

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202491051** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2024.11.11

(51) Int. Cl. *A61K 31/4155* (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.08.22

(54) **СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ НАРУШЕНИЙ ЦНС**

(31) 202111069990.0

(72) Изобретатель:

(32) 2021.09.13

Лян Цунсинь, Тан Вэй (CN)

(33) CN

(74) Представитель:

(86) PCT/CN2022/113807

Гизатуллина Е.М., Христофоров

(87) WO 2023/035913 2023.03.16

А.А., Угрюмов В.М., Тихонина О.В.,

(71) Заявитель:

Строкова О.В., Костюшенкова М.Ю.,

ХАНЧЖОУ ХАЙЛАЙТЛЛ

Гизатуллин Ш.Ф., Джермакян Р.В.

ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД (CN)

(RU)

(57) Настоящее изобретение относится к способам лечения нарушения центральной нервной системы (ЦНС) с применением соединения формул (I)-(III) или его соли, сольвата, гидрата, полиморфа, сокристалла, таутомера, стереоизомера, изотопно-меченного производного или пролекарства. Настоящее изобретение также относится к способам лечения нарушения ЦНС с применением композиции, содержащей такие соединения. Настоящее изобретение также относится к соединению формулы (A) или его соли, сольвату, гидрату, полиморфу, сокристаллу, таутомеру, стереоизомеру, изотопно-меченному производному или пролекарству.

A1

202491051

202491051

A1

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ НАРУШЕНИЙ ЦНС

ОПИСАНИЕ

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

[0001] Центральная нервная система (ЦНС) включает головной мозг и спинной мозг. ЦНС уязвима к различным нарушениям, которые могут быть вызваны различными факторами, включая травмы, инфекции, дегенерацию, структурные дефекты и/или повреждения, опухоли, нарушения кровотока и аутоиммунные нарушения. Симптомы нарушения ЦНС зависят от пораженной области нервной системы и причины нарушения.

[0002] Разработка эффективных способов лечения нарушений ЦНС отстает от других терапевтических областей из-за сложности таких нарушений и отсутствия эффективных технологий доставки терапевтических средств через гематоэнцефалический барьер. Таким образом, представляет большой интерес разработка новых подходов для лечения нарушений ЦНС.

[0003] Протеинкиназы представляют собой большое семейство белков, которые играют центральную роль в регуляции широкого спектра клеточных процессов и поддержании клеточных функций. Неполный, неограничивающий перечень этих киназ включает: нерцепторные тирозинкиназы, такие как семейство Янус-киназ (JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2), рецепторные тирозинкиназы, такие как киназа рецептора фактора роста тромбоцитов (PDGFR), и серин/треониновые киназы, такие как b-RAF. Аберрантная киназная активность наблюдалась при нарушениях, возникающих в результате неадекватной активации нервной системы. Соединения согласно настоящему изобретению селективно ингибируют активность одной или нескольких протеинкиназ по сравнению с другими родственными киназами и, таким образом, ожидается, что они будут полезны при лечении нарушений, опосредованных селективно ингибируемой киназой (киназами), избегая при этом нежелательных побочных эффектов, связанных с ингибированием родственной киназы (киназ).

[0004] В частности, семейство Янус-киназ включает 4 известных члена семейства: JAK 1, 2, 3 и тирозинкиназу 2 (TYK2). Эти цитоплазматические тирозинкиназы связаны с мембранными цитокиновыми рецепторами, такими как общие рецепторы гамма-цепи и трансмембранные белки гликопротеина 130 (gp 130) (Murray, *J. Immunol.* 178(5):2623-2629, 2007). Приблизительно 40 цитокиновых рецепторов передают сигналы посредством комбинаций этих 4 членов семейства JAK и их 7 нижестоящих субстратов: членов семейства активаторов трансдукции сигнала транскрипции (STAT) (Ghoreschi et al.,

Immunol Rev. 228(1):273-287, 2009). Связывание цитокина с его рецептором инициирует активацию JAK посредством транс- и аутофосфорилирования. Киназы семейства JAK, в свою очередь, фосфорилируют остатки цитокиновых рецепторов, создавая сайты связывания для белков, содержащих гомологию 2 саркомы (SH2), таких как факторы STAT и другие регуляторы, которые впоследствии активируются фосфорилированием JAK. Активированные STAT проникают в ядро, инициируя экспрессию факторов выживания, цитокинов, хемокинов и молекул, которые облегчают клеточный транспорт лейкоцитов (Schindler et al., *J. Biol. Chem.* 282(28):20059-20063, 2007). Активация JAK также приводит к пролиферации клеток посредством путей, опосредованных фосфоинозитид-3-киназой (PI3K) и протеинкиназой В.

[0005] JAK3 и JAK1 являются компонентами общих рецепторных комплексов гамма-цепочечных цитокинов, и блокада каждого из них ингибирует передачу сигналов воспалительными цитокинами: интерлейкином (IL)-2, 4, 7, 9, 15 и 21 (Ghoreschi et al., *Immunol. Rev.* 228(1):273-287, 2009). Напротив, другие патологически значимые цитокины, такие как IL-6, зависят исключительно от JAK1. Следовательно, блокада JAK1 ингибирует передачу сигналов многих провоспалительных цитокинов (Guschin et al., *EMBO J.* 14(7):1421-1429, 1995).

[0006] Люди с дефицитом JAK1 и JAK2 не были описаны. Мыши, у которых отсутствует JAK1, погибают перинатально (Schindler et al., *J. Biol. Chem.* 282(28):20059-20063, 2007). Дефицит JAK2 у мышей также является летальным: эмбрионы JAK2^{-/-} погибают между 12 и 13 днями после зачатия из-за дефицита эритропоэза (Neubauer et al., *Cell* 93(3):397-409, 1998). Дефицит JAK3 был описан у людей и проявляется как тяжелый комбинированный иммунодефицит в первые несколько месяцев жизни с такими симптомами, как задержка развития, тяжелые и рецидивирующие инфекции, молочница и диарея. У младенцев с дефицитом JAK3 отсутствуют циркулирующие Т-клетки и НК-клетки, а также нарушена функция В-клеток. Кроме того, у людей был описан дефицит TYK2, проявляющийся нарушением антимикробной реакции, повышенным уровнем IgE в сыворотке и атопическим дерматитом (Minegishi et al., *Immunity* 25(5):745-755, 2006).

[0007] Учитывая высокую степень структурного сходства между JAK1 и JAK2 (Williams et al., *J. Mol. Biol.* 387(1):219-232, 2009), в литературе предполагается, что большинство ингибиторов JAK1 также ингибируют JAK2 (Incyte Corp. press release, 10 Nov. 2010, Changelian et al., *Science* 302(5646):875-878, 2003). Недавно FDA одобрило два селективных в отношении JAK1 соединения, упадацитиниб и аброцитиниб. Селективный ингибитор TYK2 деукравацитиниб ожидает одобрения FDA.

[0008] Болезнь Альцгеймера (AD) является наиболее распространенной формой

нейродегенеративного заболевания, на которую, по оценкам, приходится 60–70% всех случаев деменции во всем мире. Согласно преобладающей гипотезе амилоидного каскада, отложение амилоида- β (A β) в головном мозге является иницирующим событием для AD, хотя накапливаются данные о том, что этой гипотезы недостаточно для объяснения многих аспектов патогенеза AD. Обнаружение повышенных уровней маркеров воспаления у пациентов, страдающих AD, и идентификация генов риска AD, связанных с врожденными иммунными функциями, позволяют предположить, что нейровоспаление играет заметную роль в патогенезе AD (Leng and Edison, *Nat Rev Neurol*. 2021 Mar, 17(3):157-172). Многие маркеры воспаления, например, IL-6, связаны с путем JAK-STAT, который регулируется JAK1/ТYK2. Недавние исследования на животных моделях показывают, что активация микроглии не просто является воспалительным эпифеноменом, а приводит к развитию тау-патологии (Hopp et al. *J. Neuroinflammation* 2018, 15, 269).

[0009] Недавно было показано, что ингибиторы JAK1 уменьшают или предотвращают гибель нейронов, что потенциально применимо для лечения бокового амиотрофического склероза (ALS), лобно-височной деменции (FTD) и болезни Альцгеймера (AD) (Rodriguez, S. et al. *Nat Commun*. 2021 Feb 15, 12(1):1033, Rodriguez, S. et al. *Sci. Transl. Med*. 2021, 13, eaaz4699). Повышенная активность TYK2 и JAK1 вовлечена в патофизиологию AD (Wan et al., *J. Neurosci*. 2010, 30, 6873-81, Nevado-Holgado et al., *Cells* 2019, 8, 425).

[0010] Ранее новые производные 1H-фуоро[3,2-*b*]имидазо[4,5-*d*]пиридина были описаны как селективные двойные ингибиторы TYK2/JAK1 при системных воспалительных заболеваниях, таких как ревматоидный артрит и псориаз (WO 2018/067422 A1, WO 2020/244348 A1, WO 2020/244349 A1).

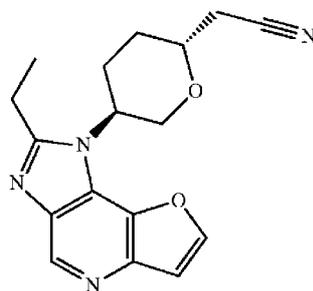
Краткое раскрытие настоящего изобретения

[0011] Принимая во внимание недавнее сообщение о важной роли нейровоспаления в целом и TYK2/JAK1 в частности при заболеваниях ЦНС, настоящее изобретение относится к селективным соединениям с очень хорошим проникновением в головной мозг и противонейровоспалительной активностью. Таким образом, эти соединения и композиции, содержащие соединение согласно настоящему изобретению, полезны для лечения нарушений, связанных с активностью TYK2 и JAK1, таких как нарушения ЦНС, включая рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера или боковой амиотрофический склероз/лобно-височная деменция (ALS/FTD).

[0012] Настоящее изобретение относится к соединениям 1H-фуоро[3,2-*b*]имидазо[4,5-*d*]пиридина или их солям, сольватам, гидратам, полиморфам, сокристаллам,

таутомерам, стереоизомерам, изотопно-меченным производным или пролекарствам в качестве селективных двойных ингибиторов киназы ТУК2/JAK1, которые обладают хорошей способностью проникать через гематоэнцефалический барьер и, как таковые, имеют преимущественные свойства, подходящие для применения для лечения нарушений центральной нервной системы (ЦНС). Настоящее изобретение также относится к композициям, содержащим соединение согласно настоящему изобретению или его соль, сольват, гидрат, полиморф, сокристалл, таутомер, стереоизомер, изотопно-меченное производное или пролекарство. Настоящее изобретение, кроме того, относится к способам применения таких соединений, или их солей, сольватов, гидратов, полиморфов, сокристаллов, таутомеров, стереоизомеров, изотопно-меченных производных или пролекарств, или таких композиций для лечения нарушений, связанных с ТУК2 и JAK1, включая нарушения центральной нервной системы (ЦНС), такие как рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера или боковой амиотрофический склероз/лобно-височная деменция (ALS/FTD).

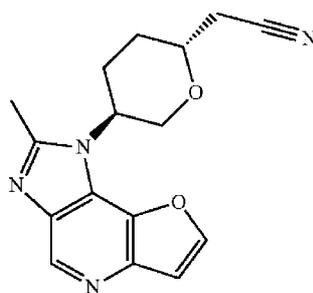
[0013] Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к соединению формулы (I):



(I)

или его соли, сольвату, гидрату, полиморфу, сокристаллу, таутомеру, стереоизомеру, изотопно-меченному производному или пролекарству.

[0014] Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к соединению формулы (II):

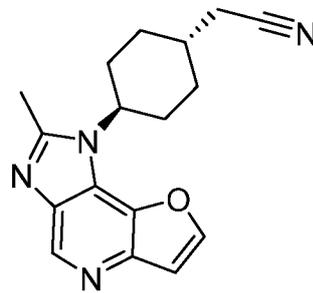


(II)

или его соли, сольвату, гидрату, полиморфу, сокристаллу, таутомеру,

стереоизомеру, изотопно-меченному производному или пролекарству.

[0015] Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к соединению формулы (III):



(III)

или его соли, сольвату, гидрату, полиморфу, сокристаллу, таутомеру, стереоизомеру, изотопно-меченному производному или пролекарству.

[0016] Соединения согласно настоящему изобретению и композиции, содержащие их, полезны для лечения или уменьшения тяжести модулируемых ТУК2 и JAK1 заболеваний, нарушений или их симптомов.

[0017] Соответственно согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к способу лечения нарушения ЦНС, причем способ предусматривает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формул (I)-(III) согласно настоящему изобретению, или его соли, сольвата, гидрата, полиморфа, сокристалла, таутомера, стереоизомера, изотопно-меченного производного или пролекарства, которое может быть составлено в композицию. В некоторых примерах композиция может представлять собой фармацевтическую композицию, которая может дополнительно содержать фармацевтически приемлемый носитель.

[0018] Согласно некоторым вариантам осуществления нарушением ЦНС является нейротоксичность и/или травма нервной системы, инсульт, рассеянный склероз, повреждение спинного мозга, эпилепсия, психическое нарушение, нарушение сна, двигательное нарушение, тошнота и/или рвота, боковой амиотрофический склероз, болезнь Альцгеймера и привыкание к чрезмерному употреблению лекарственных средств.

[0019] Согласно некоторым вариантам осуществления нарушением ЦНС может быть любое из тех, которые модулируются ТУК2 и JAK1. Согласно определенным вариантам осуществления нарушением ЦНС является болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, деменция, лобно-височная деменция, умеренное когнитивное нарушение (MCI) или нейровоспаление.

[0020] Настоящее изобретение также охватывает: (i) фармацевтические композиции для применения для лечения целевых нарушений ЦНС, как описано в

настоящем документе, фармацевтическую композицию, содержащую соединение формул (I)-(III) или его соль, сольват, гидрат, полиморф, сокристалл, таутомер, стереоизомер, изотопно-меченное производное или пролекарство и фармацевтически приемлемый носитель, и (ii) применения соединения формул (I)-(III) или его соли, сольвата, гидрата, полиморфа, сокристалла, таутомера, стереоизомера, изотопно-меченного производного или пролекарства для получения лекарственного средства для применения для лечения любого из целевых нарушений ЦНС.

[0021] Перечисление перечня химических групп в любом определении переменной в настоящем документе включает определения этой переменной как любой отдельной группы или комбинации перечисленных групп. Перечисление варианта осуществления для переменной в настоящем документе включает этот вариант осуществления как любой отдельный вариант осуществления, так и в комбинации с любыми другими вариантами осуществления или их частями. Изложение варианта осуществления в настоящем документе включает этот вариант осуществления как любой отдельный вариант осуществления, так и в комбинации с любыми другими вариантами осуществления или их частями.

[0022] Подробное раскрытие одного или нескольких вариантов осуществления настоящего изобретения изложено в описании ниже. Другие признаки или преимущества настоящего изобретения станут очевидными из следующих чертежей и подробного описания нескольких вариантов осуществления, а также из прилагаемой формулы изобретения.

Краткое описание чертежей

[0023] На **фиг. 1** показано, что соединение формулы (II) уменьшало гибель нейронных клеток HT22, вызванную активацией LPS микроглии BV2 (**фиг. 1A**), но не влияло на жизнеспособность клеток HT22 в присутствии LPS, но без микроглии BV2 (**фиг. 1B**).

[0024] На **фиг. 2** показано, что соединение формулы (II) ингибировало продукцию IL-6, TNF и MCP-1 в стимулированных LPS клетках BV2.

[0025] На **фиг. 3** показаны изменения индекса активности заболевания с течением времени в каждой группе лечения.

[0026] На **фиг. 4A-4B** показаны изменения индекса активности заболевания у отдельных мышей, которые получали лечение носителем (**фиг. 4A**) или соединением формулы (II) в дозе 30 мг/кг два раза в день (BID) (**фиг. 4B**).

Определения

[0027] Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют значения, обычно понятные специалисту в области техники, к которой относится настоящее изобретение. В следующих ссылках специалисты могут найти общие определения многих терминов, используемых в настоящем изобретении: Singleton et al., *Dictionary of Microbiology and Molecular Biology* (2nd ed. 1994), *The Cambridge Dictionary of Science and Technology* (Walker ed., 1988), *The Glossary of Genetics*, 5th Ed., R. Rieger et al. (eds.), Springer Verlag (1991), и Hale & Marham, *The Harper Collins Dictionary of Biology* (1991). В контексте настоящего изобретения следующие термины имеют соответствующие им значения, если не указано иное.

[0028] Определения конкретных химических терминов более подробно описаны ниже. Химические элементы идентифицируются в соответствии с Периодической таблицей элементов, версия CAS, *Handbook of Chemistry and Physics*, 75th Ed., внутренняя обложка, а конкретные функциональные группы обычно определяются так, как описано там. Кроме того, общие принципы органической химии, а также конкретные функциональные фрагменты и реакционная способность описаны в Thomas Sorrell, *Organic Chemistry*, University Science Books, Sausalito, 1999, Michael B. Smith, *March's Advanced Organic Chemistry*, 7th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2013, Richard C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2018, и Carruthers, *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987.

[0029] Соединения, описанные в настоящем документе, могут содержать один или несколько асимметричных центров и, таким образом, могут существовать в различных стереоизомерных формах, *например*, энантиомерах и/или диастереомерах. Например, соединения, описанные в настоящем документе, могут находиться в форме индивидуального энантиомера, диастереомера или геометрического изомера или могут находиться в форме смеси стереоизомеров, включая рацемические смеси и смеси, обогащенные одним или несколькими стереоизомерами. Изомеры можно выделить из смесей способами, известными специалистам в данной области техники, включая высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ) и образование и кристаллизацию хиральных солей, или предпочтительные изомеры могут быть получены асимметричным синтезом. См., например, Jacques *et al.*, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981), Wilen *et al.*, *Tetrahedron* 33:2725 (1977), Eliel, E.L. *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962), and Wilen, S.H., *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame

Press, Notre Dame, IN 1972). Настоящее изобретение дополнительно охватывает соединения в виде индивидуальных изомеров, по существу свободных от других изомеров, и, альтернативно, в виде смесей различных изомеров.

[0030] Соединения в настоящем документе также могут содержать связи (*например*, связи углерод-углерод), в которых вращение связи ограничено вокруг этой конкретной связи, *например*, ограничение, возникающее в результате присутствия кольца или двойной связи. Соответственно, все *цис/транс*- и *E/Z*- изомеры специально охватываются настоящим изобретением. Соединения согласно настоящему изобретению также могут быть представлены в нескольких таутомерных формах, в таких случаях настоящее изобретение явно охватывает все таутомерные формы соединений, описанных в настоящем документе, даже если может быть представлена только одна таутомерная форма. Все такие изомерные формы таких соединений в настоящем документе явно включены в настоящее описание. Предполагается, что термин «изомеры» включает диастереоизомеры, энантиомеры, региоизомеры, структурные изомеры, вращательные изомеры, таутомеры и т.п. Для соединений, которые содержат один или несколько стереогенных центров, *например*, хиральных соединений, способы согласно настоящему изобретению могут быть выполнены с энантимерно обогащенным соединением, рацематом или смесью диастереомеров. Все изомеры соединений, описанных в настоящем документе, явно охватываются настоящим изобретением.

[0031] В формуле связь \sim представляет собой простую связь, пунктирная линия представляет собой простую связь или ее отсутствие, а связь \equiv или \equiv представляет собой простую или двойную связь.

[0032] Если не указано иное, формулы и структуры, приведенные в настоящем документе, включают соединения, которые не включают изотопно-обогащенные атомы, а также включают соединения, которые включают изотопно-обогащенные атомы. Например, соединения, имеющие структуры согласно настоящему изобретению, за исключением замены водорода дейтерием или тритием, замены ^{19}F на ^{18}F или замены углерода ^{13}C - или ^{14}C -обогащенным углеродом, входят в объем настоящего изобретения. Такие соединения полезны, например, в качестве аналитических инструментов или зондов в биологических анализах.

[0033] Термин «изотопы» относится к вариантам конкретного химического элемента, при этом, хотя все изотопы данного элемента имеют одинаковое количество протонов в каждом атоме элемента, эти изотопы различаются по количеству нейтронов.

[0034] Если указан диапазон значений («диапазон»), он охватывает каждое значение и поддиапазон внутри диапазона. Диапазон включает значения на двух концах

диапазона, если не указано иное. Например, «C₁₋₆ алкил» включает C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₁₋₆, C₁₋₅, C₁₋₄, C₁₋₃, C₁₋₂, C₂₋₆, C₂₋₅, C₂₋₄, C₂₋₃, C₃₋₆, C₃₋₅, C₃₋₄, C₄₋₆, C₄₋₅ и C₅₋₆ алкил.

[0035] Термин «алифатический» относится к алкильным, алкенильным, алкинильным и карбоциклическим группам. Подобным образом, термин «гетероалифатический» относится к гетероалкильным, гетероалкенильным, гетероалкинильным и гетероциклическим группам.

[0036] Термин «алкил» относится к радикалу неразветвленной или разветвленной насыщенной углеводородной группы, имеющей от 1 до 20 атомов углерода («C₁₋₂₀ алкил»). Согласно некоторым вариантам осуществления алкильная группа имеет от 1 до 12 атомов углерода («C₁₋₁₂ алкил»). Согласно некоторым вариантам осуществления алкильная группа имеет от 1 до 10 атомов углерода («C₁₋₁₀ алкил»). Согласно некоторым вариантам осуществления алкильная группа имеет от 1 до 9 атомов углерода («C₁₋₉ алкил»). Согласно некоторым вариантам осуществления алкильная группа имеет от 1 до 8 атомов углерода («C₁₋₈ алкил»). Согласно некоторым вариантам осуществления алкильная группа имеет от 1 до 7 атомов углерода («C₁₋₇ алкил»). Согласно некоторым вариантам осуществления алкильная группа имеет от 1 до 6 атомов углерода («C₁₋₆ алкил»). Согласно некоторым вариантам осуществления алкильная группа имеет от 1 до 5 атомов углерода («C₁₋₅ алкил»). Согласно некоторым вариантам осуществления алкильная группа имеет от 1 до 4 атомов углерода («C₁₋₄ алкил»). Согласно некоторым вариантам осуществления алкильная группа имеет от 1 до 3 атомов углерода («C₁₋₃ алкил»). Согласно некоторым вариантам осуществления алкильная группа имеет от 1 до 2 атомов углерода («C₁₋₂ алкил»). Согласно некоторым вариантам осуществления алкильная группа имеет 1 атом углерода («C₁ алкил»). Согласно некоторым вариантам осуществления алкильная группа имеет от 2 до 6 атомов углерода («C₂₋₆ алкил»). Примеры C₁₋₆ алкильных групп включают метил (C₁), этил (C₂), пропил (C₃) (*например*, *n*-пропил, изопропил), бутил (C₄) (*например*, *n*-бутил, *трет*-бутил, *втор*-бутил, изобутил), пентил (C₅) (*например*, *n*-пентил, 3-пентанил, амил, неопентил, 3-метил-2-бутанил, *трет*-амил) и гексил (C₆) (*например*, *n*-гексил). Дополнительные примеры алкильных групп включают *n*-гептил (C₇), *n*-октил (C₈), *n*-додecil (C₁₂) и т.п. Если специально не указано иное, в каждом случае алкильная группа является независимо незамещенной («незамещенный алкил») или замещенной («замещенный алкил») с одним или несколькими заместителями (*например*, галоген, такой как F). Согласно определенным вариантам осуществления алкильная группа представляет собой незамещенный C₁₋₁₂ алкил (как *например*, незамещенный C₁₋₆ алкил, *например*, -CH₃ (Me), незамещенный этил (Et), незамещенный пропил (Pr, *например*, незамещенный *n*-пропил (*n*-Pr), незамещенный изопропил (*i*-Pr)), незамещенный бутил (Bu, *например*,

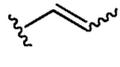
незамещенный *n*-бутил (*n*-Bu), незамещенный *трет*-бутил (*tert*-Bu или *t*-Bu), незамещенный *втор*-бутил (*sec*-Bu или *s*-Bu), незамещенный изобутил (*i*-Bu)). Согласно определенным вариантам осуществления алкильная группа представляет собой замещенный C₁₋₁₂ алкил (как например, замещенный C₁₋₆ алкил, *например*, –CH₂F, –CHF₂, –CF₃, –CH₂CH₂F, –CH₂CHF₂, –CH₂CF₃ или бензил (Bn)).

[0037] Термин «галоалкил» представляет собой замещенную алкильную группу, в которой один или несколько атомов водорода независимо замещены галогеном, *например*, фтором, бромом, хлором или йодом. «Пергалоалкил» представляет собой подгруппу галогеналкилов и относится к алкильной группе, в которой все атомы водорода независимо замещены галогеном, *например*, фтором, бромом, хлором или йодом. Согласно некоторым вариантам осуществления галоалкильный фрагмент имеет от 1 до 20 атомов углерода («C₁₋₂₀ галоалкил»). Согласно некоторым вариантам осуществления галоалкильный фрагмент имеет от 1 до 10 атомов углерода («C₁₋₁₀ галоалкил»). Согласно некоторым вариантам осуществления галоалкильный фрагмент имеет от 1 до 9 атомов углерода («C₁₋₉ галоалкил»). Согласно некоторым вариантам осуществления галоалкильный фрагмент имеет от 1 до 8 атомов углерода («C₁₋₈ галоалкил»). Согласно некоторым вариантам осуществления галоалкильный фрагмент имеет от 1 до 7 атомов углерода («C₁₋₇ галоалкил»). Согласно некоторым вариантам осуществления галоалкильный фрагмент имеет от 1 до 6 атомов углерода («C₁₋₆ галоалкил»). Согласно некоторым вариантам осуществления галоалкильный фрагмент имеет от 1 до 5 атомов углерода («C₁₋₅ галоалкил»). Согласно некоторым вариантам осуществления галоалкильный фрагмент имеет от 1 до 4 атомов углерода («C₁₋₄ галоалкил»). Согласно некоторым вариантам осуществления галоалкильный фрагмент имеет от 1 до 3 атомов углерода («C₁₋₃ галоалкил»). Согласно некоторым вариантам осуществления галоалкильный фрагмент имеет от 1 до 2 атомов углерода («C₁₋₂ галоалкил»). Согласно некоторым вариантам осуществления все атомы водорода галогеналкила независимо замещены фтором с образованием «перфторалкильной» группы. Согласно некоторым вариантам осуществления все атомы водорода галогеналкила независимо замещены хлором с образованием «перхлоралкильной» группы. Примеры галоалкил групп включают –CHF₂, –CH₂F, –CF₃, –CH₂CF₃, –CF₂CF₃, –CF₂CF₂CF₃, –CCl₃, –CFCl₂, –CF₂Cl и т.п.

[0038] Термин «гетероалкил» относится к алкильной группе, которая дополнительно включает по меньшей мере один гетероатом (*например*, 1, 2, 3 или 4 гетероатома), выбранный из кислорода, азота или серы, внутри (*например*, введенный между соседними атомами углерода) и/или помещенный в одно или несколько концевых положений родительской цепи. Согласно определенным вариантам осуществления

группа является независимо незамещенной («незамещенный гетероалкил») или замещенной («замещенный гетероалкил») с одним или несколькими заместителями. Согласно определенным вариантам осуществления гетероалкильная группа представляет собой незамещенный гетероC₁₋₁₂ алкил. Согласно определенным вариантам осуществления гетероалкильная группа представляет собой замещенный гетероC₁₋₁₂ алкил.

