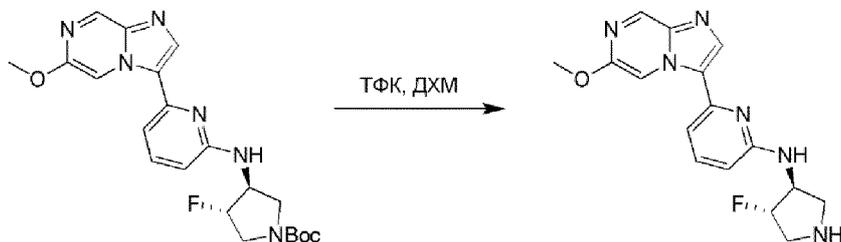
Стадия А. (3S,4S)-трет-бутил 3-фтор-4-((6-(6-метоксиимидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)пиридин-2-ил)амино)пирролидин-1-карбоксилат



[00414] К раствору трет-бутил (3S,4S)-3-[[6-(6-хлоримидазо[1,2-а]пиразин-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, 1,62 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревают при 80°C в течение 16 часов, и затем охлаждают до комнатной температуры,

разбавляют водой (3 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×5 мл). Органические экстракты объединяют, сушат над сульфатом натрия, фильтруют, 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-а]пиазин-3-ил)пиридин-2-амин



[00415] К раствору трет-бутил (3S,4S)-3-фтор-4-[[6-(6-метоксиимидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)-2-пиридил]амино]пирролидин-1-карбоксилата (0,080 г, 0,187 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляют трифторуксусную кислоту (1,23 г, 10,8 ммоль, 0,800 мл). Полученную реакцию перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа и затем фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают ЖХВД (колонка Phenomenex Luna C18, 5 микрон, 100×40 мм; 5-30% 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, CD₃OD) δ 9,37 (с, 1 H), 8,87 (д, $J=1,0$ Гц, 1 H), 8,37 (с, 1 H), 7,66 (т, $J=7,9$ Гц, 1 H), 7,35 (д, $J=7,4$ Гц, 1 H), 6,62 (д, $J=8,4$ Гц, 1 H), 5,59-5,40 (м, 1 H), 4,96-4,90 (м, 1 H), 4,03 (с, 3 H), 3,92 (дд, $J=6,1, 12,7$ Гц, 1 H), 3,79-3,76 (м, 1 H), 3,72-3,57 (м, 2 H).

[00416] Соединение в Таблице 7 получают с применением методик синтеза, описанных в **Примере 7**.

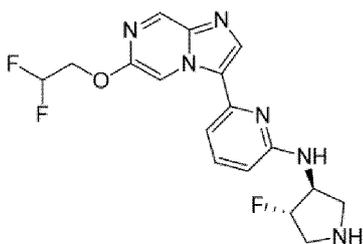
Таблица 7. Дополнительные соединения, полученные согласно **Примеру 7**.

Соединение №	Структура	Наименование IUPAC	ЖХМС
57		6-(6-этоксиимидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)-N-((3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)пиридин-2-амин	343,1

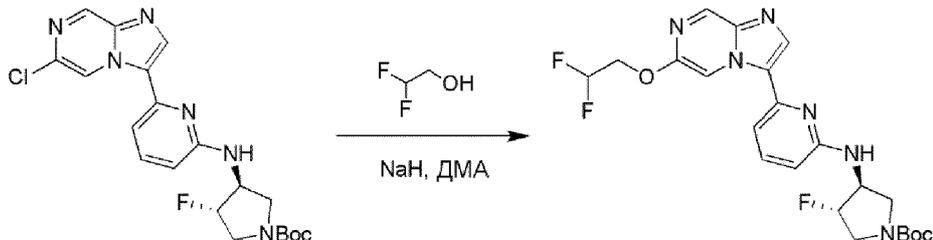
Пример 8

Типовая методика синтеза №8 (Соединение 58)

Соединение 58, 6-(6-(2,2-дифторэтокси)имидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)-N-((3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)пиридин-2-амин

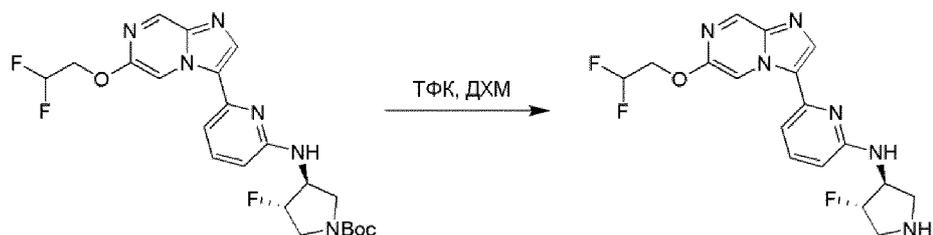


Стадия А. (3S,4S)-трет-бутил 3-(((6-(6-(2,2-дифторэтокс)имидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)пиадин-2-ил)амино)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат



[00417] К охлажденному 0°C раствору 2,2-дифторэтанола (0,057 г, 0,693 ммоль) в N, N-диметилацетамиде (2 мл) добавляют гидрид натрия (0,017 г, 0,416 ммоль, 60% чистота). Полученную реакционную смесь удаляют из ледяной бани и перемешивают в течение 30 минут, нагревая до комнатной температуры. Затем добавляют раствор трет-бутил(3S,4S)-3-[[6-(6-хлоримидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)-2-пиадин]амино]-4-фтор-пирролидин-1-карбоксилата (0,060 г, 0,139 ммоль) в N, N-диметилацетамиде (1 мл), с получением смеси, которую затем нагревают при 80°C в течение 12 часов. Реакцию затем охлаждают до комнатной температуры, разбавляют водой (3 мл), и экстрагируют этилацетатом (3×5 мл). Органические экстракты объединяют, промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия (4 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют, и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС m/z 479,3[M+H]⁺.

Стадия В. 6-(6-(2,2-дифторэтокс)имидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)-N-((3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)пиадин-2-амин



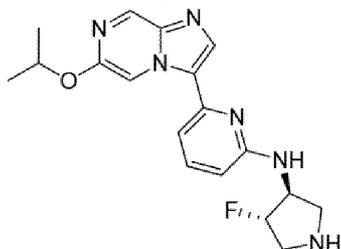
[00418] К раствору трет-бутил (3S,4S)-3-[[6-[6-(2,2-дифторэтокс)имидазо[1,2-а]пиазин-3-ил]-2-пиадин]амино]-4-фтор-пирролидин-1-карбоксилата (0,050 г, 0,105 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляют трифторуксусную кислоту (1,54 г, 13,5 ммоль, 1,00 мл). Полученную реакцию перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа и затем концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают ЖХВД (колонка Xtimate C18, 3 микрон, 100×30 мм; 1-31% ацетонитрил в воде, содержащий 0,1% трифторуксусную кислоту) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС m/z 379,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,81 (д, $J=1,4$ Гц, 1 H),

9,24 (д, $J=1,4$ Гц, 1 H), 8,88 (с, 1 H), 7,75 (дд, $J=7,6, 8,4$ Гц, 1 H), 7,43 (д, $J=7,5$ Гц, 1 H), 6,79 (д, $J=8,5$ Гц, 1 H), 6,03 (д, $J=2,5$ Гц, 1 H), 5,59-5,41 (м, 1 H), 4,90-4,84 (м, 1 H), 4,75 (дт, $J=3,7, 14,0$ Гц, 2 H), 3,94 (дд, $J=6,4, 12,8$ Гц, 1 H), 3,82-3,76 (м, 1 H), 3,74-3,61 (м, 2 H).

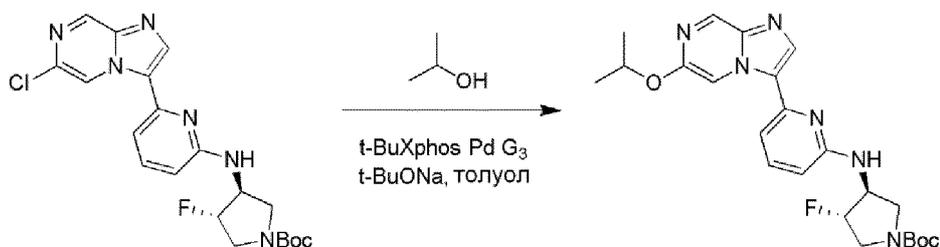
Пример 9

Типовая методика синтеза №9 (Соединения 59-60)

Соединение 59, N-((3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-6-(6-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)пиридин-2-амин

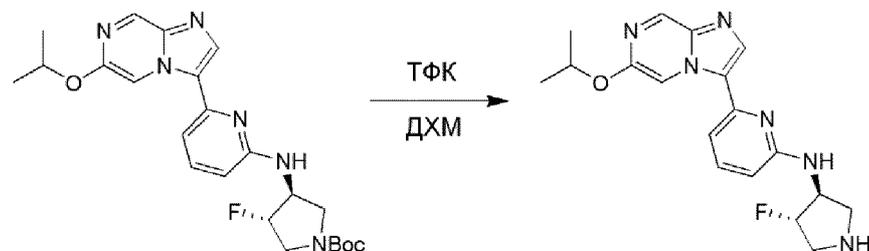


Стадия А. трет-бутил (3S,4S)-3-фтор-4-[[6-(6-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-2-пиридил]амино]пирролидин-1-карбоксилат



[00419] Смесь трет-бутил (3S,4S)-3-[[6-(6-хлоримидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-2-пиридил]амино]-4-фтор-пирролидин-1-карбоксилата (0,060 г, 0,139 ммоль), пропан-2-ола (0,042 г, 0,693 ммоль, 0,053 мл), трет-бутоксид натрия (0,027 г, 0,277 ммоль) и [2-(2-аминофенил)фенил]метилсульфонилокси-палладий-ди-трет-бутил-[2-(2,4,6-триизопропилфенил)фенил]фосфана (0,011 г, 0,014 ммоль) в толуоле (2 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 с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС m/z 457,2 $[M+H]^+$.

Стадия В. N-[(3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил]-6-(6-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)пиридин-2-амин

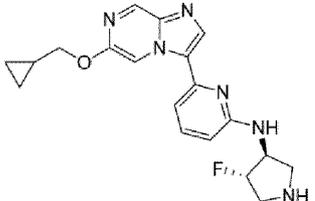


[00420] К раствору трет-бутил (3S,4S)-3-фтор-4-[[6-(6-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-2-пиридил]амино]пирролидин-1-карбоксилата (0,015 г, 0,033 ммоль) в дихлорметане (1 мл) добавляют трифторуксусную кислоту (0,232 г, 2,03 ммоль, 0,150 мл).

Полученную реакцию перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа и затем фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают ЖХВД (колонка Phenomenex Gemini-NX C18, 5 микрон, 150×30 мм; 1-26% 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) δ 9,34 (с, 1 H), 8,84 (с, 1 H), 8,34 (с, 1 H), 7,63 (т, $J=7,94$ Гц, 1 H), 7,33 (д, $J=7,50$ Гц, 1 H), 6,60 (д, $J=8,25$ Гц, 1 H), 5,37-5,63 (м, 1 H), 5,20 (спт, $J=6,13$ Гц, 1 H), 4,91-5,02 (м, 1 H), 3,90 (дд, $J=12,69, 6,07$ Гц, 1 H), 3,74-3,80 (м, 1 H), 3,65-3,74 (м, 1 H), 3,60-3,65 (м, 1 H), 1,36 (т, $J=6,50$ Гц, 6 H).

[00421] Все соединения в Таблице 8 получают с применением методик синтеза, описанных в **Примере 9**.

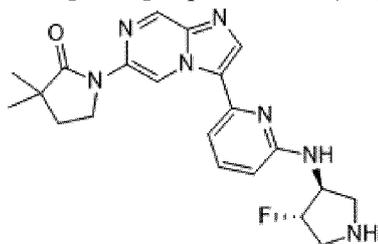
Таблица 8. Дополнительные соединения, полученные согласно **Примеру 9**.

Соединение №	Структура	Наименование IUPAC	ЖХМС
60		6-(6-(циклопропилметокси)имидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)-N-((3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)пиридин-2-амин	369,2

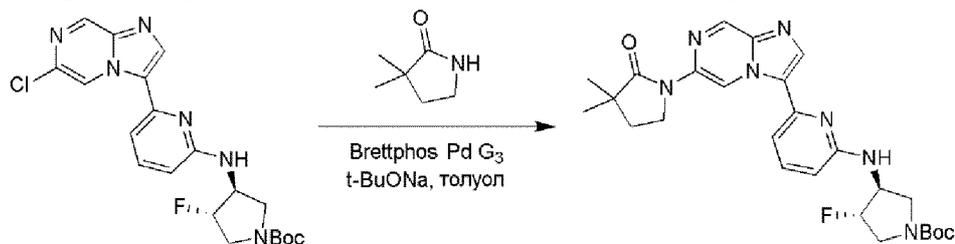
Пример 10

Типовая методика синтеза №10 (Соединения 61-62)

Соединение 61, 1-(3-(6-(((3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)амино)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-ил)-3,3-диметилпирролидин-2-он



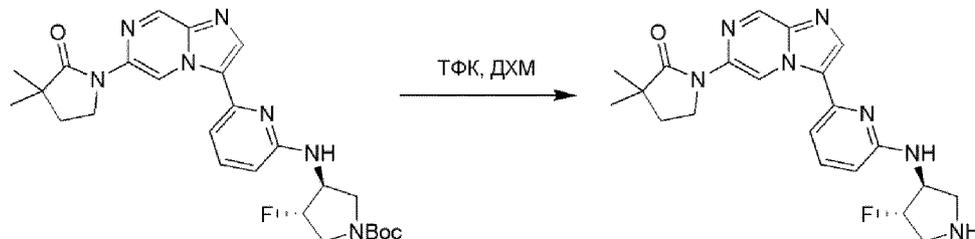
Стадия А. трет-бутил (3S,4S)-3-[[6-(6-(3,3-диметил-2-оксопирролидин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)пиридин-2-ил)амино]-4-фторпирролидин-1-карбоксилат



[00422] Смесь трет-бутил (3S,4S)-3-[[6-(6-хлоримидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)-2-пиридил]амино]-4-фтор-пирролидин-1-карбоксилата (0,020 г, 0,046 ммоль), 3,3-диметилпирролидин-2-она (0,010 г, 0,092 ммоль), метансульфонато(2-дициклогексилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'-три-*i*-пропил-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-

бифенил-2-ил)палладия(II) (0,004 г, 0,005 ммоль) и трет-бутоксид натрия (0,009 г, 0,092 ммоль) в толуоле (1 мл) продувают азотом и затем нагревают при 100°C в течение 16 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 510,2 $[M+H]^+$.

Стадия В. 1-(3-(6-(((3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)амино)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-ил)-3,3-диметилпирролидин-2-он



[00423] К раствору трет-бутил (3S,4S)-3-[[6-[6-(3,3-диметил-2-оксо-пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиазин-3-ил]-2-пиридил]амино]-4-фтор-пирролидин-1-карбоксилата (0,060 г, 0,118 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляют трифторуксусную кислоту (0,578 г, 5,06 ммоль, 0,375 мл). Полученную реакцию перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа и затем фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают ЖХВД (колонка Phenomenex Luna C18, 5 микрон, 100×40 мм; 1-30% ацетонитрил в воде, содержащий 0,1% трифторуксусную кислоту) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС m/z 410,2 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 10,63 (с, 1 H), 8,97 (с, 1 H), 8,35 (с, 1 H), 7,62 (т, $J=7,9$ Гц, 1 H), 7,30 (д, $J=7,5$ Гц, 1 H), 6,61 (д, $J=8,3$ Гц, 1 H), 5,37 (шс, 1 H), 5,26 (шд, $J=4,8, 13,1$ Гц, 1 H), 4,20-4,01 (м, 2 H), 3,88 (шд, $J=5,7, 12,5$ Гц, 1 H), 3,81-3,55 (м, 3 H), 2,08 (т, $J=6,9$ Гц, 2 H), 1,27 (д, $J=2,9$ Гц, 6H).

[00424] Все соединения в Таблице 9 получают с применением методик синтеза, описанных в **Примере 10**.

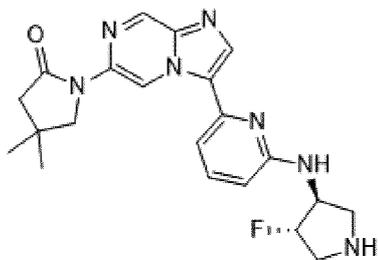
Таблица 9. Дополнительные соединения, полученные согласно **Примеру 10**.

Соединение №	Структура	Наименование IUPAC	ЖХМС
62		6-(3-(6-(((3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)амино)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-ил)-2-окса-6-азаспиро[3,4]октан-7-он	424,2

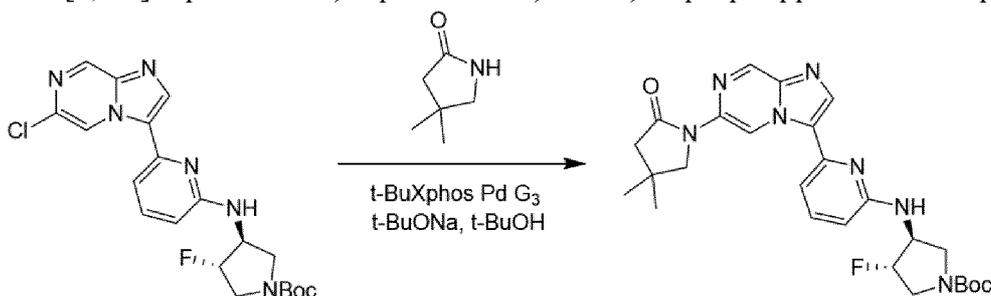
Пример 11

Типовая методика синтеза №11 (Соединение 63)

Соединение 63, 1-(3-(6-(((3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)амино)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-ил)-4,4-диметилпирролидин-2-он

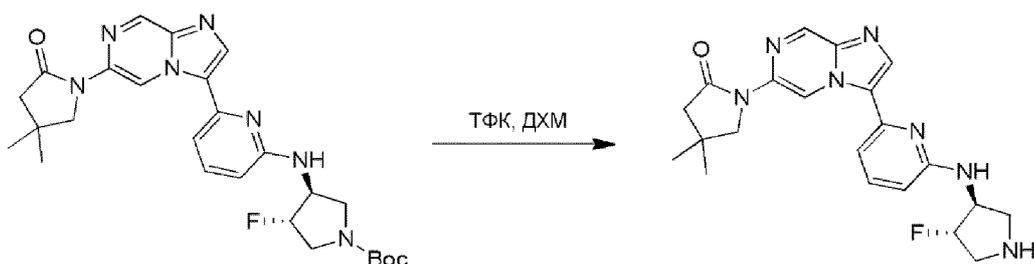


Стадия А. (3S,4S)-трет-бутил 3-((6-(6-(4,4-диметил-2-оксопирролидин-1-ил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат



[00425] Смесь трет-бутил (3S,4S)-3-[[6-(6-хлоримидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-2-пиридил]амино]-4-фтор-пирролидин-1-карбоксилата (0,070 г, 0,162 ммоль), 4,4-диметилпирролидин-2-она (0,055 г, 0,485 ммоль), трет-бутоксид натрия (0,047 г, 0,485 ммоль) и [2-(2-аминофенил)фенил]-метилсульфонилокси-палладий-ди-трет-бутил-[2-(2,4,6-триизопропилфенил)фенил]фосфана (0,026 г, 0,032 ммоль) в трет-амиловом спирте (1 мл) продувают азотом и затем нагревают при 100°C в течение 16 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 510,2 $[M+H]^+$.

Стадия В. 1-(3-(6-(((3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)амино)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пирозин-6-ил)-4,4-диметилпирролидин-2-он



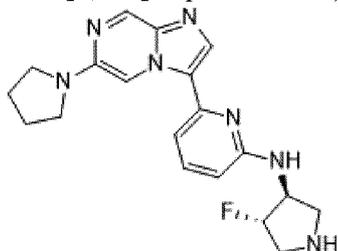
[00426] К раствору трет-бутил (3S,4S)-3-[[6-[6-(4,4-диметил-2-оксо-пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил]-2-пиридил]амино]-4-фтор-пирролидин-1-карбоксилата (0,080 г, 0,157 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляют трифторуксусную кислоту (1,23 г, 10,8 ммоль, 0,800 мл). Полученную реакцию перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа и затем концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают ЖХВД (колонка Phenomenex Gemini-NX C18, 5 микрон, 150×30 мм; 7-22% ацетонитрил в воде, содержащий 0,1% трифторуксусную кислоту) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС m/z 410,2 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 10,46 (с, 1 H), 8,85 (с, 1 H), 8,24 (с, 1 H), 7,52 (т, $J=7,8$ Гц, 1 H), 7,21 (д, $J=7,5$

Гц, 1 Н), 6,50 (д, $J=8,3$ Гц, 1 Н), 5,43-5,23 (м, 1 Н), 5,14 (шд, $J=8,8$ Гц, 1 Н), 3,91-3,74 (м, 3 Н), 3,69-3,52 (м, 2 Н), 3,41 (шд, $J=12,4$ Гц, 1 Н), 2,43 (д, $J=2,3$ Гц, 2 Н), 1,17 (д, $J=7,0$ Гц, 6 Н).

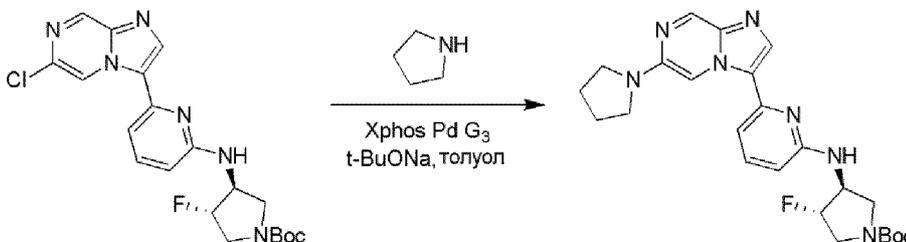
Пример 12

Типовая методика синтеза №12 (Соединения 64-66)

Соединение 64, N-((3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-6-(6-(пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)пиридин-2-амин

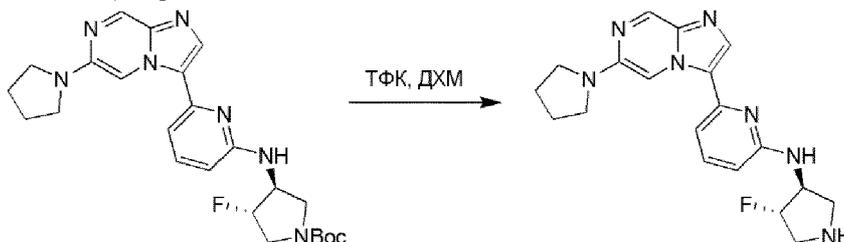


Стадия А. трет-бутил (3S,4S)-3-фтор-4-((6-(6-(пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)пиридин-2-ил)амино)пирролидин-1-карбоксилат



[00427] Смесь трет-бутил (3S,4S)-3-[[6-(6-хлоримидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-2-пиридил]амино]-4-фтор-пирролидин-1-карбоксилата (0,070 г, 0,162 ммоль), пирролидина (0,058 г, 0,809 ммоль, 0,067 мл), трет-бутоксид натрия (0,047 г, 0,485 ммоль) и метансульфонато(2-дидецилгексилфосфино-2,4,6-три-*i*-пропил-1,1-бифенил)(2-амино-1,1-бифенил-2-ил)палладия(II) (0,014 г, 0,016 ммоль) в толуоле (1 мл) продувают азотом, и затем нагревают микроволнами при 110°C в течение 2 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь затем охлаждают до комнатной температуры, фильтруют, и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают преп-ТСХ (50% этилацетат в петролейном эфире, $R_f=0,41$) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС m/z 468,2 $[M+H]^+$.