[0039] Термин «алкенил» относится к радикалу неразветвленной или разветвленной углеводородной группы, имеющей от 2 до 20 атомов углерода и одну или несколько двойных связей углерод-углерод (*например*, 1, 2, 3 или 4 двойных связей). Согласно некоторым вариантам осуществления алкенильная группа имеет от 2 до 20 атомов углерода («C₂₋₂₀ алкенил»). Согласно некоторым вариантам осуществления алкенильная группа имеет от 2 до 12 атомов углерода («C₂₋₁₂ алкенил»). Согласно некоторым вариантам осуществления алкенильная группа имеет от 2 до 11 атомов углерода («C₂₋₁₁ алкенил»). Согласно некоторым вариантам осуществления алкенильная группа имеет от 2 до 10 атомов углерода («C₂₋₁₀ алкенил»). Согласно некоторым вариантам осуществления алкенильная группа имеет от 2 до 9 атомов углерода («C₂₋₉ алкенил»). Согласно некоторым вариантам осуществления алкенильная группа имеет от 2 до 8 атомов углерода («C₂₋₈ алкенил»). Согласно некоторым вариантам осуществления алкенильная группа имеет от 2 до 7 атомов углерода («C₂₋₇ алкенил»). Согласно некоторым вариантам осуществления алкенильная группа имеет от 2 до 6 атомов углерода («C₂₋₆ алкенил»). Согласно некоторым вариантам осуществления алкенильная группа имеет от 2 до 5 атомов углерода («C₂₋₅ алкенил»). Согласно некоторым вариантам осуществления алкенильная группа имеет от 2 до 4 атомов углерода («C₂₋₄ алкенил»). Согласно некоторым вариантам осуществления алкенильная группа имеет от 2 до 3 атомов углерода («C₂₋₃ алкенил»). Согласно некоторым вариантам осуществления алкенильная группа имеет 2 атома углерода («C₂ алкенил»). Одна или несколько двойных связей углерод-углерод могут быть внутренними (*например*, в 2-бутениле) или концевыми (*например*, в 1-бутениле). Примеры C₂₋₄ алкенильных групп включают этенил (C₂), 1-пропенил (C₃), 2-пропенил (C₃), 1-бутенил (C₄), 2-бутенил (C₄), бутаденил (C₄) и т.п. Примеры C₂₋₆ алкенильных групп включают вышеупомянутые C₂₋₄ алкенильные группы, а также пентенил (C₅), пентаденил (C₅), гексенил (C₆) и т.п. Дополнительные примеры алкенила включают гептенил (C₇), октенил (C₈), октатриенил (C₈) и т.п. Если специально не указано иное, в каждом случае алкенильная группа является независимо незамещенной («незамещенный алкенил») или замещенной («замещенный алкенил») с одним или несколькими заместителями. Согласно определенным вариантам осуществления алкенильная группа представляет собой незамещенный C₂₋₂₀ алкенил. Согласно определенным вариантам осуществления алкенильная группа представляет собой

замещенный C_{2-20} алкенил. В алкенильной группе двойная связь $C=C$, для которой не указана стереохимия (*например*, $-CH=CHCH_3$ или ) может быть в (*E*)- или (*Z*)-конфигурации.

[0040] Термин «гетероалкенил» относится к алкенильной группе, которая дополнительно включает по меньшей мере один гетероатом (*например*, 1, 2, 3 или 4 гетероатома), выбранный из кислорода, азота или серы внутри (*например*, введенный между соседними атомами углерода) и/или помещенный в одно или несколько концевых положений родительской цепи. Согласно определенным вариантам осуществления гетероалкенильная группа относится к группе, имеющей от 2 до 20 атомов углерода, по меньшей мере одну двойную связь, и 1 или более гетероатомов в родительской цепи («гетеро C_{2-20} алкенил»). Согласно определенным вариантам осуществления гетероалкенильная группа относится к группе, имеющей от 2 до 12 атомов углерода, по меньшей мере одну двойную связь, и 1 или более гетероатомов в родительской цепи («гетеро C_{2-12} алкенил»). Согласно определенным вариантам осуществления гетероалкенильная группа относится к группе, имеющей от 2 до 11 атомов углерода, по меньшей мере одну двойную связь, и 1 или более гетероатомов в родительской цепи («гетеро C_{2-11} алкенил»). Согласно определенным вариантам осуществления гетероалкенильная группа относится к группе, имеющей от 2 до 10 атомов углерода, по меньшей мере одну двойную связь, и 1 или более гетероатомов в родительской цепи («гетеро C_{2-10} алкенил»). Согласно некоторым вариантам осуществления гетероалкенильная группа имеет от 2 до 9 атомов углерода по меньшей мере одну двойную связь, и 1 или более гетероатомов в родительской цепи («гетеро C_{2-9} алкенил»). Согласно некоторым вариантам осуществления гетероалкенильная группа имеет от 2 до 8 атомов углерода, по меньшей мере одну двойную связь, и 1 или более гетероатомов в родительской цепи («гетеро C_{2-8} алкенил»). Согласно некоторым вариантам осуществления гетероалкенильная группа имеет от 2 до 7 атомов углерода, по меньшей мере одну двойную связь, и 1 или более гетероатомов в родительской цепи («гетеро C_{2-7} алкенил»). Согласно некоторым вариантам осуществления гетероалкенильная группа имеет от 2 до 6 атомов углерода, по меньшей мере одну двойную связь, и 1 или более гетероатомов в родительской цепи («гетеро C_{2-6} алкенил»). Согласно некоторым вариантам осуществления гетероалкенильная группа имеет от 2 до 5 атомов углерода, по меньшей мере одну двойную связь, и 1 или 2 гетероатома в родительской цепи («гетеро C_{2-5} алкенил»). Согласно некоторым вариантам осуществления гетероалкенильная группа имеет от 2 до 4 атомов углерода, по меньшей мере одну двойную связь, и 1 или 2 гетероатома в родительской цепи («гетеро C_{2-4} алкенил»). Согласно

некоторым вариантам осуществления гетероалкенильная группа имеет от 2 до 3 атомов углерода, по меньшей мере одну двойную связь, и 1 гетероатом в родительской цепи («гетероC₂₋₃ алкенил»). Согласно некоторым вариантам осуществления гетероалкенильная группа имеет 2 атома углерода, по меньшей мере одну двойную связь, и 1 гетероатом в родительской цепи («гетероC₂ алкенил»). Согласно некоторым вариантам осуществления гетероалкенильная группа имеет от 2 до 6 атомов углерода, по меньшей мере одну двойную связь, и 1 или 2 гетероатома в родительской цепи («гетероC₂₋₆ алкенил»). Если специально не указано иное, в каждом случае гетероалкенильная группа является независимо незамещенной («незамещенный гетероалкенил») или замещенной («замещенный гетероалкенил») с одним или несколькими заместителями. Согласно определенным вариантам осуществления гетероалкенильная группа представляет собой незамещенный гетероC₂₋₂₀ алкенил. Согласно определенным вариантам осуществления гетероалкенильная группа представляет собой замещенный гетероC₂₋₂₀ алкенил.

[0041] Термин «алкинил» относится к радикалу неразветвленной или разветвленной углеводородной группы, имеющей от 2 до 20 атомов углерода и одну или несколько тройных связей углерод-углерод (*например*, 1, 2, 3 или 4 тройных связей) («C₁₋₂₀ алкинил»). Согласно некоторым вариантам осуществления алкинильная группа от 2 до 10 атомов углерода («C₂₋₁₀ алкинил»). Согласно некоторым вариантам осуществления алкинильная группа от 2 до 9 атомов углерода («C₂₋₉ алкинил»). Согласно некоторым вариантам осуществления алкинильная группа от 2 до 8 атомов углерода («C₂₋₈ алкинил»). Согласно некоторым вариантам осуществления алкинильная группа от 2 до 7 атомов углерода («C₂₋₇ алкинил»). Согласно некоторым вариантам осуществления алкинильная группа от 2 до 6 атомов углерода («C₂₋₆ алкинил»). Согласно некоторым вариантам осуществления алкинильная группа от 2 до 5 атомов углерода («C₂₋₅ алкинил»). Согласно некоторым вариантам осуществления алкинильная группа от 2 до 4 атомов углерода («C₂₋₄ алкинил»). Согласно некоторым вариантам осуществления алкинильная группа от 2 до 3 атомов углерода («C₂₋₃ алкинил»). Согласно некоторым вариантам осуществления алкинильная группа 2 атомов углерода («C₂ алкинил»). Одна или несколько тройных связей углерод-углерод могут быть внутренними (*например*, в 2-бутиниле) или концевыми (*например*, в 1-бутиниле). Примеры C₂₋₄ алкинильных групп включают, без ограничения, этинил (C₂), 1-пропинил (C₃), 2-пропинил (C₃), 1-бутинил (C₄), 2-бутинил (C₄) и т.п. Примеры C₂₋₆ алкенильных групп включают вышеупомянутые C₂₋₄ алкинильные группы, а также пентинил (C₅), гексинил (C₆) и т.п. Дополнительные примеры алкинила включают гептинил (C₇), октинил (C₈) и т.п. Если специально не указано иное, в каждом случае алкинильная группа является независимо незамещенной («незамещенный алкинил») или

замещенной («замещенный алкинил») с одним или несколькими заместителями. Согласно определенным вариантам осуществления алкинильная группа представляет собой незамещенный C_{2-20} алкинил. Согласно определенным вариантам осуществления алкинильная группа представляет собой замещенный C_{2-20} алкинил.

[0042] Термин «гетероалкинил» относится к алкинильной группе, которая дополнительно включает по меньшей мере один гетероатом (*например*, 1, 2, 3 или 4 гетероатома), выбранный из кислорода, азота или серы внутри (*например*, введенный между соседними атомами углерода) и/или помещенный в одно или несколько концевых положений родительской цепи. Согласно определенным вариантам осуществления гетероалкинильная группа относится к группе, имеющей от 2 до 20 атомов углерода, по меньшей мере одну тройную связь и 1 или более гетероатомов в родительской цепи («гетеро C_{2-20} алкинил»). Согласно определенным вариантам осуществления гетероалкинильная группа относится к группе, имеющей от 2 до 10 атомов углерода, по меньшей мере одну тройную связь и 1 или более гетероатомов в родительской цепи («гетеро C_{2-10} алкинил»). Согласно некоторым вариантам осуществления гетероалкинильная группа имеет от 2 до 9 атомов углерода, по меньшей мере одну тройную связь и 1 или более гетероатомов в родительской цепи («гетеро C_{2-9} алкинил»). Согласно некоторым вариантам осуществления гетероалкинильная группа имеет от 2 до 8 атомов углерода, по меньшей мере одну тройную связь и 1 или более гетероатомов в родительской цепи («гетеро C_{2-8} алкинил»). Согласно некоторым вариантам осуществления гетероалкинильная группа имеет от 2 до 7 атомов углерода, по меньшей мере одну тройную связь и 1 или более гетероатомов в родительской цепи («гетеро C_{2-7} алкинил»). Согласно некоторым вариантам осуществления гетероалкинильная группа имеет от 2 до 6 атомов углерода, по меньшей мере одну тройную связь и 1 или более гетероатомов в родительской цепи («гетеро C_{2-6} алкинил»). Согласно некоторым вариантам осуществления гетероалкинильная группа имеет от 2 до 5 атомов углерода, по меньшей мере одну тройную связь и 1 или 2 гетероатома в родительской цепи («гетеро C_{2-5} алкинил»). Согласно некоторым вариантам осуществления гетероалкинильная группа имеет от 2 до 4 атомов углерода, по меньшей мере одну тройную связь и 1 или 2 гетероатома в родительской цепи («гетеро C_{2-4} алкинил»). Согласно некоторым вариантам осуществления гетероалкинильная группа имеет от 2 до 3 атомов углерода, по меньшей мере одну тройную связь и 1 гетероатом в родительской цепи («гетеро C_{2-3} алкинил»). Согласно некоторым вариантам осуществления гетероалкинильная группа имеет 2 атомов углерода, по меньшей мере одну тройную связь и 1 гетероатом в родительской цепи («гетеро C_2 алкинил»). Согласно некоторым вариантам осуществления гетероалкинильная группа имеет от 2 до 6 атомов

углерода, по меньшей мере одну тройную связь и 1 или 2 гетероатома в родительской цепи («гетероC₂₋₆ алкинил»). Если специально не указано иное, в каждом случае гетероалкинильная группа является независимо незамещенной («незамещенный гетероалкинил») или замещенной («замещенный гетероалкинил») с одним или несколькими заместителями. Согласно определенным вариантам осуществления гетероалкинильная группа представляет собой незамещенный гетероC₂₋₂₀ алкинил. Согласно определенным вариантам осуществления гетероалкинильная группа представляет собой замещенный гетероC₂₋₂₀ алкинил.

[0043] Термин «карбоциклил» или «карбоциклический» относится к радикалу неароматической циклической углеводородной группы, имеющей от 3 до 14 кольцевых атомов углерода («C₃₋₁₄ карбоциклил») и ноль гетероатомов в неароматической кольцевой системе. Согласно некоторым вариантам осуществления карбоциклическая группа имеет от 3 до 14 кольцевых атомов углерода («C₃₋₁₄ карбоциклил»). Согласно некоторым вариантам осуществления карбоциклическая группа имеет от 3 до 13 кольцевых атомов углерода («C₃₋₁₃ карбоциклил»). Согласно некоторым вариантам осуществления карбоциклическая группа имеет от 3 до 12 кольцевых атомов углерода («C₃₋₁₂ карбоциклил»). Согласно некоторым вариантам осуществления карбоциклическая группа имеет от 3 до 11 кольцевых атомов углерода («C₃₋₁₁ карбоциклил»). Согласно некоторым вариантам осуществления карбоциклическая группа имеет от 3 до 10 кольцевых атомов углерода («C₃₋₁₀ карбоциклил»). Согласно некоторым вариантам осуществления карбоциклическая группа имеет от 3 до 8 кольцевых атомов углерода («C₃₋₈ карбоциклил»). Согласно некоторым вариантам осуществления карбоциклическая группа имеет от 3 до 7 кольцевых атомов углерода («C₃₋₇ карбоциклил»). Согласно некоторым вариантам осуществления карбоциклическая группа имеет от 3 до 6 кольцевых атомов углерода («C₃₋₆ карбоциклил»). Согласно некоторым вариантам осуществления карбоциклическая группа имеет от 4 до 6 кольцевых атомов углерода («C₄₋₆ карбоциклил»). Согласно некоторым вариантам осуществления карбоциклическая группа имеет 5 - 6 кольцевых атомов углерода («C₅₋₆ карбоциклил»). Согласно некоторым вариантам осуществления карбоциклическая группа имеет 5 - 10 кольцевых атомов углерода («C₅₋₁₀ карбоциклил»). Иллюстративные C₃₋₆ карбоциклильные группы включают циклопропил (C₃), циклопропенил (C₃), циклобутил (C₄), циклобутенил (C₄), циклопентил (C₅), циклопентенил (C₅), циклогексил (C₆), циклогексенил (C₆), циклогексаденил (C₆) и т.п. Иллюстративные C₃₋₈ карбоциклильные группы включают вышеупомянутые C₃₋₆ карбоциклильные группы, а также циклогептил (C₇), циклогептенил (C₇), циклогептаденил (C₇), циклогептатриенил (C₇), циклооктил (C₈), циклооктенил (C₈), бицикло[2.2.1]гептанил (C₇), бицикло[2.2.2]октанил (C₈) и т.п.

Иллюстративные C_{3-10} карбоциклические группы включают вышеупомянутые C_{3-8} карбоциклические группы, а также циклононил (C_9), циклононенил (C_9), циклодецил (C_{10}), циклодеценил (C_{10}), октагидро-1*H*-инденил (C_9), декагидронафталинил (C_{10}), спиро[4.5]деканил (C_{10}) и т.п. Иллюстративные C_{3-8} карбоциклические группы включают вышеупомянутые C_{3-10} карбоциклические группы, а также циклоундецил (C_{11}), спиро[5.5]ундеканил (C_{11}), циклододецил (C_{12}), циклододеценил (C_{12}), циклотридекан (C_{13}), циклотетрадекан (C_{14}) и т.п. Как иллюстрируют приведенные выше примеры, согласно определенным вариантам осуществления карбоциклическая группа является либо моноциклической («моноциклический карбоциклил»), либо полициклической (*например*, содержащей конденсированную, мостиковую или спирокольцевую систему, такую как бициклическая система («бициклический карбоциклил») или трициклическая система («трициклический карбоциклил»)) и может быть насыщенной или может содержать одну или несколько двойных или тройных связей углерод-углерод. «Карбоциклил» также включает кольцевые системы, в которых карбоциклическое кольцо, как определено выше, конденсировано с одной или несколькими арильными или гетероарильными группами, где точка присоединения находится на карбоциклическом кольце, и в таких случаях количество атомов углерода продолжает обозначать количество атомов углерода в карбоциклической кольцевой системе. Если не указано иное, в каждом случае карбоциклическая группа является независимо незамещенной («незамещенный карбоциклил») или замещенной («замещенный карбоциклил») одним или несколькими заместителями. Согласно определенным вариантам осуществления карбоциклическая группа представляет собой незамещенный C_{3-14} карбоциклил. Согласно определенным вариантам осуществления карбоциклическая группа представляет собой замещенный C_{3-14} карбоциклил.

[0044] Согласно некоторым вариантам осуществления «карбоциклил» представляет собой моноциклическую насыщенную карбоциклическую группу, имеющую от 3 до 14 атомов углерода в кольце (« C_{3-14} циклоалкил»). Согласно некоторым вариантам осуществления циклоалкильная группа имеет от 3 до 10 кольцевых атомов углерода (« C_{3-10} циклоалкил»). Согласно некоторым вариантам осуществления циклоалкильная группа имеет от 3 до 8 кольцевых атомов углерода (« C_{3-8} циклоалкил»). Согласно некоторым вариантам осуществления циклоалкильная группа имеет от 3 до 6 кольцевых атомов углерода (« C_{3-6} циклоалкил»). Согласно некоторым вариантам осуществления циклоалкильная группа имеет от 4 до 6 кольцевых атомов углерода (« C_{4-6} циклоалкил»). Согласно некоторым вариантам осуществления циклоалкильная группа имеет от 5 до 6 кольцевых атомов углерода (« C_{5-6} циклоалкил»). Согласно некоторым вариантам осуществления циклоалкильная группа имеет от 5 до 10 кольцевых атомов углерода (« C_{5-10} циклоалкил»).

циклоалкил»). Иллюстративные C_{5-6} циклоалкильные группы включают циклопентил (C_5) и циклогексил (C_6). Иллюстративные C_{3-6} циклоалкильные группы включают вышеупомянутые C_{5-6} циклоалкильные группы, а также циклопропил (C_3) и циклобутил (C_4). Иллюстративные C_{3-8} циклоалкильные группы включают вышеупомянутые C_{3-6} циклоалкильные группы, а также циклогептил (C_7) и циклооктил (C_8). Если специально не указано иное, в каждом случае циклоалкильная группа является независимо незамещенной («незамещенный циклоалкил») или замещенной («замещенный циклоалкил») с одним или несколькими заместителями. Согласно определенным вариантам осуществления циклоалкильная группа представляет собой незамещенный C_{3-14} циклоалкил. Согласно определенным вариантам осуществления циклоалкильная группа представляет собой замещенный C_{3-14} циклоалкил. Согласно определенным вариантам осуществления карбоцикллил включает 0, 1 или 2 двойные связи $C=C$ в карбоциклической кольцевой системе, в зависимости от валентности.

[0045] Термин «гетероцикллил» или «гетероциклический» относится к радикалу 3-14-членной неароматической кольцевой системы, имеющей кольцевые атомы углерода и от 1 до 4 кольцевых гетероатомов, где каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода и серы. («3–14-членный гетероцикллил»). В гетероциклильных группах, которые содержат один или несколько атомов азота, точкой присоединения может быть атом углерода или азота, в зависимости от валентности. Гетероциклильная группа может быть либо моноциклической («моноциклический гетероцикллил»), либо полициклической (*например*, конденсированной, мостиковой или спирокольцевой системой, такой как бициклическая система («бициклический гетероцикллил») или трициклическая система («трициклический гетероцикллил»)), и может быть насыщенной или содержать одну или несколько двойных или тройных связей углерод-углерод. Гетероциклильные полициклические кольцевые системы могут включать один или несколько гетероатомов в одном или обоих кольцах. «Гетероцикллил» также включает кольцевые системы, в которых гетероциклильное кольцо, как определено выше, конденсировано с одной или несколькими карбоциклильными группами, где точка присоединения находится либо на карбоциклильном, либо на гетероциклильном кольце, или кольцевые системы, в которых гетероциклильное кольцо, как определено выше, конденсировано с одной или несколькими арильными или гетероарильными группами, где точка присоединения находится на гетероциклильном кольце, и в таких случаях количество кольцевых членов продолжает обозначать количество кольцевых членов в гетероциклильной кольцевой системе. Если специально не указано иное, в каждом случае гетероцикллил независимо является незамещенным («незамещенный гетероцикллил») или замещенным («замещенный

гетероцикл)») одним или несколькими заместителями. Согласно определенным вариантам осуществления гетероциклильная группа представляет собой незамещенный 3-14-членный гетероцикл. Согласно определенным вариантам осуществления гетероциклильная группа представляет собой замещенный 3-14-членный гетероцикл. Согласно определенным вариантам осуществления гетероцикл представляет собой замещенный или незамещенный 3-7-членный моноциклический гетероцикл, где 1, 2 или 3 атома в гетероциклической кольцевой системе независимо представляют собой кислород, азот или серу, в зависимости от валентности.

[0046] Согласно некоторым вариантам осуществления гетероциклильная группа представляет собой 5-10-членную неароматичную кольцевую систему, имеющую кольцевые атомы углерода и 1-4 кольцевые гетероатомы, где каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода и серы («5-10-членный гетероцикл»). Согласно некоторым вариантам осуществления гетероциклильная группа представляет собой 5-8-членную неароматичную кольцевую систему, имеющую кольцевые атомы углерода и 1-4 кольцевые гетероатомы, где каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода и серы («5-8-членный гетероцикл»). Согласно некоторым вариантам осуществления гетероциклильная группа представляет собой 5-6-членную неароматичную кольцевую систему, имеющую кольцевые атомы углерода и 1-4 кольцевые гетероатомы, где каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода и серы («5-6-членный гетероцикл»). Согласно некоторым вариантам осуществления 5-6-членный гетероцикл имеет 1-3 гетероатома в кольце, выбранных из азота, кислорода и серы. Согласно некоторым вариантам осуществления 5-6-членный гетероцикл имеет 1-2 гетероатома в кольце, выбранных из азота, кислорода и серы. Согласно некоторым вариантам осуществления 5-6-членный гетероцикл имеет 1 гетероатом в кольце, выбранный из азота, кислорода и серы.

[0047] Иллюстративные 3-членные гетероциклильные группы, содержащие 1 гетероатом, включают азирдинил, оксиранил и тиранил. Иллюстративные 4-членные гетероциклильные группы, содержащие 1 гетероатом, включают азетидинил, оксетанил и тиетанил. Иллюстративные 5-членные гетероциклильные группы, содержащие 1 гетероатом, включают тетрагидрофуранил, дигидрофуранил, тетрагидротиофенил, дигидротиофенил, пирролидинил, дигидропирролил и пирролил-2,5-дион. Иллюстративные 5-членные гетероциклильные группы, содержащие 2 гетероатома, включают диоксоланил, оксатиоланил и дитиоланил. Иллюстративные 5-членные гетероциклильные группы, содержащие 3 гетероатома, включают триазолинил, оксадиазолинил и тиадиазолинил. Иллюстративные 6-членные гетероциклильные группы,

содержащие 1 гетероатом, включают пиперидинил, тетрагидропиранил, дигидропиридинил и тианил. Иллюстративные 6-членные гетероциклические группы, содержащие 2 гетероатома, включают пиперазинил, морфолинил, дитианил и диоксанил. Иллюстративные 6-членные гетероциклические группы, содержащие 3 гетероатома, включают триазинил. Иллюстративные 7-членные гетероциклические группы, содержащие 1 гетероатом, включают азепанил, оксепанил и тиепанил. Иллюстративные 8-членные гетероциклические группы, содержащие 1 гетероатом, включают азоканил, оксеканил и тиоканил. Иллюстративные бициклические гетероциклические группы включают индолинил, изоиндолинил, дигидробензофуранил, дигидробензотиенил, тетрагидробензотиенил, тетрагидробензофуранил, тетрагидроиндолил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, декагидрохинолинил, декагидроизохинолинил, октагидрохроменил, октагидроизохроменил, декагидронафтиридинил, 8-нафтиридинил, октагидропирроло[3,2-b]пиррол, индолинил, фталимидил, нафталимидил, хроманил, хроменил, 1Н-бензо[е][1,4]дiazепинил, 1,4,5,7-тетрагидропирано[3,4-b]пирролил, 5,6-дигидро-4Н-фуоро[3,2-b]пирролил, 6,7-дигидро-5Н-фуоро[3,2-b]пиранил, 5,7-дигидро-4Н-тиено[2,3-с]пиранил, 2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-b]пиридинил, 2,3-дигидрофуоро[2,3-b]пиридинил, 4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пирроло[2,3-b]пиридинил, 4,5,6,7-тетрагидрофуоро[3,2-с]пиридинил, 4,5,6,7-тетрагидротieno[3,2-b]пиридинил, 1,2,3,4-тетрагидро-1,6-нафтиридинил и т.п.

[0048] Термин «арил» относится к радикалу моноциклической или полициклической (*например*, бициклической или трициклической) $4n+2$ ароматической кольцевой системы (*например*, имеющей 6, 10 или 14 π -электронов, общих в циклическом массиве), содержащей 6–14 кольцевых атомов углерода и ноль гетероатомов, присутствующих в ароматической кольцевой системе («C₆₋₁₄ арил»). Согласно некоторым вариантам осуществления арильная группа имеет 6 атомов углерода в кольце («C₆ арил», *например*, фенил). Согласно некоторым вариантам осуществления арильная группа имеет 10 атомов углерода в кольце («C₁₀арил», *например*, нафтил, такой как 1-нафтил и 2-нафтил). Согласно некоторым вариантам осуществления арильная группа имеет 14 атомов углерода в кольце («C₁₄ арил», *например*, антрацил). «Арил» также включает кольцевые системы, в которых арильное кольцо, как определено выше, конденсировано с одной или несколькими карбоциклическими или гетероциклическими группами, где радикал или точка присоединения находится на арильном кольце, и в таких случаях число атомов углерода продолжает обозначать число атомов углерода в арильной кольцевой системе. Если специально не указано иное, в каждом случае арильная группа является независимо незамещенной («незамещенный арил») или замещенной («замещенный арил») с одним или

несколькими заместителями. Согласно определенным вариантам осуществления арильная группа представляет собой незамещенный C_{6-14} арил. Согласно определенным вариантам осуществления арильная группа представляет собой замещенный C_{6-14} арил.

[0049] «Аралкил» представляет собой подгруппу «алкил» и относится к алкильной группе, замещенной арильной группой, где точка присоединения находится на алкильной группе.