Стадия В. N-((3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-6-(6-(пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)пиридин-2-амин



[00428] К раствору трет-бутил (3S,4S)-3-фтор-4-[[6-(6-пирролидин-1-илимидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-2-пиридил]амино]пирролидин-1-карбоксилата (0,020 г, 0,043 ммоль) в

дихлорметане (2 мл) добавляют трифторуксусную кислоту (0,513 г, 4,50 ммоль, 0,333 мл). Полученную реакцию перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа и затем концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают ЖХВД (колонка Phenomenex Gemini-NX C18, 5 микрон, 150×30 мм; 1-28% ацетонитрил в воде, содержащий 0,1% трифторуксусную кислоту) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС m/z 368,1 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9,14 (д, $J=5,7$ Гц, 1 H), 8,28 (с, 1 H), 7,69 (т, $J=7,9$ Гц, 1 H), 7,38 (д, $J=7,5$ Гц, 1 H), 7,18 (д, $J=5,9$ Гц, 1 H), 6,71 (д, $J=8,3$ Гц, 1 H), 5,62-5,37 (м, 1 H), 5,02-4,96 (м, 1 H), 4,72 (шс, 1 H), 4,21 (шс, 3 H), 3,92 (шд, $J=6,2$, 12,9 Гц, 1 H), 3,78-3,74 (м, 1 H), 3,72-3,57 (м, 2 H), 2,25-2,19 (м, 4 H).

[00429] Все соединения в Таблице 10 получают с применением методик синтеза, описанных в **Примере 12**.

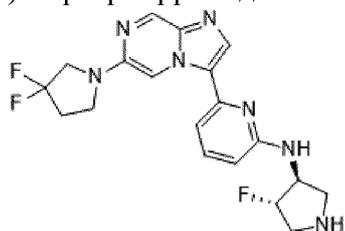
Таблица 10. Дополнительные соединения, полученные согласно **Примеру 12**.

Соединение №	Структура	Наименование IUPAC	ЖХМС
65		2-(1-(3-(6-(((3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)амино)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-ил)пирролидин-3-ил)пропан-2-ол	426,2
66		1-(3-(6-(((3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)амино)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-ил)-3-(трифторметил)пирролидин-3-ол	452,2

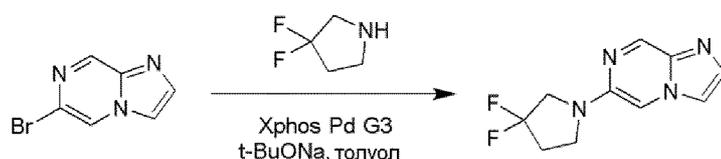
Пример 13

Типовая методика синтеза №13 (Соединение 67)

Соединение 67, 6-(6-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)-N-((3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)пиридин-2-амин



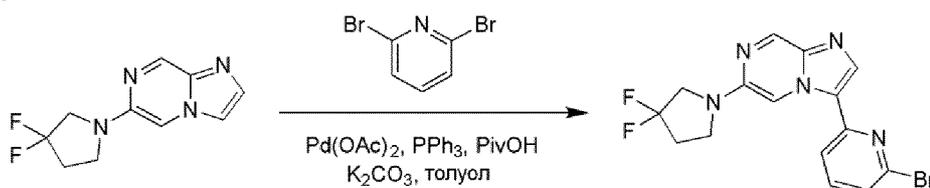
Стадия А. 6-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиазин



[00430] Смесь 6-бромимидазо[1,2-а]пиазина (0,100 г, 0,505 ммоль), гидрохлорида

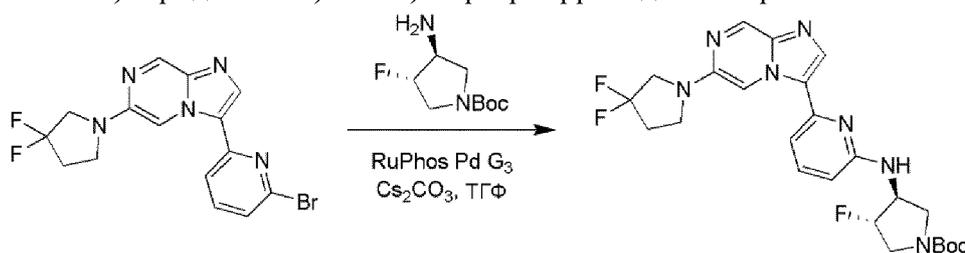
3,3-дифторпирролидина (0,145 г, 1,01 ммоль), трет-бутоксид натрия (0,146 г, 1,51 ммоль) и метансульфоната(2-дициклогексилфосфино-2,4,6-три-*t*-пропил-1,1-бифенил)(2-амино-1,1-бифенил-2-ил)палладия(II) (0,043 г, 0,051 ммоль) в толуоле (1 мл) продувают азотом и затем нагревают при 110°C в течение 16 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь затем охлаждают до комнатной температуры, фильтруют, и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле (0-70% этилацетат в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС m/z 255,1 [M+H]⁺.

Стадия В. 3-(6-бромпиридин-2-ил)-6-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиразин



[00431] Смесь 6-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиразина (0,050 г, 0,223 ммоль), 2,6-дибромпиридина (0,158 г, 0,669 ммоль), карбоната калия (0,092 г, 0,669 ммоль), трифенилфосфина (0,009 г, 0,033 ммоль), ацетата палладия(II) (0,005 г, 0,022 ммоль) и 2,2-диметилпропановой кислоты (0,007 г, 0,067 ммоль) в толуоле (3 мл) продувают азотом и затем нагревают 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 преп-ТСХ (10% метанол в дихлорметане, R_f = 0,45) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС m/z 380,0 [M+H]⁺.

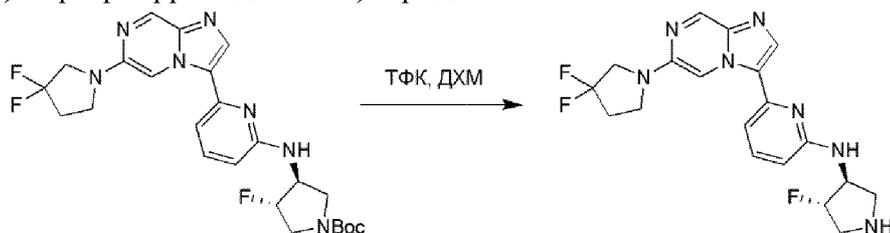
Стадия С. (3*S*,4*S*)-трет-бутил 3-((6-(6-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат



[00432] Смесь 3-(6-бром-2-пиридил)-6-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиразина (0,040 г, 0,105 ммоль), трет-бутил (3*S*,4*S*)-3-амино-4-фтор-пирролидин-1-карбоксилата (0,021 г, 0,105 ммоль), метансульфоната (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (0,009 г, 0,011 ммоль) и карбоната цезия (0,103 г, 0,316 ммоль) в тетрагидрофуране (3 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 504,2 [M+H]⁺.

Стадия D. 6-(6-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-N-

((3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)пиридин-2-амин

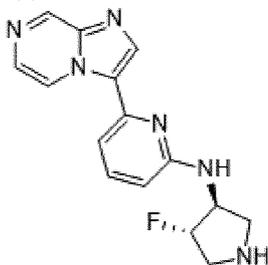


[00433] К раствору трет-бутил (3S,4S)-3-[[6-[6-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиазин-3-ил]-2-пиридил]амино]-4-фтор-пирролидин-1-карбоксилата (0,050 г, 0,099 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляют трифторуксусную кислоту (0,770 г, 6,75 ммоль, 0,500 мл). Полученную реакцию перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа и затем концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают ЖХВД (колонка Phenomenex Gemini-NX C18, 5 микрон, 150×30 мм; 1-30% ацетонитрил в воде, содержащий 0,1% ТФК) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС m/z 404,1 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,95 (с, 1 H), 8,87 (с, 1 H), 8,37 (с, 1 H), 7,68 (т, $J=7,9$ Гц, 1 H), 7,32 (д, $J=7,5$ Гц, 1 H), 6,67 (д, $J=8,3$ Гц, 1 H), 5,60-5,43 (м, 1 H), 5,02-4,93 (м, 1 H), 4,00-3,86 (м, 3 H), 3,81-3,68 (м, 4 H), 3,65-3,58 (м, 1 H), 2,71-2,52 (м, 2 H).

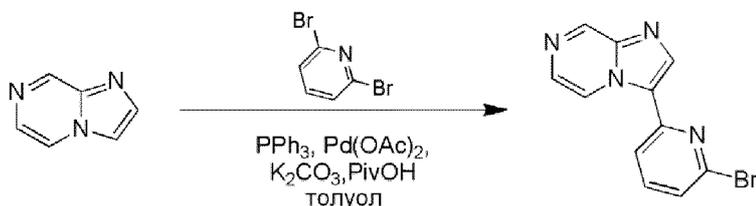
Пример 14

Типовая методика синтеза №14 (Соединения 68-74)

Соединение 68, N-((3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-6-(имидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)пиридин-2-амин



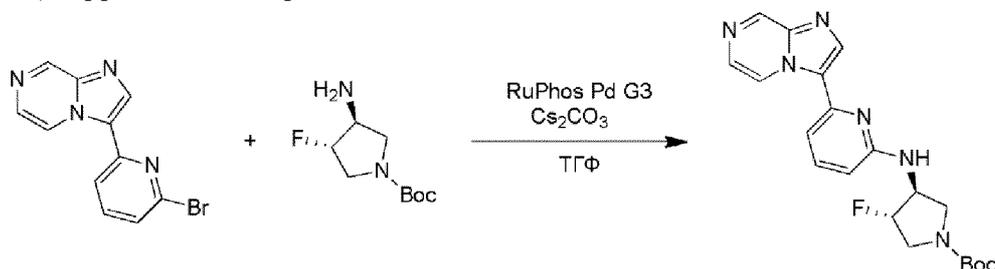
Стадия А. 3-(6-бромпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиазин



[00434] Смесь имидазо[1,2-а]пиазина (1,00 г, 8,39 ммоль), 2,6-дибромпиридина (1,99 г, 8,39 ммоль), ацетата палладия (0,188 г, 0,839 ммоль), трифенилфосфина (0,440 г, 1,68 ммоль), 2,2-диметилпропановой кислоты (0,257 г, 2,52 ммоль, 0,289 мл) и карбоната калия (3,48 г, 25,2 ммоль) в толуоле (50 мл) продувают азотом и затем нагревают при 100°C в течение 15 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

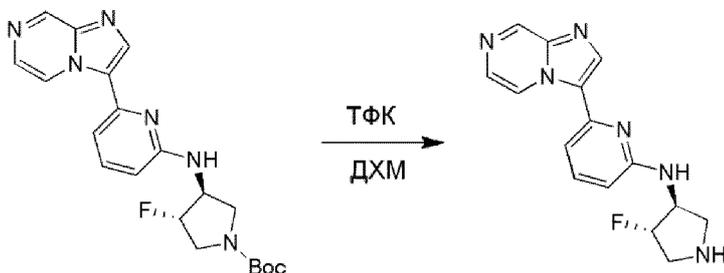
в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС m/z 275,1 $[M+H]^+$.

Стадия В. (3S,4S)-трет-бутил 3-фтор-4-((6-(имидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)пиридин-2-ил)амино)пирролидин-1-карбоксилат



[00435] Смесь 3-(6-бром-2-пиридил)имидазо[1,2-а]пиазина (0,050 г, 0,181 ммоль), трет-бутил (3S,4S)-3-амино-4-фтор-пирролидин-1-карбоксилата (0,037 г, 0,182 ммоль), метансульфоната (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (0,015 г, 0,018 ммоль) и карбоната цезия (0,148 г, 0,454 ммоль) в тетрагидрофуране (3 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 399,3 $[M+H]^+$.

Стадия С. N-((3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-6-(имидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)пиридин-2-амин



[00436] К раствору трет-бутил (3S,4S)-3-фтор-4-[(6-имидазо[1,2-а]пиазин-3-ил-2-пиридил)амино]пирролидин-1-карбоксилата (0,080 г, 0,201 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляют трифторуксусную кислоту (0,50 мл). Полученную реакцию перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа и затем фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают ЖХВД (колонка Phenomenex Luna C18, 5 микрон, 100×40 мм; 1-20% ацетонитрил в воде, содержащий 0,1% ТФК) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС m/z 299,1 $[M+H]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9,86 (д, $J=4,9$ Гц, 1 H), 9,13 (с, 1 H), 8,44 (с, 1 H), 8,00 (д, $J=4,9$ Гц, 1 H), 7,68-7,61 (м, 1 H), 7,40-7,35 (м, 1 H), 6,64 (д, $J=8,2$ Гц, 1 H), 5,58-5,43 (м, 1 H), 4,95-4,89 (м, 1 H), 3,97-3,90 (м, 1 H), 3,77-3,64 (м, 2 H), 3,62-3,56 (м, 1 H).

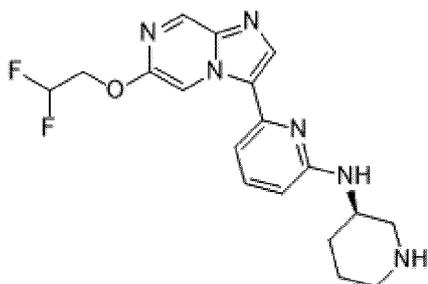
[00437] Все соединения в Таблице 11 получают с применением методик синтеза, описанных в **Примере 14**.

Таблица 11. Дополнительные соединения, полученные согласно **Примеру 14**.

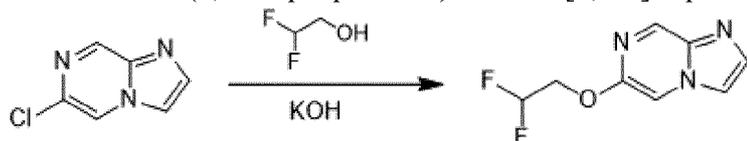
Соединение №	Структура	Наименование IUPAC	ЖХМС
69		(R)-6-(имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-N-(пиперидин-3-ил)пиридин-2-амин	295,1
70		N-((3S,4S)-4-фторпиперидин-3-ил)-6-(имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)пиридин-2-амин	313,1
71		(R)-N-(6-(имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)пиридин-2-ил)-5-азаспиро[2,4]гептан-7-амин	307,1
72		N-[(3S,4S)-4-фтор-3-пиперидил]-6-(7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-амин	309,1
73		6-(имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-N-((3R,4S)-4-метилпирролидин-3-ил)пиридин-2-амин	295,1
74		N-(4,4-диметилпиперидин-3-ил)-6-(имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)пиридин-2-амин	323,1

Пример 15**Типовая методика синтеза №15 (Соединение 75-76)**

Соединение 75, (R)-6-(6-(2,2-дифторэтокси)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-N-(пиперидин-3-ил)пиридин-2-амин

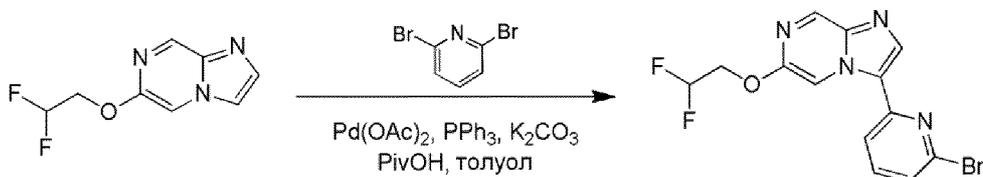


Стадия А. 6-(2,2-дифторэтокс)имидазо[1,2-а]пирозин



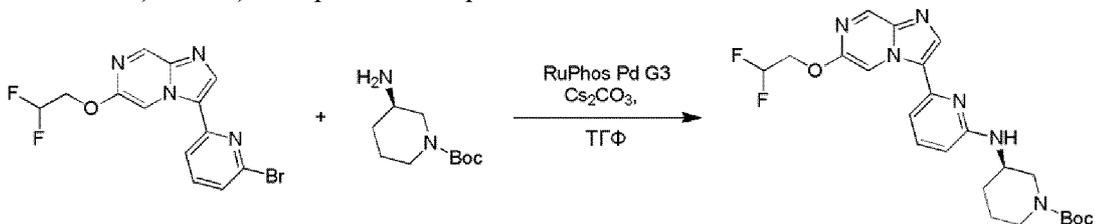
[00438] К раствору 6-хлоримидазо[1,2-а]пирозина (0,500 г, 3,26 ммоль) в 2,2-дифторэтанол (5,34 г, 65,1 ммоль, 5,00 мл) добавляют гидроксид калия (1,10 г, 19,5 ммоль). Полученную смесь нагревают при 110°C в течение 16 часов и затем охлаждают до комнатной температуры, фильтруют, и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле (0-50% этилацетат в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС m/z 200,0 $[M+H]^+$.

Стадия В. 3-(6-бромпирозин-2-ил)-6-(2,2-дифторэтокс)имидазо[1,2-а]пирозин



[00439] Смесь 6-(2,2-дифторэтокс)имидазо[1,2-а]пирозина (0,230 г, 1,15 ммоль), 2,6-дибромпирозина (0,273 г, 1,15 ммоль), ацетата палладия (0,026 г, 0,115 ммоль), трифенилфосфина (0,060 г, 0,231 ммоль), 2,2-диметилпропановой кислоты (0,035 г, 0,346 ммоль, 0,040 мл) и карбоната калия (0,487 г, 3,46 ммоль) в толуоле (10 мл) продувают азотом, и затем нагревают при 100°C в течение 15 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 355,0 $[M+H]^+$.

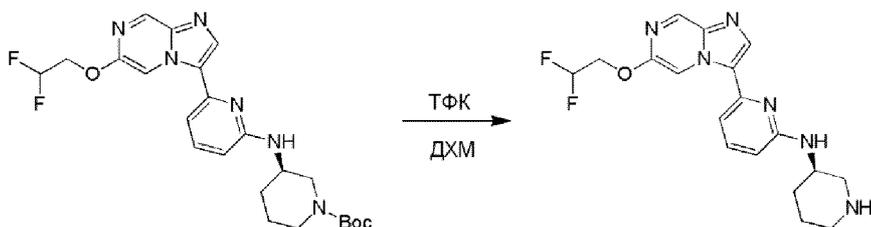
Стадия С. (R)-трет-бутил 3-((6-(6-(2,2-дифторэтокс)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)пирозин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилат



[00440] Смесь 3-(6-бром-2-пирозинил)-6-(2,2-дифторэтокс)имидазо[1,2-а]пирозина

(0,050 г, 0,141 ммоль), трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата (0,028 г, 0,141 ммоль), метансульфоната (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (0,012 г, 0,014 ммоль) и карбоната цезия (0,114 г, 0,352 ммоль) в тетрагидрофуране (3,0 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 475,2 $[M+H]^+$.

Стадия D. (R)-6-(6-(2,2-дифторэтоксимидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-N-(пиперидин-3-ил)пиридин-2-амин



[00441] К раствору трет-бутил (3R)-3-[[6-[6-(2,2-дифторэтоксимидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-2-пиридил]амино]пиперидин-1-карбоксилата (0,070 г, 0,148 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляют трифторуксусную кислоту (0,500 мл). Полученную реакцию перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа и затем фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают ЖХВД (колонка Phenomenex Luna C18, 5 микрон, 100×25 мм; 5-45% ацетонитрил в воде, содержащий 0,1% ТФК) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС m/z 375,1 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9,64 (д, $J=1,3$ Гц, 1 H), 8,81 (д, $J=1,2$ Гц, 1 H), 8,31 (с, 1 H), 7,51 (т, $J=7,9$ Гц, 1 H), 7,14 (д, $J=7,4$ Гц, 1 H), 6,47 (д, $J=8,3$ Гц, 1 H), 6,30-6,12 (м, 1 H), 4,64 (тт, $J=3,5, 14,2$ Гц, 2 H), 4,05-3,96 (м, 1 H), 3,39-3,34 (м, 1 H), 3,12-3,04 (м, 1 H), 2,80-2,69 (м, 2 H), 2,29-2,21 (м, 1 H), 1,96-1,76 (м, 2 H), 1,66-1,55 (м, 1 H).

[00442] Все соединения в Таблице 12 получают с применением методик синтеза, описанных в Примере 15.

Таблица 12. Дополнительные соединения, полученные согласно Примеру 15.

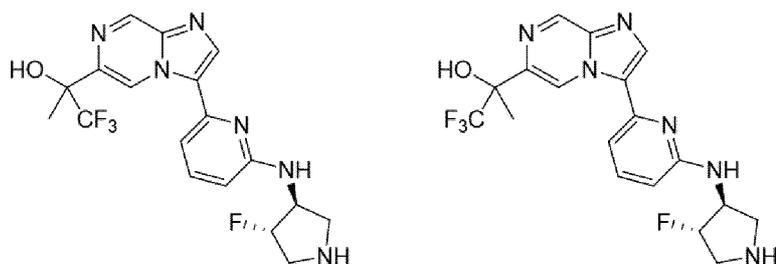
Соединение №	Структура	Наименование IUPAC	ЖХМС
76		6-(6-(2,2-дифторэтоксимидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-N-((3S,4S)-4-фторпиперидин-3-ил)пиридин-2-амин	393,1

Пример 16

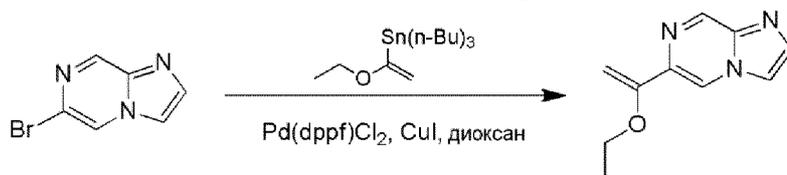
Типовая методика синтеза №16 (Соединения 77-82)

Соединения 77 и 78, Быстро и медленно элюируемые диастереомеры 1,1,1-трифтор-2-(3-(6-(((3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)амино)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-

ил)пропан-2-ола

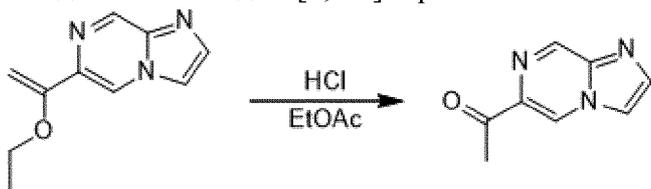


Стадия А. 6-(1-этоксивинил)имидазо[1,2-а]пиазин



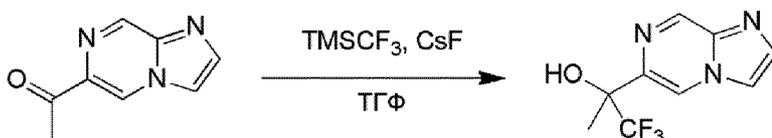
[00443] Смесь 6-бромимидазо[1,2-а]пиазина (3,00 г, 15,2 ммоль), трибутил(1-этоксивинил)станнана (9,90 г, 27,4 ммоль, 9,25 мл), [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (1,11 г, 1,51 ммоль) и йодида меди (0,288 г, 1,51 ммоль) в диоксане (50 мл) продувают азотом и затем нагревают при 110°C в течение 16 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь затем охлаждают до комнатной температуры, гасят добавлением насыщенного водного раствора фторида калия (30 мл), выливают в воду (100 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 (0-100% этилацетат в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС m/z 190,3 $[M+H]^+$.

Стадия В. 1-имидазо[1,2-а]пиазин-6-илэтанон



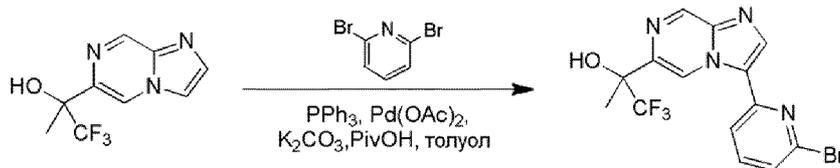
[00444] К раствору 6-(1-этоксивинил)имидазо[1,2-а]пиазина (0,900 г, 4,76 ммоль) в этилацетате (5,0 мл) добавляют хлористоводородную кислоту (0,5 М, 9,51 мл). Полученную реакцию перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа и затем выливают в воду (20 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×20 мл). Органические экстракты объединяют, промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС m/z 162,2 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9,26-9,15 (м, 1 Н), 9,07-9,00 (м, 1 Н), 8,21-8,15 (м, 1 Н), 7,94-7,86 (м, 1 Н), 2,66 (с, 2 Н).