[0050] Термин «гетероарил» относится к радикалу 5-14-членной моноциклической или полициклической (*например*, бициклической, трициклической) $4n+2$ ароматической кольцевой системы (*например*, имеющей 6, 10 или 14 π -электронов, общих в циклическом массиве), имеющей кольцевые атомы углерода и 1-4 кольцевых гетероатома, присутствующих в ароматической кольцевой системе, где каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода и серы («5-14-членный гетероарил»). В гетероарильных группах, которые содержат один или несколько атомов азота, точкой присоединения может быть атом углерода или азота, в зависимости от валентности. Гетероарильные полициклические кольцевые системы могут включать один или несколько гетероатомов в одном или обоих кольцах. «Гетероарил» включает кольцевые системы, в которых гетероарильное кольцо, как определено выше, конденсировано с одной или несколькими карбоциклическими или гетероциклическими группами, где точка присоединения находится на гетероарильном кольце, и в таких случаях количество кольцевых членов продолжает обозначать число кольцевых членов в гетероарильной кольцевой системе. «Гетероарил» также включает кольцевые системы, в которых гетероарильное кольцо, как определено выше, конденсировано с одной или несколькими арильными группами, где точка присоединения находится либо на арильном, либо на гетероарильном кольце, и в таких случаях количество кольцевых членов обозначает число членов кольца в конденсированной полициклической (арильной/гетероарильной) кольцевой системе. Полициклические гетероарильные группы, в которых одно кольцо не содержит гетероатом (*например*, индолил, хинолинил, карбазолил и т.п.), точка присоединения может находиться на любом кольце, *например*, либо на кольце, содержащем гетероатом (*например*, 2-индолил), либо на кольце, не содержащем гетероатом (*например*, 5-индолил). Согласно определенным вариантам осуществления гетероарил представляет собой замещенный или незамещенный 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, где 1, 2, 3 или 4 атома в гетероарильной кольцевой системе независимо представляют собой кислород, азот или серу. Согласно определенным вариантам осуществления гетероарил представляет собой замещенный или незамещенный 9- или 10-членный бициклический гетероарил, где 1, 2, 3 или 4 атома в гетероарильной кольцевой системе независимо представляют собой кислород, азот или

серу.

[0051] Согласно некоторым вариантам осуществления гетероарильная группа представляет собой 5-10-членную ароматическую кольцевую систему, имеющую кольцевые атомы углерода и 1-4 кольцевых гетероатома, присутствующих в ароматической кольцевой системе, где каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода и серы («5-10-членный гетероарил»). Согласно некоторым вариантам осуществления гетероарильная группа представляет собой 5-8-членную ароматическую кольцевую систему, имеющую кольцевые атомы углерода и 1-4 кольцевых гетероатома, присутствующих в ароматической кольцевой системе, где каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода и серы («5-8-членный гетероарил»). Согласно некоторым вариантам осуществления гетероарильная группа представляет собой 5-6-членную ароматическую кольцевую систему, имеющую кольцевые атомы углерода и 1-4 кольцевых гетероатома, присутствующих в ароматической кольцевой системе, где каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода и серы («5-6-членный гетероарил»). Согласно некоторым вариантам осуществления 5-6-членный гетероарил имеет 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы. Согласно некоторым вариантам осуществления 5-6-членный гетероарил имеет 1-2 кольцевых гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы. Согласно некоторым вариантам осуществления 5-6-членный гетероарил имеет 1 кольцевой гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы. Если не указано иное, в каждом случае гетероарильная группа независимо является незамещенной («незамещенный гетероарил») или замещенной («замещенный гетероарил») одним или несколькими заместителями. Согласно определенным вариантам осуществления гетероарильная группа представляет собой незамещенный 5-14-членный гетероарил. Согласно определенным вариантам осуществления гетероарильная группа представляет собой замещенный 5-14-членный гетероарил.

[0052] Иллюстративные 5-членные гетероарильные группы, содержащие 1 гетероатом, включают пирролил, фуранил и тиофенил. Иллюстративные 5-членные гетероарильные группы, содержащие 2 гетероатома, включают имидазолил, пиразолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил и изотиазолил. Иллюстративные 5-членные гетероарильные группы, содержащие 3 гетероатома, включают триазолил, оксадиазолил и тиадиазолил. Иллюстративные 5-членные гетероарильные группы, содержащие 4 гетероатома, включают тетразолил. Иллюстративные 6-членные гетероарильные группы, содержащие 1 гетероатом, включают пиридинил. Иллюстративные 6-членные гетероарильные группы, содержащие 2 гетероатома, включают пиридазинил, пиримидинил и пиразинил. Иллюстративные 6-членные гетероарильные группы, содержащие 3 или 4

гетероатома, включают триазинил и тетразинил, соответственно. Иллюстративные 7-членные гетероарильные группы, содержащие 1 гетероатом, включают азепинил, оксепинил и тиепинил. Иллюстративные 5,6-бициклические гетероарильные группы включают азепинил, оксепинил и тиепинил. Примеры 5,6-бициклических гетероарильных групп включают индолил, изоиндолил, индазолил, бензотриазолил, бензотиофенил, изобензотиофенил, бензофуранил, бензоизофуранил, бензимидазолил, бензоксазолил, бензизоксазолил, бензоксадиазолил, бензтиазолил, бензизотиадиазолил, бензтиадиазолил, индолизинил и пуринил. Иллюстративные 6,6-бициклические гетероарильные группы включают нафтиридинил, птеридинил, хинолинил, изохинолинил, циннолинил, хиноксалинил, фталазинил и хиназолинил. Иллюстративные трициклические гетероарильные группы включают фенантридинил, дибензофуранил, карбазолил, акридинил, фенотиазинил, феноксазинил и феназинил.

[0053] «Гетероаралкил» представляет собой подгруппу «алкила» и относится к алкильной группе, замещенной гетероарильной группой, где точка присоединения находится на алкильной группе.

[0054] Термин «ненасыщенная связь» относится к двойной или тройной связи.

[0055] Термин «ненасыщенный» или «частично ненасыщенный» относится к фрагменту, который включает по меньшей мере одну двойную или тройную связь.

[0056] Термин «насыщенный» или «полностью насыщенный» относится к фрагменту, который не содержит двойную или тройную связь, *например*, фрагмент содержит только простые связи.

[0057] Добавление суффикса «-ен» к группе указывает на то, что группа представляет собой двухвалентный фрагмент, *например*, алкилен представляет собой двухвалентный фрагмент алкила, алкенилен представляет собой двухвалентный фрагмент алкенила, алкинилен представляет собой двухвалентный фрагмент алкинила, гетероалкилен представляет собой двухвалентный фрагмент гетероалкила, гетероалкенилен представляет собой двухвалентный фрагмент гетероалкенила, гетероалкинилен представляет собой двухвалентный фрагмент гетероалкинила, карбоциклилен представляет собой двухвалентный фрагмент карбоциклила, гетероциклилен представляет собой двухвалентный фрагмент гетероциклила, арилен представляет собой двухвалентный фрагмент арила, и гетероарилен представляет собой двухвалентный фрагмент гетероарила.

[0058] Группа является необязательно незамещенной, если явно не указано иное. Термин «необязательно замещенная» относится к замещенной или незамещенной. Согласно определенным вариантам осуществления алкильная, алкенильная, алкинильная,

гетероалкильная, гетероалкенильная, гетероалкинильная, карбоциклическая, гетероциклическая, арильная и гетероарильная группы необязательно замещены. «Необязательно замещенная» относится к группе, которая является замещенной или незамещенной (*например*, «замещенная» или «незамещенная» алкильная, «замещенная» или «незамещенная» алкенильная, «замещенная» или «незамещенная» алкинильная, «замещенная» или «незамещенная» гетероалкильная, «замещенная» или «незамещенная» гетероалкенильная, «замещенная» или «незамещенная» гетероалкинильная, «замещенная» или «незамещенная» карбоциклическая, «замещенная» или «незамещенная» гетероциклическая, «замещенная» или «незамещенная» арильная или «замещенная» или «незамещенная» гетероарильная группа). В общем, термин «замещенная» означает, что по меньшей мере один водород, присутствующий в группе, замещен допустимым заместителем, *например*, заместителем, который при замещении приводит к образованию стабильного соединения, *например*, соединения, которое не подвергается самопроизвольному превращению, такому как путем перегруппировки, циклизации, элиминирования или другой реакции. Если не указано иное, «замещенная» группа имеет заместитель в одном или нескольких замещаемых положениях группы, и когда замещено более чем одно положение в любой данной структуре, заместитель является либо одинаковым, либо различным в каждом положении. Предполагается, что термин «замещенная» включает замещение всеми допустимыми заместителями органических соединений и включает любой из описанных в настоящем документе заместителей, который приводит к образованию стабильного соединения. Настоящее изобретение охватывает любые подобные комбинации для получения стабильного соединения. Для целей настоящего изобретения гетероатомы, такие как азот, могут иметь водородные заместители и/или любой подходящий заместитель, как описано в настоящем документе, который удовлетворяет валентностям гетероатомов и приводит к образованию стабильного фрагмента. Настоящее изобретение никоим образом не ограничивается иллюстративными заместителями, описанными в настоящем документе.

[0059] Иллюстративные заместители атома углерода включают галоген, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{SO}_2\text{H}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{ON}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_3^+\text{X}^-$, $-\text{N}(\text{OR}^{\text{cc}})\text{R}^{\text{bb}}$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{SSR}^{\text{cc}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CHO}$, $-\text{C}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OCO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{OSO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OS}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{Si}(\text{R}^{\text{aa}})_3$, $-\text{OSi}(\text{R}^{\text{aa}})_3$, $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{SC}(=\text{S})\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{SC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{SC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{aa}}$,

$-\text{SC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2)_2$,
 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2)_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2)_2$, $-\text{P}(\text{R}^{\text{cc}})_2$,
 $-\text{P}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $-\text{P}(\text{R}^{\text{cc}})_3^+\text{X}^-$, $-\text{P}(\text{OR}^{\text{cc}})_3^+\text{X}^-$, $-\text{P}(\text{R}^{\text{cc}})_4$, $-\text{P}(\text{OR}^{\text{cc}})_4$, $-\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_3^+\text{X}^-$,
 $-\text{OP}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $-\text{OP}(\text{OR}^{\text{cc}})_3^+\text{X}^-$, $-\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_4$, $-\text{OP}(\text{OR}^{\text{cc}})_4$, $-\text{B}(\text{R}^{\text{aa}})_2$, $-\text{B}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $-\text{BR}^{\text{aa}}(\text{OR}^{\text{cc}})$, C_{1-20}
 алкил, C_{1-20} пергаллоалкил, C_{1-20} алкенил, C_{1-20} алкинил, гетеро C_{1-20} алкил, гетеро C_{1-20}
 алкенил, гетеро C_{1-20} алкинил, C_{3-10} карбоциклл, 3-14-членный гетероциклл, C_{6-14} арил и
 5-14-членный гетероарил, где каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил,
 гетероалкенил, гетероалкинил, карбоциклл, гетероциклл, арил и гетероарил независимо
 замещены 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{dd} , где X^- представляет собой противоион,

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

где:

в каждом случае R^{aa} независимо выбран из C_{1-20} алкила, C_{1-20} пергаллоалкила, C_{1-20}
 алкенила, C_{1-20} алкинила, гетеро C_{1-20} алкила, гетеро C_{1-20} алкенила, гетеро C_{1-20} алкинила, C_{3-10}
 карбоциклила, 3-14-членного гетероциклила, C_{6-14} арила и 5-14-членного гетероарила,
 или две R^{aa} группы соединены с образованием 3-14-членного гетероциклильного или 5-14-
 членного гетероарильного кольца, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила,
 гетероалкенила, гетероалкинила, карбоциклила, гетероциклила, арила и гетероарила
 независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{dd} ,

в каждом случае R^{bb} независимо выбран из водорода, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{CN}$,
 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$,
 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{cc}}$, $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{cc}}$, $-\text{SOR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{cc}}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{cc}}$,
 $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2)_2$, C_{1-20} алкила, C_{1-20} пергаллоалкила, C_{1-20}
 алкенила, C_{1-20} алкинила, гетеро C_{1-20} алкила, гетеро C_{1-20} алкенила, гетеро C_{1-20} алкинила, C_{3-10}
 карбоциклила, 3-14-членного гетероциклила, C_{6-14} арила и 5-14-членного гетероарила,
 или две R^{bb} группы соединены с образованием 3-14-членного гетероциклильного кольца
 или 5-14-членного гетероарильного кольца, где каждый алкил, алкенил, алкинил,
 гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, карбоциклл, гетероциклл, арил и гетероарил
 независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{dd} ,

в каждом случае R^{cc} независимо выбран из водорода, C_{1-20} алкила, C_{1-20}
 пергаллоалкила, C_{1-20} алкенила, C_{1-20} алкинила, гетеро C_{1-20} алкила, гетеро C_{1-20} алкенила,
 гетеро C_{1-20} алкинила, C_{3-10} карбоциклила, 3-14-членного гетероциклила, C_{6-14} арила и 5-14-
 членного гетероарила, или две R^{cc} группы соединены с образованием 3-14-членного
 гетероциклильного или 5-14-членного гетероарильного кольца, где каждый алкил, алкенил,
 алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, карбоциклл, гетероциклл, арил и

гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{dd} ,

в каждом случае R^{dd} независимо выбран из галогена, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, $-OH$, $-OR^{ee}$, $-ON(R^{ff})_2$, $-N(R^{ff})_2$, $-N(R^{ff})_3^+X^-$, $-N(OR^{ee})R^{ff}$, $-SH$, $-SR^{ee}$, $-SSR^{ee}$, $-C(=O)R^{ee}$, $-CO_2H$, $-CO_2R^{ee}$, $-OC(=O)R^{ee}$, $-OCO_2R^{ee}$, $-C(=O)N(R^{ff})_2$, $-OC(=O)N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}C(=O)R^{ee}$, $-NR^{ff}CO_2R^{ee}$, $-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})_2$, $-C(=NR^{ff})OR^{ee}$, $-OC(=NR^{ff})R^{ee}$, $-OC(=NR^{ff})OR^{ee}$, $-C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}SO_2R^{ee}$, $-SO_2N(R^{ff})_2$, $-SO_2R^{ee}$, $-SO_2OR^{ee}$, $-OSO_2R^{ee}$, $-S(=O)R^{ee}$, $-Si(R^{ee})_3$, $-OSi(R^{ee})_3$, $-C(=S)N(R^{ff})_2$, $-C(=O)SR^{ee}$, $-C(=S)SR^{ee}$, $-SC(=S)SR^{ee}$, $-P(=O)(OR^{ee})_2$, $-P(=O)(R^{ee})_2$, $-OP(=O)(R^{ee})_2$, $-OP(=O)(OR^{ee})_2$, C_{1-10} алкила, C_{1-10} пергаллоалкила, C_{1-10} алкенила, C_{1-10} алкинила, гетеро C_{1-10} алкила, гетеро C_{1-10} алкенила, гетеро C_{1-10} алкинила, C_{3-10} карбоциклила, 3-10-членного гетероциклила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила, где каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{gg} , или два геминальных заместителя R^{dd} соединены с образованием $=O$ или $=S$, где X^- представляет собой противоион,

в каждом случае R^{ee} независимо выбран из C_{1-10} алкила, C_{1-10} пергаллоалкила, C_{1-10} алкенила, C_{1-10} алкинила, гетеро C_{1-10} алкила, гетеро C_{1-10} алкенила, гетеро C_{1-10} алкинила, C_{3-10} карбоциклила, C_{6-10} арила, 3-10-членного гетероциклила и 3-10-членного гетероарила, где каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{gg} ,

в каждом случае R^{ff} независимо выбран из водорода, C_{1-10} алкила, C_{1-10} пергаллоалкила, C_{1-10} алкенила, C_{1-10} алкинила, гетеро C_{1-10} алкила, гетеро C_{1-10} алкенила, гетеро C_{1-10} алкинила, C_{3-10} карбоциклила, 3-10-членного гетероциклила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила, или две R^{ff} группы соединены с образованием 3-10-членного гетероциклильного или 5-10-членного гетероарильного кольца, где каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{gg} ,

в каждом случае R^{gg} независимо представляет собой галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, $-OH$, $-OC_{1-6}$ алкил, $-ON(C_{1-6}$ алкил) $_2$, $-N(C_{1-6}$ алкил) $_2$, $-N(C_{1-6}$ алкил) $_3^+X^-$, $-NH(C_{1-6}$ алкил) $_2^+X^-$, $-NH_2(C_{1-6}$ алкил) $^+X^-$, $-NH_3^+X^-$, $-N(OC_{1-6}$ алкил)(C_{1-6} алкил), $-N(OH)(C_{1-6}$ алкил), $-NH(OH)$, $-SH$, $-SC_{1-6}$ алкил, $-SS(C_{1-6}$ алкил), $-C(=O)(C_{1-6}$ алкил), $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-6}$ алкил), $-OC(=O)(C_{1-6}$ алкил), $-OCO_2(C_{1-6}$ алкил), $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(C_{1-6}$ алкил) $_2$, $-OC(=O)NH(C_{1-6}$ алкил), $-NHC(=O)(C_{1-6}$ алкил), $-N(C_{1-6}$ алкил) $C(=O)(C_{1-6}$ алкил), $-NHCO_2(C_{1-6}$ алкил), $-NHC(=O)N(C_{1-6}$ алкил) $_2$,

$-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил}), -\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}_2, -\text{C}(=\text{NH})\text{O}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил}), -\text{OC}(=\text{NH})(\text{C}_{1-6} \text{ алкил}),$
 $-\text{OC}(=\text{NH})\text{OC}_{1-6} \text{ алкил}, -\text{C}(=\text{NH})\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})_2, -\text{C}(=\text{NH})\text{NH}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил}), -\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2,$
 $-\text{OC}(=\text{NH})\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})_2, -\text{OC}(\text{NH})\text{NH}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил}), -\text{OC}(\text{NH})\text{NH}_2, -\text{NHC}(\text{NH})\text{N}(\text{C}_{1-6}$
 $\text{алкил})_2, -\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2, -\text{NHSO}_2(\text{C}_{1-6} \text{ алкил}), -\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})_2, -\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил}),$
 $-\text{SO}_2\text{NH}_2, -\text{SO}_2\text{C}_{1-6} \text{ алкил}, -\text{SO}_2\text{OC}_{1-6} \text{ алкил}, -\text{OSO}_2\text{C}_{1-6} \text{ алкил}, -\text{SOC}_{1-6} \text{ алкил}, -\text{Si}(\text{C}_{1-6}$
 $\text{алкил})_3, -\text{OSi}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})_3 -\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})_2, \text{C}(=\text{S})\text{NH}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил}), \text{C}(=\text{S})\text{NH}_2,$
 $-\text{C}(=\text{O})\text{S}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил}), -\text{C}(=\text{S})\text{SC}_{1-6} \text{ алкил}, -\text{SC}(=\text{S})\text{SC}_{1-6} \text{ алкил}, -\text{P}(=\text{O})(\text{OC}_{1-6} \text{ алкил})_2,$
 $-\text{P}(=\text{O})(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})_2, -\text{OP}(=\text{O})(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})_2, -\text{OP}(=\text{O})(\text{OC}_{1-6} \text{ алкил})_2, \text{C}_{1-10} \text{ алкил}, \text{C}_{1-10}$
 пергалоалкил, C_{1-10} алкенил, C_{1-10} алкинил, гетеро C_{1-10} алкил, гетеро C_{1-10} алкенил, гетеро C_{1-10} алкинил, C_{3-10} карбоциклл, C_{6-10} арил, 3-10-членного гетероциклл или 5-10-членного гетероарил, или два геминальных заместителя R^{gg} могут быть соединены с образованием $=\text{O}$ или $=\text{S}$, и

каждый X^- представляет собой противоион.

[0060] Согласно определенным вариантам осуществления каждый заместитель атома углерода независимо представляет собой галоген, замещенный (*например*, замещенный одним или несколькими галогенами) или незамещенный C_{1-6} алкил, $-\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{CN}$, $-\text{SCN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OCO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ или $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$. Согласно определенным вариантам осуществления каждый заместитель атома углерода независимо представляет собой галоген, замещенный (*например*, замещенный одним или несколькими галогенами) или незамещенный C_{1-10} алкил, $-\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{CN}$, $-\text{SCN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OCO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ или $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, где R^{aa} представляет собой водород, замещенный (*например*, замещенный одним или несколькими галогенами) или незамещенный C_{1-10} алкил, защитную группу кислорода (*например*, силил, TBDPS, TBDMS, TIPS, TES, TMS, MOM, THP, t-Bu, Bn, аллил, ацетил, пивалоил или бензоил), при присоединении к атому кислорода, или защитную группу серы (*например*, ацетамидометил, t-Bu, 3-нитро-2-пиридин сульфенил, 2-пиридин-сульфенил или трифенилметил), при присоединении к атому серы, и каждый R^{bb} независимо представляет собой водород, замещенный (*например*, замещенный одним или несколькими галогенами) или незамещенный C_{1-10} алкил, или защитную группу азота (*например*, Bn, Boc, Cbz, Fmoc, трифторацетил, трифенилметил, ацетил или Ts). Согласно определенным вариантам осуществления каждый заместитель атома углерода независимо представляет собой галоген, замещенный (*например*, замещенный одним или несколькими галогенами) или незамещенный C_{1-6} алкил, $-\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{CN}$, $-\text{SCN}$ или $-\text{NO}_2$. Согласно

определенным вариантам осуществления каждый заместитель атома углерода независимо представляет собой галоген, замещенный (*например*, замещенный одним или несколькими галогеновыми фрагментами) или незамещенный C₁₋₁₀ алкил, -OR^{aa}, -SR^{aa}, -N(R^{bb})₂, -CN, -SCN или -NO₂, где R^{aa} представляет собой водород, замещенный (*например*, замещенный одним или несколькими галогенами) или незамещенный C₁₋₁₀ алкил, защитную группу кислорода (*например*, силил, TBDPS, TBDMS, TIPS, TES, TMS, MOM, THP, t-Bu, Bn, аллил, ацетил, пивалоил или бензоил), при присоединении к атому кислорода, или защитную группу серы (*например*, ацетамидометил, t-Bu, 3-нитро-2-пиридин сульфенил, 2-пиридин-сульфенил или трифенилметил), при присоединении к атому серы, и каждый R^{bb} независимо представляет собой водород, замещенный (*например*, замещенный одним или несколькими галогенами) или незамещенный C₁₋₁₀ алкил, или защитную группу азота (*например*, Bn, Boc, Cbz, Fmoc, трифторацетил, трифенилметил, ацетил или Ts).

[0061] Согласно определенным вариантам осуществления молекулярная масса заместителя атома углерода составляет менее 250, менее 200, менее 150, менее 100 или менее 50 г/моль. Согласно определенным вариантам осуществления заместитель атома углерода состоит из атомов углерода, водорода, фтора, хлора, брома, йода, кислорода, серы, азота и/или кремния. Согласно определенным вариантам осуществления заместитель атома углерода состоит из атомов углерода, водорода, фтора, хлора, брома, йода, кислорода, серы и/или азота. Согласно определенным вариантам осуществления заместитель атома углерода состоит из атомов углерода, водорода, фтора, хлора, брома и/или йода. Согласно определенным вариантам осуществления заместитель атома углерода состоит из атомов углерода, водорода, фтора и/или хлора.

[0062] Термин «гало» или «галоген» относится к фтору (фтор, -F), хлору (хлор, -Cl), бромю (бром, -Br) или йоду (йод, -I).

[0063] Термин «гидроксил» или «гидрокси» относится к группе -OH. Термин «замещенный гидроксил» или «замещенный гидрокси» в широком смысле относится к гидроксильной группе, в которой атом кислорода, непосредственно присоединенный к родительской молекуле, замещен группой, отличной от водорода, и включает группы, выбранные из -OR^{aa}, -ON(R^{bb})₂, -OC(=O)SR^{aa}, -OC(=O)R^{aa}, -OCO₂R^{aa}, -OC(=O)N(R^{bb})₂, -OC(=NR^{bb})R^{aa}, -OC(=NR^{bb})OR^{aa}, -OC(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -OS(=O)R^{aa}, -OSO₂R^{aa}, -OSi(R^{aa})₃, -OP(R^{cc})₂, -OP(R^{cc})₃⁺X⁻, -OP(OR^{cc})₂, -OP(OR^{cc})₃⁺X⁻, -OP(=O)(R^{aa})₂, -OP(=O)(OR^{cc})₂ и -OP(=O)(N(R^{bb})₂), где X⁻, R^{aa}, R^{bb} и R^{cc} имеют значения, как определено в настоящем документе.

[0064] Термин «амино» относится к группе -NH₂. Термин «замещенный амино» в широком смысле относится к монозамещенному амино, дизамещенному амино или

тризамещенному амино. Согласно определенным вариантам осуществления «замещенный амино» представляет собой монозамещенный амино или дизамещенную аминогруппу.

[0065] Термин «монозамещенный амино» относится к аминогруппе, в которой атом азота, непосредственно присоединенный к родительской молекуле, замещен одним водородом и одной группой, отличной от водорода, и включает группы, выбранные из $-\text{NH}(\text{R}^{\text{bb}})$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{NHCO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{NHC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{NHP}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ и $-\text{NHP}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, где R^{aa} , R^{bb} и R^{cc} имеют значения, как определено в настоящем документе, и где R^{bb} группы $-\text{NH}(\text{R}^{\text{bb}})$ не представляет собой водород.

[0066] Термин «дизамещенная амино» относится к аминогруппе, в которой атом азота, непосредственно присоединенный к родительской молекуле, замещен двумя группами, отличными от водорода, и включает группы, выбранные из $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ и $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, где R^{aa} , R^{bb} и R^{cc} имеют значения, как определено в настоящем документе, при условии, что атом азота, непосредственно присоединенный к родительской молекуле, не замещен водородом.

[0067] Термин «тризамещенная амино» относится к аминогруппе, в которой атом азота, непосредственно присоединенный к родительской молекуле, замещен тремя группами, и включает группы, выбранные из $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_3$ и $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_3^+\text{X}^-$, где R^{bb} и X^- имеют значения, как определено в настоящем документе.

[0068] Термин «ацил» относится к группе, имеющей общую формулу $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{X1}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{X1}}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{X1}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{X1}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{X1}})_2$, $-\text{C}(=\text{S})\text{R}^{\text{X1}}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{X1}})_2$ и $-\text{C}(=\text{S})\text{S}(\text{R}^{\text{X1}})$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{X1}})\text{R}^{\text{X1}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{X1}})\text{OR}^{\text{X1}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{X1}})\text{SR}^{\text{X1}}$ и $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{X1}})\text{N}(\text{R}^{\text{X1}})_2$, где R^{X1} представляет собой водород, галоген, замещенный или незамещенный гидроксил, замещенный или незамещенный тиол, замещенный или незамещенный амино, замещенный или незамещенный ацил, циклический или ациклический, замещенный или незамещенный, разветвленный или неразветвленный алифатический, циклический или ациклический, замещенный или незамещенный, разветвленный или неразветвленный гетероалифатический, циклический или ациклический, замещенный или незамещенный, разветвленный или неразветвленный алкил, циклический или ациклический, замещенный или незамещенный, разветвленный или неразветвленный алкенил, замещенный или незамещенный алкинил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, алифатический окси, гетероалифатический окси, алкилокси, гетероалкилокси, арилокси, гетероарилокси, алифатический тиокси, гетероалифатический тиокси, алкилтиокси, гетероалкилтиокси, арилтиокси, гетероарилтиокси, моно- или диалифатический амино, моно- или

дигетероалифатический амино, моно- или диалкиламино, моно- или дигетероалкиламино, моно- или диариламино или моно- или дигетероариламино, или две группы R^{X1} вместе образуют 5-6-членное гетероциклическое кольцо. Иллюстративные ацильные группы включают альдегиды ($-CHO$), карбоновые кислоты ($-CO_2H$), кетоны, ацилгалогениды, сложные эфиры, амиды, имины, карбонаты, карбаматы и мочевины. Ацильные заместители включают без ограничения любые из заместителей, описанных в настоящем документе, которые приводят к образованию стабильного фрагмента (*например*, алифатического, алкильного, алкенильного, алкинильного, гетероалифатического, гетероциклического, арильного, гетероарильного, ацильного, оксо, имино, тиюксо, циано, изоциано, амино, азидо, нитро, гидроксильного, тиольного, галогена, алифатического амино, гетероалифатического амино, алкиламино, гетероалкиламино, ариламино, гетероариламино, алкиларильного, арилалкильного, алифатического окси, гетероалифатического окси, алкилокси, гетероалкилокси, арилокси, гетероарилокси, алифатического тиокси, гетероалифатического тиокси, алкилтиокси, гетероалкилтиокси, арилтиокси, гетероарилтиокси, ацилокси фрагмента и т.п., каждый из которых может быть или не быть дополнительно замещен).

[0069] Термин «карбонил» относится к группе, в которой углерод, непосредственно присоединенный к родительской молекуле, находится в гибридизации sp^2 и замещен атомом кислорода, азота или серы, *например*, группа, выбранная из кетонов ($-C(=O)R^{aa}$), карбоновых кислот ($-CO_2H$), альдегидов ($-CHO$), сложных эфиров ($-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=S)SR^{aa}$), амидов ($-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=O)NR^{bb}SO_2R^{aa}$, $-C(=S)N(R^{bb})_2$) и иминов ($-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$), где R^{aa} и R^{bb} имеют значения, как определено в настоящем документе.

[0070] Термин «оксо» относится к группе $=O$, а термин «тиооксо» относится к группе $=S$.

[0071] Атомы азота могут быть замещенными или незамещенными, в зависимости от валентности, и включают первичные, вторичные, третичные и четвертичные атомы азота. Иллюстративные заместители атома азота включают водород, $-OH$, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, $-CN$, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(N(R^{cc})_2)_2$, C_{1-20} алкил, C_{1-20} пергаллоалкил, C_{1-20} алкенил, C_{1-20} алкинил, гетеро C_{1-20} алкил, гетеро C_{1-20} алкенил, гетеро C_{1-20} алкинил, C_{3-10} карбоциклил, 3-14-членный гетероциклил, C_{6-14} арил и 5-14-членный гетероарил, или две группы R^{cc} , присоединенные к атому N, соединены с образованием 3-14-членного гетероциклильного или 5-14-членного гетероарильного кольца, где каждый алкил, алкенил,

алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, карбоцикллил, гетероцикллил, арил, и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{dd} , и где R^{aa} , R^{bb} , R^{cc} и R^{dd} имеют значения, как определено выше.

[0072] Согласно определенным вариантам осуществления каждый заместитель атома азота независимо представляет собой замещенный (*например*, замещенный одним или несколькими галогенами) или незамещенный C_{1-6} алкил, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, или защитную группу азота. Согласно определенным вариантам осуществления каждый заместитель атома азота представляет собой независимо замещенный (*например*, замещенный одним или несколькими галогенами) или незамещенный C_{1-10} алкил, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, или защитную группу азота, где R^{aa} представляет собой водород, замещенный (*например*, замещенный одним или несколькими галогенами) или незамещенный C_{1-10} алкил, или защитную группу кислорода, при присоединении к атому кислорода, и каждый R^{bb} независимо представляет собой водород, замещенный (*например*, замещенный одним или несколькими галогенами) или незамещенный C_{1-10} алкил, или защитную группу азота. Согласно определенным вариантам осуществления каждый заместитель атома азота представляет собой независимо замещенный (*например*, замещенный одним или несколькими галогенами) или незамещенный C_{1-6} алкил или защитную группу азота.

[0073] Согласно определенным вариантам осуществления заместитель, присутствующий на атоме азота, представляет собой защитную группу азота (также называемую в настоящем документе «аминозащитной группой»). Защитные группы азота включают $-OH$, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$, C_{1-10} алкильные (*например*, аралкил, гетероаралкил), C_{1-20} алкенильные, C_{1-20} алкинильные, гетеро C_{1-20} алкильные, гетеро C_{1-20} алкенильные, гетеро C_{1-20} алкинильные, C_{3-10} карбоциклильные, 3-14-членные гетероциклильные, C_{6-14} арильные и 5-14-членные гетероарильные группы, где каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, карбоцикллил, гетероцикллил, аралкил, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{dd} , и где R^{aa} , R^{bb} , R^{cc} и R^{dd} имеют значения, как определено в настоящем документе. Защитные группы азота хорошо известны в данной области техники и включают группы, подробно описанные в *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999, включенном в настоящий документ посредством ссылки.

[0074] Например, согласно определенным вариантам осуществления по меньшей

мере одна защитная группа азота представляет собой амидную группу (*например*, фрагмент, который включает атом азота, к которому непосредственно присоединены защитные группы азота (*например*, $-C(=O)R^{aa}$)). Согласно таким определенным вариантам осуществления каждая защитная группа азота, вместе с атомом азота, к которому присоединена защитная группа азота, независимо выбрана из группы, состоящей из формамида, ацетамида, хлорацетамида, трихлорацетамида, трифторацетамида, фенилацетамида, 3-фенилпропанамида, пиколинамида, 3-пиридилкарбоксамиды, *N*-бензоилфенилаланильных производных, бензамида, *n*-фенилбензамида, *o*-нитрофенилацетамида, *o*-нитрофеноксиацетамида, ацетоацетамида, (*N'*-дитиобензилоксиациламино)ацетамида, 3-(*n*-гидроксифенил)пропанамида, 3-(*o*-нитрофенил)пропанамида, 2-метил-2-(*o*-нитрофенокси)пропанамида, 2-метил-2-(*o*-фенилазофенокси)пропанамида, 4-хлорбутанамида, 3-метил-3-нитробутанамида, *o*-нитроциннамида, *N*-ацетилметиониновых производных, *o*-нитробензамида и *o*-(бензоилоксиметил)бензамида.

[0075] Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере одна защитная группа азота представляет собой карбаматную группу (*например*, фрагмент, который включает атом азота, к которому непосредственно присоединены защитные группы азота (*например*, $-C(=O)OR^{aa}$)). Согласно таким определенным вариантам осуществления каждая защитная группа азота, вместе с атомом азота, к которому присоединена защитная группа азота, независимо выбрана из группы, состоящей из метилкарбамата, этилкарбамата, 9-флуоренилметилкарбамата (Fmoc), 9-(2-сульфо)флуоренилметилкарбамата, 9-(2,7-дибром)флуороенилметилкарбамата, 2,7-ди-трет-бутил-[9-(10,10-диоксо-10,10,10,10-тетрагидротиоксантил)]метилкарбамата (DBD-Tmoc), 4-метоксифенацилкарбамата (Phenoc), 2,2,2-трихлорэтилкарбамата (Troc), 2-триметилсилилэтилкарбамата (Teoc), 2-фенилэтилкарбамата (hZ), 1-(1-адамантил)-1-метилэтилкарбамата (Adroc), 1,1-диметил-2-галозэтилкарбамата, 1,1-диметил-2,2-дибромэтилкарбамата (DB-t-BOC), 1,1-диметил-2,2,2-трихлорэтилкарбамата (TCBOC), 1-метил-1-(4-бифенилил)этилкарбамата (Broc), 1-(3,5-ди-трет-бутилфенил)-1-метилэтилкарбамата (t-Bumeoc), 2-(2'- и 4'-пиридил)этилкарбамата (Puc), 2-(*N,N*-дициклогексилкарбоксамидо)этилкарбамата, *трет-бутил*карбамата (BOC или Boc), 1-адамантилкарбамата (Adoc), винилкарбамата (Voc), аллилкарбамата (Alloc), 1-изопропилаллилкарбамата (Ipaoc), циннамилкарбамата (Coc), 4-нитроциннамилкарбамата (Noc), 8-хинолилкарбамата, *N*-гидроксипиперидинилкарбамата, алкилдитиокарбамата, бензилкарбамата (Cbz), *n*-метоксибензилкарбамата (Moz), *n*-нитробензилкарбамата, *n*-бромбензилкарбамата, *n*-хлорбензилкарбамата, 2,4-дихлорбензилкарбамата, 4-

метилсульфинилбензилкарбамата (Msz), 9-антриметилкарбамата, дифенилметилкарбамата, 2-метилтиоэтилкарбамата, 2-метилсульфонилэтилкарбамата, 2-(*n*-толуолсульфонил)этилкарбамата, [2-(1,3-дитианил)]метилкарбамата (Dmoc), 4-метилтиофенилкарбамата (Mtpc), 2,4-диметилтиофенилкарбамата (Bmpc), 2-фосфониоэтилкарбамата (Pcoc), 2-трифенилфосфониоизопропилкарбамата (Ppoc), 1,1-диметил-2-цианоэтил карбамат, *m*-хлор-*n*-ацилоксибензил карбамат, *n*-(дигидроксисборил)бензилкарбамата, 5-бензизоксазолилметилкарбамата, 2-(трифторметил)-6-хромонилметилкарбамата (Tscoc), *m*-нитрофенилкарбамата, 3,5-диметоксибензилкарбамата, *o*-нитробензилкарбамата, 3,4-диметокси-6-нитробензилкарбамата, фенил(*o*-нитрофенил)метилкарбамата, *трет*-амилкарбамата, *S*-бензилтиокарбамата, *n*-цианобензилкарбамата, циклобутилкарбамата, циклогексилкарбамата, циклопентилкарбамата, циклопропилметилкарбамата, *n*-децилоксибензилкарбамата, 2,2-диметоксиацилвинилкарбамата, *o*-(*N,N*-диметилкарбоксамидо)бензилкарбамата, 1,1-диметил-3-(*N,N*-диметилкарбоксамидо)пропилкарбамата, 1,1-диметилпропинилкарбамата, ди(2-пиридил)метилкарбамата, 2-фуранилметилкарбамата, 2-йодэтилкарбамата, изоборнилкарбамата, изобутилкарбамата, изоникотинилкарбамата, *n*-(*n*'-метоксифенилазо)бензилкарбамата, 1-метилциклобутилкарбамата, 1-метилциклогексилкарбамата, 1-метил-1-циклопропилметилкарбамата, 1-метил-1-(3,5-диметоксифенил)этилкарбамата, 1-метил-1-(*n*-фенилазофенил)этилкарбамата, 1-метил-1-фенилэтилкарбамата, 1-метил-1-(4-пиридил)этилкарбамата, фенилкарбамата, *n*-(фенилазо)бензилкарбамата, 2,4,6-три-*трет*-бутилфенилкарбамата, 4-(триметиламмония)бензилкарбамата и 2,4,6-триметилбензилкарбамата.

[0076] Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере одна защитная группа азота представляет собой сульфонамидную группу (*например*, фрагмент, который включает атом азота, к которому непосредственно присоединены защитные группы азота (*например*, $-S(=O)_2R^{aa}$)). Согласно таким определенным вариантам осуществления каждая защитная группа азота, вместе с атомом азота, к которому присоединена защитная группа азота, независимо выбрана из группы, состоящей из *n*-толуолсульфонамида (Ts), бензолсульфонамида, 2,3,6-триметил-4-метоксибензолсульфонамида (Mtr), 2,4,6-триметоксибензолсульфонамида (Mtb), 2,6-диметил-4-метоксибензолсульфонамида (Pme), 2,3,5,6-тетраметил-4-метоксибензолсульфонамида (Mte), 4-метоксибензолсульфонамида (Mbs), 2,4,6-триметилбензолсульфонамида (Mts), 2,6-диметокси-4-метилбензолсульфонамида (iMds), 2,2,5,7,8-пентаметилхроман-6-сульфонамида (Pmc), метансульфонамида (Ms), β-

триметилсилилэтансульфонамида (SES), 9-антраценсульфонамида, 4-(4',8'-диметоксиафтилметил)бензолсульфонамида (DNMBS), бензилсульфонамида, трифторметилсульфонамида и фенацилсульфонамид.

[0077] Согласно определенным вариантам осуществления каждая защитная группа азота, вместе с атомом азота, к которому присоединена защитная группа азота, независимо выбрана из группы, состоящей из фенотиазинил-(10)-ацильных производных, *N'*-*n*-толуолсульфониламиноацильных производных, *N'*-фениламиноацильных производных, *N*-бензоилфенилаланильных производных, *N*-ацетилметиониновых производных, 4,5-дифенил-3-оксазолин-2-она, *N*-фталимида, *N*-дитиасукцинимид (Dts), *N*-2,3-дифенилмалеимида, *N*-2,5-диметилпиррола, *N*-1,1,4,4-тетраметилдисирилазациклопентанового аддукта (STABASE), 5-замещенного 1,3-диметил-1,3,5-триазациклогексан-2-она, 5-замещенного 1,3-дифенил-1,3,5-триазациклогексан-2-она, 1-замещенного 3,5-динитро-4-пиридона, *N*-метиламина, *N*-аллиламина, *N*-[2-(триметилсилил)этокси]метиламина (SEM), *N*-3-ацетоксипропиламина, *N*-(1-изопропил-4-нитро-2-оксо-3-пироллин-3-ил)амина, четвертичных аммониевых солей, *N*-бензиламина, *N*-ди(4-метоксифенил)метиламина, *N*-5-дифенилсубериламина, *N*-трифенилметиламина (Tr), *N*-[(4-метоксифенил)дифенилметил]амина (MMTr), *N*-9-фенилфлуорениламина (PhF), *N*-2,7-дихлор-9-флуоренилметиленамина, *N*-ферроценилметиламино (Fcm), *N*-2-пиколиламино *N'*-оксида, *N*-1,1-диметилтиометиленамина, *N*-бензилиденамина, *N*-*p*-метоксибензилиденамина, *N*-дифенилметиленамина, *N*-[(2-пиридил)мезитил]метиленамина, *N*-(*N'*,*N'*-диметиламинометилен)амина, *N*-*p*-нитробензилиденамина, *N*-салицилиденамина, *N*-5-хлорсалицилиденамина, *N*-(5-хлор-2-гидроксифенил)фенилметиленамина, *N*-циклогексиденамина, *N*-(5,5-диметил-3-оксо-1-циклогексенил)амина, производных *N*-борана, производных *N*-дифенилбориновой кислоты, *N*-[фенил(пентаацилхрома или вольфрама)ацил]амина, хелата *N*-меди, хелата *N*-цинка, *N*-нитроамина, *N*-нитрозамина, амина *N*-оксида, дифенилфосфинамида (Dpp), диметилтиофосфинамида (Mpt), дифенилтиофосфинамида (Ppt), диалкилфосфорамидата, дифенилфосфорамидата, бензолсульфенамида, *o*-нитробензолсульфенамида (Nps), 2,4-динитробензолсульфенамида, пентахлорбензолсульфенамида, 2-нитро-4-метоксибензолсульфенамида, трифенилметилсульфенамида и 3-нитропиридинсульфенамида (Npys). Согласно некоторым вариантам осуществления двумя случаями защитных групп азота вместе с атомами азота, к которым присоединены защитные группы азота, являются *N,N'*-изопропилидендиамин.

[0078] Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере одна

защитная группа азота представляет собой Bn, Boc, Cbz, Fmoc, трифторацетил, трифенилметил, ацетил или Ts.

[0079] Согласно определенным вариантам осуществления каждый заместитель атома кислорода представляет собой независимо замещенный (*например*, замещенный одним или несколькими галогенами) или незамещенный C₁₋₁₀ алкил, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, или защитную группу кислорода. Согласно определенным вариантам осуществления каждый заместитель атома кислорода представляет собой независимо замещенный (*например*, замещенный одним или несколькими галогенами) или незамещенный C₁₋₆ алкил, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, или защитную группу кислорода, где R^{aa} представляет собой водород, замещенный (*например*, замещенный одним или несколькими галогенами) или незамещенный C₁₋₁₀ алкил, или защитную группу кислорода, при присоединении к атому кислорода, и каждый R^{bb} независимо представляет собой водород, замещенный (*например*, замещенный одним или несколькими галогенами) или незамещенный C₁₋₁₀ алкил, или защитную группу азота. Согласно определенным вариантам осуществления каждый заместитель атома кислорода представляет собой независимо замещенный (*например*, замещенный одним или несколькими галогенами) или незамещенный C₁₋₆ алкил или защитную группу кислорода.

[0080] Согласно определенным вариантам осуществления заместитель, присутствующий на атоме кислорода, представляет собой защитную группу кислорода (также упоминаемую в настоящем документе как «гидроксильная защитная группа»). Защитные группы кислорода включают $-R^{aa}$, $-N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-S(=O)R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3^+X^-$, $-P(OR^{cc})_2$, $-P(OR^{cc})_3^+X^-$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$ и $-P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$, где X⁻, R^{aa}, R^{bb} и R^{cc} имеют значения, как определено в настоящем документе. Защитные группы кислорода хорошо известны в данной области техники и включают группы, подробно описанные в *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999, включенном в настоящий документ посредством ссылки.

[0081] Согласно определенным вариантам осуществления каждая защитная группа кислорода, вместе с атомом кислорода, к которому присоединена защитная группа кислорода представляет, выбрана из группы, состоящей из метила, метоксиметила (MOM), метилтиометила (MTM), *трет*-бутилтиометила, (фенилдиметилсилил)метоксиметила (SMOM), бензилоксиметила (BOM), *n*-метоксибензилоксиметила (PMBM), (4-метоксифенокси)метила (п-АОМ), гваяколметила (GUM), *трет*-бутоксиметила, 4-пентенилоксиметила (POM), силоксиметила, 2-метоксиэтоксиметила (MEM), 2,2,2-

трихлорэтоксиметила, бис(2-хлорэтокси)метила, 2-(триметилсилил)этоксиметила (SEMOR), тетрагидропиранила (THP), 3-бромтетрагидропиранила, тетрагидротиопиранила, 1-метоксициклогексила, 4-метокситетрагидропиранила (MTHP), 4-метокситетрагидротиопиранила, 4-метокситетрагидротиопиранил *S,S*-диоксида, 1-[(2-хлор-4-метил)фенил]-4-метоксипиперидин-4-ила (CTMP), 1,4-диоксан-2-ила, тетрагидрофуранила, тетрагидротиофуранила, 2,3,3а,4,5,6,7,7а-октагидро-7,8,8-триметил-4,7-метанобензофуран-2-ила, 1-этоксиэтила, 1-(2-хлорэтокси)этила, 1-метил-1-метоксиэтила, 1-метил-1-бензилоксиэтила, 1-метил-1-бензилокси-2-фторэтила, 2,2,2-трихлорэтила, 2-триметилсилилэтила, 2-(фенилселенил)этила, *трет-бутила*, аллила, *n*-хлорфенила, *n*-метоксифенила, 2,4-динитрофенила, бензила (Bn), *n*-метоксибензила (PMB), 3,4-диметоксибензила, *o*-нитробензила, *n*-нитробензила, *n*-галобензила, 2,6-дихлорбензила, *n*-цианобензил, *n*-фенилбензила, 2-пиколила, 4-пиколила, 3-метил-2-пиколил *N*-оксидо, дифенилметила, *n,n'*-динитробензгидрила, 5-дибензосуберила, трифенилметила, α -нафтилдифенилметила, *n*-метоксифенилдифенилметила, ди(*n*-метоксифенил)фенилметила, три(*n*-метоксифенил)метила, 4-(4'-бромфенацилоксифенил)дифенилметила, 4,4',4''-трис(4,5-дихлорфталимидофенил)метила, 4,4',4''-трис(левулиноилоксифенил)метила, 4,4',4''-трис(бензоилоксифенил)метила, 4,4'-диметокси-3''-[N-(имидазолилметил)]третилового простого эфира (IDTr-OR), 4,4'-диметокси-3''-[N-(имидазолилэтил)карбамоил]третилового простого эфира (IETr-OR), 1,1-бис(4-метоксифенил)-1'-пиренилметила, 9-антрила, 9-(9-фенил)ксантенила, 9-(9-фенил-10-оксо)антрила, 1,3-бензодитиолан-2-ила, бензизотиазолил *S,S*-диоксидо, триметилсилила (TMS), триэтилсилила (TES), триизопропилсилила (TIPS), диметилизопропилсилила (IPDMS), диэтилизопропилсилила (DEIPS), диметилгексилсилила, *трет-бутил*диметилсилила (TBDMS), *трет-бутил*дифенилсилила (TBDPS), трибензилсилила, три-*n*-ксилилсилила, трифенилсилила, дифенилметилсилила (DPMS), *трет-бутил*метоксифенилсилила (TBMPS), формата, бензоилформата, ацетата, хлорацетата, дихлорацетата, трихлорацетата, трифторацетата, метоксиацетата, трифенилметоксиацетата, феноксиацетата, *n*-хлорфеноксиацетата, 3-фенилпропионата, 4-оксопентаноата (левулината), 4,4-(этилендитио)пентаноата (левулиноилдитиоацеталь), пивалоата, адамантоата, кротоната, 4-метоксикротоната, бензоата, *p*-фенилбензоата, 2,4,6-триметилбензоат (мезитоат), метилкарбоната, 9-флуоренилметилкарбоната (Fmoc), этилкарбоната, 2,2,2-трихлорэтилкарбоната (Troc), 2-(триметилсилил)этилкарбоната (TMSEC), 2-(фенилсульфонил)этилкарбоната (Psec), 2-(трифенилфосфино)этилкарбоната (Pеос), изобутилкарбоната, винилкарбоната, аллилкарбоната, *трет-бутил*карбоната (BOC или Boc), *n*-нитрофенилкарбоната, бензилкарбоната, *n*-метоксибензилкарбоната, 3,4-

диметоксибензилкарбоната, *o*-нитробензилкарбоната, *n*-нитробензилкарбоната, *S*-бензилтиокарбоната, 4-этоксид-1-нафтилкарбоната, метилдитиокарбоната, 2-йодбензоат, 4-изидобутирата, 4-нитро-4-метилпентаноата, *o*-(дибромметил)бензоата, 2-формилбензолсульфоната, 2-(метилтиометокси)этилкарбоната (МТМЕС-OR), 4-(метилтиометокси)бутирата, 2-(метилтиометоксиметил)бензоата, 2,6-дихлор-4-метилфеноксиацетата, 2,6-дихлор-4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)феноксиацетата, 2,4-бис(1,1-диметилпропил)феноксиацетата, хлордифенилацетата, изобутирата, моносукциноата, (*E*)-2-метил-2-бутеноата, *o*-(метоксиацил)бензоата, α -нафтоата, нитрата, алкил-*N,N,N',N'*-тетраметилфосфородиамидата, алкил-*N*-фенилкарбамата, бората, диметилфосфинотиоила, алкил-2,4-динитрофенилсульфената, сульфата, метансульфоната (мезилат), бензилсульфоната и тозилата (Ts).

[0082] Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере одна защитная группа кислорода представляет собой силлил, TBDPS, TBDMS, TIPS, TES, TMS, MOM, THP, *t*-Bu, Bn, аллил, ацетил, пивалоил или бензоил.

[0083] Согласно определенным вариантам осуществления каждый заместитель атома серы представляет собой независимо замещенный (*например*, замещенный одним или несколькими галогенами) или незамещенный C₁₋₁₀ алкил, -C(=O)R^{aa}, -CO₂R^{aa}, -C(=O)N(R^{bb})₂, или защитную группу серы. Согласно определенным вариантам осуществления каждый заместитель атома серы представляет собой независимо замещенный (*например*, замещенный одним или несколькими галогенами) или незамещенный C₁₋₁₀ алкил, -C(=O)R^{aa}, -CO₂R^{aa}, -C(=O)N(R^{bb})₂, или защитную группу серы, где R^{aa} представляет собой водород, замещенный (*например*, замещенный одним или несколькими галогенами) или незамещенный C₁₋₁₀ алкил, или защитную группу кислорода, при присоединении к атому кислорода, и каждый R^{bb} независимо представляет собой водород, замещенный (*например*, замещенный одним или несколькими галогенами) или незамещенный C₁₋₁₀ алкил, или защитную группу азота. Согласно определенным вариантам осуществления каждый заместитель атома серы представляет собой независимо замещенный (*например*, замещенный одним или несколькими галогенами) или незамещенный C₁₋₆ алкил или защитную группу серы.

[0084] Согласно определенным вариантам осуществления молекулярная масса заместителя составляет менее 250, менее 200, менее 150, менее 100 или менее 50 г/моль. Согласно определенным вариантам осуществления заместитель состоит из атомов углерода, водорода, фтора, хлора, брома, йода, кислорода, серы, азота и/или кремния. Согласно определенным вариантам осуществления заместитель состоит из атомов углерода, водорода, фтора, хлора, брома, йода, кислорода, серы и/или азота. Согласно

определенным вариантам осуществления заместитель состоит из атомов углерода, водорода, фтора, хлора, брома и/или йода. Согласно определенным вариантам осуществления заместитель состоит из атомов углерода, водорода, фтора и/или хлора. Согласно определенным вариантам осуществления заместитель содержит 0, 1, 2 или 3 донора водородной связи. Согласно определенным вариантам осуществления заместитель содержит 0, 1, 2 или 3 акцептора водородной связи.

[0085] «Противоион» или «анионный противоион» представляет собой отрицательно заряженную группу, связанную с положительно заряженной группой для поддержания электронной нейтральности. Анионный противоион может быть одновалентным (*например*, включающим один формальный отрицательный заряд). Анионный противоион также может быть многовалентным (*например*, включающим более одного формального отрицательного заряда), таким как двухвалентный или трехвалентный. Примеры противоионов включают галогенид-ионы (*например*, F^- , Cl^- , Br^- , I^-), NO_3^- , ClO_4^- , OH^- , $H_2PO_4^-$, HCO_3^- , HSO_4^- , сульфонатные ионы (*например*, метансульфонат, трифторметансульфонат, *n*-толуолсульфонат, бензолсульфонат, 10-камфоры сульфонат, нафталин-2-сульфонат, нафталин-1-сульфоновая кислота-5-сульфонат, этан-1-сульфоновая кислота-2-сульфонат и т.п.), карбоксилатные ионы (*например*, ацетат, пропаноат, бензоат, глицерат, лактат, тартрат, гликолат, глюконат и т.п.), BF_4^- , PF_4^- , PF_6^- , AsF_6^- , SbF_6^- , $B[3,5-(CF_3)_2C_6H_3]_4^-$, $B(C_6F_5)_4^-$, BPh_4^- , $Al(OC(CF_3)_3)_4^-$, и анионы карборана (*например*, $CB_{11}H_{12}^-$ или $(HCB_{11}Me_5Br_6)^-$). Иллюстративные противоионы, которые могут быть многовалентными, включают CO_3^{2-} , HPO_4^{2-} , PO_4^{3-} , $B_4O_7^{2-}$, SO_4^{2-} , $S_2O_3^{2-}$, карбоксилатные анионы (*например*, тартрат, цитрат, fumarат, малеат, малат, малонат, глюконат, сукцинат, глутарат, адипат, пимелат, суберат, азелат, себакат, салицилат, фталаты, аспарат, глутамат и т.п.) и карбораны.

[0086] Использование фразы «по меньшей мере один» относится к 1, 2, 3, 4 или более, но также охватывает диапазон, *например*, например, от 1 до 4, от 1 до 3, от 1 до 2, от 2 до 4, от 2 до 3 или от 3 до 4, включительно.

[0087] «Неводородная группа» относится к любой группе, которая определена для конкретной переменной, которая не является водородом.