Стадия С. 1,1,1-трифтор-2-(имидазо[1,2-а]пиазин-6-ил)пропан-2-ол



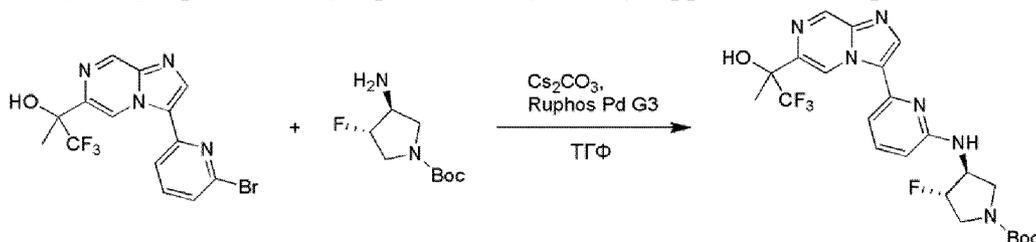
[00445] К раствору 1-имидазо[1,2-а]пиазин-6-илэтанона (0,900 г, 5,58 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляют фторид цезия (2,54 г, 16,8 ммоль) и триметил(трифторметил)силан (5,16 г, 36,3 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов и затем выливают в воду (10 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×10 мл). Органические экстракты объединяют, промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 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 232,2 $[M+H]^+$.

Стадия D. 2-(3-(6-бромпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-ил)-1,1,1-трифторпропан-2-ол



[00446] Смесь 1,1,1-трифтор-2-имидазо[1,2-а]пиазин-6-ил-пропан-2-ола (0,240 г, 1,04 ммоль), 2,6-дибромпиридина (0,737 г, 3,11 ммоль), ацетата палладия (0,023 г, 0,104 ммоль), трифенилфосфина (0,054 г, 0,208 ммоль), 2,2-диметилпропановой кислоты (0,031 г, 0,311 ммоль, 0,036 мл) и карбоната калия (0,430 г, 3,11 ммоль) в толуоле (10 мл) продувают азотом и затем нагревают при 100°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 (0-100% этилацетат в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС m/z 387,1 $[M+H]^+$.

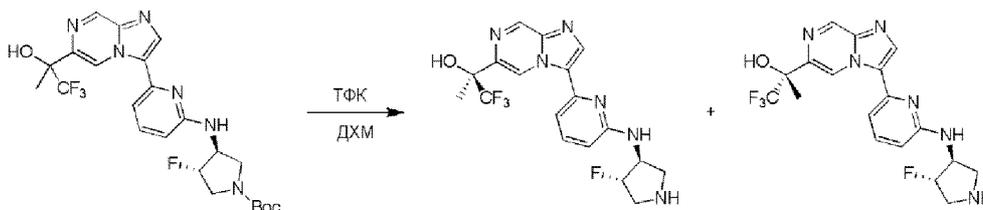
Стадия E. (3S,4S)-трет-бутил 3-фтор-4-(((6-(6-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)имидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)пиридин-2-ил)амино)пирролидин-1-карбоксилат



[00447] К раствору 2-[3-(6-бром-2-пиридил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-ил]-1,1,1-трифторпропан-2-ола (0,080 г, 0,207 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) добавляют трет-бутил (3S,4S)-3-амино-4-фтор-пирролидин-1-карбоксилат (0,042 г, 0,207 ммоль), метансульфонат (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-

1,1'-бифенил)]палладия(II) (0,017 г, 0,021 ммоль) и карбоната цезия (0,168 г, 0,517 ммоль). Полученную смесь 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 511,3[M+H]⁺.

Стадия F. Быстро и медленно элюируемые диастереомеры 1,1,1-трифтор-2-(3-(6-(((3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)амино)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-ил)пропан-2-ола



[00448] К раствору трет-бутил (3S,4S)-3-фтор-4-[[6-[6-(2,2,2-трифтор-1-гидрокси-1-метил-этил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил]-2-пиридил]амино]пирролидин-1-карбоксилата (0,080 г, 0,157 ммоль) в дихлорметане (3,0 мл) добавляют трифторуксусную кислоту (0,77 г, 6,8 ммоль, 0,50 мл). Полученную реакцию перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа и затем фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают ЖХВД (колонка Phenomenex Luna C18, 5 микрон, 100×40 мм; 5-27% ацетонитрил в воде, содержащий 0,1% ТФК) с получением указанного в заголовке соединения в виде диастеремеров неизвестной абсолютной конфигурации. Быстро элюируемый диастереомер: ЖХМС m/z 411,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 10,31 (д, $J=1,1$ Гц, 1 H), 9,10-9,06 (м, 1 H), 8,47-8,43 (м, 1 H), 7,67 (т, $J=7,9$ Гц, 1 H), 7,45-7,40 (м, 1 H), 6,69-6,62 (м, 1 H), 5,58-5,42 (м, 1 H), 4,99-4,94 (м, 1 H), 4,04 (шд, $J=4,0, 12,0$ Гц, 1 H), 3,92-3,72 (м, 3 H), 1,91 (с, 3 H). Медленно элюируемый диастереомер: ЖХМС m/z 411,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 10,05 (с, 1 H), 9,06 (д, $J=1,2$ Гц, 1 H), 8,36 (с, 1 H), 7,65 (т, $J=7,9$ Гц, 1 H), 7,35 (д, $J=7,5$ Гц, 1 H), 6,63 (д, $J=8,3$ Гц, 1 H), 5,52-5,37 (м, 1 H), 4,96-4,91 (м, 1 H), 3,93 (дд, $J=5,0, 12,3$ Гц, 1 H), 3,85-3,75 (м, 1 H), 3,74-3,66 (м, 2H), 1,88 (с, 3 H).

[00449] Все соединения в Таблице 13 получают с применением методик синтеза, описанных в **Примера 16**.

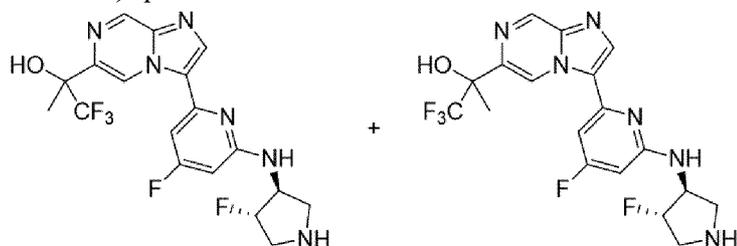
Таблица 13. Дополнительные соединения, полученные согласно **Примеру 16**.

Соединение №	Структура	Наименование IUPAC	ЖХМС
79		Быстро элюируемый диастереомер 1,1,1-трифтор-2-(3-(6-((R)-пиперидин-3-иламино)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-ил)пропан-2-ола	407,0

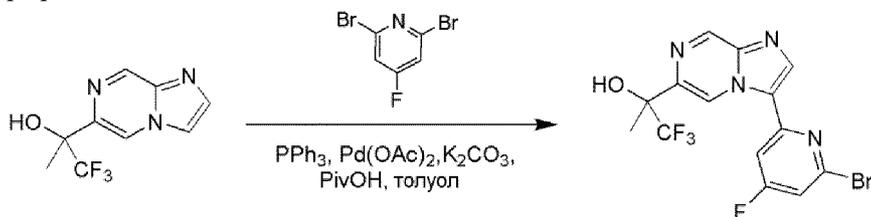
80		Быстро элюируемый диастереомер 1,1,1-трифтор-2-(3-(6-(((3S,4S)-4-фторпиперидин-3-ил)амино)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-ил)пропан-2-ола	425,1
81		Медленно элюируемый диастереомер 1,1,1-трифтор-2-(3-(6-((R)-пиперидин-3-иламино)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-ил)пропан-2-ола	407,1
82		Медленно элюируемый диастереомер 1,1,1-трифтор-2-(3-(6-(((3S,4S)-4-фторпиперидин-3-ил)амино)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-ил)пропан-2-ол	425,1

Пример 17**Типовая методика синтеза №17 (Соединения 83-94)**

Соединения 83 и 84, Быстро и медленно элюируемые диастереомеры 1,1,1-трифтор-2-(3-(4-фтор-6-(((3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)амино)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-ил)пропан-2-ола



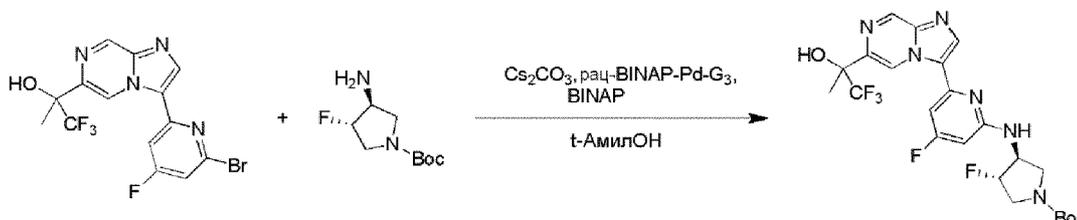
Стадия А. 2-(3-(6-бром-4-фторпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-ил)-1,1,1-трифторпропан-2-ол



[00450] Смесь 1,1,1-трифтор-2-имидазо[1,2-а]пиразин-6-ил-пропан-2-ола (0,200 г, 0,865 ммоль), 2,6-дибром-4-фтор-пиридина (0,243 г, 0,952 ммоль), ацетата палладия (0,019 г, 0,087 ммоль), трифенилфосфина (0,045 г, 0,173 ммоль), 2,2-диметилпропановой кислоты (0,027 г, 0,260 ммоль, 0,030 мл) и карбоната калия (0,359 г, 2,60 ммоль) в толуоле (5 мл) продувают азотом и затем нагревают при 120°C в течение 18 часов в атмосфере азота.

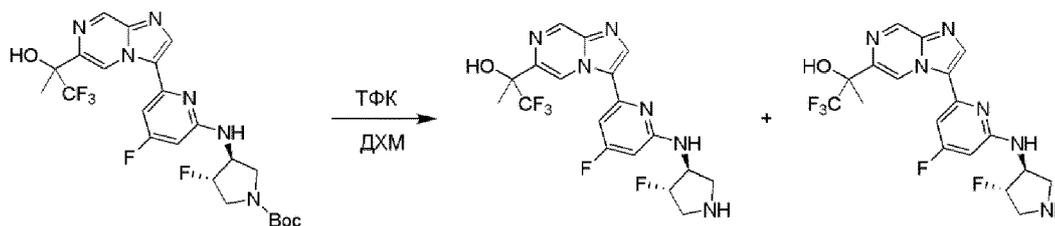
Реакцию затем охлаждают до комнатной температуры, фильтруют, и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле (0-100% этилацетат в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС m/z 405,1 $[M+H]^+$.

Стадия В. (3S,4S)-трет-бутил 3-фтор-4-((4-фтор-6-(6-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)пиридин-2-ил)амино)пирролидин-1-карбоксилат



[00451] Смесь 2-[3-(6-бром-4-фтор-2-пиридил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-ил]-1,1,1-трифтор-пропан-2-ола (0,060 г, 0,148 ммоль), трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата (0,030 г, 0,148 ммоль), [2-(2-аминофенил)фенил]-метилсульфонилосипалладий[1-(2-дифенилфосфанил-1-нафтил)-2-нафтил]-дифенил-фосфана (0,020 г, 0,020 ммоль), карбоната цезия (0,129 г, 0,395 ммоль) и [1-(2-дифенилфосфанил-1-нафтил)-2-нафтил]-дифенил-фосфана (0,012 г, 0,020 ммоль) в 2-метилбутан-2-оле (3,0 мл) продувают азотом и затем нагревают при 100°C в течение 5 часов в атмосфере азота. Реакцию затем охлаждают до комнатной температуры, разбавляют водой (10 мл), и экстрагируют этилацетатом (3×10 мл). Органические экстракты объединяют, промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют, и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС m/z 525,4 $[M+H]^+$.

Стадия С. Быстро и медленно элюируемые диастереомеры 1,1,1-трифтор-2-(3-(4-фтор-6-(((3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)амино)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-ил)пропан-2-ол



[00452] К раствору трет-бутил (3R)-3-[[4-фтор-6-[6-(2,2,2-трифтор-1-гидрокси-1-метил-этил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил]-2-пиридил]амино]пиперидин-1-карбоксилата (0,050 г, 0,095 ммоль) в дихлорметане (3,0 мл) добавляют трифторуксусную кислоту (0,50 мл). Полученную реакцию перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа и затем фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают ЖХВД (колонка Phenomenex Luna C18, 3 микрон, 100×40 мм; 1-30% ацетонитрил в воде, содержащий 0,1% ТФК) с получением указанных в заголовке соединений в виде диастереомеров неизвестной конфигурации. Быстро элюируемый

диастереомер: ЖХМС m/z 429,0 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 10,14 (с, 1 H), 9,10 (с, 1 H), 8,45 (с, 1 H), 7,18 (шд, $J=9,5$ Гц, 1 H), 6,37 (дд, $J=1,7, 10,9$ Гц, 1 H), 4,50 (шс, 1 H), 3,50-3,39 (м, 2 H), 3,25 (шс, 2 H), 2,23-2,14 (м, 2 H), 2,00-1,91 (м, 5 H). Медленно элюируемый диастереомер: ЖХМС m/z 429,0 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 10,04 (д, $J=1,0$ Гц, 1 H), 9,07 (д, $J=1,4$ Гц, 1 H), 8,41 (с, 1 H), 7,20 (шд, $J=1,9, 9,5$ Гц, 1 H), 6,34 (дд, $J=1,8, 10,5$ Гц, 1 H), 5,50-5,35 (м, 1 H), 4,96 (шд, $J=4,9, 13,6$ Гц, 1 H), 3,94 (дд, $J=4,8, 12,0$ Гц, 1 H), 3,83-3,65 (м, 3 H), 1,88 (с, 3 H).

[00453] Все соединения в Таблице 14 получают с применением методик синтеза, описанных в **Примере 17**.

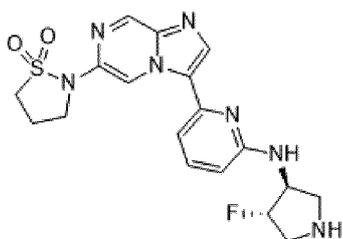
Таблица 14. Дополнительные соединения, полученные согласно **Примеру 17**.

Соединение №	Структура	Наименование IUPAC	ЖХМС
85		Быстро элюируемый диастереомер 1,1,1-трифтор-2-(3-(4-фтор-6-((R)-пиперидин-3-иламино)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пирозин-6-ил)пропан-2-ола	425,1
86		Быстро элюируемый диастереомер 1,1,1-трифтор-2-(3-(4-фтор-6-(((3S,4S)-4-фторпиперидин-3-ил)амино)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пирозин-6-ил)пропан-2-ола	443,0
87		Медленно элюируемый диастереомер 1,1,1-трифтор-2-(3-(4-фтор-6-((R)-пиперидин-3-иламино)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пирозин-6-ил)пропан-2-ола	425,0
88		Медленно элюируемый диастереомер 1,1,1-трифтор-2-(3-(4-фтор-6-(((3S,4S)-4-фторпиперидин-3-ил)амино)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пирозин-6-ил)пропан-2-ола	443,0
89		Быстро элюируемый диастереомер 2-(3-(3,5-дифтор-6-((R)-пиперидин-3-иламино)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пирозин-6-ил)-1,1,1-трифторпропан-	443,0

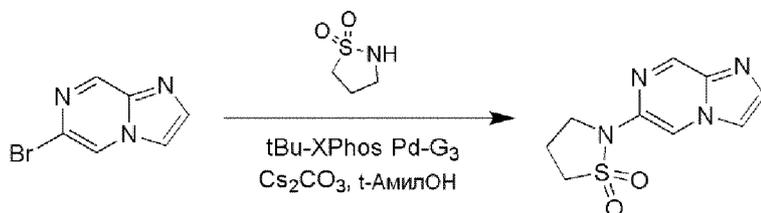
		2-ола	
90		Медленно элюируемый диастереомер 2-(3-(3,5-дифтор-6-((R)-пиперидин-3-иламино)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-ил)-1,1,1-трифторпропан-2-ола	443,0
91		Быстро элюируемый диастереомер 2-(3-(3,5-дифтор-6-(((3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)амино)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-ил)-1,1,1-трифторпропан-2-ола	447,0
92		Быстро элюируемый диастереомер 2-(3-(3,5-дифтор-6-(((3S,4S)-4-фторпиперидин-3-ил)амино)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-ил)-1,1,1-трифторпропан-2-ола	461,0
93		Медленно элюируемый диастереомер 2-(3-(3,5-дифтор-6-(((3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)амино)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-ил)-1,1,1-трифторпропан-2-ола	447,0
94		Медленно элюируемый диастереомер 2-(3-(3,5-дифтор-6-(((3S,4S)-4-фторпиперидин-3-ил)амино)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-ил)-1,1,1-трифторпропан-2-ола	461,1

Пример 18**Типовая методика синтеза №18 (Соединения 95-106)**

Соединение 95, 1,1-диоксид 2-(3-(6-(((3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)амино)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-ил)изотиазолидина

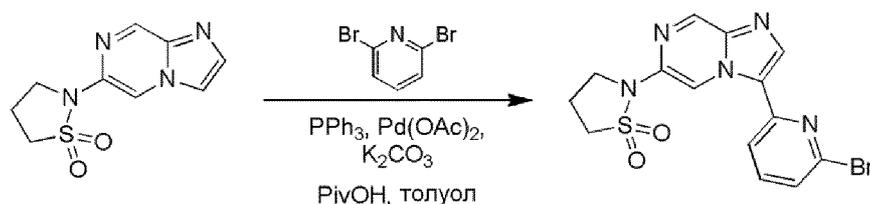


Стадия А. 1,1-диоксид 2-(имидазо[1,2-а]пиразин-6-ил)изотиазолидина



[00454] Смесь 6-бромимидазо[1,2-а]пиразина (2,00 г, 10,1 ммоль), 1,1-диоксида 1,2-тиазолидина (2,45 г, 20,2 ммоль), дитрет-бутил-[2-(2,4,6-триизопропилфенил)фенил]фосфана [2-(2-аминофенил)фенил]-метилсульфониллокси-палладия (0,802 г, 1,01 ммоль) и карбоната цезия (6,58 г, 20,2 ммоль) в 2-метилбутан-2-оле (50 мл) продувают азотом и затем нагревают при 90°C в течение 10 часов в атмосфере азота. Реакцию затем охлаждают до комнатной температуры, разбавляют водой (50 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×25 мл). Органические экстракты объединяют, промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия (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 239,2 $[M+H]^+$.

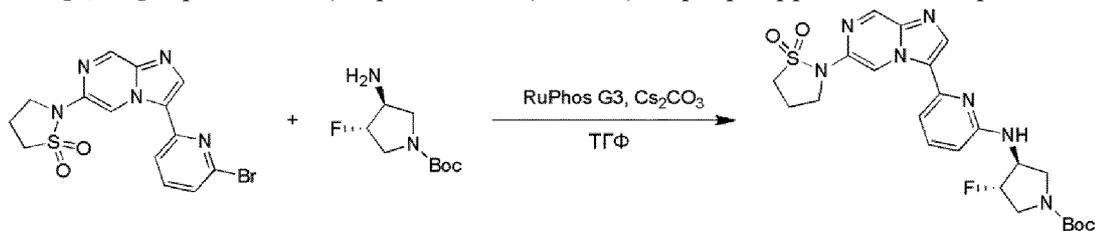
Стадия В. 1,1-диоксид 2-(3-(6-бромпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-ил)изотиазолидина



[00455] Смесь 1,1-диоксида 2-имидазо[1,2-а]пиразин-6-ил-1,2-тиазолидина (0,280 г, 1,18 ммоль), 2,6-дибромпиридина (0,835 г, 3,53 ммоль), ацетата палладия (0,026 г, 0,118 ммоль), трифенилфосфина (0,062 г, 0,235 ммоль), 2,2-диметилпропановой кислоты (0,036 г, 0,353 ммоль, 0,041 мл) и карбоната калия (0,487 г, 3,53 ммоль) в толуоле (10 мл) продувают азотом и затем нагревают при 100°C в течение 10 часов в атмосфере азота. Реакцию затем охлаждают до комнатной температуры, фильтруют, и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле (0-50% этилацетат в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС m/z 394,1 $[M+H]^+$.

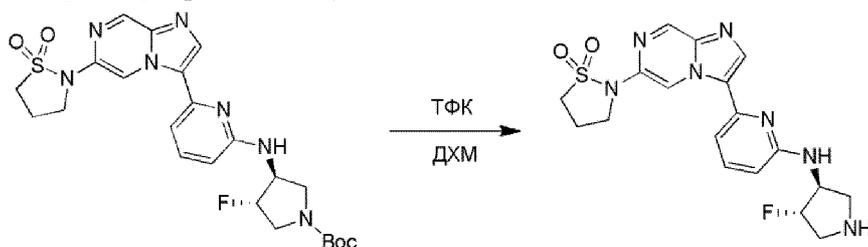
Стадия С. (3S,4S)-трет-бутил 3-((6-(6-(1,1-диоксидоизотиазолидин-2-

ил)имидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)пиадин-2-ил)амино)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат



[00456] Смесь 1,1-диоксида 2-[3-(6-бром-2-пиадин)имидазо[1,2-а]пиазин-6-ил]-1,2-тиазолидина (0,050 г, 0,127 ммоль), трет-бутил (3S,4S)-3-амино-4-фтор-пирролидин-1-карбоксилата (0,026 г, 0,127 ммоль), метансульфоната (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (0,011 г, 0,013 ммоль) и карбоната цезия (0,103 г, 0,317 ммоль) в тетрагидрофуране (3 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 518,3 $[M+H]^+$.

Стадия D. 1,1-диоксид 2-(3-(6-(((3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)амино)пиадин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-ил)изотиазолидина



[00457] К раствору трет-бутил (3S,4S)-3-[[6-[6-(1,1-диоксо-1,2-thiazolidин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиазин-3-ил]-2-пиадин]амино]-4-фтор-пирролидин-1-карбоксилата (0,010 г, 0,019 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляют трифторуксусную кислоту (0,50 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение одного часа и затем фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают ЖХВД (колонка Phenomenex Luna C18, 5 микрон, 100×40 мм; 10-40% ацетонитрил в воде, содержащий 0,1% ТФК) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС m/z 418,0 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9,69 (д, $J=1,1$ Гц, 1 H), 8,97 (д, $J=1,2$ Гц, 1 H), 8,34 (с, 1 H), 7,62 (т, $J=7,9$ Гц, 1 H), 7,31 (д, $J=7,5$ Гц, 1 H), 6,61 (д, $J=8,3$ Гц, 1 H), 5,47-5,32 (м, 1 H), 5,10-5,04 (м, 1 H), 4,19-4,12 (м, 1 H), 4,06-3,99 (м, 2 H), 3,79-3,67 (м, 2 H), 3,58-3,47 (м, 3 H), 2,58 (квин, $J=6,9$ Гц, 2 H).

[00458] Все соединения в Таблице 15 получают с применением методик синтеза, описанных в **Примере 18**.

Таблица 15. Дополнительные соединения, полученные согласно **Примеру 18**.