[0088] Эти и другие иллюстративные заместители описаны более подробно в «Подробном раскрытии, примерах и формуле изобретения». Настоящее изобретение никоим образом не ограничивается приведенным выше иллюстративным перечнем заместителей.

[0089] В контексте настоящего изобретения термин «соль» относится к любой и всем солям и включает фармацевтически приемлемые соли. Соли включают ионные

соединения, образующиеся в результате реакции нейтрализации кислоты и основания. Соль состоит из одного или нескольких катионов (положительно заряженных ионов) и одного или нескольких анионов (отрицательных ионов), поэтому соль электрически нейтральна (без суммарного заряда). Соли соединений согласно настоящему изобретению включают соли, полученные из неорганических и органических кислот и оснований. Примерами кислотно-аддитивных солей являются соли аминогруппы, образованной неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и хлорная кислота, или органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или с использованием других способов, известных в данной области техники, таких как ионный обмен. Другие соли включают адипат, альгинат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, fumarat, глюкогептонат, глицерофосфат, глюконат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, *n*-толуолсульфонат, ундеканоат, валериат, гиппурат и т.п. Соли, полученные из соответствующих оснований, включают соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, аммония и $N^+(C_{1-4} \text{ алкил})_4$. Иллюстративные соли щелочных или щелочноземельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция, магния и т.п. Дополнительные соли включают катионы аммония, четвертичного аммония и амина, образованные с использованием противоионов, таких как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат.

[0090] Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к тем солям, которые, в пределах здравого медицинского заключения, подходят для использования в контакте с тканями человека и низших животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и т.п., и соизмеримы с разумным соотношением польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области техники, Berge *et al.* describe pharmaceutically acceptable salts in detail in *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19, включен в настоящий документ посредством ссылки. Фармацевтически приемлемые соли соединений согласно настоящему изобретению включают соли, полученные из подходящих неорганических и органических кислот и оснований. Примерами фармацевтически приемлемых нетоксичных кислотно-аддитивных солей являются соли

аминогруппы, образованные неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и хлорная кислота, или органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или с использованием других способов, известных в данной области техники, таких как ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают соли адипат, альгинат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, fumarat, глюкогептонат, глицерофосфат, глюконат, гегепт, аноировать, гексаноат, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, п-толуолсульфонат, ундеканат, валериат и т.п. Соли, полученные из соответствующих оснований, включают соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, аммония и $N^+(C_{1-4} \text{ алкил})_4$. Иллюстративные соли щелочных или щелочноземельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция, магния и т.п. Дополнительные фармацевтически приемлемые соли включают, когда это целесообразно, нетоксичные катионы аммония, четвертичного аммония и амина, образованные с использованием противоионов, таких как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат.

[0091] Термин «сольват» относится к формам соединения или его соли, которые связываются с растворителем, обычно посредством реакции сольволиза. Эта физическая ассоциация может включать водородную связь. Обычные растворители включают воду, метанол, этанол, уксусную кислоту, DMSO, THF, диэтиловый простой эфир и т.п. Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть получены, *например*, в кристаллической форме, и могут быть сольватированы. Подходящие сольваты включают фармацевтически приемлемые сольваты и дополнительно включают как стехиометрические сольваты, так и нестехиометрические сольваты. В некоторых случаях сольват будет способен выделяться, например, когда одна или несколько молекул растворителя включены в кристаллическую решетку твердого кристаллического вещества. «Сольват» включает как сольваты в растворе, так и выделяемые сольваты. Иллюстративные сольваты включают гидраты, этаноляты и метаноляты.

[0092] Термин «гидрат» относится к соединению, которое связано с водой. Обычно количество молекул воды, содержащихся в гидрате соединения, находится в определенном

соотношении к числу молекул соединения в гидрате. Поэтому гидрат соединения может быть представлен, например, общей формулой $R \cdot xH_2O$, где R представляет собой соединение, а x представляет собой число больше 0. Данное соединение может образовывать более одного типа гидрата, включая, *например*, моногидраты (x представляет собой 1), низшие гидраты (x представляет собой число более 0 и менее 1, *например*, полугидраты ($R \cdot 0,5 H_2O$)) и полигидраты (x представляет собой число более 1, *например*, дигидраты ($R \cdot 2 H_2O$) и гексагидраты ($R \cdot 6 H_2O$)).

[0093] Термин «таутомеры» или «таутомерный» относится к двум или более взаимопревращающимся соединениям, возникающим в результате по меньшей мере одной формальной миграции атома водорода и по меньшей мере одного изменения валентности (*например*, одинарной связи в двойную связь, тройной связи в одинарную связь или *наоборот*). Точное соотношение таутомеров зависит от нескольких факторов, включая температуру, растворитель и значение pH. Таутомеризация (*т.е.* реакция образования таутомерной пары) может катализироваться кислотой или основанием. Иллюстративные таутомеризации включают таутомеризацию кето-енол, амид-имид, лактам-лактим, енамин-имин и енамин-(другой енамин).

[0094] Также необходимо понимать, что соединения, которые имеют одинаковую молекулярную формулу, но различаются природой или последовательностью связей их атомов или расположением их атомов в пространстве, называют «изомерами». Изомеры, различающиеся расположением атомов в пространстве, называют «стереоизомерами».

[0095] Стереоизомеры, которые не являются зеркальными отражениями друг друга, называют «диастереомерами», а те, которые не являются совпадающими зеркальными отражениями друг друга, называют «энантиомерами». Например, когда соединение имеет асимметричный центр, например, связано с четырьмя разными группами, возможна пара энантиомеров. Энантиомер может характеризоваться абсолютной конфигурацией его асимметричного центра и описываться правилами R- и S-секвенирования Кана и Прелога или способом, которым молекула вращает плоскость поляризованного света, и обозначаться как правовращающий или левовращающий (*т.е.* как (+) или (-)-изомеры, соответственно). Хиральное соединение может существовать либо в виде индивидуального энантиомера, либо в виде их смеси. Смесь, содержащая равные пропорции энантиомеров, называется «рацемической смесью».

[0096] Термин «полиморф» относится к кристаллической форме соединения (или его соли, гидрата или сольвата). Все полиморфы имеют одинаковый элементный состав. Различные кристаллические формы обычно имеют разные картины дифракции рентгеновских лучей, инфракрасные спектры, температуры плавления, плотность,

твердость, форму кристаллов, оптические и электрические свойства, стабильность и растворимость. Растворитель для перекристаллизации, скорость кристаллизации, температура хранения и другие факторы могут привести к доминированию одной кристаллической формы. Различные полиморфные модификации соединения можно получить кристаллизацией в разных условиях.

[0097] Термин «сокристалл» относится к кристаллической структуре, содержащей по меньшей мере два разных компонента (*например*, соединение и кислоту), где каждый из компонентов независимо представляет собой атом, ион или молекулу. Согласно определенным вариантам осуществления ни один из компонентов не является растворителем. Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере один из компонентов представляет собой растворитель. Сокристалл соединения и кислоты отличается от соли, образованной соединением и кислотой. В соли соединение образует комплекс с кислотой таким образом, что перенос протона (*например*, полный перенос протона) от кислоты к соединению легко происходит при комнатной температуре. Однако в сокристалле соединение образует комплекс с кислотой таким образом, что протон не переносится легко к соединению при комнатной температуре. Согласно определенным вариантам осуществления в сокристалле практически отсутствует перенос протона от кислоты к соединению. Согласно определенным вариантам осуществления в сокристалле происходит частичный перенос протона от кислоты к соединению. Сокристаллы могут быть полезны для улучшения свойств (*например*, растворимости, стабильности и простоты приготовления) соединения.

[0098] Термин «пролекарства» относится к соединениям, которые имеют расщепляемые группы и превращаются в результате сольволиза или в физиологических условиях в описанные в настоящем документе соединения, которые являются фармацевтически активными *in vivo*. Такие примеры включают без ограничения производные сложных эфиров холина и т.п., сложные эфиры N-алкилморфолина и т.п. Другие производные соединений, описанных в настоящем документе, обладают активностью как в их кислотной форме, так и в форме их кислотного производного, но в чувствительной к кислоте форме часто обеспечиваются преимущества растворимости, совместимости с тканями или замедленного высвобождения в организме млекопитающих (см., Bundgaard, H., *Design of Prodrugs*, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985). Пролекарства включают производные кислот, хорошо известные специалистам в данной области техники, такие как, например, сложные эфиры, полученные реакцией исходной кислоты с подходящим спиртом, или амиды, полученные реакцией соединения исходной кислоты с замещенным или незамещенным амином, или ангидриды кислот, или смешанные

ангидриды. Простые алифатические или ароматические сложные эфиры, амиды и ангидриды, полученные из кислотных групп, подвешанных на соединениях, описанных в настоящем документе, являются конкретными пролекарствами. В некоторых случаях желательно получить пролекарства типа двойных сложных эфиров, такие как (ацилокси)алкиловые сложные эфиры или ((алкоксикарбонил)окси)алкиловые сложные эфиры. C1-C8 алкиловые, C2-C8 алкениловые, C2-C8 алкиниловые, ариловые, на основе C7-C12 замещенного арила и C7-C12 арилалкиловые сложные эфиры соединений, описанных в настоящем документе, могут быть предпочтительными.

[0099] Термины «композиция» и «состав» используются взаимозаменяемо.

[00100] «Субъект», которому предполагается введение, относится к человеку (*т.е.* мужчине или женщине любой возрастной группы, *например*, педиатрическому субъекту (*например*, младенцу, ребенку или подростку) или взрослому субъекту (*например*, субъекту молодого возраста, субъекту среднего возраста или субъекту пожилого возраста)) или животному, отличному от человека. Согласно определенным вариантам осуществления животное, отличное от человека, представляет собой млекопитающее (*например*, примат (*например*, яванский макак или макака-резус), коммерчески значимое млекопитающее (*например*, крупный рогатый скот, свинья, лошадь, овца, коза, кошка или собака) или птицу (*например*, коммерчески значимая птица, такая как курица, утка, гусь или индейка)). Согласно определенным вариантам осуществления животное, отличное от человека, представляет собой рыбу, рептилию или амфибию. Животное, отличное от человека, может быть самцом или самкой на любой стадии развития. Животное, отличное от человека, может быть трансгенным животным или генетически модифицированным животным. Термин «пациент» относится к субъекту человеку, нуждающемуся в лечении нарушения или заболевания.

[00101] Термин «вводить», «введение» или «ввод» относится к имплантации, абсорбции, проглатыванию, инъекции, ингаляции или иному введению соединения, описанного в настоящем документе, или его композиции, субъекту или на него.

[00102] Термины «лечение», «лечить» и «терапия» относятся к обращению вспять, облегчению, задержке начала или ингибированию прогрессирования нарушения или заболевания, описанного в настоящем документе. Согласно определенным вариантам осуществления лечение можно назначать после того, как развился или был обнаружен один или несколько признаков или симптомов заболевания. Согласно другим вариантам осуществления лечение можно проводить при отсутствии признаков или симптомов нарушения. Например, лечение может быть назначено восприимчивому субъекту до появления симптомов (*например*, с учетом наличия симптомов в анамнезе и/или с учетом

воздействия патогена). Лечение также можно продолжить после исчезновения симптомов, например, чтобы отсрочить или предотвратить рецидив.

[00103] Термины «состояние», «болезнь» и «нарушение» используются взаимозаменяемо. «Эффективное количество» соединения, описанного в настоящем документе, относится к количеству, достаточному для того, чтобы вызвать желаемый биологический ответ. Эффективное количество соединения, описанного в настоящем документе, может варьироваться в зависимости от таких факторов, как желаемая биологическая конечная точка, тяжесть побочных эффектов, заболевание или нарушение, характеристики пациента, фармакокинетика и фармакодинамика конкретного соединения, состояние, подлежащее лечению, способ лечения, путь и желаемая или требуемая частота введения, вид, возраст и здоровье или общее состояние субъекта. Согласно определенным вариантам осуществления эффективное количество представляет собой терапевтически эффективное количество. Согласно определенным вариантам осуществления эффективное количество представляет собой профилактическое лечение. Согласно определенным вариантам осуществления эффективное количество представляет собой количество соединения, описанного в настоящем документе, в единичной дозе. Согласно определенным вариантам осуществления эффективное количество представляет собой объединенные количества соединения, описанного в настоящем документе, в нескольких дозах. Согласно определенным вариантам осуществления желаемую дозу вводят три раза в день, два раза в день, один раз в день, через день, каждый третий день, каждую неделю, каждые две недели, каждые три недели или каждые четыре недели. Согласно определенным вариантам осуществления желаемая доза доставляется с помощью многократного введения (*например*, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати, двенадцати, тринадцати, четырнадцати или более введений).

[00104] «Терапевтически эффективное количество» соединения, описанного в настоящем документе, представляет собой количество, достаточное для обеспечения терапевтического эффекта при лечении состояния или для задержки или минимизации одного или нескольких симптомов, связанных с состоянием. Терапевтически эффективное количество соединения означает количество терапевтического средства, отдельно или в комбинации с другими способами лечения, которое обеспечивает терапевтический эффект при лечении состояния. Термин «терапевтически эффективное количество» может охватывать количество, которое улучшает общую терапию, уменьшает или позволяет избежать симптомов, признаков или причин состояния и/или повышает терапевтическую эффективность другого терапевтического средства. Согласно определенным вариантам осуществления терапевтически эффективное количество представляет собой количество,

достаточное для двойного ингибирования киназ ТУК2/ЈАК1. Согласно определенным вариантам осуществления терапевтически эффективное количество представляет собой количество, достаточное для лечения нарушения ЦНС. Согласно определенным вариантам осуществления терапевтически эффективное количество представляет собой количество, достаточное для двойного ингибирования киназ ТУК2/ЈАК1 и лечения нарушения ЦНС.

[00105] Термин «предупредить», «предотвращение» или «профилактика» относится к профилактическому лечению субъекта, который не страдает и не страдал нарушением, но имеет риск развития нарушения, или который страдал нарушением, не страдает нарушением, но существует риск регресса нарушения. Согласно определенным вариантам осуществления субъект подвергается более высокому риску развития нарушения или более высокому риску регресса нарушения, чем средний здоровый член популяции.

[00106] В контексте настоящего изобретения термин «ингибировать» или «ингибирование» в контексте ферментов, например, в контексте киназы семейства Янус, относится к снижению активности фермента. Согласно определенным вариантам осуществления термин относится к снижению уровня активности фермента, *например*, активности киназы семейства Янус, до уровня, который статистически значимо ниже исходного уровня, который может, например, представлять собой исходный уровень ферментативной активности. Согласно некоторым вариантам осуществления термин относится к снижению уровня активности фермента, *например*, активности киназы семейства Янус, до уровня, который составляет менее 75%, менее 50%, менее 40%, менее 30%, менее 25%, менее 20%, менее 10%, менее 9%, менее 8%, менее 7%, менее 6%, менее 5%, менее 4%, менее 3%, менее 2%, менее 1%, менее 0,5%, менее 0,1%, менее 0,01%, менее 0,001% или менее 0,0001% от исходного уровня, который может, например, представлять собой исходный уровень ферментативной активности.

[00107] В контексте настоящего изобретения термин «двойное ингибирование ТУК2/ЈАК1» или «двойное ингибирование киназ ТУК2/ЈАК1» в контексте ферментов относится к снижению активности киназы ТУК2 и активности киназы ЈАК1. Согласно некоторым вариантам осуществления термин относится к снижению уровня активности фермента, *например*, активности киназы ТУК2 и активности киназы ЈАК1, до уровней, которые статистически значимо ниже, чем исходный уровень активности киназы ТУК2 и исходный уровень активности киназы ЈАК1, которые могут, например, представлять собой исходные уровни ферментативной активности. Согласно определенным вариантам осуществления термин относится к снижению уровней активности ферментов, *например*, активности киназы ТУК2 и активности киназы ЈАК1, до уровней, которые составляют менее 75%, менее 50%, менее 40%, менее 30%, менее 25%, менее 20%, менее 10%, менее

9%, менее 8%, менее 7%, менее 6%, менее 5%, менее 4%, менее 3%, менее 2%, менее 1%, менее 0,5%, менее 0,1%, менее 0,01%, менее 0,001% или менее 0,0001% от исходного уровня активности киназы ТУК2 и исходного уровня JAK1 киназная активность, которые могут, например, представлять собой исходные уровни ферментативной активности.

[00108] В контексте настоящего изобретения термин «двойной ингибитор ТУК2/JAK1» или «двойной ингибитор киназы ТУК2/JAK1» в контексте ферментов относится к соединению, способному снижать активность киназы ТУК2 и активность киназы JAK1. Согласно определенным вариантам осуществления термин относится к соединению, способному снижать уровень активности фермента, *например*, активности киназы ТУК2 и активности киназы JAK1, до уровней, которые статистически значительно ниже, чем исходный уровень активности киназы ТУК2 и исходный уровень активности киназы JAK1, которые могут представлять собой, например, исходные уровни ферментативной активности. Согласно определенным вариантам осуществления термин относится к соединению, способному снижать уровень активности ферментов, *например*, активность киназы ТУК2 и активность киназы JAK1, до уровней, которые составляют менее 75%, менее 50%, менее 40%, менее 30%, менее 25%, менее 20%, менее 10%, менее 9%, менее 8%, менее 7%, менее 6%, менее 5%, менее 4%, менее 3%, менее 2%, менее 1%, менее 0,5%, менее 0,1%, менее 0,01%, менее 0,001% или менее 0,0001% от исходного уровня активности киназы ТУК2 и исходного уровня активности киназы JAK1, которые могут, например, представлять собой исходные уровни ферментативной активности.

[00109] Согласно определенным вариантам осуществления эффективное количество представляет собой количество, эффективное для ингибирования активности протеинкиназы на по меньшей мере приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95% или по меньшей мере приблизительно 98%. Согласно определенным вариантам осуществления эффективное количество представляет собой количество, эффективное для ингибирования активности киназы семейства Янус на не более 10%, не более 20%, не более 30%, не более 40%, не более 50%, не более 60%, не более 70%, не более 80%, не более 90%, не более 95% или не более 98%. Согласно определенным вариантам осуществления эффективное количество представляет собой количество, эффективное для ингибирования активности киназы семейства Янус в диапазоне между процентом, описанным в этом абзаце, и другим процентом, описанным в этом абзаце, включительно.

[00110] «Киназа» представляет собой тип фермента, который переносит фосфатные группы от молекул-доноров высокой энергии, таких как АТФ, к определенным субстратам, что называется фосфорилированием. Киназы являются частью более крупного семейства фосфотрансфераз. Одной из крупнейших групп киназ являются протеинкиназы, которые воздействуют на определенные белки и изменяют их активность. Киназы широко используются для передачи сигналов и управления сложными процессами в клетках. Различные другие киназы действуют на небольшие молекулы, такие как липиды, углеводы, аминокислоты и нуклеотиды, либо для передачи сигналов, либо для запуска их метаболических путей. Киназы часто называют по названиям их субстратов. У человека идентифицировано более 500 различных протеинкиназ. Эти иллюстративные человеческие протеинкиназы включают без ограничения AAK1, ABL, ACK, ACTR2, ACTR2B, AKT1, AKT2, AKT3, ALK, ALK1, ALK2, ALK4, ALK7, AMPKa1, AMPKa2, ANKRD3, ANPa, ANPb, ARAF, ARAFps, ARG, AurA, AurAps1, AurAps2, AurB, AurBps1, AurC, AXL, BARK1, BARK2, BIKE, BLK, BMPR1A, BMPR1Aps1, BMPR1Aps2, BMPR1B, BMPR2, BMX, BRAF, BRAFps, BRK, BRSK1, BRSK2, BTK, BUB1, BUBR1, CaMK1a, CaMK1b, CaMK1d, CaMK1g, CaMK2a, CaMK2b, CaMK2d, CaMK2g, CaMK4, CaMKK1, CaMKK2, caMLCK, CASK, CCK4, CCRK, CDC2, CDC7, CDK10, CDK11, CDK2, CDK3, CDK4, CDK4ps, CDK5, CDK5ps, CDK6, CDK7, CDK7ps, CDK8, CDK8ps, CDK9, CDKL1, CDKL2, CDKL3, CDKL4, CDKL5, CGDps, CHED, CHK1, CHK2, CHK2ps1, CHK2ps2, CK1a, CK1a2, CK1aps1, CK1aps2, CK1aps3, CK1d, CK1e, CK1g1, CK1g2, CK1g2ps, CK1g3, CK2a1, CK2a1-rs, CK2a2, CLIK1, CLIK1L, CLK1, CLK2, CLK2ps, CLK3, CLK3ps, CLK4, COT, CRIK, CRK7, CSK, CTK, CYGD, CYGF, DAPK1, DAPK2, DAPK3, DCAMKL1, DCAMKL2, DCAMKL3, DDR1, DDR2, DLK, DMPK1, DMPK2, DRAK1, DRAK2, DYRK1A, DYRK1B, DYRK2, DYRK3, DYRK4, EGFR, EphA1, EphA10, EphA2, EphA3, EphA4, EphA5, EphA6, EphA7, EphA8, EphB1, EphB2, EphB3, EphB4, EphB6, Erk1, Erk2, Erk3, Erk3ps1, Erk3ps2, Erk3ps3, Erk3ps4, Erk4, Erk5, Erk7, FAK, FER, FERps, FES, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGR, FLT1, FLT1ps, FLT3, FLT4, FMS, FRK, Fused, FYN, GAK, GCK, GCN2, GCN22, GPRK4, GPRK5, GPRK6, GPRK6ps, GPRK7, GSK3A, GSK3B, Haspin, HCK, HER2/ErbB2, HER3/ErbB3, HER4/ErbB4, HH498, HIPK1, HIPK2, HIPK3, HIPK4, HPK1, HRI, HRIps, HSER, HUNK, ICK, IGF1R, IKKa, IKKb, IKKe, ILK, INSR, IRAK1, IRAK2, IRAK3, IRAK4, IRE1, IRE2, IRR, ITK, JAK1, JAK2, JAK3, JNK1, JNK2, JNK3, KDR, KHS1, KHS2, KIS, KIT, KSGCps, KSR1, KSR2, LATS1, LATS2, LCK, LIMK1, LIMK2, LIMK2ps, LKB1, LMR1, LMR2, LMR3, LOK, LRRK1, LRRK2, LTK, LYN, LZK, MAK, MAP2K1, MAP2K1ps, MAP2K2, MAP2K2ps, MAP2K3, MAP2K4, MAP2K5, MAP2K6, MAP2K7, MAP3K1, MAP3K2, MAP3K3, MAP3K4, MAP3K5, MAP3K6, MAP3K7, MAP3K8, MAPKAPK2, MAPKAPK3, MAPKAPK5, MAPKAPKps1,

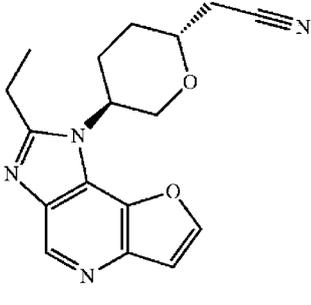
MARK1, MARK2, MARK3, MARK4, MARKps01, MARKps02, MARKps03, MARKps04, MARKps05, MARKps07, MARKps08, MARKps09, MARKps10, MARKps11, MARKps12, MARKps13, MARKps15, MARKps16, MARKps17, MARKps18, MARKps19, MARKps20, MARKps21, MARKps22, MARKps23, MARKps24, MARKps25, MARKps26, MARKps27, MARKps28, MARKps29, MARKps30, MAST1, MAST2, MAST3, MAST4, MASTL, MELK, MER, MET, MISR2, MLK1, MLK2, MLK3, MLK4, MLKL, MNK1, MNK1ps, MNK2, MOK, MOS, MPSK1, MPSK1ps, MRCKa, MRCKb, MRCKps, MSK1, MSK12, MSK2, MSK22, MSSK1, MST1, MST2, MST3, MST3ps, MST4, MUSK, MYO3A, MYO3B, MYT1, NDR1, NDR2, NEK1, NEK10, NEK11, NEK2, NEK2ps1, NEK2ps2, NEK2ps3, NEK3, NEK4, NEK4ps, NEK5, NEK6, NEK7, NEK8, NEK9, NIK, NIM1, NLK, NRBP1, NRBP2, NuaK1, NuaK2, Obscn, Obscn2, OSR1, p38a, p38b, p38d, p38g, p70S6K, p70S6Kb, p70S6Kps1, p70S6Kps2, PAK1, PAK2, PAK2ps, PAK3, PAK4, PAK5, PAK6, PASK, PBK, PCTAIRE1, PCTAIRE2, PCTAIRE3, PDGFra, PDGFRb, PDK1, PEK, PFTAIRE1, PFTAIRE2, PHKg1, PHKg1ps1, PHKg1ps2, PHKg1ps3, PHKg2, PIK3R4, PIM1, PIM2, PIM3, PINK1, PITSLRE, PKACa, PKACb, PKACg, PKCa, PKCb, PKCd, PKCe, PKCg, PKCh, PKCi, PKCips, PKCt, PKCz, PKD1, PKD2, PKD3, PKG1, PKG2, PKN1, PKN2, PKN3, PKR, PLK1, PLK1ps1, PLK1ps2, PLK2, PLK3, PLK4, PRKX, PRKXps, PRKY, PRP4, PRP4ps, PRPK, PSKH1, PSKH1ps, PSKH2, PYK2, QIK, QSK, RAF1, RAF1ps, RET, RHOK, RIPK1, RIPK2, RIPK3, RNaseL, ROCK1, ROCK2, RON, ROR1, ROR2, ROS, RSK1, RSK12, RSK2, RSK22, RSK3, RSK32, RSK4, RSK42, RSKL1, RSKL2, RYK, RYKps, SAKps, SBK, SCYL1, SCYL2, SCYL2ps, SCYL3, SGK, SgK050ps, SgK069, SgK071, SgK085, SgK110, SgK196, SGK2, SgK223, SgK269, SgK288, SGK3, SgK307, SgK384ps, SgK396, SgK424, SgK493, SgK494, SgK495, SgK496, SIK(*например*, SIK1, SIK2), skMLCK, SLK, Slob, smMLCK, SNRK, SPEG, SPEG2, SRC, SRM, SRPK1, SRPK2, SRPK2ps, SSTK, STK33, STK33ps, STLK3, STLK5, STLK6, STLK6ps1, STLK6-rs, SuRTK106, SYK, TAK1, TAO1, TAO2, TAO3, TBCK, TBK1, TEC, TESK1, TESK2, TGFbR1, TGFbR2, TIE1, TIE2, TLK1, TLK1ps, TLK2, TLK2ps1, TLK2ps2, TNK1, Trad, Trb1, Trb2, Trb3, Trio, TRKA, TRKB, TRKC, TSSK1, TSSK2, TSSK3, TSSK4, TSSKps1, TSSKps2, TTBK1, TTBK2, TTK, TTN, TXK, TYK2, TYK22, TYRO3, TYRO3ps, ULK1, ULK2, ULK3, ULK4, VACAMKL, VRK1, VRK2, VRK3, VRK3ps, Wee1, Wee1B, Wee1Bps, Wee1ps1, Wee1ps2, Wnk1, Wnk2, Wnk3, Wnk4, YANK1, YANK2, YANK3, YES, YESps, YSK1, ZAK, ZAP70, ZC1/HGK, ZC2/TNIK, ZC3/MINK и ZC4/NRK.

Подробное раскрытие настоящего изобретения

[00111] Настоящее изобретение основано по меньшей мере частично на неожиданных результатах, свидетельствующих о том, что соединения формул (I)-(III)

являются селективными двойными ингибиторами киназы ТУК2/ЈАК1, которые обладают хорошей способностью проникать через гематоэнцефалический барьер.

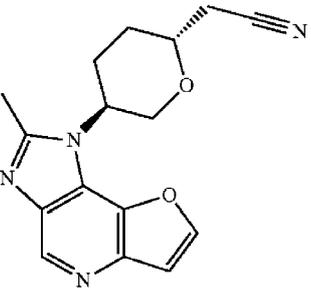
[00112] Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к соединению формулы (I):



(I)

или его соли, сольвату, гидрату, полиморфу, сокристаллу, таутомеру, стереоизомеру, изотопно-меченному производному или пролекарству.

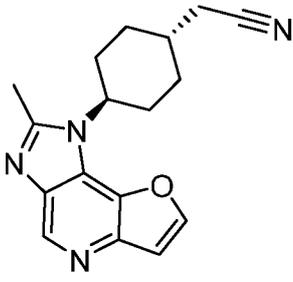
[00113] Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к соединению формулы (II):



(II)

или его соли, сольвату, гидрату, полиморфу, сокристаллу, таутомеру, стереоизомеру, изотопно-меченному производному или пролекарству.

[00114] Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к соединению формулы (III):



(III)

или его соли, сольвату, гидрату, полиморфу, сокристаллу, таутомеру, стереоизомеру, изотопно-меченному производному или пролекарству.

[00115] Соответственно, в настоящем документе описаны способы лечения нарушений ЦНС, таких как описанные в настоящем документе, с использованием эффективного количества соединения формул (I)-(III) или его соли, сольвата, гидрата, полиморфа, сокристалла, таутомера, стереоизомера, изотопно-меченного производного или пролекарства, или композиции, содержащей соединение формул (I)-(III), или его соль, сольват, гидрат, полиморф, сокристалл, таутомер, стереоизомер, изотопно-меченное производное или пролекарство.

Композиции

[00116] Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение формул (I)-(III) или его соль, сольват, гидрат, полиморф, сокристалл, таутомер, стереоизомер, изотопно-меченное производное или пролекарство и необязательно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтическая композиция, описанная в настоящем документе, содержит соединение формул (I)-(III) или его соль, сольват, гидрат, полиморф, сокристалл, таутомер, стереоизомер, изотопно-меченное производное или пролекарство и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[00117] Согласно определенным вариантам осуществления соединение, описанное в настоящем документе, представлено в фармацевтической композиции в эффективном количестве. Согласно определенным вариантам осуществления эффективное количество представляет собой терапевтически эффективное количество. Согласно определенным вариантам осуществления эффективное количество представляет собой профилактически эффективное количество. Согласно определенным вариантам осуществления эффективное количество представляет собой количество, эффективное для лечения нарушения ЦНС у субъекта, нуждающегося в этом. Согласно определенным вариантам осуществления эффективное количество представляет собой количество, эффективное для профилактики нарушения ЦНС у субъекта, нуждающегося в этом. Согласно определенным вариантам осуществления эффективное количество представляет собой количество, эффективное для снижения риска развития нарушения ЦНС у субъекта, нуждающегося в этом. Согласно определенным вариантам осуществления эффективное количество представляет собой количество, эффективное для ингибирования активности (*например*, аберрантной активности, такой как повышенная активность) протеинкиназы у субъекта или клетки.

[00118] Фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, можно получить любым способом, известным в области фармацевтики. В общем, такие способы получения включают приведение соединения, описанного в настоящем документе

(т.е. «активного ингредиента») в ассоциацию с носителем или вспомогательным веществом и/или одним или несколькими другими вспомогательными ингредиентами, а затем, если необходимо и/или желательно, придание формы и/или упаковку продукта в желаемую однодозовую или многодозовую единицу.

[00119] Фармацевтические композиции могут быть приготовлены, упакованы и/или проданы в насыпной форме в виде разовой единичной дозы и/или в виде множества единичных доз. «Единичная доза» представляет собой дискретное количество фармацевтической композиции, содержащее заранее определенное количество активного ингредиента. Количество активного ингредиента обычно равно дозе активного ингредиента, подлежащей введению субъекту, и/или удобной части такой дозы, такой как половина или одна треть такой дозы.

[00120] Относительные количества активного ингредиента, фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества и/или любых дополнительных ингредиентов в фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе, будут варьироваться в зависимости от характеристик, размера и/или состояния субъекта, получающего лечение, и, кроме того, в зависимости от пути введения, которым композицию следует вводить. Композиция может содержать от 0,1% до 100% (мас./мас.) активного ингредиента.

[00121] Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, используемые при получении предлагаемых фармацевтических композиций, включают инертные разбавители, диспергирующие и/или гранулирующие агенты, поверхностно-активные вещества и/или эмульгаторы, дезинтегрирующие агенты, связующие агенты, консерванты, буферные агенты, смазывающие агенты и/или масла. В композиции также могут присутствовать вспомогательные вещества, такие как масло какао и суппозиторные воски, красители, покрывающие вещества, подсластители, ароматизаторы и душистые вещества.

[00122] Жидкие лекарственные формы для перорального и парентерального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. В дополнение к активным ингредиентам жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно используемые в данной области техники, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (*например*, хлопковое, арахисовое, кукурузное, зародышевое, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофурфуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот и сорбитана и их смеси. Помимо инертных разбавителей, композиции для перорального

применения могут включать адъюванты, такие как смачивающие агенты, эмульгирующие и суспендирующие агенты, подсластители, ароматизаторы и отдушки. Согласно определенным вариантам осуществления парентерального введения описанные в настоящем документе конъюгаты смешивают с солюбилизующими агентами, такими как Cremophor®, спирты, масла, модифицированные масла, гликоли, полисорбаты, циклодекстрины, полимеры и их смеси.

[00123] Препараты для инъекций, например, стерильные водные или маслянистые суспензии для инъекций, можно приготовить в соответствии с известным уровнем техники с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Стерильный препарат для инъекций может представлять собой стерильный раствор для инъекций, суспензию или эмульсию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. К приемлемым носителям и растворителям, которые можно использовать, относятся вода, раствор Рингера, USP и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды традиционно используются стерильные нелетучие масла. Для этой цели можно использовать любое мягкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, при приготовлении инъекционных препаратов используются жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

[00124] Составы для инъекций можно стерилизовать, например, путем фильтрации через фильтр, задерживающий бактерии, или путем включения стерилизующих агентов в форме стерильных твердых композиций, которые перед использованием можно растворить или диспергировать в стерильной воде или другой стерильной среде для инъекций.

[00125] Для того, чтобы продлить эффект лекарственного средства, часто желательно замедлить всасывание лекарственного средства при подкожной или внутримышечной инъекции. Этого можно достичь путем использования жидкой суспензии кристаллического или аморфного вещества с плохой растворимостью в воде. Тогда скорость абсорбции лекарственного средства зависит от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристаллов и кристаллической формы. Альтернативно, отсроченное всасывание парентерально введенной лекарственной формы может быть достигнуто путем растворения или суспендирования лекарственного средства в масляном носителе.

[00126] Твердые лекарственные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых лекарственных формах активный ингредиент смешивают по меньшей мере с одним инертным, фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом или носителем, таким как цитрат натрия или

дикальцийфосфат, и/или (а) наполнителями или добавками, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит, и кремниевая кислота, (b) связующие вещества, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидинон, сахароза и акация, (c) увлажнители, такие как глицерин, (d) увлажнители, такие как глицерин, (г) разрыхлители, такие как агар, карбонат кальция, картофельный или тапиока крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия, (e) агенты, замедляющие растворение, такие как парафин, (f) ускорители абсорбции, такие как соединения четвертичного аммония, (g) полимеры, контролирующие высвобождение, такие как различные марки гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC), (h) смачивающие агенты, такие как, например, цетиловый спирт и моностеарат глицерина, (i) абсорбенты, такие как каолин и бентонитовая глина, и (j) смазывающие вещества, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурил сульфат натрия и их смеси. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственная форма может включать буферный агент.

[00127] Твердые композиции подобного типа можно использовать в качестве наполнителей мягких и твердых желатиновых капсул с использованием таких вспомогательных веществ, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т.п. Твердые лекарственные формы таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул могут быть получены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области фармакологии. Они могут необязательно содержать агенты, придающие непрозрачность, и могут представлять собой состав, в котором активный ингредиент (ингредиенты) высвобождается только или предпочтительно в определенной части кишечного тракта, необязательно, с задержкой. Примеры инкапсулирующих композиций, которые можно использовать, включают полимерные вещества и воски. Твердые композиции подобного типа можно использовать в качестве наполнителей мягких и твердых желатиновых капсул с использованием таких вспомогательных веществ, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т.п.

[00128] Активный ингредиент может находиться в микрокапсулированной форме с одним или несколькими вспомогательными веществами, как указано выше. Твердые лекарственные формы таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул можно получить с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия, покрытия, контролирующие высвобождение, и другие покрытия, хорошо известные в области фармацевтических составов. В таких твердых лекарственных формах активный ингредиент можно смешивать по меньшей мере с одним инертным разбавителем, таким как сахароза,

лактоза или крахмал. Такие лекарственные формы могут содержать, как это стандартно практикуется, дополнительные вещества, отличные от инертных разбавителей, *например*, смазки для таблетирования и другие вспомогательные средства для таблетирования, такие как стеарат магния и микрокристаллическая целлюлоза. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственные формы могут содержать буферные агенты. Они могут необязательно содержать агенты, придающие непрозрачность, и могут представлять собой состав, в котором активный ингредиент (ингредиенты) высвобождается только или предпочтительно в определенной части кишечного тракта, необязательно, с задержкой. Примеры инкапсулирующих агентов, которые можно использовать, включают полимерные вещества и воски.

[00129] Хотя описания фармацевтических композиций, представленные в настоящем документе, в основном направлены на фармацевтические композиции, которые подходят для введения людям, специалисту в данной области техники понятно, что такие композиции в общем подходят для введения животным всех видов. Модификация фармацевтических композиций, подходящих для введения людям, с целью сделать композиции пригодными для введения различным животным хорошо понятна, и ветеринарный фармаколог может разработать и/или осуществить такую модификацию с помощью обычных экспериментов.

[00130] Соединения согласно настоящему изобретению обычно составляют в виде единичных дозированных форм для простоты введения и однородности доз. Однако следует понимать, что общее ежедневное использование описанных в настоящем документе композиций будет определяться врачом в рамках здравого медицинского заключения. Конкретный терапевтически эффективный уровень дозы для любого конкретного субъекта или организма будет зависеть от множества факторов, включая заболевание, подлежащее лечению, и тяжесть нарушения, активность конкретного используемого активного ингредиента, конкретный используемый состав, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и диету субъекта, время введения, путь введения и скорость выведения конкретного используемого активного ингредиента, продолжительность лечения, лекарственные средства, используемые в сочетании или одновременно с конкретным используемым активным ингредиентом, и подобные факторы, хорошо известные в области медицины.

[00131] Соединение или композицию, как описано в настоящем документе, можно вводить в комбинации с одним или несколькими дополнительными фармацевтическими средствами (*например*, терапевтически и/или профилактически активными агентами). Соединения или композиции можно вводить в комбинации с дополнительными

фармацевтическими средствами, которые улучшают их активность (*например*, активность (*например*, мощность и/или эффективность) при лечении нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, при профилактике нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, при снижении риска развития нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, и/или ингибировании активности протеинкиназы у субъекта или клетки), улучшают биодоступность, повышают безопасность, снижают лекарственную устойчивость, уменьшают и/или модифицируют метаболизм, ингибируют выведение и/или модифицируют распределение в субъекте или клетке. Также следует понимать, что применяемая терапия может достигать желаемого эффекта для одного и того же нарушения и/или может достигать различных эффектов. Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтическая композиция, описанная в настоящем документе, включающая соединение, описанное в настоящем документе, и дополнительное фармацевтическое средство, демонстрирует синергический эффект, который отсутствует в фармацевтической композиции, включающей одно из соединения и дополнительное фармацевтическое средство, но не то и другое. Согласно определенным вариантам осуществления дополнительное фармацевтическое средство достигает желаемого эффекта для одного и того же нарушения. Согласно определенным вариантам осуществления дополнительное фармацевтическое средство обеспечивает различные эффекты.

[00132] Соединение или композицию можно вводить одновременно, до или после одного или нескольких дополнительных фармацевтических средств, которые могут быть полезны, *например*, в качестве комбинированной терапии. Фармацевтические средства включают терапевтически активные агенты. Фармацевтические средства также включают профилактически активные агенты. Фармацевтические средства включают небольшие органические молекулы, такие как лекарственные соединения (*например*, соединения, одобренные для использования человеком или в ветеринарии Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США, как это предусмотрено в Кодексе федеральных правил (CFR)), пептиды, белки, углеводы, моносахариды, олигосахариды, полисахариды, нуклеопротеины, мукопротеины, липопротеины, синтетические полипептиды или белки, малые молекулы, связанные с белками, гликопротеины, стероиды, нуклеиновые кислоты, ДНК, РНК, нуклеотиды, нуклеозиды, олигонуклеотиды, антисмысловые олигонуклеотиды, липиды, гормоны, витамины и клетки. Согласно определенным вариантам осуществления дополнительное фармацевтическое средство представляет собой фармацевтическое средство, полезное для лечения и/или профилактики нарушения ЦНС. Каждое дополнительное фармацевтическое средство можно вводить в дозе и/или по схеме, определенных для этого фармацевтического средства. Дополнительные фармацевтические

средства также можно вводить вместе друг с другом и/или с соединением или композицией, описанными в настоящем документе, в одной дозе или композиции или вводить отдельно в различных дозах или композициях. Конкретная комбинация для использования в схеме будет учитывать совместимость соединения, описанного в настоящем документе, с дополнительным фармацевтическим средством (средствами) и/или желаемый терапевтический и/или профилактический эффект, который необходимо достичь. В общем, ожидается, что дополнительное фармацевтическое средство (средства) в комбинации будет использоваться на уровнях, не превышающих уровни, на которых оно используется индивидуально. Согласно определенным вариантам осуществления уровни, используемые в комбинации, будут ниже, чем уровни, используемые по отдельности.

[00133] Дополнительные фармацевтические средства включают без ограничения антипролиферативные средства, противораковые средства, средства, препятствующие ангиогенезу, стероидные или нестероидные противовоспалительные средства, иммунодепрессанты, антибактериальные средства, противовирусные средства, сердечно-сосудистые средства, средства, снижающие уровень холестерина, противодиабетические средства, противоаллергические средства, противозачаточные средства, обезболивающие средства, анестетики, антикоагулянты, ингибиторы ферментов, стероидные средства, стероидные или антигистаминные средства, антигены, вакцины, антитела, противоотечные средства, седативные средства, опиоиды, анальгетики, жаропонижающие средства, гормоны и простагландины. Согласно определенным вариантам осуществления дополнительное фармацевтическое средство представляет собой антипролиферативное средство. Согласно определенным вариантам осуществления дополнительное фармацевтическое средство представляет собой противораковое средство. Согласно определенным вариантам осуществления дополнительное фармацевтическое средство представляет собой противовирусное средство. Согласно определенным вариантам осуществления дополнительное фармацевтическое средство представляет собой связывающее вещество или ингибитор протеинкиназы. Согласно определенным вариантам осуществления дополнительное фармацевтическое средство выбрано из группы, состоящей из эпигенетических или транскрипционных модуляторов (*например*, ингибиторов ДНК-метилтрансферазы, ингибиторов гистондеацетилазы (ингибиторы HDAC), ингибиторов лизина метилтрансферазы), антимитотических лекарственных средств (*например*, таксанов и алкалоидов барвинка), модуляторы гормональных рецепторов (*например*, модуляторы рецепторов эстрогена и модуляторы рецепторов андрогенов), ингибиторов клеточного сигнального пути (*например*, ингибиторы тирозиновой протеинкиназы), модуляторов стабильности белка (*например*, ингибиторы протеасом), ингибиторов Hsp90,

глюкокортикоидов, полностью *транс*-ретиновых кислот и других агентов, способствующих дифференциации. Согласно определенным вариантам осуществления соединения, описанные в настоящем документе, или фармацевтические композиции можно вводить в комбинации с противораковой терапией, включая, без ограничения хирургическое вмешательство, лучевую терапию, трансплантацию (*например*, трансплантацию стволовых клеток, трансплантацию костного мозга), иммунотерапию и химиотерапию. Дополнительные фармацевтические средства включают небольшие органические молекулы, такие как лекарственные соединения (*например*, соединения, одобренные Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США, как это предусмотрено в Кодексе федеральных правил (CFR)), пептиды, белки, углеводы, моносахариды, олигосахариды, полисахариды, нуклеопротеины, мукопротеины, липопротеины, синтетические полипептиды или белки, малые молекулы, связанные с белками, гликопротеины, стероиды, нуклеиновые кислоты, ДНК, РНК, нуклеотиды, нуклеозиды, олигонуклеотиды, антисмысловые олигонуклеотиды, липиды, гормоны, витамины и клетки.

[00134] Настоящее изобретение также охватывает наборы (*например*, фармацевтические упаковки). Наборы согласно настоящему изобретению могут содержать фармацевтическую композицию или соединение, описанное в настоящем документе, и контейнер (*например*, флакон, ампулу, флакон, шприц и/или упаковку с дозатором или другой подходящий контейнер). Согласно определенным вариантам осуществления наборы согласно настоящему изобретению могут дополнительно включать второй контейнер, содержащий фармацевтическое вспомогательное вещество для разведения или суспензии фармацевтической композиции или соединения, описанных в настоящем документе. Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтическую композицию или соединение, описанные в настоящем документе, содержащиеся в первом контейнере и втором контейнере, объединяют с образованием одной единичной лекарственной формы.

[00135] Таким образом, согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к наборам, включающим первый контейнер, содержащий соединение или фармацевтическую композицию, описанные в настоящем документе. Согласно определенным вариантам осуществления наборы полезны для лечения нарушения ЦНС у субъекта, нуждающегося в этом. Согласно определенным вариантам осуществления наборы полезны для профилактики нарушения ЦНС у субъекта, нуждающегося в этом. Согласно определенным вариантам осуществления наборы полезны для снижения риска развития нарушения ЦНС у субъекта, нуждающегося в этом. Согласно определенным вариантам осуществления наборы полезны для ингибирования активности (*например*,

аберрантной активности, такой как повышенная активность) протеинкиназы у субъекта или клетки.

[00136] Согласно определенным вариантам осуществления набор, описанный в настоящем документе, дополнительно включает инструкции по применению набора. Набор, описанный в настоящем документе, может также включать информацию, требуемую регулирующим органом, таким как Управление по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA). Согласно определенным вариантам осуществления информация, включенная в наборы, представляет собой информацию о назначении. Согласно определенным вариантам осуществления наборы и инструкции обеспечивают лечение нарушения ЦНС у субъекта, нуждающегося в этом. Согласно определенным вариантам осуществления наборы и инструкции обеспечивают профилактику нарушения ЦНС у субъекта, нуждающегося в этом. Согласно определенным вариантам осуществления наборы и инструкции обеспечивают снижение риска развития нарушения ЦНС у субъекта, нуждающегося в этом. Согласно определенным вариантам осуществления наборы и инструкции обеспечивают ингибирование активности (*например*, аберрантной активности, такой как повышенная активность) протеинкиназы у субъекта или клетки. Набор, описанный в настоящем документе, может включать одно или несколько дополнительных фармацевтических средств, описанных в настоящем документе, в виде отдельной композиции.

Способы лечения

[00137] Как в целом описано в настоящем документе, настоящее изобретение относится к способам лечения нарушения ЦНС (или его симптомов), предусматривающие введение эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению или его соли, сольвата, гидрата, полиморфа, сокристалла, таутомера, стереоизомера, изотопно-меченного производного или пролекарства, или композиции, содержащей эффективное количество соединения согласно настоящему изобретению, или его соли, сольвата, гидрата, полиморфа, сокристалла, таутомера, стереоизомера, изотопно-меченного производного или пролекарства, субъекту, нуждающемуся в этом. Такой способ можно проводить *in vivo* (*т.е.* путем введения субъекту) или *in vitro* (*например*, при контакте с тканью или клеточной культурой). В контексте настоящего изобретения лечение охватывает терапевтическое лечение. Согласно определенным вариантам осуществления субъект идентифицируется как нуждающийся в этом. Согласно определенным вариантам осуществления способ дополнительно предусматривает лечение субъекта; то есть заболевание, нарушение или их симптом уменьшаются.

[00138] Согласно определенным вариантам осуществления эффективное количество представляет собой терапевтически эффективное количество. Например, согласно определенным вариантам осуществления способ замедляет прогрессирование нарушения ЦНС у субъекта. Согласно определенным вариантам осуществления способ улучшает состояние субъекта, страдающего нарушением ЦНС. Согласно определенным вариантам осуществления у субъекта есть подозрение на или подтвержденное нарушение ЦНС.

[00139] Согласно определенным вариантам осуществления эффективное количество представляет собой профилактически эффективное количество. Например, согласно определенным вариантам осуществления способ предотвращает или снижает вероятность нарушения ЦНС, *например*, согласно определенным вариантам осуществления способ предусматривает введение соединения согласно настоящему изобретению субъекту, нуждающемуся в этом, в количестве, достаточном для предотвращения или уменьшения вероятность нарушения ЦНС. Согласно определенным вариантам осуществления у субъекта существует риск развития нарушения ЦНС.

[00140] Иллюстративные нарушения ЦНС включают без ограничения нейротоксичность и/или травму нервной системы, инсульт, рассеянный склероз, повреждение спинного мозга, эпилепсию, психическое нарушение, нарушение сна, двигательное нарушение, тошноту и/или рвоту, боковой амиотрофический склероз, болезнь Альцгеймера и привыкание к чрезмерному употреблению лекарственных средств.

[00141] Согласно определенным вариантам осуществления нарушением ЦНС является нейротоксичность и/или травма нервной системы, *например*, в результате острого повреждения нейронов (*например*, травматическое повреждение головного мозга (ТВИ), инсульт, эпилепсия) или хронического нейродегенеративного заболевания (*например*, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона, боковой амиотрофический склероз, болезнь Альцгеймера). Согласно определенным вариантам осуществления соединение согласно настоящему изобретению оказывает нейропротекторное действие, *например*, против острого повреждения нейронов или хронического нейродегенеративного заболевания.

[00142] Согласно определенным вариантам осуществления нарушением ЦНС является инсульт (*например*, ишемический инсульт).

[00143] Согласно определенным вариантам осуществления нарушением ЦНС является рассеянный склероз.

[00144] Согласно определенным вариантам осуществления нарушением ЦНС является повреждение спинного мозга.

[00145] Согласно определенным вариантам осуществления нарушением ЦНС является эпилепсия.

[00146] Согласно определенным вариантам осуществления нарушением ЦНС является психическое нарушение, *например*, депрессия, тревожность или связанные с тревожностью состояния, необучаемость или шизофрения.

[00147] Согласно определенным вариантам осуществления нарушением ЦНС является депрессия. «Депрессия» включает без ограничения депрессивные расстройства или состояния, такие как, например, большие депрессивные расстройства (*например*, униполярная депрессия), дистимические расстройства (*например*, хроническая, легкая депрессия), биполярные расстройства (*например*, маниакально-депрессивные расстройства), сезонное аффективное расстройство и/или депрессия, связанная с привыканием к чрезмерному употреблению лекарственных средств (*например*, абстиненция). Депрессия может быть клинической или субклинической. Депрессия может быть связана с предменструальным синдромом и/или предменструальным дисфорическим расстройством.

[00148] Согласно определенным вариантам осуществления нарушением ЦНС является тревожность. «Тревожность» включает без ограничения тревожность и связанные с тревожностью состояния, такие как, например, клиническая тревога, паническое расстройство, агорафобия, генерализованное тревожное расстройство, специфическая фобия, социальная фобия, обсессивно-компульсивное расстройство, острое стрессовое расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство, расстройства адаптации с признаками тревожности, тревожное расстройство, связанное с депрессией, тревожное расстройство, связанное с общими заболеваниями, и тревожные расстройства, вызванные употреблением лекарственных веществ, тревога, связанная с привыканием к чрезмерному употреблению лекарственных средств (*например*, абстиненция, зависимость, восстановление), и тревожность, связанная с тошнотой и/или рвотой. Это лечение также может состоять в индукции или стимулировании сна у субъекта (*например*, субъекта, страдающего тревожностью).

[00149] Согласно определенным вариантам осуществления нарушением ЦНС является необучаемость (*например*, синдром дефицита внимания и гиперактивности (ADHD)).

[00150] Согласно определенным вариантам осуществления нарушением ЦНС является Шизофрения.

[00151] Согласно определенным вариантам осуществления нарушением ЦНС является нарушение сна. «Нарушения сна» включают без ограничения бессонницу,

повышенную сонливость, апноэ во время сна, синдром беспокойных ног (RLS), синдром отсроченного наступления фазы сна (DSPS), синдром периодических движений конечностей (PLMD), синдром гипопноэ, нарушение поведения во время сна с быстрыми движениями глаз (RBD), нарушение сна из-за посменной работы (SWSD) и проблемы со сном (*например*, парасомния), как например, страшные сны, внезапное пробуждение, разговор во сне, мотание головой, храп, и игру желваками и/или скрежетание зубами (бруксизм).

[00152] Согласно определенным вариантам осуществления нарушением ЦНС является двигательное нарушение, *например*, нарушения, связанные с базальными ганглиями, такое как, например, болезнь Паркинсона, леводопа-индуцированная дискинезия, болезнь Хантингтона, синдром Жиля де ла Туретта, поздняя дискинезия и дистония.

[00153] Согласно определенным вариантам осуществления нарушением ЦНС является болезнь Альцгеймера.

[00154] Согласно определенным вариантам осуществления нарушением ЦНС является боковой амиотрофический склероз (ALS).

[00155] Согласно определенным вариантам осуществления нарушением ЦНС является лобно-височная деменция (FTD).

[00156] Согласно определенным вариантам осуществления нарушением ЦНС является болезнь Паркинсона.

[00157] Согласно определенным вариантам осуществления нарушением ЦНС является тошнота и/или рвота.

[00158] Согласно определенным вариантам осуществления нарушением ЦНС является привыкание к чрезмерному употреблению лекарственных средств (*например*, привыкание к опиатам, никотину, кокаину, психостимуляторам или алкоголю).

[00159] Согласно определенным вариантам осуществления нарушение ЦНС модулируется путем JAK-STAT. Согласно определенным вариантам осуществления нарушение ЦНС модулируется JAK1. Согласно определенным вариантам осуществления нарушение ЦНС модулируется TYK2. Согласно определенным вариантам осуществления нарушение ЦНС модулируется TYK2 и JAK1.

[00160] Согласно определенным вариантам осуществления нарушением ЦНС является болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, деменция, лобно-височная деменция, умеренное когнитивное нарушение (MCI) или нейровоспаление.

[00161] Согласно определенным вариантам осуществления нарушением ЦНС

является боковой амиотрофический склероз/лобно-височная деменция (ALS/FTD).