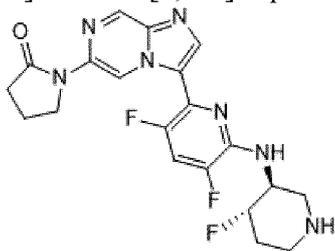
Соединение №	Структура	Наименование IUPAC	ЖХМС

96		1,1-диоксид (R)-2-(3-(6-(пиперидин-3-иламино)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-ил)изотиазолидина	414,1
97		1,1-диоксид 2-(3-(6-(((3S,4S)-4-фторпиперидин-3-ил)амино)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-ил)изотиазолидина	432,0
98		1,1-диоксид (R)-2-(3-(6-(пиперидин-3-иламино)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-ил)-1,2-тиазинана	428,1
99		1,1-диоксид 2-(3-(6-(((3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)амино)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-ил)-1,2-тиазинана	431,15
100		1,1-диоксид 2-(3-(6-(((3S,4S)-4-фторпиперидин-3-ил)амино)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-ил)-1,2-тиазинана	445,17
101		1,1-диоксид (R)-2-(3-(3,5-дифтор-6-(пиперидин-3-иламино)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-ил)-1,2-тиазинана	464,1
102		1,1-диоксид 2-(3-(3,5-дифтор-6-(((3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)амино)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-ил)-1,2-тиазинана	468,2
103		1,1-диоксид 2-(3-(3,5-дифтор-6-(((3S,4S)-4-фторпиперидин-3-ил)амино)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-ил)-1,2-тиазинана	482,0

104		1,1-диоксид (R)-2-(3-(3,5-дифтор-6-(пиперидин-3-иламино)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-ил)изотиазолидина	450,2
105		1,1-диоксид 2-(3-(3,5-дифтор-6-(((3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)амино)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-ил)изотиазолидина	454,2
106		1,1-диоксид 2-(3-(3,5-дифтор-6-(((3S,4S)-4-фторпиперидин-3-ил)амино)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-ил)изотиазолидина	468,0

Пример 19**Типовая методика синтеза №19 (Соединения 107-115)**

Соединение 107, 1-[3-[3,5-дифтор-6-[[3-(3,4S)-4-фтор-3-пиперидил]амино]-2-пиридил]имидазо[1,2-а]пиазин-6-ил]пирролидин-2-он



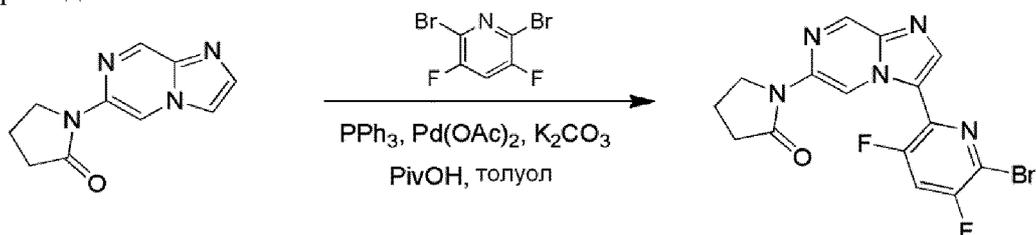
Стадия А. 1-(имидазо[1,2-а]пиазин-6-ил)пирролидин-2-он



[00459] Смесь 6-бромимидазо[1,2-а]пиазина (5,00 г, 25,3 ммоль), пирролидин-2-она (2,58 г, 30,3 ммоль), карбоната цезия (24,7 г, 75,8 ммоль), (1R,2R)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамина (3,59 г, 25,4 ммоль) и йодида бис[(йодид тетрабутиламмония)меди(I)] (1,41 г, 1,26 ммоль) в диоксане (70 мл) продувают азотом и затем нагревают при 120°C в течение 2 часов в атмосфере азота. Реакцию затем охлаждают до комнатной температуры, разбавляют водой (50 мл), и экстрагируют этилацетатом (3×50 мл). Органические экстракты объединяют, 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 на силикагеле (0-80% этилацетат в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС m/z 203,3 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD), δ 9,31-9,41 (м, 1 H), 8,82-8,91 (м, 1 H), 8,03-8,11 (м, 1 H), 7,80 (д, 1 H), 4,11-

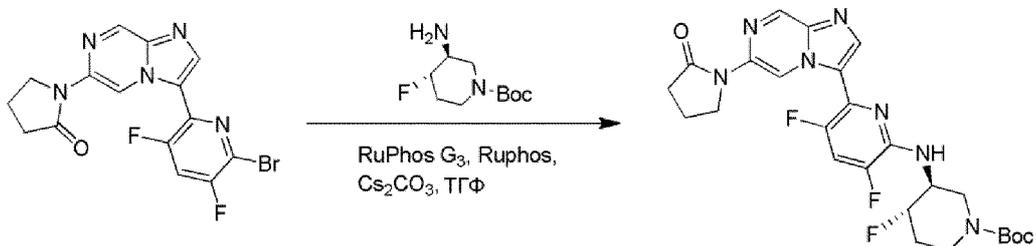
4,20 (м, 2 H), 2,67 (т, 2 H), 2,17-2,24 (м, 2 H).

Стадия В. 1-(3-(6-бром-3,5-дифторпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-ил)пирролидин-2-он



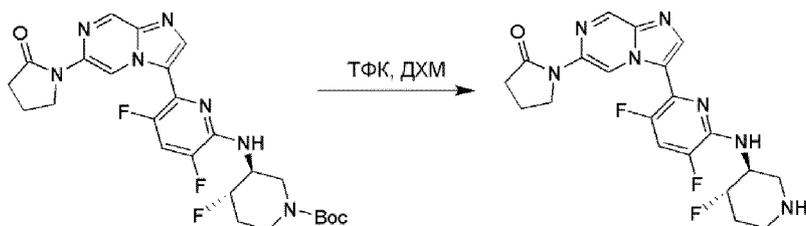
[00460] Смесь 1-(имидазо[1,2-а]пиазин-6-ил)пирролидин-2-она (0,300 г, 1,48 ммоль), 2,6-дибром-3,5-дифторпиридина (0,405 г, 1,48 ммоль), трифенилфосфина (0,058 г, 0,223 ммоль), ацетата палладия(II) (0,033 г, 0,148 ммоль) 2,2-диметилпропановой кислоты (0,045 г, 0,445 ммоль) и карбоната калия (0,615 г, 4,45 ммоль) в толуоле (10 мл) продувают азотом и нагревают при 100°C в течение 16 часов в атмосфере азота. Реакцию затем охлаждают до комнатной температуры, фильтруют, и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле (0-60% этилацетат в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС m/z 396,1 $[M+H]^+$; 1H ЯМР(400 МГц, CD_3OD), δ 10,74 (д, 1 H), 9,03 (д, 1 H), 8,42 (д, 1 H), 7,94 (дд, 1 H), 4,21 (д, 2 H), 2,73 (т, 2 H), 2,22-2,28 (м, 2 H).

Стадия С. (3S,4S)-трет-бутил 3-(((3,5-дифтор-6-(6-(2-оксопирролидин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-фторпиперидин-1-карбоксилат



[00461] Смесь 1-(3-(6-бром-3,5-дифторпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-ил)пирролидин-2-она (0,050 г, 0,127 ммоль), (3S,4S)-трет-бутил 3-амино-4-фторпиперидин-1-карбоксилата (0,028 г, 0,127 ммоль), метансульфоната (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (0,011 г, 0,013 ммоль), дициклогексил-[2-(2,6-диизопропоксифенил)фенил]фосфана (0,012 г, 0,025 ммоль) и карбоната цезия (0,124 г, 0,381 ммоль) в тетрагидрофуране (1 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 с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС m/z 532,3 $[M+H]^+$.

Стадия D. 1-(3-(3,5-дифтор-6-(((3S,4S)-4-фторпиперидин-3-ил)амино)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-ил)пирролидин-2-он



[00462] К раствору (3S,4S)-трет-бутил 3-((3,5-дифтор-6-(6-(2-оксопирролидин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-фторпиперидин-1-карбоксилата (0,041 г, 0,077 ммоль) в дихлорметане (1 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 микрон, 150×30 мм; 1-35% ацетонитрил в воде, содержащий 0,04% трифторуксусную кислоту) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС m/z 432,3 $[M+H]^+$; 1H ЯМР(400 МГц, CD_3OD) δ 10,47 (с, 1 H), 9,01 (с, 1 H), 8,36 (с, 1 H), 7,64 (т, 1 H), 5,21 (дд, 1 H), 4,67-4,86 (м, 1 H), 4,28 (т, 2 H), 3,80 (д, 1 H), 3,63 (д, 1 H), 3,01 (т, 1 H), 3,17 (т, 1 H), 2,79-2,85 (м, 2 H), 2,45 (с, 1 H), 2,22-2,33 (м, 2 H), 2,08-2,21 (м, 1 H).

[00463] Все соединения в Таблице 16 получают с применением методик синтеза, описанных в **Примере 19**.

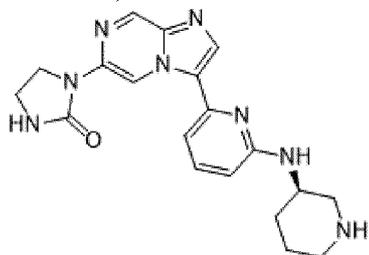
Таблица 16. Дополнительные соединения, полученные согласно **Примеру 19**.

Соединение №	Структура	Наименование IUPAC	ЖХМС
108		(R)-1-(3-(3,5-дифтор-6-(пиперидин-3-иламино)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-ил)пирролидин-2-он	414,2
109		1-(3-(3,5-дифтор-6-(((3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)амино)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-ил)пирролидин-2-он	418,2
110		4-(3-(6-(((3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)амино)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-ил)морфолин-3-он	398,17

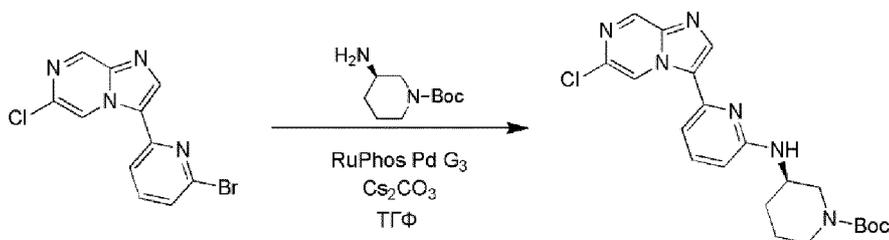
111		(R)-4-(3-(6-(пиперидин-3-иламино)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-ил)морфолин-3-он	394,1
112		4-(3-(6-(((3S,4S)-4-фторпиперидин-3-ил)амино)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-ил)морфолин-3-он	412,1
113		(R)-1-(3-(6-(пиперидин-3-иламино)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-ил)пиперидин-2-он	392,1
114		1-(3-(6-(((3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)амино)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-ил)пиперидин-2-он	396,2
115		1-(3-(6-(((3S,4S)-4-фторпиперидин-3-ил)амино)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-ил)пиперидин-2-он	410,1

Пример 20**Типовая методика синтеза №20 (Соединение 116-118)**

Соединение 116, (R)-1-(3-(6-(пиперидин-3-иламино)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-ил)имидазолидин-2-он

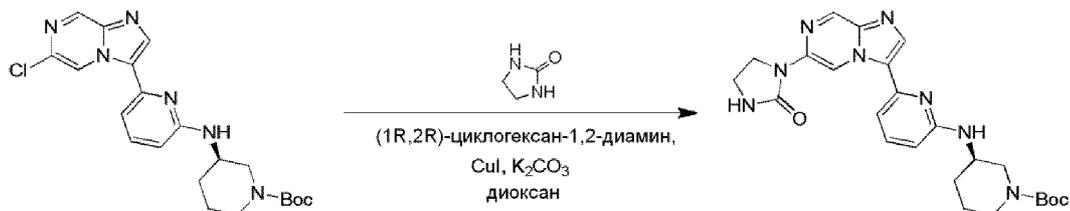


Стадия А. (R)-трет-бутил 3-((6-(6-хлоримидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилат



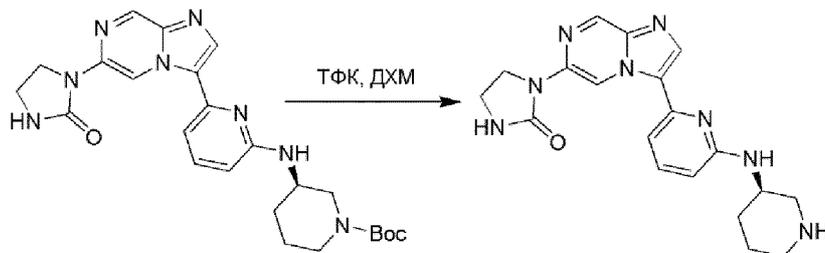
[00464] Смесь 3-(6-бромпиридин-2-ил)-6-хлоримидазо[1,2-а]пиазина (0,500 г, 1,62 ммоль), (R)-трет-бутил 3-аминопиперидин-1-карбоксилата (0,324 г, 1,62 ммоль), карбоната цезия (1,58 г, 4,85 ммоль) и метансульфоната (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (0,135 г, 0,162 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) продувают азотом и затем нагревают при 80°C в течение 2 часов в атмосфере азота. Реакцию затем охлаждают до комнатной температуры, фильтруют, 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 429,3 $[M+H]^+$.

Стадия В. (R)-трет-бутил 3-((6-(6-(2-оксоимидазолидин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)пиридин-2-ил)амино)пиперидине-1-карбоксилат



[00465] Смесь (R)-трет-бутил 3-((6-(6-хлоримидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)пиридин-2-ил)амино)пиперидине-1-карбоксилата (0,060 г, 0,140 ммоль), имидазолидин-2-она (0,024 г, 0,280 ммоль), йодида меди (0,013 г, 0,070 ммоль), (1R,2R)-циклогексан-1,2-диамина (0,008 г, 0,070 ммоль) и карбоната калия (0,058 г, 0,420 ммоль) в диоксане (7 мл) продувают азотом и затем нагревают при 120°C в течение 16 часов в атмосфере азота. Реакцию затем охлаждают до комнатной температуры, фильтруют, и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт растирают с этилацетатом (3×10 мл) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС m/z 479,4 $[M+H]^+$.

Стадия С. (R)-1-(3-(6-(пиперидин-3-иламино)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-ил)имидазолидин-2-он



[00466] К раствору (R)-трет-бутил 3-((6-(6-(2-оксоимидазолидин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (0,040 г, 0,084 ммоль) в дихлорметане (1 мл) добавляют трифторуксусную кислоту (0,50 мл). Полученную реакцию

перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа и затем фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают ЖХВД (колонка Phenomenex Luna C18, 3 микрон, 80×30 мм; 1-20% ацетонитрил в воде, содержащий 0,04% хлористоводородную кислоту) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС m/z 379,0 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD), δ 10,73-10,78 (м, 1 H), 9,25-9,31 (м, 1 H), 8,81-8,86 (м, 1 H), 7,56-7,64 (м, 1 H), 7,31 (д, 1 H), 6,60-6,65 (м, 1 H), 4,91-4,97 (м, 1 H), 4,23-4,39 (м, 2 H), 3,61-3,76 (м, 3 H), 3,46-3,54 (м, 1 H), 2,91-2,99 (м, 1 H), 2,70-2,81 (м, 1 H), 1,95-2,16 (м, 3 H), 1,57-1,72 (м, 1 H).

[00467] Все соединения в Таблице 17 получают с применением методик синтеза, описанных в **Примере 20**.

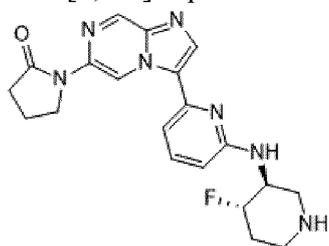
Таблица 17. Дополнительные соединения, полученные согласно **Примеру 20**.

Соединение №	Структура	Наименование IUPAC	ЖХМС
117		1-(3-(6-(((3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)амино)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-ил)имидазолидин-2-он	383,1
118		1-(3-(6-(((3S,4S)-4-фторпиперидин-3-ил)амино)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-ил)имидазолидин-2-он	397,1

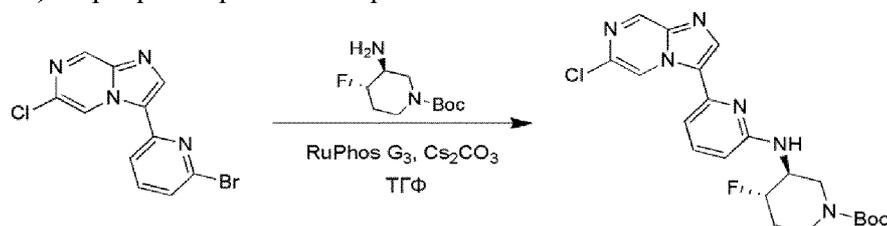
Пример 21

Типовая методика синтеза №21 (Соединения 119-121)

Соединение 119, 1-(3-(6-(((3S,4S)-4-фторпиперидин-3-ил)амино)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-ил)пирролидин-2-он

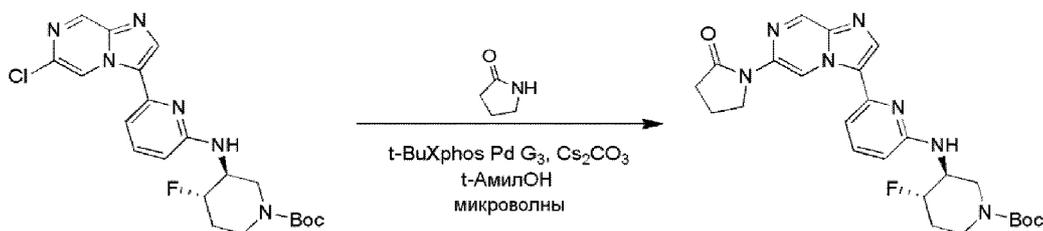


Стадия А. (3S,4S)-трет-бутил 3-((6-(6-хлоримидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-фторпиперидин-1-карбоксилат



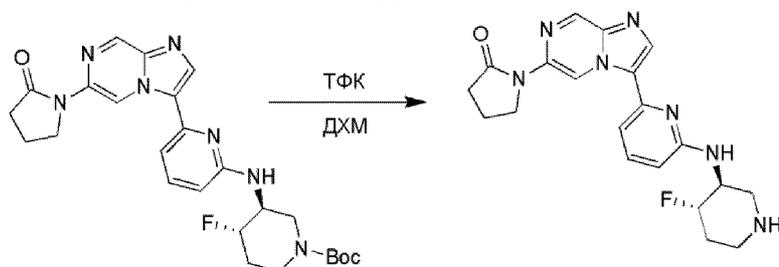
[00468] Смесь 3-(6-бром-2-пиридил)-6-хлор-имидазо[1,2-а]пиазина (0,150 г, 0,485 ммоль), трет-бутил (3S,4S)-3-амино-4-фтор-пиперидин-1-карбоксилата (0,106 г, 0,485 ммоль), метансульфоната (2-дидецилгексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (0,041 г, 0,049 ммоль) и карбоната цезия (0,474 г, 1,45 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) продувают азотом и затем нагревают при 80°C в течение 2 часов в атмосфере азота. Реакцию затем охлаждают до комнатной температуры, фильтруют, 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 447,2 $[M+H]^+$.

Стадия В. (3S,4S)-трет-бутил 4-фтор-3-((6-(6-(2-оксопирролидин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилат



[00469] Смесь (3S,4S)-трет-бутил 3-((6-(6-хлоримидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-фторпиперидин-1-карбоксилата (0,050 г, 0,112 ммоль), пирролидин-2-она (0,019 г, 0,224 ммоль), карбоната цезия (0,073 г, 0,224 ммоль) и [2-(2-аминофенил)фенил]-метилсульфонилоксипалладийдитрет-бутил-[2-(2,4,6-триизопропилфенил)фенил]фосфана (0,009 г, 0,011 ммоль) в 2-метилбутан-2-оле (2 мл) продувают азотом и затем нагревают при 100°C в течение 16 часов в атмосфере азота. Реакцию затем охлаждают до комнатной температуры, концентрируют при пониженном давлении, разбавляют водой (5 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×10 мл). Органические экстракты объединяют, промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС m/z 496,3 $[M+H]^+$.

Стадия С. 1-(3-(6-(((3S,4S)-4-фторпиперидин-3-ил)амино)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиазин-6-ил)пирролидин-2-он

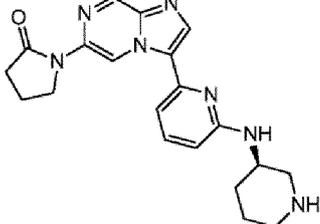
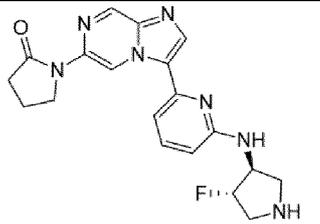


[00470] К раствору (3S,4S)-трет-бутил 4-фтор-3-((6-(6-(2-оксопирролидин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (0,050 г, 0,101 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляют трифторуксусную кислоту (0,50 мл). Полученную реакцию перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа и затем

концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают ЖХВД (колонка Phenomenex Luna C18, 5 микрон, 150×30 мм; 1-35% ацетонитрил в воде, содержащий 0,04% трифторуксусную кислоту) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС m/z 396,1 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 10,59 (с, 1 H), 8,94 (с, 1 H), 8,40-8,34 (м, 1 H), 7,55 (т, $J=7,9$ Гц, 1 H), 7,26 (д, $J=7,3$ Гц, 1 H), 6,55 (д, $J=8,3$ Гц, 1 H), 5,15-5,04 (м, 1 H), 4,86-4,76 (м, 1 H), 4,68 (дт, $J=4,8, 10,0$ Гц, 1 H), 4,34-4,17 (м, 2 H), 3,84-3,72 (м, 1 H), 3,69-3,52 (м, 1 H), 3,28-3,10 (м, 1 H), 2,96-2,75 (м, 3 H), 2,53-2,36 (м, 1 H), 2,32-2,09 (м, 3 H).

[00471] Все соединения в Таблице 18 получают с применением химии, описанной в **Примере 21**.

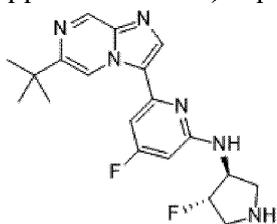
Таблица 18. Дополнительные соединения, полученные согласно **Примеру 21**.

Соединение №	Структура	Наименование IUPAC	ЖХМС
120		1-[3-[6-[[[(3R)-3-пиперидил]амино]-2-пиридил]имидазо[1,2-а]пирозин-6-ил]пирролидин-2-он	378,1
121		1-(3-(6-(((3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)амино)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пирозин-6-ил)пирролидин-2-он	381,1

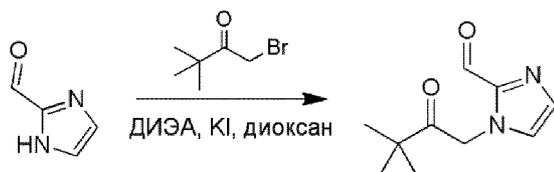
Пример 22

Типовая методика синтеза №22 (Соединения 122-127)

Соединение 122, 6-(6-(трет-бутил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-N-((3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)пиридин-2-амин



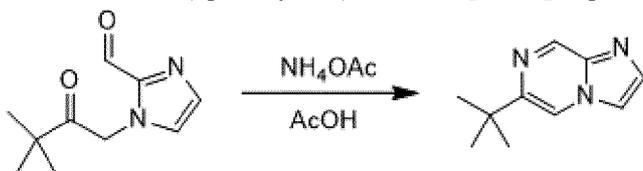
Стадия А. 1-(3,3-диметил-2-оксобутил)-1H-имидазол-2-карбальдегид



[00472] К раствору 1H-имидазол-2-карбальдегида (5,00 г, 52,0 ммоль) в диоксане (100 мл) добавляют 1-бром-3,3-диметилбутан-2-он (10,3 г, 57,2 ммоль, 7,71 мл),

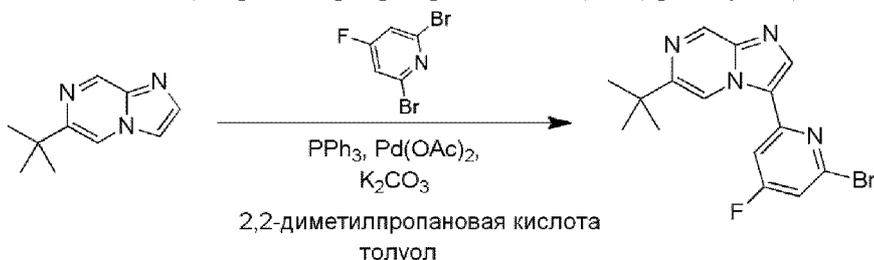
диизопропилэтиламин (10,09 г, 78,05 ммоль, 13,60 мл) и йодид калия (2,59 г, 15,6 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревают при 80°C в течение 5 часов и затем охлаждают до комнатной температуры, разбавляют водой (100 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×100 мл). Органические экстракты объединяют, промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС m/z 195,2 [M+H]⁺.