[00162] Согласно определенным вариантам осуществления субъектом является животное. Животное может быть любого пола и находиться на любой стадии развития. Согласно определенным вариантам осуществления субъект, описанный в настоящем документе, представляет собой человека. Согласно определенным вариантам осуществления субъектом является животное, не являющееся человеком. Согласно определенным вариантам осуществления субъектом является млекопитающее. Согласно определенным вариантам осуществления субъектом является млекопитающее, не являющееся человеком. Согласно определенным вариантам осуществления субъект представляет собой домашнее животное, такое как собака, кошка, корова, свинья, лошадь, овца или коза. Согласно определенным вариантам осуществления субъектом является животное-компаньон, такое как собака или кошка. Согласно определенным вариантам осуществления субъектом является домашний скот, такой как корова, свинья, лошадь, овца или коза. Согласно определенным вариантам осуществления субъектом является животное, содержащееся в зоопарке. Согласно другому варианту осуществления субъектом является исследовательское животное, такое как грызун (*например*, мышь, крыса), собака, свинья или примат, не относящийся к человеку. Согласно определенным вариантам осуществления животное представляет собой генетически модифицированное животное. Согласно определенным вариантам осуществления животное представляет собой трансгенное животное (*например*, трансгенные мыши и трансгенные свиньи). Согласно определенным вариантам осуществления субъектом является рыба или рептилия.

[00163] Любой из способов, описанных в настоящем документе, может дополнительно включать введение субъекту дополнительного фармацевтического средства, которое может быть направлено против нарушения ЦНС. Примеры включают антипсихотические средства, выбранные из бутирофенона, фенотиазина, флуфеназина, перфеназина, прохлорперазина, тиоридазина, трифлуоперазина, мезоридазина, промазина, трифлупромазина, левомепромазина, прометамина, тиоксантена, хлорпротиксена, флупентиксола, тиотиксена, зуклопентиксола, клозапина, оланзапина, рисперидона, кветиапина, зипрасидона, амисульприда, азенапина, палиперидона, арипипразола, частичного агониста дофамина, ламотриджина, мемантина, тетрабеназина, каннабидиола, LY2140023, дроперидола, пимозиды, бутаперазина, карфеназина, ремоксиприда, пиперацетазина, сульпирида, акампросата и тетрабеназина, антидепрессант или стабилизатор настроения, выбранный из флуоксетина, пароксетина, эсциталопрама, циталопрама, сериралина, флувоксамина, венлафаксина, милнаципрама, дулоксетина, миртазапина, миансерина, ребоксетина, бупропиона, амитриптилина, нортриптилина,

протриптилина, дезипрамина, тримипрамина, амоксапина, бупропиона *sr*, *s*-циталопрама, кломипрамина, дезипрамина, доксемина, изокарбоксазида, велафаксина *хг*, транилципромина, тразодона, нефазодона, фенеизина, ламатрогина, лития, топирамата, габапентина, карбамазепина, оксакарбазепина, вальпората, мапротилина, миртазапина, брофаромина, гепирона, моклобемида, изониазида и ипрониазида, или лекарственное средство для улучшения когнитивных функций и/или ингибирования нейродегенерации, выбранное из арицепта, донепезила, такрина, ривастигмина, мемантина, физостигмина, никотина, ареколина, гиперзина альфа, селегилина, рилузола, витамина С, витамина Е, каротиноидов, *Ginkgo biloba*. Любой агент против нарушения ЦНС, известный в данной области техники, можно использовать совместно с соединением формул (I)-(III) или его солью, сольватом, гидратом, полиморфом, сокристаллом, таутомером, стереоизомером, изотопно-меченным производным или пролекарством для достижения намеченных терапевтических эффектов.

[00164] Соединения и композиции согласно настоящему изобретению можно вводить любым путем, включая энтеральный (*например*, пероральный), парентеральный, внутривенный, внутримышечный, внутриартериальный, интрамедуллярный, интратекальный, подкожный, внутрижелудочковый, чрескожный, межкожный, ректальный, интравагинальный, внутрибрюшинный, местный (*например*, порошки, мази, кремы и/или капли), слизистый, назальный, буккальный, сублингвальный, путем интратрахеальной инстилляцией, бронхиальной инстилляцией и/или ингаляцией и/или в виде перорального спрея, назального спрея и/или аэрозоля. Конкретными предполагаемыми путями являются пероральное введение, внутривенное введение (*например*, системная внутривенная инъекция), региональное введение через кровь и/или лимфу и/или прямое введение в пораженный участок. В общем, наиболее подходящий путь введения будет зависеть от множества факторов, включая природу агента (*например*, его стабильность в среде желудочно-кишечного тракта) и/или состояние субъекта (*например*, является ли субъект способным переносить пероральный прием). Согласно определенным вариантам осуществления соединение или фармацевтическая композиция, описанные в настоящем документе, подходят для местного введения в глаз субъекта.

[00165] Точное количество соединения, необходимое для достижения эффективного количества, будет варьироваться от субъекта к субъекту в зависимости, *например*, от вида, возраста и общего состояния субъекта, тяжести побочных эффектов или нарушения, характеристик конкретного соединения, способа введения и т.п. Эффективное количество может быть включено в однократную дозу (*например*, однократную пероральную дозу) или в многократные дозы (*например*, многократные пероральные дозы).

Согласно определенным вариантам осуществления, когда многократные дозы вводят субъекту или наносят на ткань или клетку, любые две дозы многократных доз включают разные или по существу одинаковые количества соединения, описанного в настоящем документе. Согласно определенным вариантам осуществления, когда многократные дозы вводят субъекту или наносят на ткань или клетку, частота введения многократных доз субъекту или нанесения многократных доз на ткань или клетку составляет три дозы в день, две дозы в день, одна доза в день, одна доза через день, одна доза каждые три дня, одна доза каждую неделю, одна доза каждые две недели, одна доза каждые три недели или одна доза каждые четыре недели. Согласно определенным вариантам осуществления частота введения многократных доз субъекту или нанесения многократных доз на ткань или клетку составляет одну дозу в день. Согласно определенным вариантам осуществления частота введения многократных доз субъекту или нанесения многократных доз на ткань или клетку составляет две дозы в день. Согласно определенным вариантам осуществления частота введения многократных доз субъекту или нанесения многократных доз на ткань или клетку составляет три дозы в день. Согласно определенным вариантам осуществления, когда многократные дозы вводят субъекту или наносят на ткань или клетку, продолжительность между первой дозой и последней дозой многократных доз составляет один день, два дня, четыре дня, одну неделю, две недели, три дня. недели, один месяц, два месяца, три месяца, четыре месяца, шесть месяцев, девять месяцев, один год, два года, три года, четыре года, пять лет, семь лет, десять лет, пятнадцать лет, двадцать лет или всю жизнь субъекта, ткани или клетки. Согласно определенным вариантам осуществления продолжительность между первой дозой и последней дозой многократных доз составляет три месяца, шесть месяцев или один год. Согласно определенным вариантам осуществления продолжительность между первой дозой и последней дозой многократных доз равна продолжительности жизни субъекта, ткани или клетки. Согласно определенным вариантам осуществления доза (*например*, однократная доза или любая доза многократных доз), описанная в настоящем документе, независимо включает от 0,1 мкг до 1 мкг, от 0,001 мг и 0,01 мг, от 0,01 мг и 0,1 мг, от 0,1 мг и 1 мг, от 1 мг и 3 мг, от 3 мг и 10 мг, от 10 мг и 30 мг, от 30 мг и 100 мг, от 100 мг и 300 мг, от 300 мг и 1,000 мг или от 1 г до 10 г, включительно, соединения, описанного в настоящем документе. Согласно определенным вариантам осуществления доза, описанная в настоящем документе, независимо включает от 1 мг до 3 мг, включительно, соединения, описанного в настоящем документе. Согласно определенным вариантам осуществления доза, описанная в настоящем документе, независимо включает от 3 мг до 10 мг включительно соединения, описанного в настоящем документе. Согласно определенным вариантам осуществления доза, описанная в настоящем документе, независимо включает

от 10 мг до 30 мг включительно соединения, описанного в настоящем документе. Согласно определенным вариантам осуществления доза, описанная в настоящем документе, независимо включает от 30 мг до 100 мг, включительно, соединения, описанного в настоящем документе.

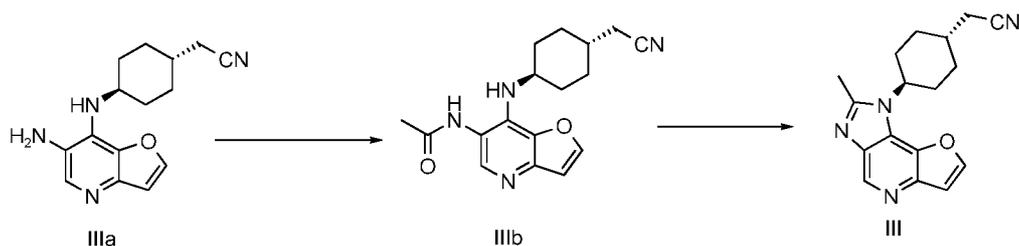
[00166] Согласно определенным вариантам осуществления эффективное количество соединения для введения один или несколько раз в день взрослому человеку массой 70 кг содержит от приблизительно 0,0001 мг до приблизительно 3000 мг, от приблизительно 0,0001 мг до приблизительно 2000 мг, от приблизительно 0,0001 мг до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 0,001 мг до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 0,01 мг до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 1000 мг или от приблизительно 100 мг до приблизительно 1000 мг соединения на единичную дозированную форму.

[00167] Согласно определенным вариантам осуществления соединения согласно настоящему изобретению можно вводить перорально или парентерально в дозах, достаточных для доставки от приблизительно 0,001 мг/кг до приблизительно 100 мг/кг, от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 50 мг/кг, предпочтительно от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 40 мг/кг, предпочтительно от приблизительно 0,5 мг/кг до приблизительно 30 мг/кг, от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг, от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг и более предпочтительно от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 25 мг/кг, массы тела субъекта в день, один или несколько раз в день, для получения желаемого терапевтического эффекта.

[00168] Следует понимать, что диапазоны доз, описанные в настоящем документе, обеспечивают рекомендации по введению фармацевтических композиций согласно настоящему изобретению взрослому. Количество, подлежащее введению, например, ребенку или подростку, может быть определено практикующим врачом или специалистом в данной области техники и может быть меньшим или таким же, как количество, вводимое взрослому.

Примеры

Пример 1. Получение соединения формулы (III)



[00169] Стадия 1. В трехгорлую колбу с объемом 250 мл добавляли IIIa (3,4 г, 0,0126 моль, 1,0 экв.), DCM (100 мл), EDCI (4,9 г, 0,0254 моль, 2,0 экв.), НОВТ (3,4 г, 0,0254 моль, 2,0 экв) и уксусную кислоту (1,2 г 0,02 моль, 1,59 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 3 минут и затем добавляли TEA (2,56 г, 0,0254 моль, 2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали, добавляли насыщенный бикарбонат натрия и дважды экстрагировали EA. Органические слои объединяли и промывали солевым раствором, сушили, концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии с получением IIIb (2,9 г) в виде порошка светло-коричневого цвета. Выход: 73,7%. MS-ESI: $[M+H]^+$: 313,3.

[00170] Стадия 2. В колбу с объемом 100 мл добавляли IIIb (2,9 г, 9,3 ммоль, 1,0 экв.), *p*-толуолсульфоновую кислоту (0,2 г) и дифениловый простой эфир (30 мл). Реакционную смесь нагревали при 190°C в течение 1 часа. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и насыщали. Добавляли NaHCO₃ (50 мл). Полученную смесь дважды экстрагировали EA. Органические слои объединяли, промывали солевым раствором, концентрировали, сушили и очищали колоночной хроматографией. Очищенный остаток растирали с помощью МТВЕ с получением соединения III (1,1 г) в виде твердого вещества белого цвета. Выход: 40,2%. MS-ESI: $[M+H]^+$: 295,2. ¹H ЯМР(300МГц, CDCl₃): 8,94(s, 1H), 7,85(d, 1H), 7,14(d, 1H), 4,25-4,33(m, 1H), 2,69(s, 3H), 2,42-2,54(m, 4H), 1,99-2,17(m, 5H), 1,43-1,52(m, 2H).

Пример 2. Биохимические тесты TYK2, JAK1, JAK2, JAK3

[00171] Тесты были проведены компанией Reaction Biology Corp, Malvern, PA (Anastassiadis et al. *Nat Biotechnol.* **2011**, 29(11):1039-45). Стадия кратко описывается следующим образом с использованием основного реакционного буфера: 20 mM Hepes (pH 7,5), 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA, 0,02% Brij35, 0,02 мг/мл BSA, 0,1 mM Na₃VO₄, 2 mM DTT и 1% DMSO. Требуемый кофактор добавляли к каждой киназной реакции соответственно. Каждую реакцию проводили в соответствии со следующими стадиями реакции: 1)

приготовление указанного субстрата во вновь приготовленном буфере для основной реакции, 2) перенос необходимого кофактора в указанный выше матричный раствор, 3) переносят назначенной киназы в раствор субстрата и легкое перемешивание, 4) перенос соединения формулы (I) в DMSO в реакционную смесь киназы акустическим методом (Echo550; диапазон нанолитров), культивирование в течение 20 минут при комнатной температуре, 5) введение ^{33}P -АТФ (удельная активность: 10 мкКи/мкл) в реакционную смесь для запуска реакции, 6) культивирование при комнатной температуре и проведение киназной реакции в течение 2 часов, 7) нанесение реакции на ионообменную бумагу P81 и 8) тестирование киназной активности с помощью анализа связывания фильтра. Результаты, представленные в таблице 1, показывают, что соединения формул (I)-(III) являются мощными и селективными ингибиторами ТУК2/JAK1.

Таблица 1. Ингибирование ТУК2, JAK1, JAK2 и JAK3 (IC_{50} в нМ).

Киназа	ТУК2	JAK1	JAK2	JAK3
Формула (I)	<100	<10	>200	NT
Формула (II)	<10	<10	>100	>100
Формула (III)	<10	<10	>20	>100

Пример 3. Клеточный анализ ELISA в отношении ТУК2 с использованием клеток NK92

[00172] Это тестирование проводили для проверки клеточной активности ТУК2 с использованием анализа экскреции $\text{IFN}\gamma$, стимулированной IL-12 и IL-18, в клетках NK92. Тестирование проводили согласно следующей методике: 1) заменяли клеточную среду NK92, содержащую IL-2, на среду, не содержащую IL-2, оставляли на ночь, 2) помещали клетки NK92 в 96-луночный планшет с плотностью ~ 150 000 клеток/луночка, 3) добавляли в луночки тестируемый образец в различных концентрациях, поддерживали в инкубаторе температуру 37°C и 5% CO_2 в течение 1 часа, 4) добавляли IL-12 (конечная концентрация: 2 нг/мл) и IL-18 (конечная концентрация: 5 нг/мл) для стимуляции в течение 24 часов в указанном выше инкубаторе, 5) через 24 часа центрифугировали при 2000 об/мин в течение 5 мин, отбирали надосадочную жидкость и анализировали согласно инструкции к набору ELISA. В этом анализе соединения формул (II) и (III) имели $\text{IC}_{50} < 100$ нМ.

Пример 4. Клеточный анализ ELISA в отношении JAK1 с использованием клеток PBMC

[00173] Это тестирование проводили для проверки клеточной активности JAK1 с

использованием анализа фосфорилирования STAT3, стимулированного IL-6, в клетках РВМС. Тестирование проводили согласно следующей методике: 1) высевали клетки РВМС на 96-луночный планшет с плотностью ~300 000 клеток/лунка, 2) добавляли в лунки тестируемый образец в различных концентрациях, поддерживали в инкубаторе температуру 37°C и 5% CO₂ в течение 1 часа, 3) добавляли IL-6 (конечная концентрация: 100 нг/мл) для стимуляции в течение 25 минут в указанном выше инкубаторе, 4) после стимуляции переносили суспензию в пробирку емкостью 1,5 мл, центрифугировали при 200 g в течение 5 минут, собирали клетки, добавляли 100 мкл 1X лизата, лизировали на льду в течение 1 часа, 5) центрифугировали при 4 °C и 12000 об/мин в течение 10 мин, собирали супернатант и анализировали согласно инструкции к набору ELISA. В этом анализе соединения формул (II) и (III) имели IC₅₀ < 300 нМ.

Пример 5. Ингибирование LPS-индуцированной гибели нейронов и продукции воспалительных цитокинов

[00174] Это тестирование проводили для проверки способности соединений снижать повреждение клеток HT22, индуцированное LPS-активированными клетками BV2. Тестирование проводили согласно следующей методике: 1) клетки микроглии BV2 совместно культивировали на трансвелловых вставках с нейронами гиппокампа HT22. Клетки BV2 стимулировали LPS (200 нг/мл) в течение 96 часов после обработки соединением формулы (II) в концентрации 1,7 мкМ. 2) Клетки HT22 предварительно обрабатывали соединением формулы (II) в концентрации 1,7 мкМ в течение 30 минут и затем стимулировали LPS (200 нг/мл) в течение 96 часов. 3) Клетки BV2 обрабатывали LPS. Продукцию IL-6, TNF и MCP-1 измеряли в клеточных супернатантах с использованием анализа СВА.

[00175] Защитные эффекты соединения формулы (II) в отношении гибели нейронов, вызванную активацией микроглии, оценивали в совместной культуре микроглии BV2/нейронов HT22. После стимуляции микроглии BV2 с помощью LPS (200 нг/мл) наблюдали заметное снижение жизнеспособности совместно культивируемых клеток HT22. Предварительная обработка микроглии BV2 соединением формулы (II) в концентрации 1,7 мкМ значительно снижала токсичность в отношении клеток HT22 в результате стимуляции микроглии BV2 с помощью LPS (фиг. 1А). Обработка соединением формулы (II) не влияла на жизнеспособность клеток HT22 в присутствии или в отсутствие LPS (фиг. 1В).

[00176] Для клеток BV2, обработанных LPS, наблюдали заметное увеличение продукции IL-6, TNF и MCP-1 по сравнению с нестимулированными клетками.

Предварительная обработка соединением формулы (II) зависимым от дозы образом снижала продукцию этих цитокинов. Соединение формулы (II) в концентрации 1,7 мкМ, 5 мкМ и 15 мкМ ингибировало продукцию IL-6 на 49,1%, 72,4% и 83,6%, соответственно. Ингибирование продукции TNF при трех дозах составляло 39,9%, 81,2% и 118,5%, а продукции MCP-1 - 56,9%, 83,3% и 110,6% (фиг. 2).

Пример 6. Проникновение в головной мозг крыс

[00177] Это тестирование проводили для проверки способности соединений проникать через гематоэнцефалический барьер у крыс. Тестирование проводили по следующей методике: 1) для каждого соединения брали по 3 крысы-самца массой тела 217 – 228 г, готовили соединение, используя суспензию 0,5% НРМС /вода в концентрации 1 мг/мл, 2) после голодания в течение ночи вводили соединение в дозе 10 мг/кг перорально через зонд, 3) брали образцы плазмы через 1, 2, 4, 8 часов после введения дозы, 4) через 8 часов после введения также брали ткани головного мозга и спинномозговую жидкость (CSF), 5) анализировали концентрацию соединения в плазме, ткани головного мозга и спинномозговой жидкости, используя метод ЖХ-МС/МС. Таблица 2 показывает, что соединения формул (II) и (III) проникают через гематоэнцефалический барьер у крыс.

Таблица 2. Процентное содержание соединений формул (II) и (III) в головном мозге и спинномозговой жидкости крыс

Параметр	Головной мозг (нг/мл)/Плазма (нг/мл)	CSF (нг/мл)/Плазма (нг/мл)
Формула (II)	>40%	>15%
Формула (III)	>40%	>15%

Пример 7. Проникновение в головной мозг мышей

[00178] Это тестирование проводили для проверки способности соединений проникать через гематоэнцефалический барьер у мышей. Тестирование проводили по следующей методике: 1) для каждого соединения брали 3 мышей-самцов C57BL/6 массой тела 17–18 г, готовили соединение, используя суспензию 0,5% НРМС /вода в концентрации 3 мг/мл, 2) после голодания в течение ночи вводили соединение в дозе 30 мг/кг перорально через зонд, 3) брали образцы плазмы через 1, 2, 4 часа после приема препарата, 4) через 4 часа после приема также брали ткани головного мозга и спинномозговую жидкость (CSF), 5) анализировали концентрацию соединения в плазме, ткани головного мозга и спинномозговой жидкости, используя метод ЖХ-МС/МС. Таблица 3 показывает, что

соединения формул (II) и (III) проникают через гематоэнцефалический барьер у мышей.

Таблица 3. Процентное содержание соединений формул (II) и (III) в головном мозге мыши и спинномозговой жидкости

Параметр	Головной мозг (нг/мл)/Плазма (нг/мл)	CSF (нг/мл)/Плазма (нг/мл)
Формула (II)	>30%	>15%
Формула (III)	>30%	>15%

Пример 8. Оценка эффективности in vivo на модели индуцированного миелин-олигодендроцитарным гликопротеином (MOG₃₅₋₅₅) экспериментального аутоиммунного энцефаломиелимита (MOG₃₅₋₅₅-EAE) у самок мышей C57BL/6

[00179] MOG-EAE представляет собой одну из наиболее распространенных и широко используемых животных моделей рассеянного склероза, хронического воспалительного заболевания центральной нервной системы, характеризующегося демиелинизацией и дегенерацией аксонов. В этой мышинной модели животных сначала иммунизировали пептидом миелин-олигодендроцитарного гликопротеина (MOG) в полном адьюванте Фрейнда (CFA), а затем бустеризировали коклюшным токсином. После иммунизации у мышей развилось хроническое воспаление в центральной нервной системе, что привело к дисфункции аксонов и связанным с этим нарушениям движений и параличу. Начало заболевания обычно начинается с дня 10 и продолжается 20-30 дней. Эта модель позволяет провести конкретное исследование нейровоспалительных сигнальных путей и оценить эффективность новых противовоспалительных способов лечения.

[00180] Самкам мышей C57BL/6 массой 19–22 г подкожно вводили 200 мкл эмульсии MOG₃₅₋₅₅/CFA, содержащей 100 мкг MOG-EAE₃₅₋₅₅ (по 100 мкл в каждый бок ноги). Через два часа мышам внутрибрюшинно вводили 100 мкл коклюшного токсина (200 нг/мышь). На второй день вводили вторую дозу 100 мкл коклюшного токсина (200 нг/мышь). После индукции MOG животных ежедневно проверяли на заболеваемость и смертность. В ходе регулярного мониторинга животных проверяли на наличие каких-либо эффектов заболевания MOG₃₅₋₅₅-EAE и лечения на поведение, такое как подвижность, потребление пищи и воды, увеличение/потеря массы тела, спутывание глаз/волос и любые другие отклонения. Смертность и наблюдаемые клинические признаки подробно регистрировали для отдельных животных. Массу тела и индекс активности заболевания (DAI) измеряли дважды в неделю после индукции заболевания, а затем через день, начиная с 10-го дня и до конца исследования. DAI оценивали в соответствии с критериями оценки:

0 = нормально; 1 = потеря хвостового тонуса; 2 = потеря тонуса хвоста и слабость задних конечностей; 3 = сильная слабость обеих конечностей/паралич одной конечности; 4 = паралич двух и более конечностей; 5 = смерть. Оценку заболевания и измерения массы тела проводили в камере с ламинарным потоком. Массу тела и оценку заболевания измеряли с помощью программного обеспечения (версия 3.1.399.19).

[00181] Тестируемый образец составляли в виде суспензии 0,5% НРМС /вода в концентрации 3 мг/мл, а лечение с помощью перорального зонда начинали на день 10, когда развилось заболевание. По сравнению с контрольной группой, получавшей носитель, мыши, получавшие лечение соединением формулы (II) в дозе 30 мг/кг два раза в день (BID), демонстрировали снижение активности заболевания в дни 10-26 (фиг. 3). Фиг. 4А-4В показывают, что большее количество мышей, получавших соединение формулы (II), имели более низкий DAI, чем мыши, получавшие носитель. Лечение соединением формулы (II) значительно снижало потерю массы тела у мышей с экспериментальным аутоиммунным энцефаломиелитом (EAE).

Включение посредством ссылки

[00182] Настоящая заявка относится к различным выданным патентам, опубликованным патентным заявкам, статьям в научных журналах и другим публикациям, все из которых включены в настоящий документ посредством ссылки. Детали одного или нескольких вариантов осуществления настоящего изобретения изложены в настоящем документе. Другие признаки, цели и преимущества настоящего изобретения будут очевидны из подробного описания, чертежей, примеров и формулы изобретения.

Эквиваленты и объем настоящего изобретения

[00183] В формуле изобретения форма единственного числа может означать один или несколько, если не указано иное или иным образом иное не очевидно из контекста. Пункты формулы изобретения или описания, которые включают «или» между одним или несколькими членами группы, считаются удовлетворенными, если один, несколько или все члены группы присутствуют в, применяются в или иным образом имеют отношение к данному продукту или способу, если не указано иное или иным образом иное не очевидно из контекста. Настоящее изобретение включает варианты осуществления, в которых ровно один член группы присутствует, используется или иным образом имеет отношение к данному продукту или способу. Настоящее изобретение включает варианты осуществления, в которых более одного или все члены группы присутствуют, используются или иным образом имеют отношение к данному продукту или способу.

[00184] Кроме того, настоящее изобретение охватывает все варианты, комбинации и перестановки, в которых одно или несколько ограничений, элементов, пунктов и описательных терминов из одного или нескольких перечисленных пунктов формулы изобретения вводятся в другой пункт формулы изобретения. Например, любой пункт формулы изобретения, который зависит от другого пункта формулы изобретения, можно изменить, включив в него одно или несколько ограничений, обнаруженных в любом другом пункте формулы изобретения, который зависит от того же основного пункта формулы изобретения. Если элементы представлены в виде перечней, например, в формате группы формулы Маркуша, также раскрывается каждая подгруппа элементов, и любой элемент (элементы) может быть удален из группы. Следует понимать, что в целом, когда настоящее раскрытие или аспекты настоящего раскрытия упоминаются как содержащие конкретные элементы и/или признаки, определенные варианты осуществления настоящего раскрытия или аспекты настоящего раскрытия состоят или состоят по существу из таких элементов и/или признаков. Для простоты эти варианты осуществления не были конкретно изложены в настоящем документе *в общих чертах*. Также отмечается, что термины «содержащий» и «содержит» предполагаются как открытые и допускают включение дополнительных элементов или стадий. Там, где указаны диапазоны, включены конечные точки. Кроме того, если не указано иное или иное не очевидно из контекста и понимания специалиста в данной области техники, значения, выраженные в виде диапазонов, могут принимать любое конкретное значение или поддиапазон в пределах указанных диапазонов в различных вариантах осуществления настоящего изобретения, до десятой единицы нижнего предела диапазона, если из контекста явно не следует иное.

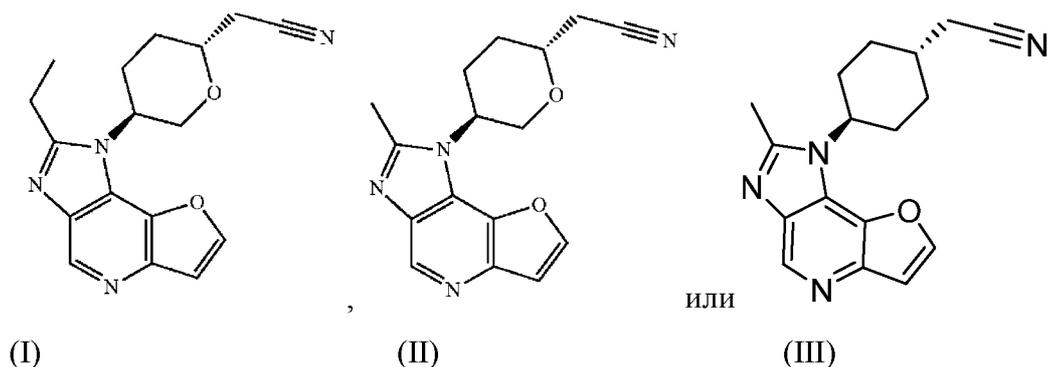
[00185] В настоящей заявке упоминаются различные выданные патенты, опубликованные патентные заявки, журнальные статьи и другие публикации, все из которых включены в настоящий документ посредством ссылки. Если существует конфликт между каким-либо из включенных ссылочных источников и настоящим описанием, настоящее описание имеет преимущественную силу. Кроме того, любой конкретный вариант осуществления настоящего изобретения, который попадает в пределы предшествующего уровня техники, может быть явно исключен из любого одного или более пунктов формулы изобретения. Поскольку такие варианты осуществления считаются известными специалистам в данной области техники, они могут быть исключены, даже если исключение не указано явно в настоящем документе. Любой конкретный вариант осуществления настоящего изобретения может быть исключен из любого пункта формулы изобретения по любой причине, независимо от того, связана она или нет с существованием предшествующего уровня техники.