Стадия В. 6-(трет-бутил)имидазо[1,2-а]пиразин



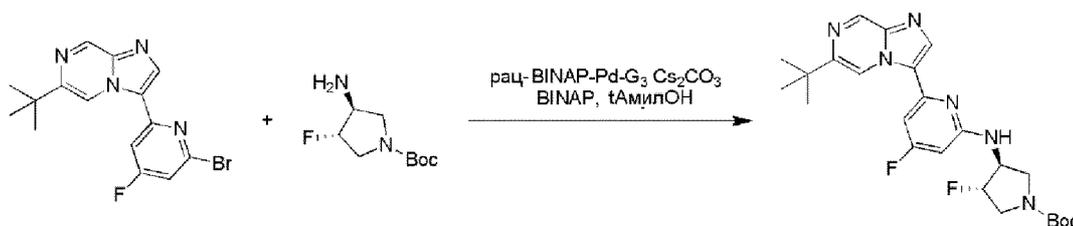
[00473] К раствору 1-(3,3-диметил-2-оксобутил)-1H-имидазол-2-карбальдегида (10,70 г, 55,09 ммоль) в уксусной кислоте (110 мл) добавляют ацетат аммония (42,46 г, 550,9 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревают при 115°C в течение 2 часов и затем охлаждают до комнатной температуры, разбавляют водой (100 мл), и экстрагируют этилацетатом (3×100 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 (0-70% этилацетат в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС m/z 176,2 [M+H]⁺.

Стадия С. 3-(6-бром-4-фторпиридин-2-ил)-6-(трет-бутил)имидазо[1,2-а]пиразин



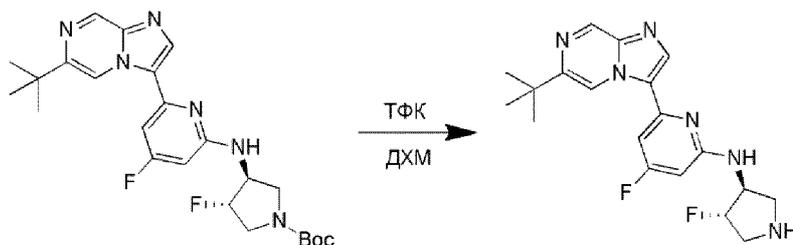
[00474] Смесь 6-(трет-бутил)имидазо[1,2-а]пиразина (0,200 г, 1,14 ммоль), 2,6-дибром-4-фторпиридина (0,873 г, 3,42 ммоль), трифенилфосфина (0,045 г, 0,171 ммоль), ацетата палладия(II) (0,026 г, 0,114 ммоль), 2,2-диметилпропановой кислоты (0,035 г, 0,342 ммоль, 0,039 мл) и карбоната калия (0,473 г, 3,42 ммоль) в толуоле (10 мл) продувают азотом и затем нагревают при 100°C в течение 16 часов в атмосфере азота. Реакцию затем охлаждают до комнатной температуры, фильтруют, и концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле (0-60% этилацетат в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС m/z 351,1[M+H]⁺.

Стадия D. (3S,4S)-трет-бутил 3-(((6-(трет-бутил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-фторпиридин-2-ил)амино)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат



[00475] Смесь 3-(6-бром-4-фторпиридин-2-ил)-6-(трет-бутил)имидазо[1,2-а]пиразина (0,044 г, 0,125 ммоль), (3S,4S)-трет-бутил 3-амино-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (0,038 г, 0,187 ммоль), карбоната цезия (0,081 г, 0,249 ммоль), метансульфонато[2,2-бис(дифенилфосфино)-1,1-бинафтил](2-амино-1,1-бифенил-2-ил)палладия(II) (0,012 г, 0,012 ммоль) и [1-(2-дифенилфосфанил-1-нафтил)-2-нафтил]-дифенил-фосфана (0,008 г, 0,012 ммоль) в 2-метилбутан-2-оле (0,50 мл) продувают азотом и затем нагревают при 100° С в течение 16 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 473,3 $[M+H]^+$.

Стадия Е. 6-(6-(трет-бутил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-фтор-N-((3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)пиридин-2-амин



[00476] К раствору (3S,4S)-трет-бутил 3-((6-(6-(трет-бутил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-4-фторпиридин-2-ил)амино)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (0,090 г, 0,190 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляют трифторуксусную кислоту (0,50 мл). Полученную реакцию перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов и затем концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают ЖХВД (колонка Phenomenex Luna C18, 5 микрон, 80×30 мм; 10-40% ацетонитрил в воде, содержащий 0,04% трифторуксусную кислоту) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС m/z 373,1 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9,49 (д, $J=0,9$ Гц, 1 H), 9,11 (д, $J=1,1$ Гц, 1 H), 8,36 (с, 1 H), 7,24-7,14 (м, 1 H), 6,43-6,33 (м, 1 H), 5,57-5,38 (м, 1 H), 5,07-4,96 (м, 1 H), 3,93-3,56 (м, 4 H), 1,57-1,40 (м, 9 H).

[00477] Все соединения в Таблице 19 получают с применением методик синтеза, описанных в **Примере 22**.

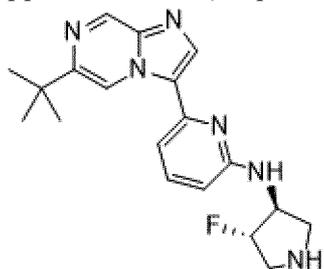
Таблица 19. Дополнительные соединения, полученные согласно **Примеру 22**.

Соединение №	Структура	Наименование IUPAC	ЖХМС

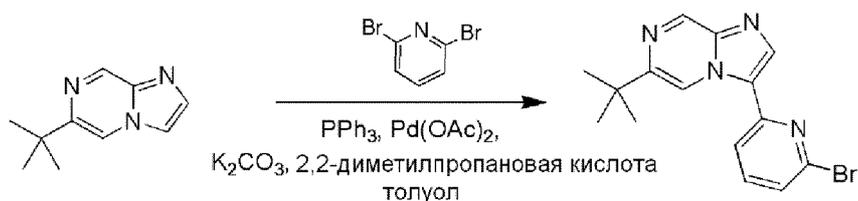
123		(R)-6-(6-(трет-бутил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-фтор-N-(пиперидин-3-ил)пиридин-2-амин	369,1
124		6-(6-(трет-бутил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-4-фтор-N-((3S,4S)-4-фторпиперидин-3-ил)пиридин-2-амин	387,1
125		6-(6-(трет-бутил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-N-((3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)пиридин-2-амин	391,1
126		(R)-6-(6-(трет-бутил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-3,5-дифтор-N-(пиперидин-3-ил)пиридин-2-амин	387,1
127		6-(6-(трет-бутил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-3,5-дифтор-N-((3S,4S)-4-фторпиперидин-3-ил)пиридин-2-амин	405,1

Пример 23**Типовая методика синтеза №23 (Соединения 128-130)**

Соединение 128, 6-(6-(трет-бутил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-N-((3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)пиридин-2-амин

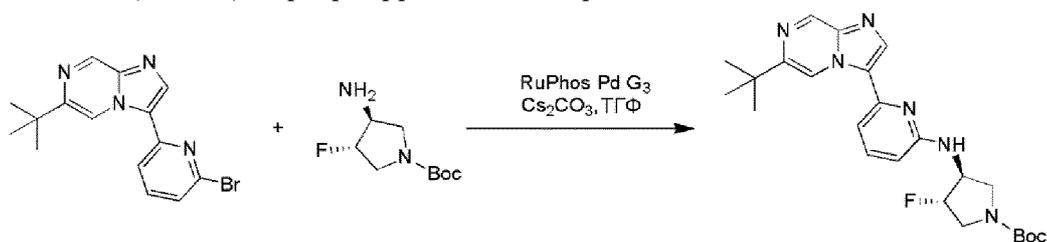


Стадия А. 3-(6-бромпиридин-2-ил)-6-(трет-бутил)имидазо[1,2-а]пирозин



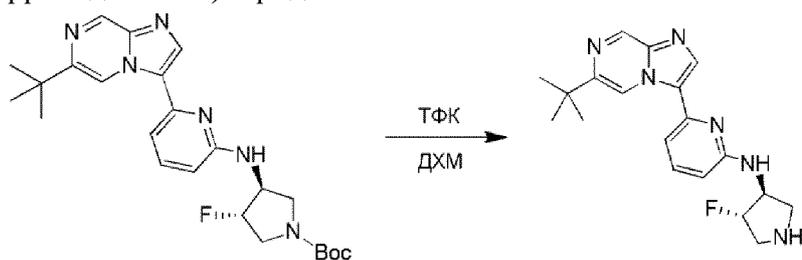
[00478] Смесь 6-(трет-бутил)имидазо[1,2-а]пирозина (1,00 г, 5,71 ммоль), 2,6-дибромпиридина (4,06 г, 17,1 ммоль), трифенилфосфина (0,225 г, 0,856 ммоль), ацетата палладия (0,128 г, 0,571 ммоль), карбоната калия (2,37 г, 17,1 ммоль) и 2,2-диметилпропановой кислоты (0,175 г, 1,71 ммоль, 0,197 мл) в толуоле (40 мл) продувают азотом и затем нагревают при 100°C в течение 18 часов в атмосфере азота. Реакцию затем охлаждают до комнатной температуры, разбавляют водой (60 мл), и экстрагируют этилацетатом (3×40 мл). Органические экстракты объединяют, промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия (60 мл), сушат над безводным 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 333,1 $[M+H]^+$.

Стадия В. (3S,4S)-трет-бутил 3-((6-(6-(трет-бутил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат



[00479] Смесь 3-(6-бромпиридин-2-ил)-6-(трет-бутил)имидазо[1,2-а]пирозина (0,050 г, 0,151 ммоль), (3S,4S)-4-фтор-1-метилпирролидин-3-амин (0,031 г, 0,151 ммоль), метансульфоната (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (0,013 г, 0,015 ммоль) и карбоната цезия (0,123 г, 0,377 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 455,3 $[M+H]^+$.

Стадия С. 6-(6-(трет-бутил)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-N-((3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)пиридин-2-амин



[00480] К раствору (3S,4S)-трет-бутил 3-((6-(6-(трет-бутил)имидазо[1,2-а]пирозин-

3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (0,072 г, 0,158 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляют трифторуксусную кислоту (0,50 мл). Полученную реакцию перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов и затем концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают ЖХВД (колонка Phenomenex Luna C18, 5 микрон, 100×40 мм; 5-40% ацетонитрил в воде, содержащий 0,1% трифторуксусную кислоту) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС m/z 355,1 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9,49 (д, $J=1,2$ Гц, 1 H), 9,10 (д, $J=1,2$ Гц, 1 H), 8,31 (с, 1 H), 7,66 (т, $J=7,9$ Гц, 1 H), 7,33-7,28 (м, 1 H), 6,65 (д, $J=8,3$ Гц, 1 H), 5,55-5,39 (м, 1 H), 4,98-4,91 (м, 1 H), 3,83 (дд, $J=5,9, 12,7$ Гц, 1 H), 3,76-3,56 (м, 3 H), 1,46 (с, 9 H).

[00481] Все соединения в Таблице 20 получают с применением методик синтеза, описанных в **Примере 23**.

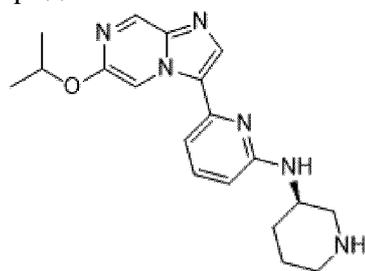
Таблица 20. Дополнительные соединения, полученные согласно **Примеру 23**.

Соединение №	Структура	Наименование IUPAC	ЖХМС
129		(R)-6-(6-(трет-бутил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-N-(пиперидин-3-ил)пиридин-2-амин	351,1
130		6-(6-(трет-бутил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-N-((3S,4S)-4-фторпиперидин-3-ил)пиридин-2-амин	369,1

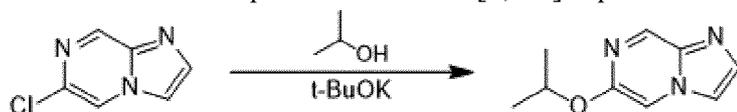
Пример 24

Типовая методика синтеза №24 (Соединения 131-132)

Соединение 131, (R)-6-(6-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-N-(пиперидин-3-ил)пиридин-2-амин



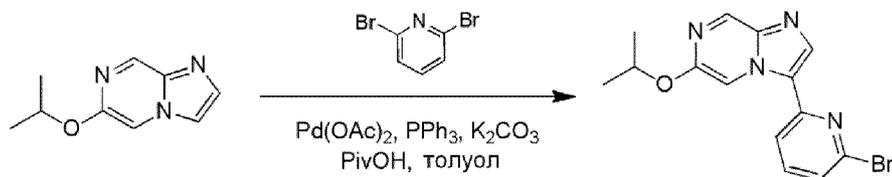
Стадия А. 6-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиразин



[00482] К раствору 6-хлоримидазо[1,2-а]пиразина (1,00 г, 6,51 ммоль) в пропан-2-оле (40 мл) добавляют 2-метилпропан-2-олат калия (2,19 г, 19,5 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревают при 60°C в течение 5 часов. Реакцию затем охлаждают до

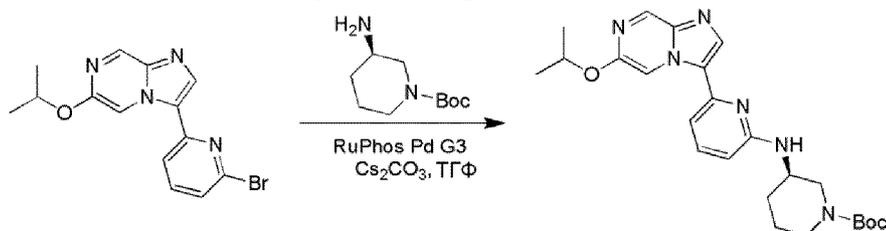
комнатной температуры, фильтруют, и концентрируют при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищают ЖХВД (колонка Phenomenex Luna C18, 5 микрон, 150×30 мм; 10-40% ацетонитрил в воде, содержащий 0,04% бикарбоната натрия) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС m/z 178,2 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,77 (с, 1 H), 8,08 (д, $J=1,2$ Гц, 1 H), 7,99 (с, 1 H), 7,79 (с, 1 H), 5,03-5,14 (м, 1 H), 1,38 (д, $J=6,1$ Гц, 6 H).

Стадия В. 3-(6-бромпиридин-2-ил)-6-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиазин



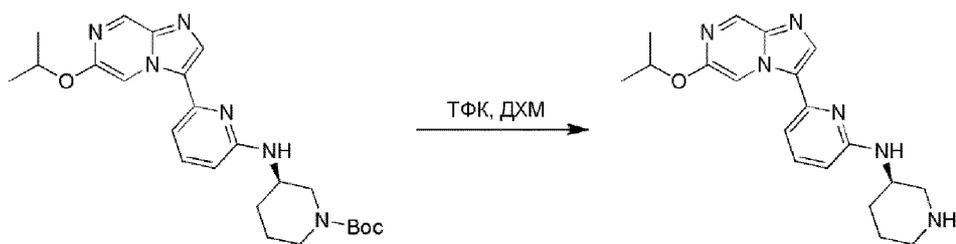
[00483] Смесь 6-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиазина (0,200 г, 1,13 ммоль), 2,6-дибромпиридина (0,802 г, 3,39 ммоль), ацетата палладия(II) (0,025 г, 0,113 ммоль), трифенилфосфина (0,044 г, 0,169 ммоль), 2,2-диметилпропановой кислоты (0,035 г, 0,339 ммоль) и карбоната калия (0,468 г, 3,39 ммоль) в толуоле (5 мл) продувают азотом и затем нагревают при 100°C в течение 16 часов в атмосфере азота. Реакцию затем охлаждают до комнатной температуры 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 333,1 $[M+H]^+$.

Стадия С. (R)-трет-бутил 3-((6-(6-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилат



[00484] Смесь 3-(6-бром-2-пиридил)-6-изопропокси-имидазо[1,2-а] пиазина (0,050 г, 0,150 ммоль), трет-бутил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата (0,030 г, 0,150 ммоль), метансульфоната (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (0,013 г, 0,015 ммоль) и карбоната цезия (0,122 г, 0,375 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) продувают азотом и затем нагревают при 80°C в течение 5 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 453,3 $[M+H]^+$.

Стадия Д. (R)-6-(6-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)-N-(пиперидин-3-ил)пиридин-2-амин



[00485] К раствору трет-бутил (3R)-3-[[6-(6-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-2-пиридил]амино]пиперидин-1-карбоксилата (0,170 г, 0,376 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 микрон, 150×30 мм; 1-40% ацетонитрил в воде, содержащий 0,04% трифторуксусную кислоту) с получением указанного в заголовке соединения: ЖХМС m/z 353,2 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9,31 (с, 1 H), 8,90 (с, 1 H), 8,34-8,42 (м, 1 H), 7,55-7,64 (м, 1 H), 7,23 (д, $J=7,4$ Гц, 1 H), 6,59 (д, $J=8,3$ Гц, 1 H), 5,24-5,33 (м, 1 H), 4,23-4,38 (м, 1 H), 3,43-3,55 (м, 1 H), 3,34-3,42 (м, 1 H), 3,06-3,25 (м, 2 H), 2,29-2,41 (м, 1 H), 2,09-2,22 (м, 1 H), 1,96-2,08 (м, 1 H), 1,69-1,82 (м, 1 H), 1,41 (дд, $J=10,4, 6,1$ Гц, 6 H).

[00486] Все соединения в Таблице 21 получают с применением методик синтеза, описанных в **Примере 24**.

Таблица 21. Дополнительные соединения, полученные согласно **Примеру 24**.

Соединение №	Структура	Наименование IUPAC	ЖХМС
132		N-((3S,4S)-4-фторпиперидин-3-ил)-6-(6-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)пиридин-2-амин	371,2

Пример 25

Биологические данные для типовых соединений

[00487] Данные об ингибировании киназы получают для различных типовых соединений, полученных в соответствии с примерами 1-24, 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.)

[00488] Используют следующий реагент: основной рабочий буферный раствор; 20 mM HEPES (pH 7,5), 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA, 0,01% Triton X-100, 0,02 мг/мл BSA, 0,1 mM Na₃VO₄, 2 mM DTT, 1% ДМСО. Необходимые кофакторы добавляют индивидуально в каждую киназную реакцию.

[00489] 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) ³³P-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 22. Биологические данные получены в соответствии с протоколом, описанным в Примере 25.

Соединение №	IRAK1 IC ₅₀ (нМ)	IRAK4 IC ₅₀ (нМ)	FLT3 IC ₅₀ (нМ)
1	63	0,5	0,6
2	67	0,7	<0,5
3	88	0,9	0,7
4	451	2	0,9
5	114	<0,5	<0,5
6	926	86	0,6
7	3280	1020	1
8	138	2	<0,5
9	126	7	<0,5
10	155	2	<0,5
11	301	3	<0,5
12	165	3	<0,5
13	77	5	<0,5

15	736	1020	3
16	60	1	<0,5
17	288	5	<0,5
18	82	1	<0,5
19	32	<0,5	<0,5
20	150	2	<0,5
22	474	669	1
23	185	7	<0,5
24	236	2	<0,5
25	144	1	<0,5
26	103	0,7	<0,5
27	116	0,9	0,8
28	220	0,7	<0,5
29	273	1	0,6
30	58	<0,5	<0,5
31	23	<0,5	<0,5
32	385	3	<0,5
33	61	<0,5	0,6
34	47	2	4
35	45	0,8	1
36	190	1	<0,5
37	273	11	<0,5
38	92	0,8	<0,5
39	301	8	<0,5
40	101	2	<0,5
41	142	110	<0,5
42	413	339	0,6
43	895	12	<0,5
44	4280	37	<0,5
45	1990	12	<0,5
46	3640	8	<0,5
47	154	7	<0,5
48	60	3	0,6
49	196	1	<0,5

50	113	0,6	0,6
51	80	1	<0,5
52	202	1	<0,5
53	1250	12	0,6
54	2290	5	<0,5
55	304	<0,5	<0,5
56	840	4	0,7
57	165	2	<0,5
58	117	1	0,7
59	696	<0,5	<0,5
60	833	2	<0,5
61	3540	46	2
62	7010	86	<0,5
63	3430	238	<0,5
66	6020	4	1
67	8190	4	0,7
68	727	4	<0,5
69	2030	15	<0,5
70	696	20	<0,5
71	966	2	<0,5
72	4190	14	<0,5
73	622	2	<0,5
74	4780	14	<0,5
75	504	4	<0,5
76	159	1	<0,5
77	237	3	0,9
78	66	<0,5	<0,5
80	64	3	0,6
81	31	<0,5	<0,5
82	16	<0,5	<0,5
83	329	28	<0,5
84	114	2	0,6
85	106	54	0,6
86	144	65	0,9

87	46	5	0,7
88	69	15	1
89	9	<0,5	<0,5
90	16	7	2
91	40	2	3
92	11	2	2
93	8	<0,5	1
94	8	0,8	1
95	43	1	<0,5
96	49	2	0,9
97	53	6	0,6
101	175	24	0,9
102	281	6	2
103	265	13	0,9
104	9	1	<0,5
105	22	1	<0,5
106	21	3	<0,5
107	130	38	1
108	109	13	0,9
109	52	4	0,7
110	4240	98	3
111	2130	136	0,5
112	1860	140	<0,5
113	9940	1330	0,7
114	>10000	132	1
115	9400	150	<0,5
116	125	14	1
117	75	2	0,8
118	22	4	1
119	110	10	<0,5
120	234	15	<0,5
121	207	5	<0,5
122	475	31	<0,5
123	296	38	0,6

124	143	17	<0,5
125	51	0,7	<0,5
126	80	2	<0,5
127	60	2	<0,5
128	108	0,6	<0,5
129	97	1	<0,5
130	49	3	<0,5
131	438	10	<0,5
132	144	2	<0,5

Пример 26

Биологические данные для типовых соединений

[00490] Данные по связыванию киназы получают для различных типовых соединений, полученных в соответствии с Примерами 1-24, 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 АТФ. В результате, данные сообщают аффинности термодинамического взаимодействия (значения K_d), а не значения IC_{50} , которые зависят от концентрации АТФ. 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.)

[00491] Штаммы меченного киназой фага Т7 получают в хозяине *E. coli*, полученном из штамма BL21. *E. coli* выращивают до лог-фазы, инфицируют фагом Т7 и инкубируют при встряхивании при 32°C до лизиса. Лизаты центрифугируют и фильтруют для удаления клеточного дебриса. Остальные киназы получают в клетках НЕК-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 1x буфере для связывания. (20% SeaBlock, 0,17x PBS, 0,05%

Tween 20, 6 мМ DTT). Тестируемые соединения получают в виде 11х 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.

[00492] 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 23. Биологические данные, полученные в соответствии с протоколом, описанным в Примере 26.

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)
1	0,049	0,066	0,015	0,049	0,087	0,003
3	0,056	0,059	0,023	0,053	0,14	0,004
5	0,027	0,063	0,013	0,036	0,11	0,005
10	0,38	0,082	0,083	0,044	1,4	0,011
16	0,42	0,2	0,066	0,053	0,14	0,006
25	0,13	0,18	0,036	0,071	0,34	0,009
30	1,5	1,2	0,36	0,47	2,9	0,14
31	0,55	0,43	0,17	0,18	1,5	0,044
38	0,61	0,24	0,12	0,035	2,3	0,026
50	0,062	0,032	0,015	0,044	0,091	0,003
52	0,035	0,078	0,011	0,064	0,13	0,003

Таблица 24. Биологические данные, полученные в соответствии с протоколом, описанным в Примере 26.

Соединение №	FLT3 ITD, F691L K_d	FLT3 K663Q K_d	FLT3 N841I K_d	FLT3 R834Q K_d	FLT3 Autoinh. K_d

	(нМ)	(нМ)	(нМ)	(нМ)	(нМ)
1	0,11	0,24	0,12	0,17	1
3	0,071	0,22	0,12	0,14	1,4
5	0,023	0,18	0,091	0,13	0,88
10	0,3	0,45	0,29	0,81	4,2
16	0,32	1,4	0,65	1,3	3
25	0,074	0,59	0,27	0,47	3,6
30	1,8	0,83	3,5	4,3	22
31	0,49	2,4	2,1	2,2	10
38	0,75	2,3	0,52	1,2	7,6
50	0,1	0,39	0,25	0,2	1,9
52	0,062	0,82	0,24	0,19	1,8

Пример 27

Биологические данные для типовых соединений

[00493] Данные о клеточной активности киназы получают для различных типовых соединений, полученных в соответствии с Примерами 1-24, 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.

[00494] Клетки НЕК-293 приобретают в АТСС. 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.

[00495] Анализы проводят в соответствии с протоколом анализа Promega с некоторыми изменениями. Клетки НЕК-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% CO₂ 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 $BRET = \frac{(\text{Образец акцептора} \div \text{Образец донора}) - (\text{Контроль акцептора без индикатора} \div \text{Контроль донора без индикатора})}{\text{Контроль донора без индикатора}}$. Значения IC₅₀ 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% конфлюентности) 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 (съёмка 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 2×10^5 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°C, 5% CO₂ 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 IC₅₀

Строят кривые IC₅₀ и рассчитывают значения IC₅₀ с помощью программы GraphPad Prism 4 на основе сигмоидального уравнения доза-ответ.

Таблица 25. Биологические данные, полученные в соответствии с протоколом, описанным в Примере 27.

Соединение №	NanoBRET FLT3 IC ₅₀ (нМ)	NanoBRET IRAK4 IC ₅₀ (нМ)
1	6	<0,5
3	3	<0,5
5	<0,5	<0,5
16	21	<0,5
25	6	<0,5
31	136	<0,5
33	1500	<0,5
34	177	<0,5
35	216	<0,5
38	12	<0,5
43	73	84
50	10	1
51	4	0,6
58	52	<0,5
77	277	<0,5
78	40	<0,5
80	94	<0,5
81	15	<0,5
82	40	<0,5
97	0,9	0,9
107	0,9	10
108	31	1
119	16	2
121	21	2
125	937	<0,5
126	8	<0,5
127	16	0,4
129	12	<0,5
130	11	<0,5

Пример 28**Биологические данные для типовых соединений**

[00496] Данные о клеточной активности получают для различных типовых соединений, полученных в соответствии с Примерами 1-24, с использованием протокола анализа NF-κB, описанного ниже. Активация транскрипции гена NF-κB является

нижестоящим сигналом в сигнальном пути IRAK (Balka, K.R. и 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.

[00497] 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 1×10^5 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 мгМ или 3 мгМ) 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 индуцированного NF-κB измеряют в микропланшетном ридере при 620 нм.

Таблица 26. Биологические данные, полученные в соответствии с протоколом, описанным в Примере 28.

Соединение №	NF-κB Pam3SCK4 IC ₅₀ (нМ)	NF-κB IL1B IC ₅₀ (нМ)
1	6	9
16	11	5
25	12	47
30	28	40
31	37	44
35	23	88
36	17	40
50	9	11
51	20	57
59	24	144
60	34	356
80	44	124
81	24	72
82	12	30
96	20	263
97	83	164
107	37	357

118	101	406
119	56	1290
121	54	76
129	11	70

Пример 29**Биологические данные для типовых соединений**

[00498] Данные о клеточной активности получают для различных типовых соединений, полученных в соответствии с Примерами 1-24, 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.

[00499] 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 27. Биологические данные, полученные в соответствии с протоколом, описанным в Примере 29.

Соединение №	MOLM14 D835Y IC ₅₀ (нМ)	MOLM14 F691L IC ₅₀ (нМ)
1	18	169

2	7	34
3	6	Н.Д.
5	2	34
8	44	376
9	18	106
10	14	168
11	15	Н.Д.
12	7	72
13	21	159
16	21	226
17	10	88
18	14	Н.Д.
19	2	19
25	9	74
28	94	502
29	42	Н.Д.
30	75	381
31	63	249
33	168	2662
34	106	1334
35	94	841
38	23	Н.Д.
40	23	152
43	8	79
48	9	38
49	9	Н.Д.
50	24	192
51	9	53
52	11	106
58	30	Н.Д.
68	47	473
75	15	158
76	19	199
77	106	376

78	47	299
79	84	237
80	68	196
81	30	211
82	34	157
83	344	486
84	183	410
85	154	290
86	205	365
87	116	309
88	97	217
89	41	649
90	96	817
91	195	1536
92	87	969
93	73	969
94	77	864
95	21	193
96	7	39
97	5	26
101	217	1536
102	386	4330
103	193	1369
104	11	86
105	55	686
106	17	122
107	21	97
108	26	183
109	137	1934
110	154	1453
111	86	344
112	49	183
113	172	579
114	460	4859

115	92	273
116	39	193
117	41	273
118	9	37
119	19	54
120	24	86
121	23	173
122	334	770
123	86	244
124	130	290
125	163	2052
126	21	205
127	44	410
128	58	326
129	33	163
130	26	130
131	27	168
132	19	119

Н.Д.=эксперимент не проводят

Пример 30

Скрининг комбинированных лекарственных средств для типовых соединений

[00500] 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 таблице 28.

Таблица 28. Сумма баллов избытка HSA для комбинированной терапии соединениями 25, 31, 35, 50, 51, 80, 82, 97, 118 и 119 с венетоклаксом, полученная в клетках MOLM14 (D835Y) в наборе данных 10×10.

Соединение №	Сумма избытка HSA	Взаимодействие с Венетоклаксом
Соединение 25	-834,55736	Синергетическое
Соединение 119	-762,00142	
Соединение 51	-644,49994	
Соединение 50	-551,98317	
Соединение 118	-550,87189	
Соединение 80	-261,70306	
Соединение 97	-171,65888	
Соединение 82	-155,80548	
Соединение 31	-150,3956	
Соединение 35	386,44744	Антагонистическое

[00501] Сумма баллов избытка HSA для соединений 25, 31, 35, 50, 51, 80, 82, 97, 118 и 119 в таблице 28 используют в настоящем документе 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). 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. В таблице 28 суммированы результаты для соединений 25, 31, 35, 50, 51, 80, 82, 97, 118 и 119 с Венетоклаксом. Большой отрицательный суммарный балл избытка HSA свидетельствует о глубоком синергизме каждого из этих соединений с Венетоклаксом, в то время как положительный балл избытка HSA указывает на антагонизм с Венетоклаксом в определенных комбинациях

лекарственных средств.

[00502] 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. Отрицательные баллы избытка HSA показывает, что комбинация лекарственных средств лучше, чем любое лекарственное средство по отдельности (в изучаемых концентрациях), и суммарный 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. Данные в Таблице 28 иллюстрируют, что природа комбинированного эффекта зависит от характеристик каждого отдельного соединения, поскольку не каждое соединение вызывает синергетическое взаимодействие в комбинации с Венетоклаксом.

[00503] 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.

[00504] 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.

[00505] 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.

[00506] 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.

[00507] 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.

[00508] 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.

[00509] 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.

[00510] 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.

[00511] 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.

[00512] 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

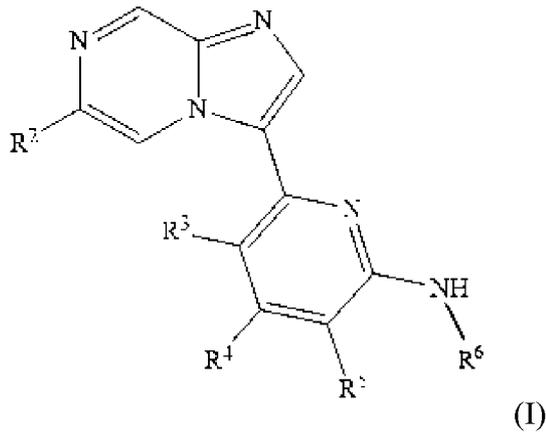
могут использовать такие варианты по мере необходимости, и применение может осуществляться иначе, чем конкретно описано в настоящем документе. Соответственно, многие варианты осуществления этой заявки включают в себя все модификации и эквиваленты предмета, изложенного в прилагаемой формуле изобретения, 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.

[00513] 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.

[00514] 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)

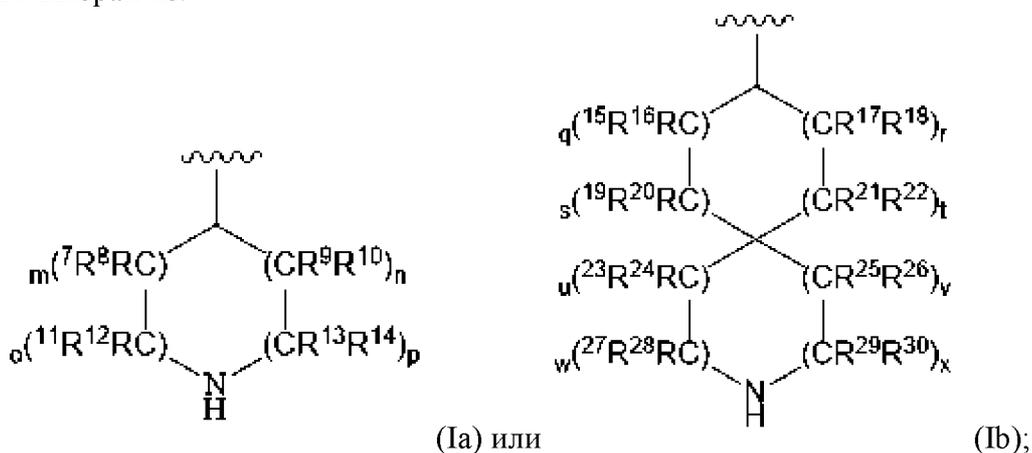


или его соли, сложному эфиру, сольвату, оптическому изомеру, геометрическому изомеру, соли изомера, пролекарству или его производному,

где:

R^2 , R^3 , R^4 и R^5 каждый независимо выбран из H, галогена, гидроксигруппы, оксо, (=O), -CN, амино, амидо, -O-арила, метаноила (-COH), карбокси (-CO₂H), C₁-C₇ алкила, C₂-C₇ алкенила, C₂-C₇ алкинила, C₁-C₇ гетероалкила, C₁-C₇ алкокси, циклоалкила, спиро-конденсированного циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила или конденсированного кольцевого гетероарила, где амино, амидо, -O-арил, метаноил (-COH), карбокси (-CO₂H), C₁-C₇ алкил, C₂-C₇ алкенил, C₂-C₇ алкинил, C₁-C₇ алкокси, циклоалкил, спиро-конденсированный циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил или конденсированный кольцевой гетероарил необязательно замещены одним или несколькими из галогена, гидроксигруппы, оксо, метаноила (-COH), карбокси (-CO₂H), нитро (-NO₂), -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, циано (-CN), этинила (-CCH), пропина, сульфо (-SO₃H), гетероциклила, арила, гетероарила, пирролила, пиперидила, пиперазинила, морфолинила, -CO-морфолин-4-ила, -CONH₂, -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, C₁-C₇ алкила, C₁-C₇ перфторированного алкила, C₁-C₇ алкокси, C₁-C₇ галогеналкокси или C₁-C₇ алкила, который замещен циклоалкилом, где два соседних необязательных заместителя могут быть связаны или конденсированы с образованием кольца;

R^6 выбран из:

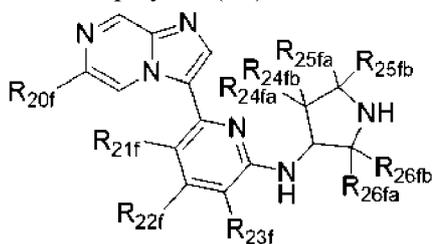


$R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}$ и R^{14} каждый независимо выбран из H, галогена, гидроксигруппы, оксо-, $-CN$, метаноила ($-COH$), карбокси ($-CO_2H$), C_1-C_7 алкила, C_2-C_7 алкенила, C_2-C_7 алкинила, C_1-C_7 алкокси, циклоалкила, спиро-конденсированного циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила или конденсированного кольцевого гетероарила, где метаноил ($-COH$), карбокси ($-CO_2H$), C_1-C_7 алкил, C_2-C_7 алкенил, C_2-C_7 алкинил, C_1-C_7 алкокси, циклоалкил, спиро-конденсированный циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил или конденсированный кольцевой гетероарил необязательно замещен одним или несколькими галогенами и/или C_1-C_6 алкилом;

$R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{29}, R^{29}$ и R^{30} каждый независимо выбран из H, галогена, гидроксигруппы, оксо-, $-CN$, метаноила ($-COH$), карбокси ($-CO_2H$), C_1-C_7 алкила, C_2-C_7 алкенила, C_2-C_7 алкинила, C_1-C_7 алкокси, циклоалкила, спиро-конденсированного циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила или конденсированного кольцевого гетероарила, где метаноил ($-COH$), карбокси ($-CO_2H$), C_1-C_7 алкил, C_2-C_7 алкенил, C_2-C_7 алкинил, C_1-C_7 алкокси, циклоалкил, спиро-конденсированный циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил или конденсированный кольцевой гетероарил необязательно замещен одним или несколькими галогенами и/или C_1-C_6 алкилом; 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 пункту 1, где соединение Формулы (I) представляет собой соединение Формулы (If):



Формула (If),

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, $-O-(CH_2)_a-(C_3-C_6$ 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 галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, $-OH$ и $=O$, где два соседних необязательных заместителя могут быть связаны или конденсированы с образованием кольца;

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

$R_{24fa}, R_{24fb}, R_{25fa}, R_{25fb}, R_{26fa}$ 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; и

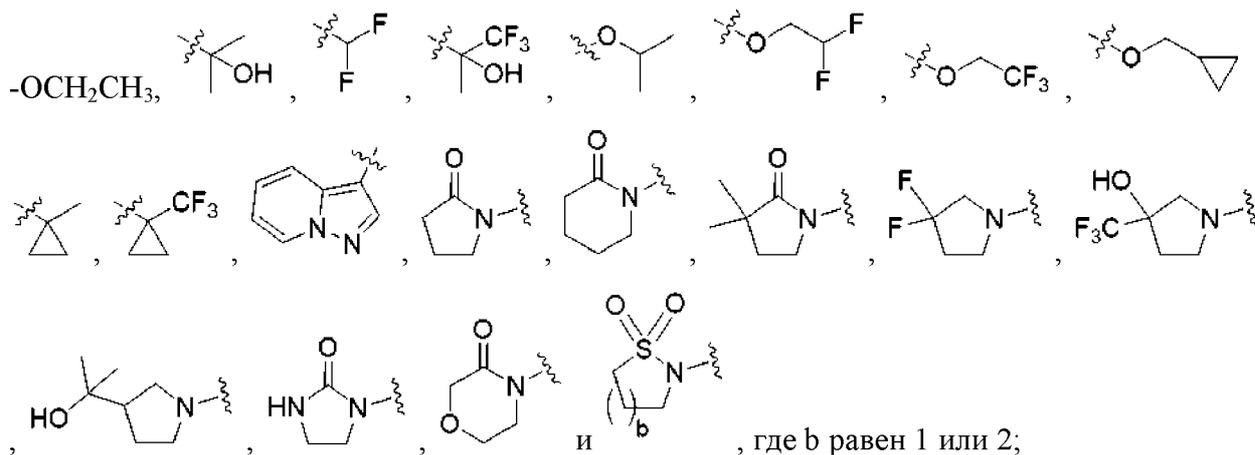
а выбран из 0, 1, 2, 3, 4, 5 и 6.

3. Соединение по п. 2, где один или несколько из R_{24fa} , R_{24fb} , R_{25fa} , R_{25fb} , R_{26fa} и R_{26fb} независимо выбран из галогена, -ОН, необязательно замещенного C_1 - C_6 алкила и необязательно замещенного C_1 - C_6 алкокси.

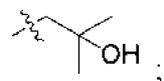
4. Соединение по п. 2 или 3, где R_{20f} представляет собой Н.

5. Соединение по п. 2 или 3, где применяется по меньшей мере одно из (i)-(viii):

(i) R_{20f} выбран из т-бутила, незамещенного C_3 циклоалкила, пирролидина, - OCH_3 ,



(ii) R_{20f} представляет собой R_{27f} , где R_{27f} выбран из - CH_3 , и



(iii) R_{20f} представляет собой , где R_{28f} представляет собой =O, и R_{220fa}

и R_{220fb} каждый представляет собой - CH_3 , или R_{220fa} и R_{220fb} связаны или конденсированы с получением оксетанила;

(iv) R_{21f} , R_{22f} и R_{23f} каждый представляет собой Н;

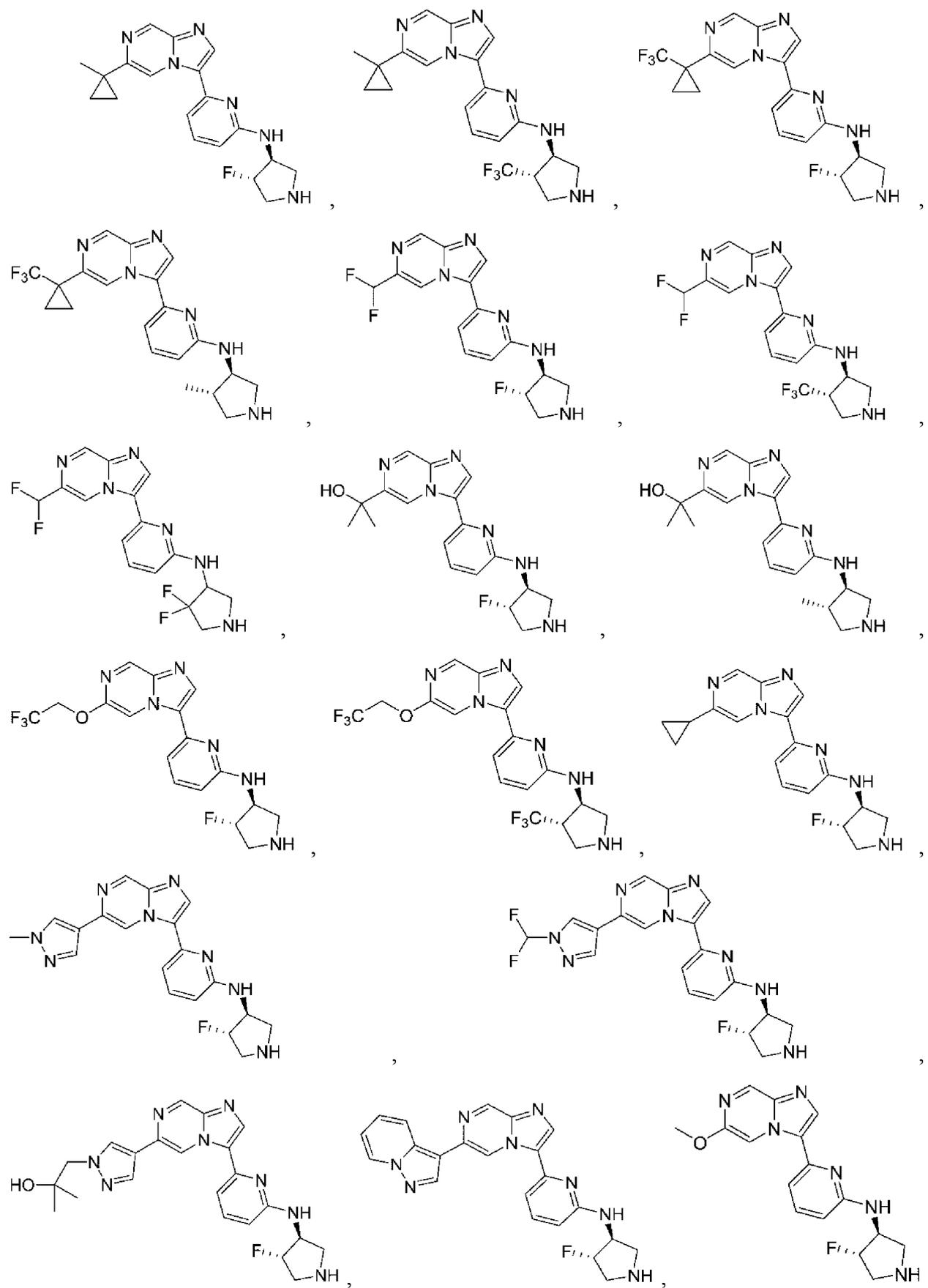
(v) R_{21f} и R_{23f} каждый представляет собой F, и R_{22f} представляет собой Н;

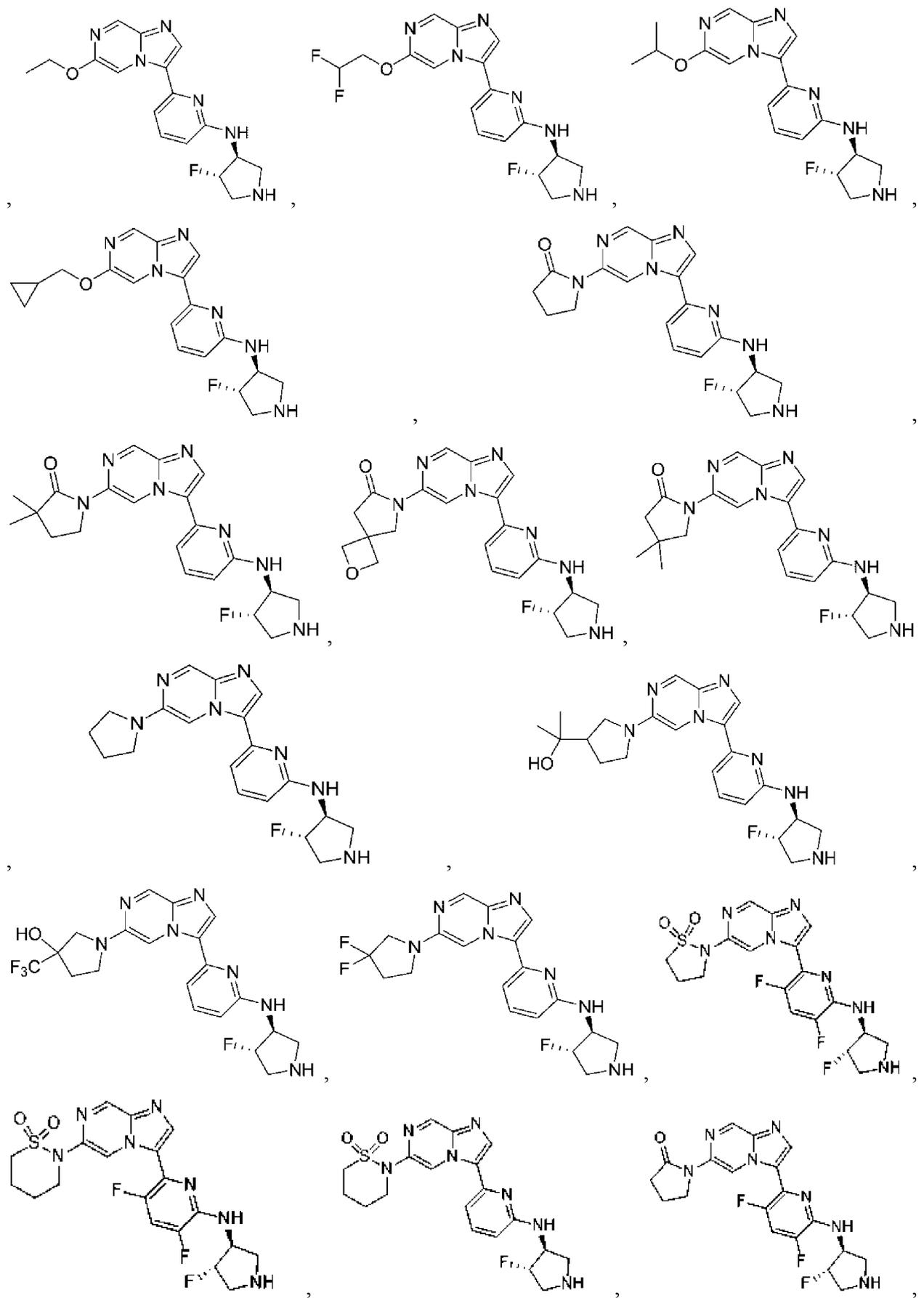
(vi) R_{21f} и R_{23f} каждый представляет собой Н, и R_{22f} представляет собой F;

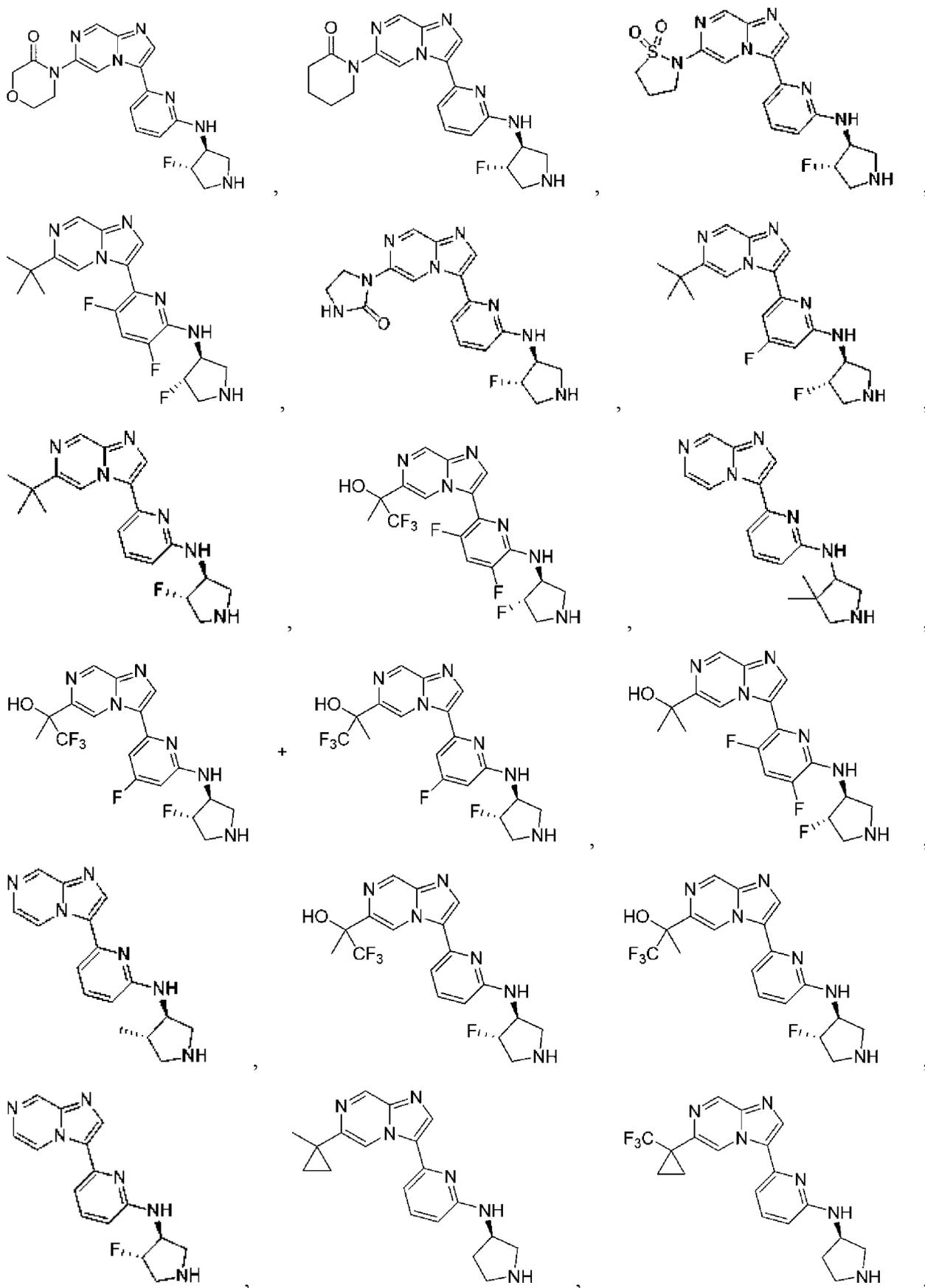
(vii) R_{24fa} , R_{24fb} , R_{25fa} , R_{25fb} , R_{26fa} и R_{26fb} каждый представляет собой Н;

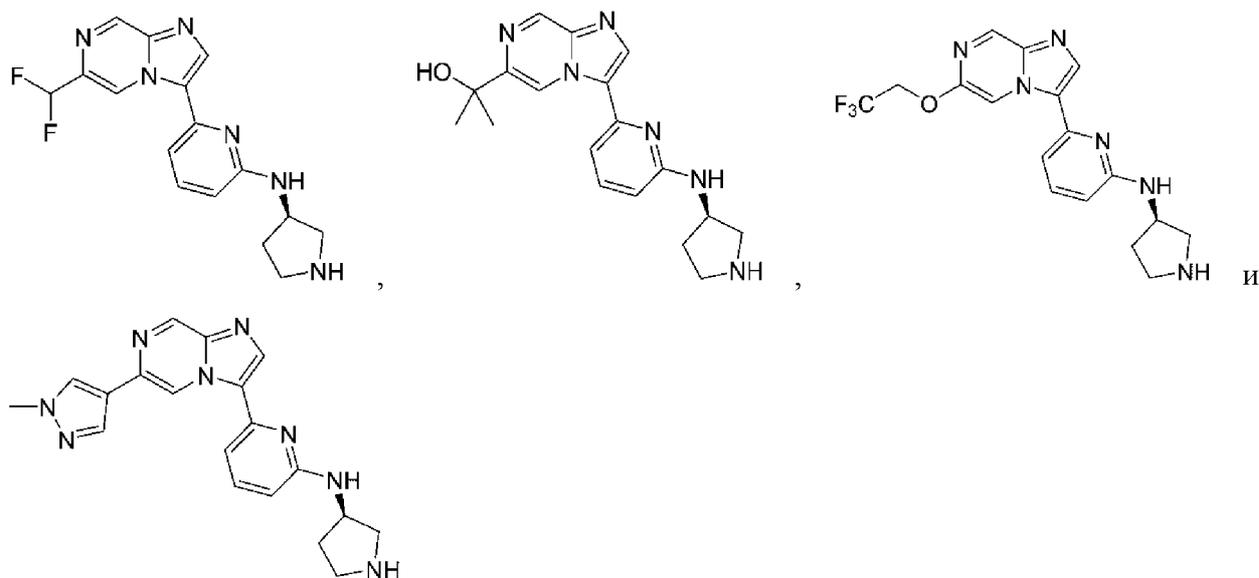
(viii) R_{25fa} , R_{25fb} , R_{26fa} и R_{26fb} каждый представляет собой Н и R_{24fa} и/или R_{24fb} выбраны из F, - CH_3 и - CF_3 .

6. Соединение по любому из пп. 2-5, где соединение выбрано из:

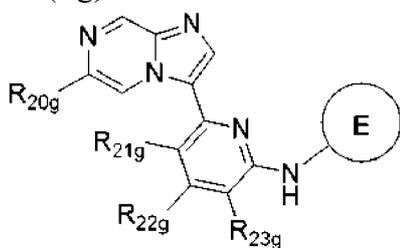








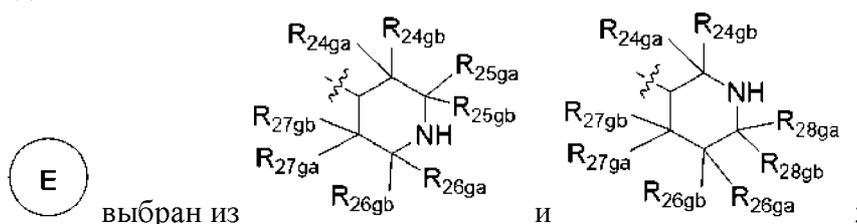
7. Соединение по п. 1, где соединение Формулы (I) представляет собой соединение Формулы (IIg):



Формула (IIg),

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

где:



выбран из

и

;

R_{20g} выбран из H, 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 необязательно 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 галогена, C_1-C_6 алкила, C_3-C_6 -циклоалкила, -ОН, и =О;

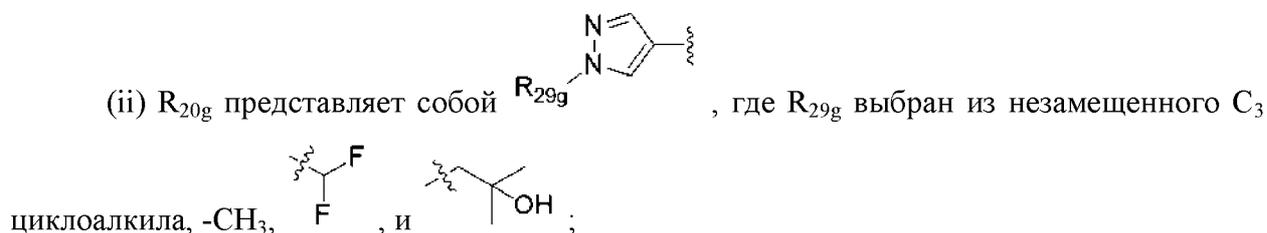
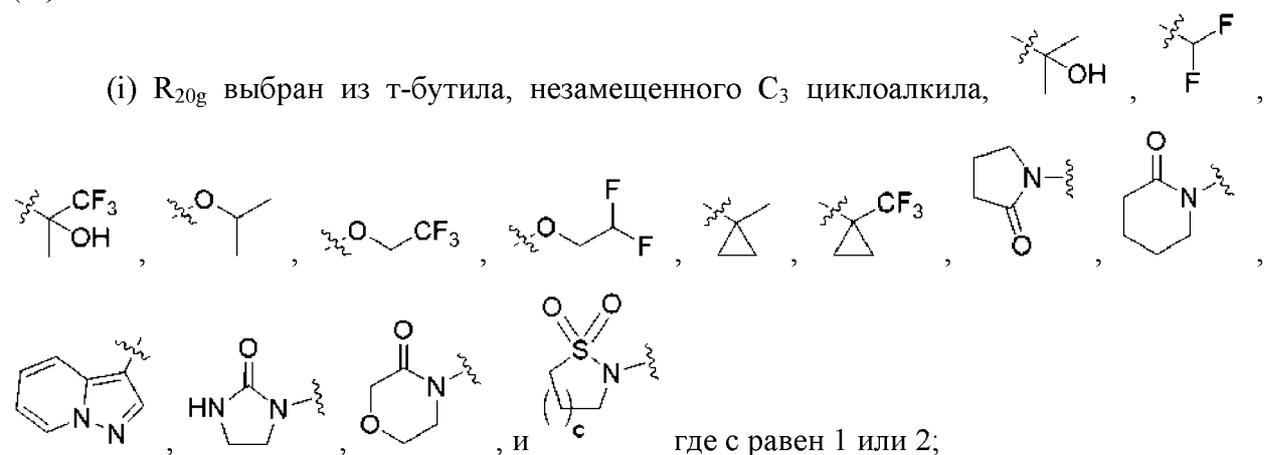
R_{21g} , R_{22g} , и R_{23g} каждый независимо выбран из H и галогена; и

R_{24ga} , R_{24gb} , R_{25ga} , R_{25gb} , R_{26ga} , R_{26gb} , R_{27ga} , R_{27gb} , R_{28ga} , и R_{28gb} каждый независимо выбран из H, галогена, -ОН, и C_1-C_6 алкила.

8. Соединение по п. 7, где один или несколько из R_{24ga} , R_{24gb} , R_{25ga} , R_{25gb} , R_{26ga} , R_{26gb} , R_{27ga} , R_{27gb} , R_{28ga} и R_{28gb} независимо выбран из галогена, -ОН, и C_1-C_6 алкила.

9. Соединение по п. 7 или 8, где R_{20g} представляет собой H.

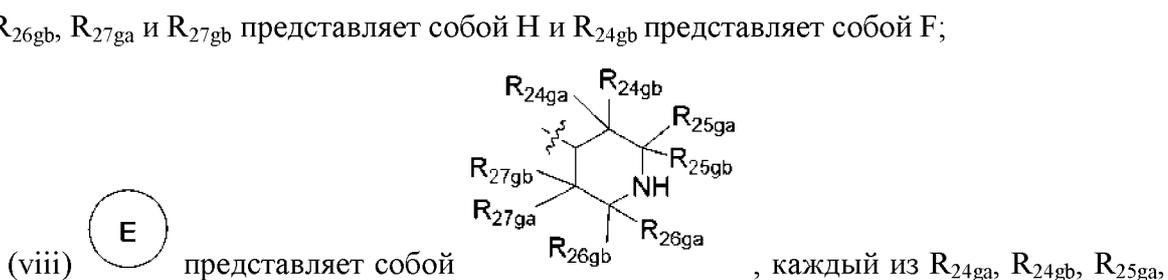
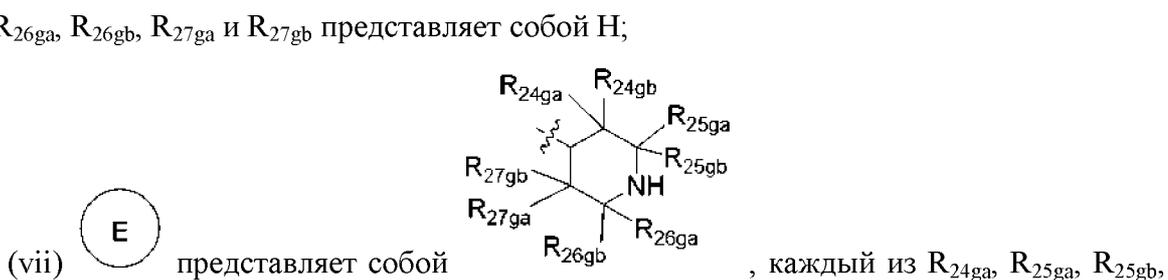
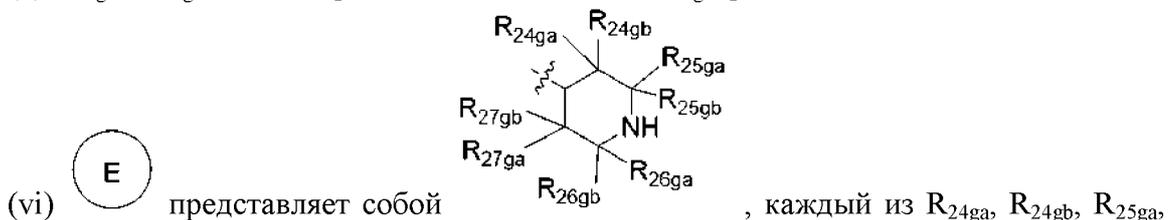
10. Соединение по любому из пп. 7-9, где применяется по меньшей мере одно из (i)-(xi):

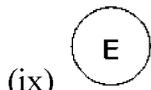


(iii) R_{21g} , R_{22g} и R_{23g} каждый представляет собой H;

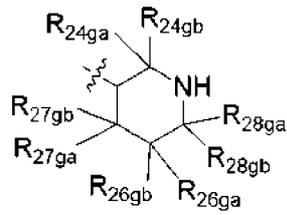
(iv) R_{21g} и R_{23g} каждый представляет собой F, и R_{22g} представляет собой H;

(v) R_{21g} и R_{23g} каждый представляет собой H и R_{22g} представляет собой F;



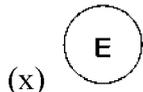


представляет собой

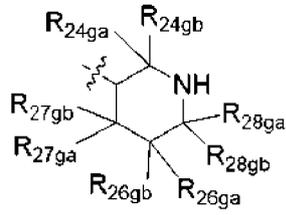


, каждый из R_{24ga} , R_{24gb} , R_{26ga} ,

R_{26gb} , R_{27ga} , R_{27gb} , R_{28ga} и R_{28gb} представляет собой H;

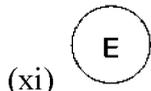


представляет собой

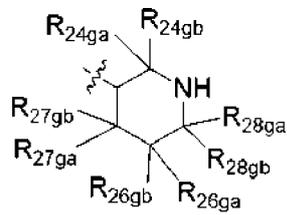


, каждый из R_{24ga} , R_{24gb} , R_{26ga} ,

R_{26gb} , R_{28ga} и R_{28gb} представляет собой H и R_{27ga} и/или R_{27gb} представляет собой F или $-CH_3$;



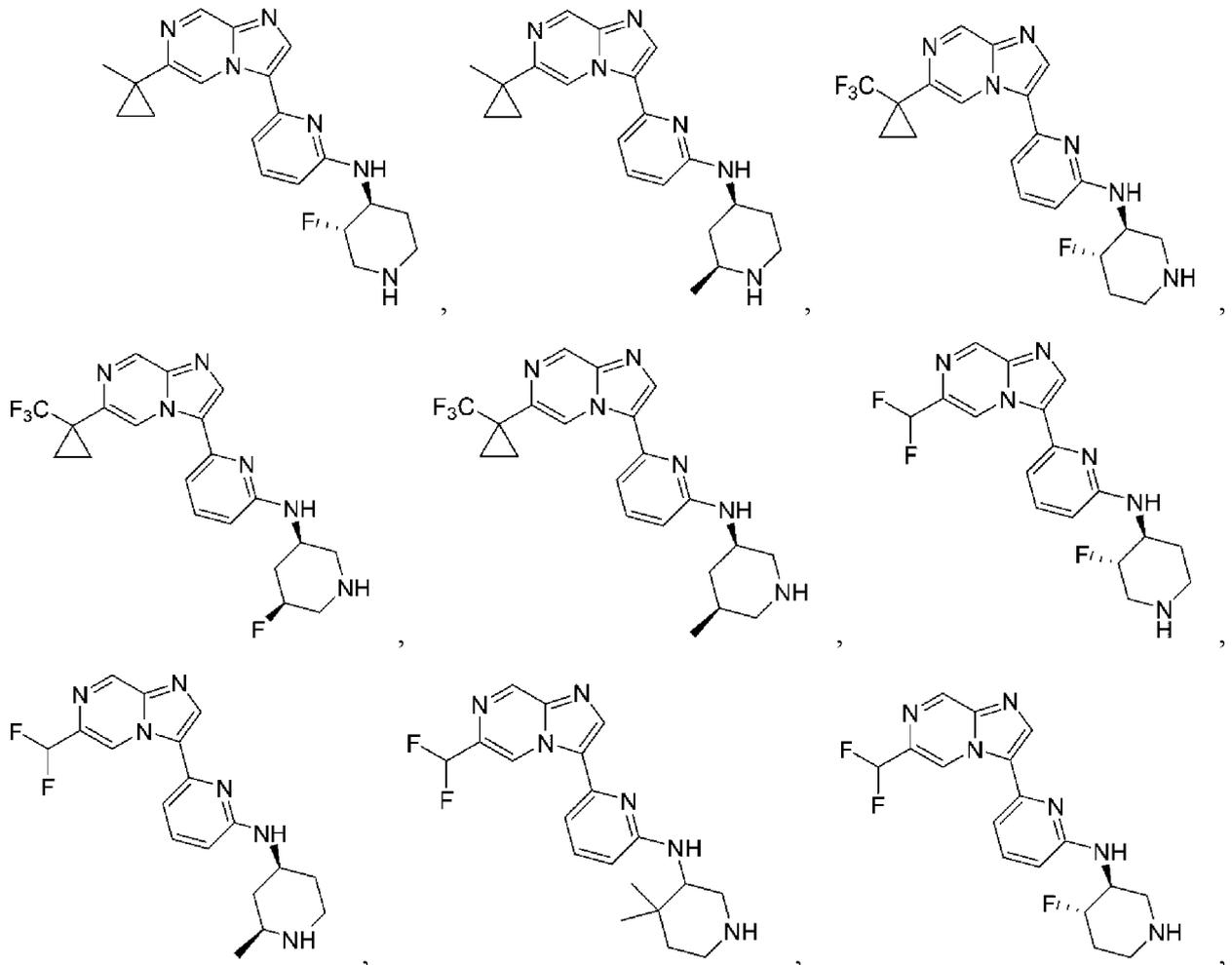
представляет собой

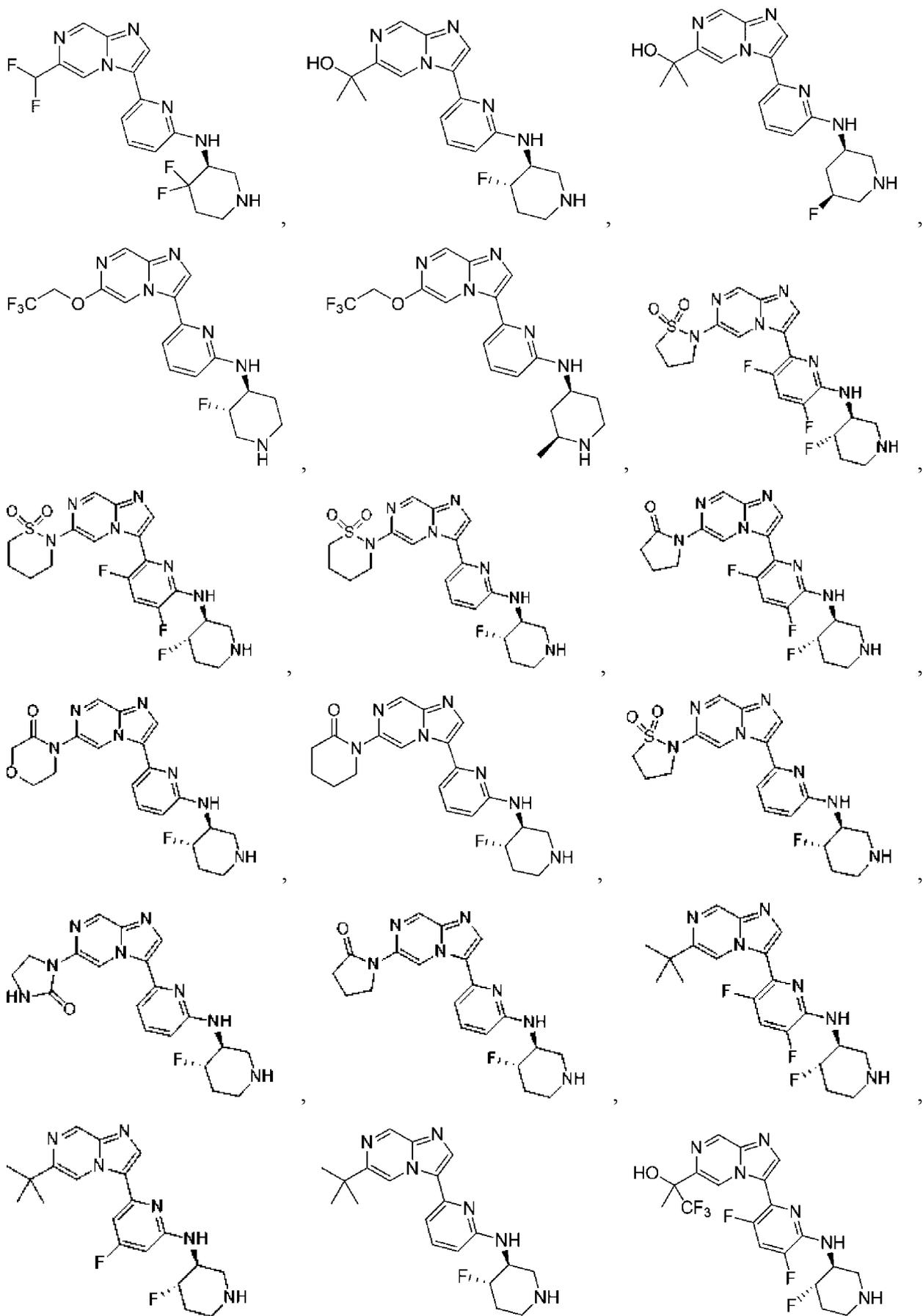


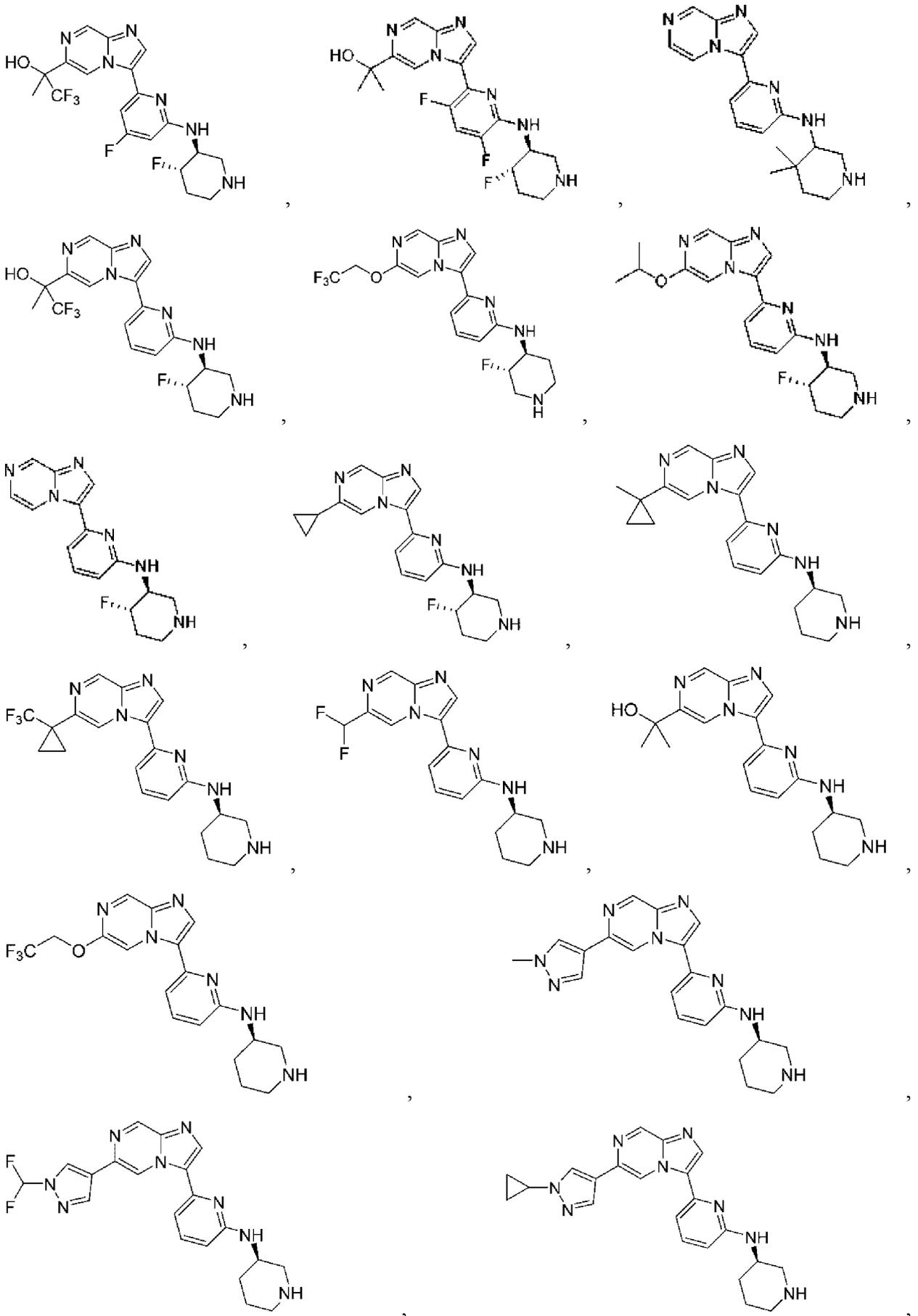
, каждый из R_{24ga} , R_{24gb} , R_{27ga} ,

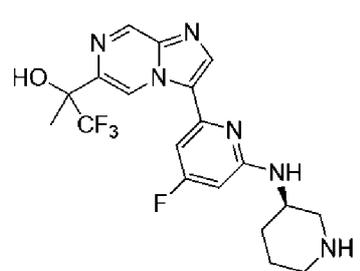
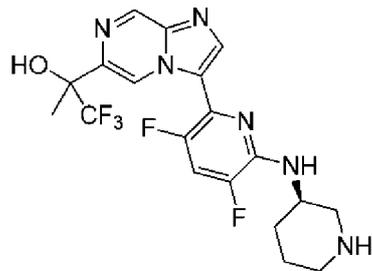
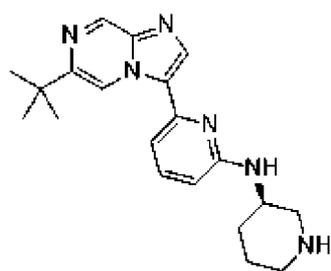
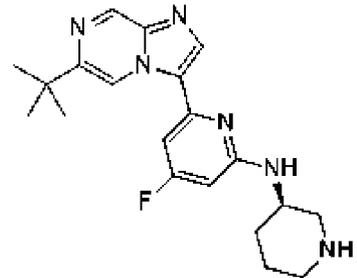
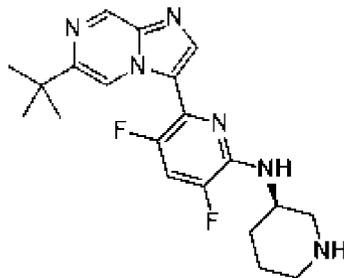
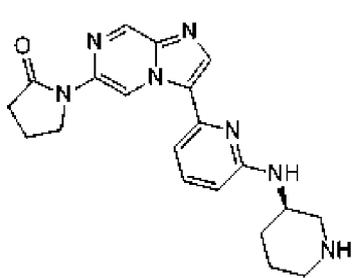
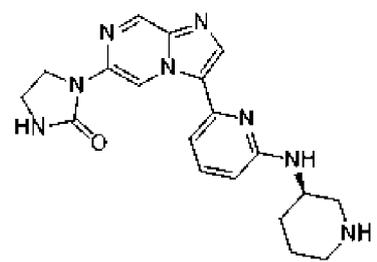
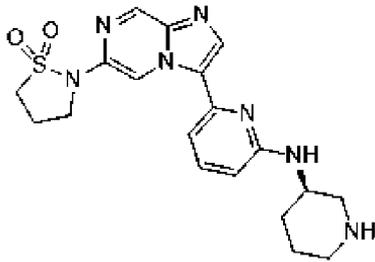
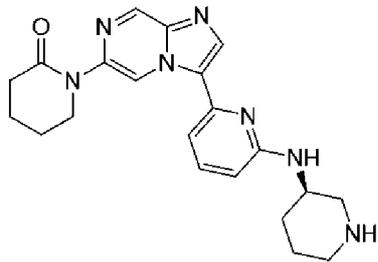
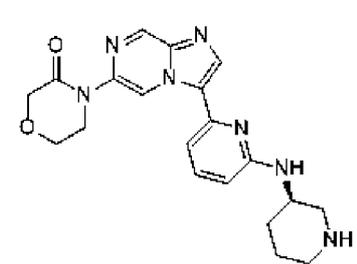
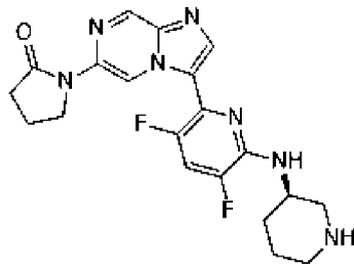
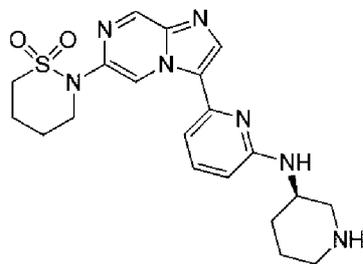
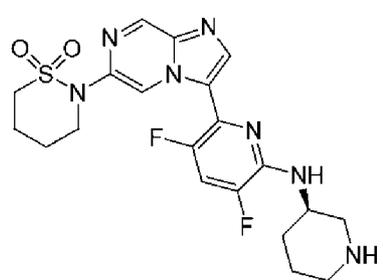
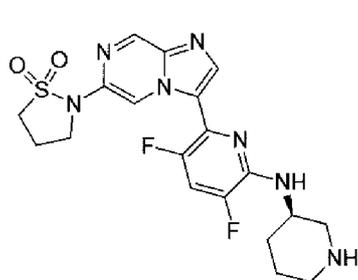
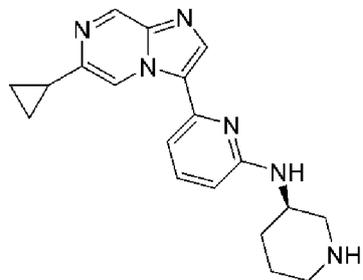
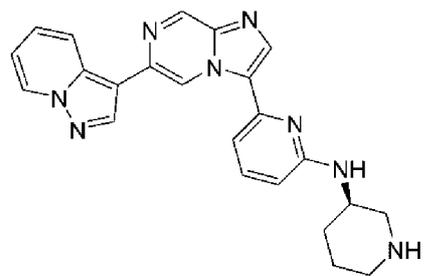
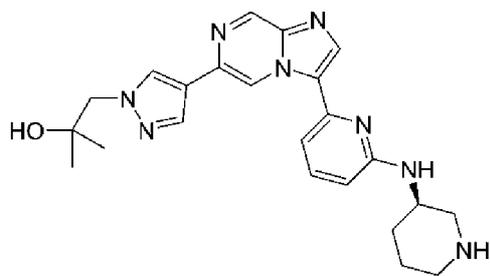
R_{27gb} , R_{26ga} , R_{28ga} и R_{28gb} представляет собой H и R_{26gb} представляет собой F или $-CH_3$.

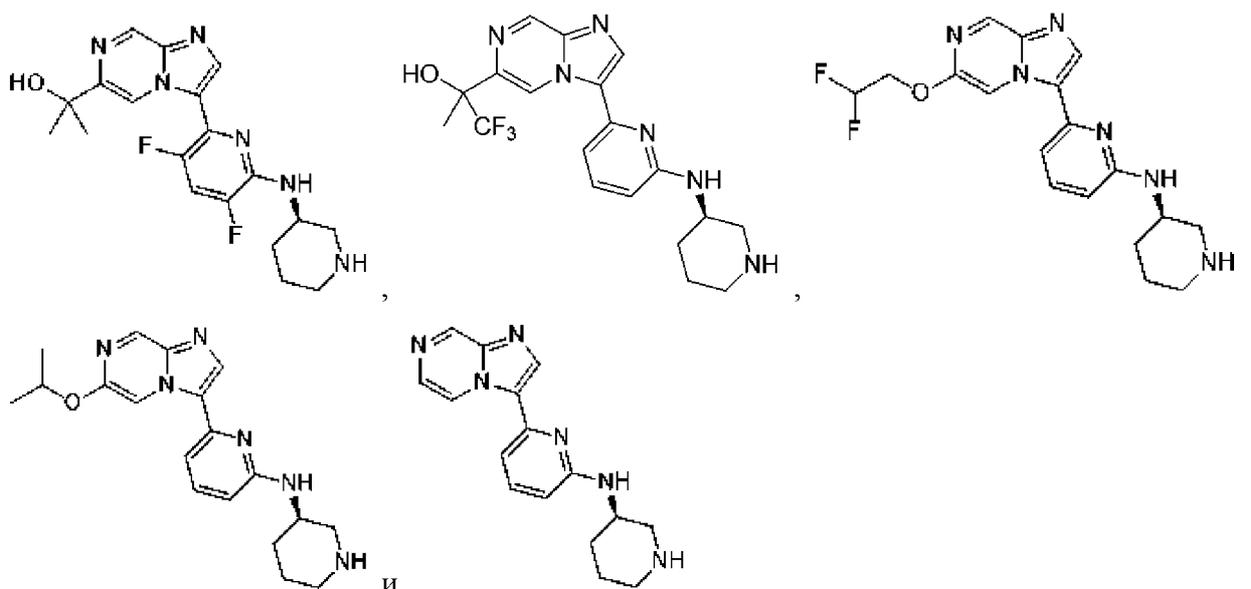
11. Соединение по любому из пп. 7-10, где соединение выбрано из:



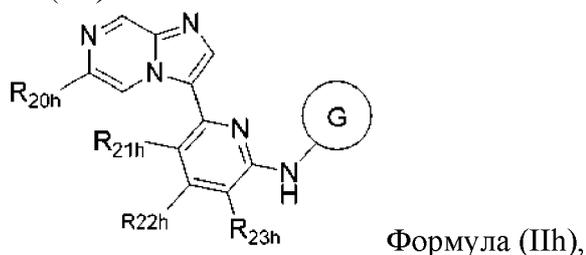






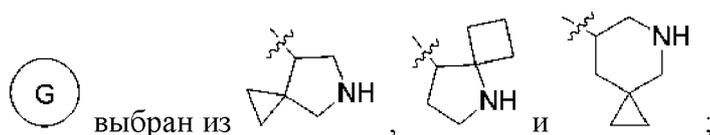


12. Соединение по п. 1, где соединение Формулы (I) представляет собой соединение Формулы (IIIh):



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

где:

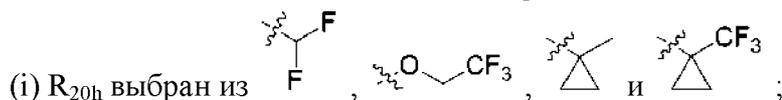


R_{20h} выбран из H, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси и C_3 - C_6 циклоалкила, где C_1 - C_6 алкил и C_1 - C_6 алкокси каждый необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена и -OH, и где C_3 - C_6 циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из C_1 - C_6 алкила и галогена; и

R_{21h} , R_{22h} и R_{23h} каждый независимо выбран из H и галогена.

13. Соединение по п. 12, где R_{20h} представляет собой H.

14. Соединение по п. 12 или 13, где применяется по меньшей мере одно из (i)-(v):



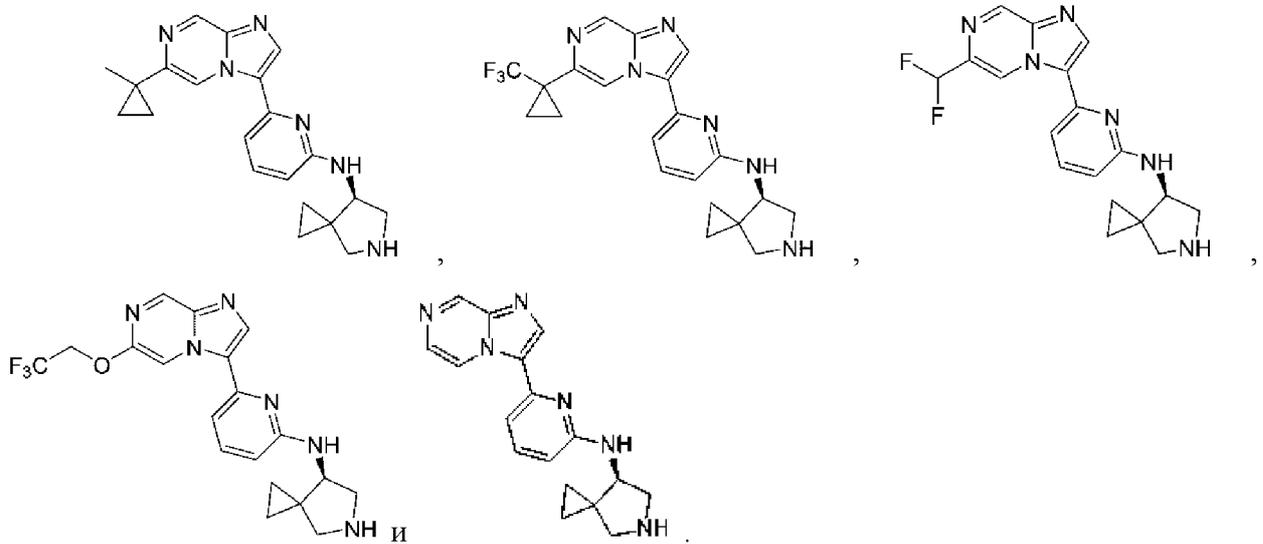
(ii) R_{21h} , R_{22h} и R_{23h} каждый представляет собой H;

(iii) R_{21h} и R_{23h} каждый представляет собой F и R_{22h} представляет собой H;

(iv) R_{21h} и R_{23h} каждый представляет собой H и R_{22h} представляет собой F;



15. Соединение по любому из пп. 12-14, где соединение выбрано из:



16. Соединение по любому из пп. 1-15, где соединение представляет собой ингибитор по меньшей мере одного из IRAK1, IRAK4 и FLT3.

17. Соединение по любому из пп. 1-16, где соединение представляет собой ингибитор по меньшей мере двух из IRAK1, IRAK4 и FLT3.

18. Соединение по любому из пп. 1-17, где соединение представляет собой ингибитор IRAK1 и IRAK4.

19. Соединение по любому из пп. 1-17, где соединение представляет собой ингибитор IRAK1, IRAK4 и FLT3.

20. Соединение по любому из пп. 16, 17 или 19, где FLT3 выбрана из WT FLT3, активированной FLT3 и мутированной FLT3.

21. Соединение по п. 20, где мутированная FLT3 представляет собой D835Y мутированную FLT3 или F691L мутированную FLT3.

22. Композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-21, где композиция дополнительно содержит формулярный ингредиент, адъювант или носитель.

23. Композиция по п. 22, 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 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 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.

24. Композиция по п. 23, где в композиции используется комбинация с ингибитором BCL2.

25. Композиция по п. 24, где ингибитором BCL2 является венетоклакс или его фармацевтически приемлемая соль.

26. Способ лечения заболевания или нарушения у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-21 или композиции по любому из пп. 22-25.

27. Способ по п. 26, где способ включает введение субъекту композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения по п. 1 и формулярный ингредиент, адъювант или носитель.

28. Способ по п. 26 или 27, 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).

29. Способ по любому из пп. 26-28, где введение включает парентеральное введение, мукозальное введение, внутривенное введение, подкожное введение, местное введение, интрадермальное введение, пероральное введение, подъязычное введение, интраназальное введение или внутримышечное введение.

30. Способ по любому из пп. 26-29, где соединение вводят субъекту в количестве от примерно 0,005 мг/кг массы тела субъекта до примерно 1000 мг/кг массы тела субъекта.

31. Способ по любому из пп. 26-30, где заболевание или нарушение включает гемопоэз.

32. Способ по любому из пп. 26-30, где заболевание или нарушение включает миелодиспластический синдром (MDS) и/или острый миелоидный лейкоз (AML).

33. Способ по любому из пп. 26-30, 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.

34. Способ по любому из пп. 26-30, 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.

35. Способ по любому из пп. 26-30, 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.

36. Способ по любому из пп. 26-30, 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.

37. Способ по п. 36, 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.

38. Способ по любому из пп. 26-30, где заболевание или нарушение включает DLBCL, и где DLBCL содержит L265P MYD88 мутантный (ABC) подтип DLBCL или S219C MYD88 мутантный (GCB) подтип DLBCL.

39. Способ по любому из пп. 26-38, 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 A4 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/α, ингибитора АКТ 1, 2 и/или 3, ингибитора ABL1/2/SRC/EPHA2/LCK/YES1/KIT/PDGFRβ/FYN, ингибитора фанезилтрансферазы, ингибитора BRAF/MAP2K1/MAP2K2, ингибитора Menin-KMT2A/MLL и мультикиназного ингибитора.

40. Способ по п. 39, где в качестве дополнительной терапии используют ингибитор BCL2.

41. Способ по п. 40, где ингибитором BCL2 является венетоклакс или его фармацевтически приемлемая соль.

42. Способ по любому из пп. 26-41, где заболевание или нарушение представляет собой заболевание или нарушение, резистентное к ингибитору BCL2.

43. Способ по любому из пп. 26-41, где заболевание или нарушение представляет собой заболевание или нарушение, резистентное к венетоклаксу.

44. Способ по любому из пп. 26-41, где заболевание или нарушение представляет собой заболевание или нарушение, резистентное к ингибитору FLT3.

45. Способ по любому из пп. 26-41, где заболеванием или нарушением является резистентный к ингибитору BCL2 острый миелоидный лейкоз (AML).

46. Способ по любому из пп. 26-41, где заболеванием или нарушением является резистентный к венетоклаксу острый миелоидный лейкоз (AML).

47. Способ по любому из пп. 26-41, где заболеванием или нарушением является резистентный к ингибитору FLT3 острый миелоидный лейкоз (AML).

48. Способ по любому из пп. 26-41, где заболеванием или нарушением является резистентный к ингибитору BCL2 трудно поддающийся лечению острый миелоидный лейкоз (AML).

49. Способ по любому из пп. 26-41, где заболеванием или нарушением является резистентный к венетоклаксу трудно поддающийся лечению острый миелоидный лейкоз (AML).

50. Способ по любому из пп. 26-41, где заболеванием или нарушением является резистентный к ингибитору FLT3 трудно поддающийся лечению острый миелоидный лейкоз (AML).

51. Способ по любому из пп. 26-41, где заболеванием или нарушением является резистентный к ингибитору BCL2 рецидивирующий острый миелоидный лейкоз (AML).

52. Способ по любому из пп. 26-41, где заболеванием или нарушением является резистентный к венетоклаксу рецидивирующий острый миелоидный лейкоз (AML).

53. Способ по любому из пп. 26-41, где заболеванием или нарушением является резистентный к ингибитору FLT3 рецидивирующий острый миелоидный лейкоз (AML).

54. Способ по п. 39, где соединение по любому из пп. 1-21 или композицию по любому из пп. 22-25 и одну или несколько дополнительных терапий вводят вместе в одно введение или в одной композиции.

55. Способ по п. 39, отличающийся тем, что соединение по любому из пп. 1-21 или композицию по любому из пп. 22-25 и одну или несколько дополнительных терапий вводят отдельно в виде более чем одного введения или более чем одной композиции.

56. Способ по любому из пп. 26-55, где заболевание или нарушение облегчают путем ингибирования по меньшей мере одного из IRAK1, IRAK4 и FLT3 у субъекта.

57. Способ по любому из пп. 26-56, где заболевание или нарушение облегчают путем ингибирования по меньшей мере двух из IRAK1, IRAK4 и FLT3 у субъекта.

58. Способ по любому из пп. 26-55, где заболевание или нарушение облегчают путем ингибирования IRAK1 и IRAK4 у субъекта.

59. Способ по любому из пп. 26-55, где заболевание или нарушение облегчают путем ингибирования IRAK1, IRAK4 и FLT3 у субъекта.

60. Способ по любому из пп. 56, 57 или 59, где FLT3 выбрана из WT FLT3, активированной FLT3 и мутированной FLT3.

61. Способ по п. 60, где мутированная FLT3 представляет собой D835Y мутированную FLT3 или F691L мутированную FLT3.