[00186] Специалистам в данной области техники известны, или они могут установить, используя не более чем рутинные эксперименты, многие эквиваленты конкретных вариантов осуществления, описанных в настоящем документе. Объем настоящих вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, не ограничивается приведенным выше описанием, а скорее изложен в прилагаемой формуле изобретения. Специалистам в данной области техники понятно, что различные изменения и модификации настоящего описания могут быть сделаны без отклонения от сущности или объема настоящего изобретения, как определено в следующей формуле изобретения.

Варианты осуществления

[00187] Варианты осуществления настоящего изобретения включают:

Вариант осуществления 1. Способ лечения нарушения центральной нервной системы (ЦНС), причем способ предусматривает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формул (I)-(III):



или его соли, сольвата, гидрата, полиморфа, сокристалла, таутомера, стереоизомера, изотопно-меченного производного или пролекарства.

Вариант осуществления 2. Способ согласно варианту осуществления 1, где соединение представляет собой двойной ингибитор киназ ТУК2/JAK1.

Вариант осуществления 3. Способ согласно варианту осуществления 1, где нарушением ЦНС является нейротоксичность и/или травма нервной системы, инсульт, рассеянный склероз, повреждение спинного мозга, эпилепсия, психическое нарушение, нарушение сна, двигательное нарушение, тошнота и/или рвота, боковой амиотрофический склероз, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона или привыкание к чрезмерному употреблению лекарственных средств.

Вариант осуществления 4. Способ согласно варианту осуществления 3, где нейротоксичность и/или травма нервной системы представляет собой травматическое повреждение головного мозга (ТВИ), инсульт, эпилепсию, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона, боковой амиотрофический склероз или болезнь

Альцгеймера.

Вариант осуществления 5. Способ согласно варианту осуществления 3, где психическое нарушение представляет собой депрессию, тревожность или связанные с тревожностью состояния, необучаемость или шизофрению.

Вариант осуществления 6. Способ согласно варианту осуществления 3, где нарушение сна представляет собой бессонницу, повышенную сонливость, апноэ во время сна, синдром беспокойных ног (RLS), синдром отсроченного наступления фазы сна (DSPS), синдром периодических движений конечностей (PLMD), синдром гипопноэ, нарушение поведения во время сна с быстрыми движениями глаз (RBD), нарушение сна из-за посменной работы (SWSD) или проблемы со сном (*например*, парасомния), такие как страшные сны, внезапное пробуждение, разговор во сне, мотание головой, храп или игра желваками и/или скрежетание зубами (бруксизм).

Вариант осуществления 7. Способ согласно варианту осуществления 3, где двигательное нарушение представляет собой болезнь Паркинсона, леводопамининдуцированную дискинезию, болезнь Хантингтона, синдром Жиля де ла Туретта, позднюю дискинезию или дистонию.

Вариант осуществления 8. Способ согласно варианту осуществления 1, где нарушение ЦНС модулируется ТУК2 и JAK1.

Вариант осуществления 9. Способ согласно варианту осуществления 1, где нарушением ЦНС является болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, деменция, лобно-височная деменция, умеренное когнитивное нарушение (MCI) или нейровоспаление.

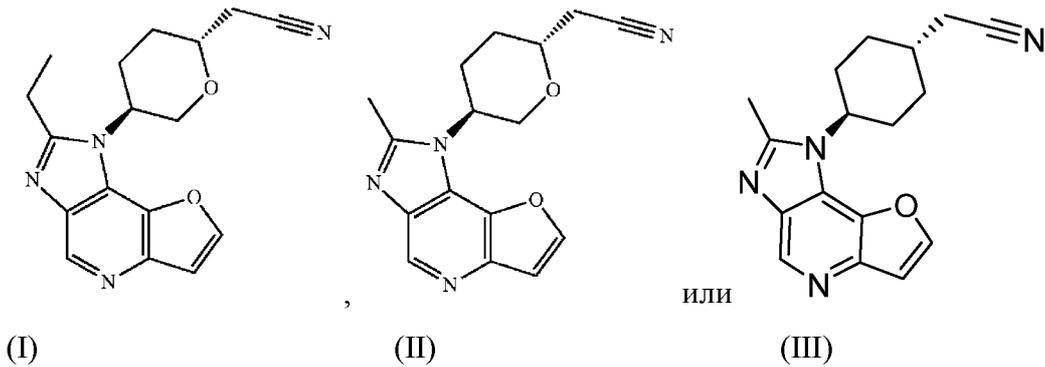
Вариант осуществления 10. Способ согласно варианту осуществления 1, где нарушением ЦНС является болезнь Альцгеймера.

Вариант осуществления 11. Способ согласно варианту осуществления 1, где нарушением ЦНС является болезнь Паркинсона.

Вариант осуществления 12. Способ согласно варианту осуществления 1, где нарушением ЦНС является боковой амиотрофический склероз.

Вариант осуществления 13. Способ согласно варианту осуществления 1, дополнительно предусматривающий введение субъекту дополнительного фармацевтического средства.

Вариант осуществления 14. Способ лечения нарушения центральной нервной системы (ЦНС), причем способ предусматривает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества композиции, содержащей соединение формул (I)-(III):



или его соль, сольват, гидрат, полиморф, сокристалл, таутомер, стереоизомер, изотопно-меченное производное или пролекарство, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Вариант осуществления 15. Способ согласно варианту осуществления 14, где соединение представляет собой двойной ингибитор киназ ТУК2/JAK1.

Вариант осуществления 16. Способ согласно варианту осуществления 14, где нарушением ЦНС является нейротоксичность и/или травма нервной системы, инсульт, рассеянный склероз, повреждение спинного мозга, эпилепсия, психическое нарушение, нарушение сна, двигательное нарушение, тошнота и/или рвота, боковой амиотрофический склероз, болезнь Альцгеймера и привыкание к чрезмерному употреблению лекарственных средств.

Вариант осуществления 17. Способ согласно варианту осуществления 16, где нейротоксичность и/или травма нервной системы представляет собой травматическое повреждение головного мозга (ТВИ), инсульт, эпилепсию, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона, боковой амиотрофический склероз или болезнь Альцгеймера.

Вариант осуществления 18. Способ согласно варианту осуществления 16, где психическое нарушение представляет собой депрессию, тревожность или связанные с тревожностью состояния, необучаемость или шизофрения.

Вариант осуществления 19. Способ согласно варианту осуществления 16, где нарушение сна представляет собой бессонницу, повышенную сонливость, апноэ во время сна, синдром беспокойных ног (RLS), синдром отсроченного наступления фазы сна (DSPS), синдром периодических движений конечностей (PLMD), синдром гипопноэ, нарушение поведения во время сна с быстрыми движениями глаз (RBD), нарушение сна из-за посменной работы (SWSD) или проблемы со сном (*например*, парасомния), такие как страшные сны, внезапное пробуждение, разговор во сне, мотание головой, храп или игра желваками и/или скрежетание зубами (бруксизм).

Вариант осуществления 20. Способ согласно варианту осуществления 16, где

двигательное нарушение представляет собой болезнь Паркинсона, леводопа-индуцированную дискинезию, болезнь Хантингтона, синдром Жилия де ла Туретта, позднюю дискинезию или дистонию.

Вариант осуществления 21. Способ согласно варианту осуществления 14, где нарушение ЦНС модулируется ГYК2 и JAK1.

Вариант осуществления 22. Способ согласно варианту осуществления 14, где нарушением ЦНС является болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, деменция, лобно-височная деменция, умеренное когнитивное нарушение (MCI) или нейровоспаление.

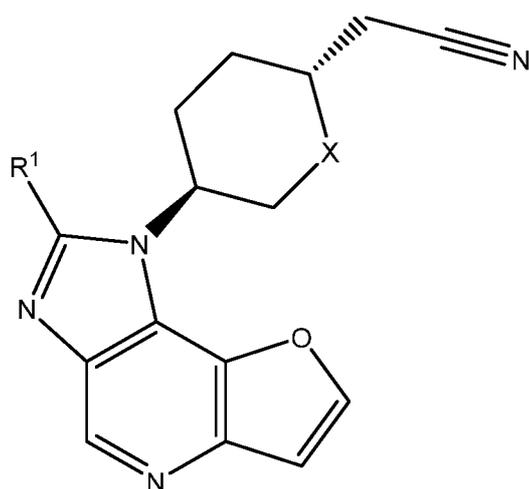
Вариант осуществления 23. Способ согласно варианту осуществления 14, где нарушением ЦНС является болезнь Альцгеймера.

Вариант осуществления 24. Способ согласно варианту осуществления 14, где нарушением ЦНС является болезнь Паркинсона.

Вариант осуществления 25. Способ согласно варианту осуществления 14, где нарушением ЦНС является боковой амиотрофический склероз.

Вариант осуществления 26. Способ согласно варианту осуществления 14, где композиция дополнительно содержит дополнительный фармацевтический агент.

Вариант осуществления 27. Соединение формулы (A) или его соль, сольват, гидрат, полиморф, сокристалл, таутомер, стереоизомер, изотопно-меченное производное или пролекарство:



Formula (A)

где,

R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, и

X представляет собой CH_2 или O.

Вариант осуществления 28. Соединение согласно варианту осуществления 27 или

его соль, сольват, гидрат, полиморф, сокристалл, таутомер, стереоизомер, изотопно-меченное производное или пролекарство, где R^1 представляет собой незамещенный C_1 - C_6 алкил.

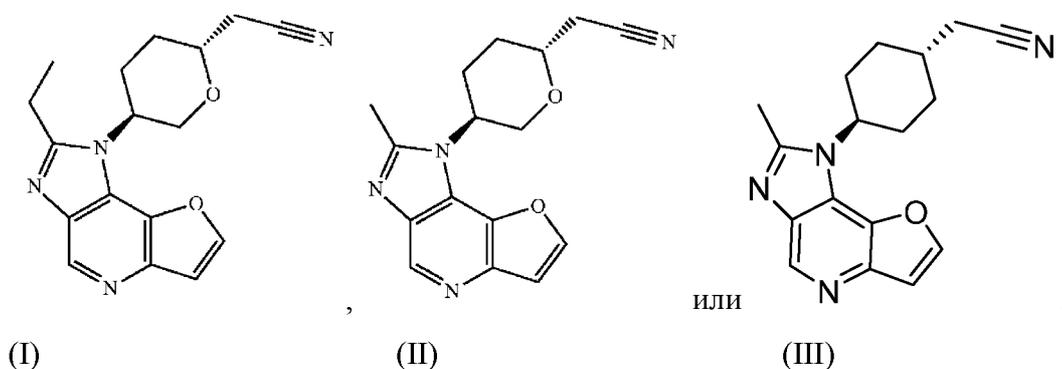
Вариант осуществления 29. Соединение согласно варианту осуществления 27 или его соль, сольват, гидрат, полиморф, сокристалл, таутомер, стереоизомер, изотопно-меченное производное или пролекарство, где R^1 представляет собой метил или этил, и X представляет собой CH_2 .

Вариант осуществления 30. Соединение согласно варианту осуществления 27 или его соль, сольват, гидрат, полиморф, сокристалл, таутомер, стереоизомер, изотопно-меченное производное или пролекарство, где R^1 представляет собой метил или этил, и X представляет собой O.

Вариант осуществления 31. Соединение согласно варианту осуществления 27 или его соль, сольват, гидрат, полиморф, сокристалл, таутомер, стереоизомер, изотопно-меченное производное или пролекарство, где R^1 представляет собой метил, и X представляет собой CH_2 .

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения нарушения центральной нервной системы (ЦНС), причем способ предусматривает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формул (I)-(III):



или его соли, сольвата, гидрата, полиморфа, сокристалла, таутомера, стереоизомера, изотопно-меченного производного или пролекарства.

2. Способ по п. 1, где соединение представляет собой двойной ингибитор киназ ТУК2/ЖАК1.

3. Способ по п. 1, где нарушением ЦНС является нейротоксичность и/или травма нервной системы, инсульт, рассеянный склероз, повреждение спинного мозга, эпилепсия, психическое нарушение, нарушение сна, двигательное нарушение, тошнота и/или рвота, боковой амиотрофический склероз, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона или привыкание к чрезмерному употреблению лекарственных средств.

4. Способ по п. 3, где нейротоксичность и/или травма нервной системы представляет собой травматическое повреждение головного мозга (ТВИ), инсульт, эпилепсию, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона, боковой амиотрофический склероз или болезнь Альцгеймера.

5. Способ по п. 3, где психическое нарушение представляет собой депрессию, тревожность или связанные с тревожностью состояния, необучаемость или шизофрению.

6. Способ по п. 3, где нарушение сна представляет собой бессонницу, повышенную сонливость, апноэ во время сна, синдром беспокойных ног (RLS), синдром отсроченного наступления фазы сна (DSPS), синдром периодических движений конечностей (PLMD), синдром гипопноэ, нарушение поведения во время сна с быстрыми движениями глаз (RBD), нарушение сна из-за посменной работы (SWSD) или проблемы со сном (*например*, парасомния), как например, страшные сны, внезапное пробуждение, разговор во сне, мотание головой, храп или игра желваками и/или скрежетание зубами (бруксизм).

7. Способ по п. 3, где двигательное нарушение представляет собой болезнь Паркинсона, леводопа-индуцированную дискинезию, болезнь Хантингтона, синдром Жилия де ла Туретта, позднюю дискинезию или дистонию.

8. Способ по п. 1, где нарушение ЦНС модулируется ТУК2 и JAK1.

9. Способ по п. 1, где нарушением ЦНС является болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, деменция, лобно-височная деменция, умеренное когнитивное нарушение (MCI) или нейровоспаление.

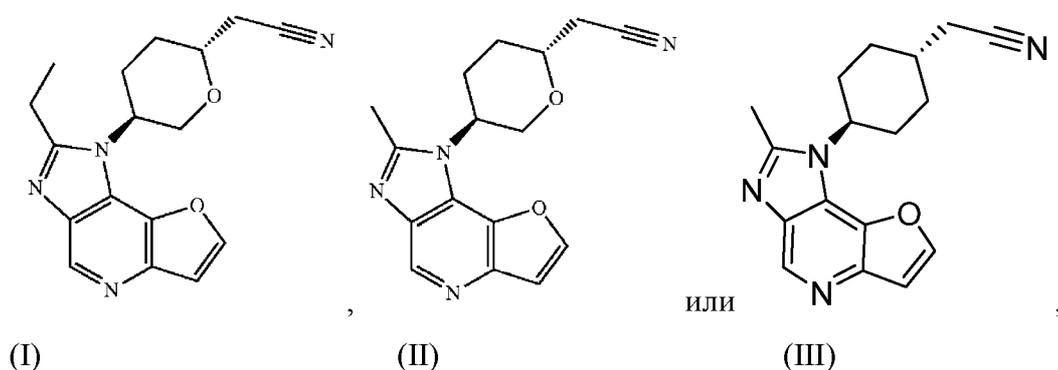
10. Способ по п. 1, где нарушением ЦНС является болезнь Альцгеймера.

11. Способ по п. 1, где нарушением ЦНС является болезнь Паркинсона.

12. Способ по п. 1, где нарушением ЦНС является боковой амиотрофический склероз.

13. Способ по п. 1, дополнительно предусматривающий введение субъекту дополнительного фармацевтического средства.

14. Способ лечения нарушения центральной нервной системы (ЦНС), причем способ предусматривает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества композиции, содержащей соединение формул (I)-(III):



или его соли, сольвата, гидрата, полиморфа, сокристалла, таутомера, стереоизомера, изотопно-меченного производного или пролекарства, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

15. Способ по п. 14, где соединение представляет собой двойной ингибитор киназ ТУК2/JAK1.

16. Способ по п. 14, где нарушением ЦНС является нейротоксичность и/или травма нервной системы, инсульт, рассеянный склероз, повреждение спинного мозга, эпилепсия, психическое нарушение, нарушение сна, двигательное нарушение, тошнота и/или рвота, боковой амиотрофический склероз, болезнь Альцгеймера и привыкание к чрезмерному употреблению лекарственных средств.

17. Способ по п. 16, где нейротоксичность и/или травма нервной системы представляет собой травматическое повреждение головного мозга (ТВИ), инсульт,

эпилепсию, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона, боковой амиотрофический склероз или болезнь Альцгеймера.

18. Способ по п. 16, где психическое нарушение представляет собой депрессию, тревожность или связанные с тревожностью состояния, необучаемость или шизофрению.

19. Способ по п. 16, где нарушение сна представляет собой бессонницу, повышенную сонливость, апноэ во время сна, синдром беспокойных ног (RLS), синдром отсроченного наступления фазы сна (DSPS), синдром периодических движений конечностей (PLMD), синдром гипопноэ, нарушение поведения во время сна с быстрыми движениями глаз (RBD), нарушение сна из-за посменной работы (SWSD) или проблемы со сном (*например*, парасомния), как например, страшные сны, внезапное пробуждение, разговор во сне, мотание головой, храп или игра желваками и/или скрежетание зубами (бруксизм).

20. Способ по п. 16, где двигательное нарушение представляет собой болезнь Паркинсона, леводопа-индуцированную дискинезию, болезнь Хантингтона, синдром Жили де ла Туретта, позднюю дискинезию или дистонию.

21. Способ по п. 14, где нарушение ЦНС модулируется TYK2 и JAK1.

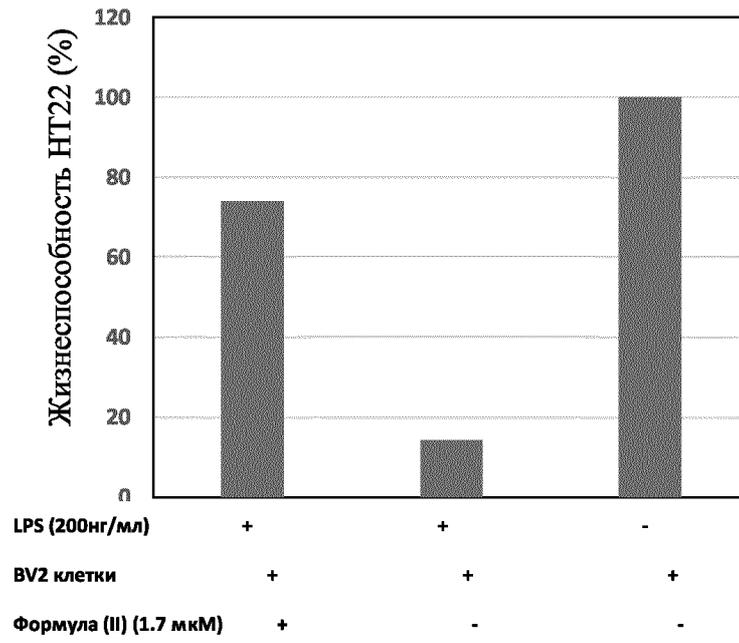
22. Способ по п. 14, где нарушением ЦНС является болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, деменция, лобно-височная деменция, умеренное когнитивное нарушение (MCI) или нейровоспаление.

23. Способ по п. 14, где нарушением ЦНС является болезнь Альцгеймера.

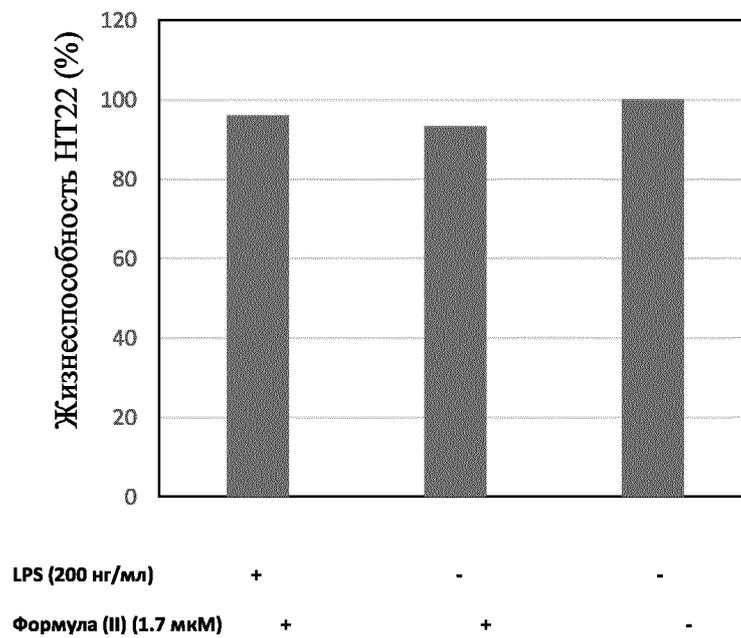
24. Способ по п. 14, где нарушением ЦНС является болезнь Паркинсона.

25. Способ по п. 14, где нарушением ЦНС является боковой амиотрофический склероз.

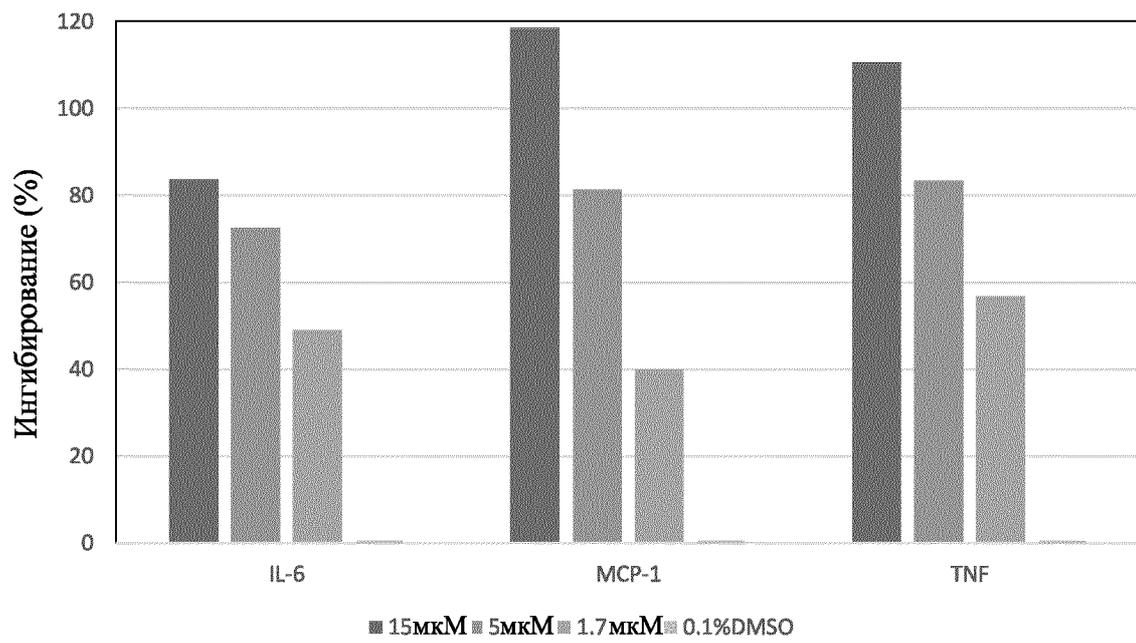
26. Способ по п. 14, где композиция дополнительно содержит дополнительный фармацевтический агент.



ФИГ. 1А



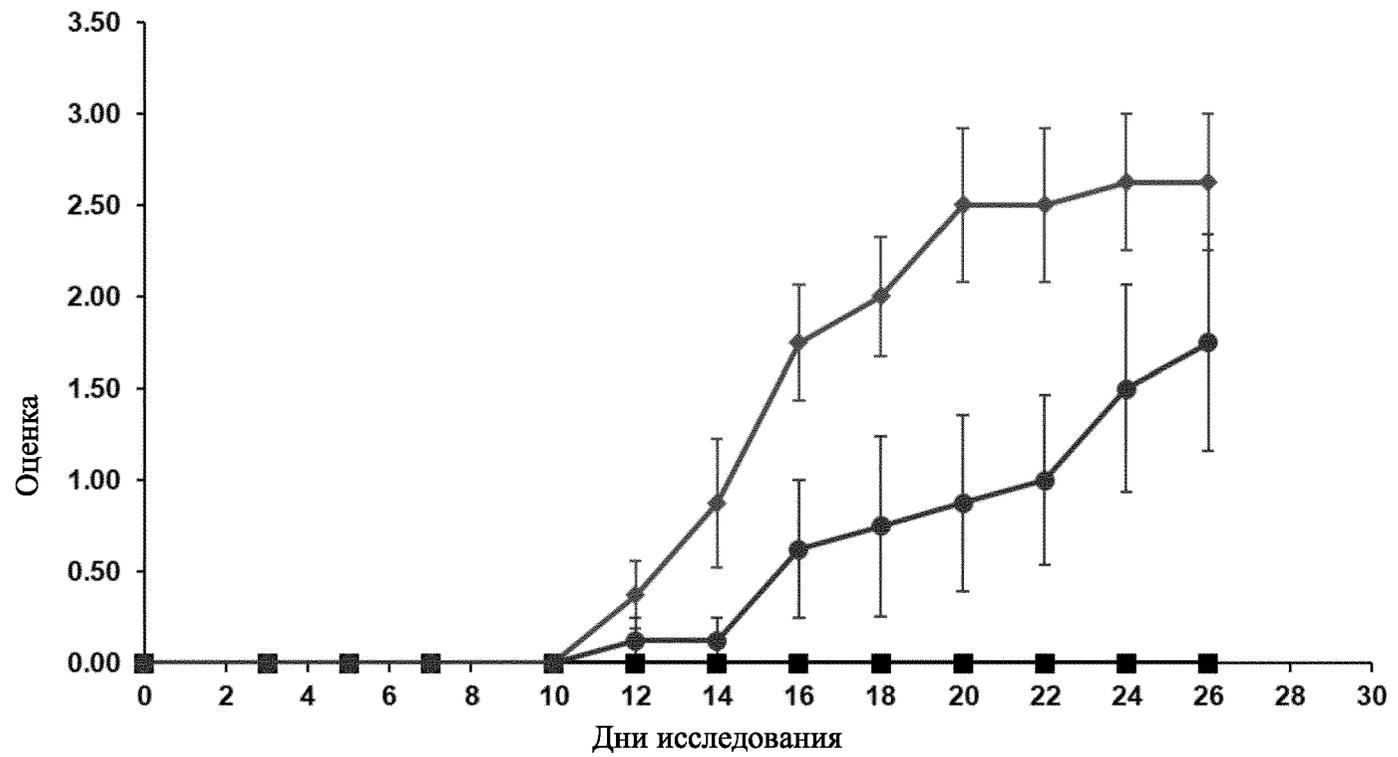
ФИГ. 1В



ФИГ. 2

Индекс активности заболевания

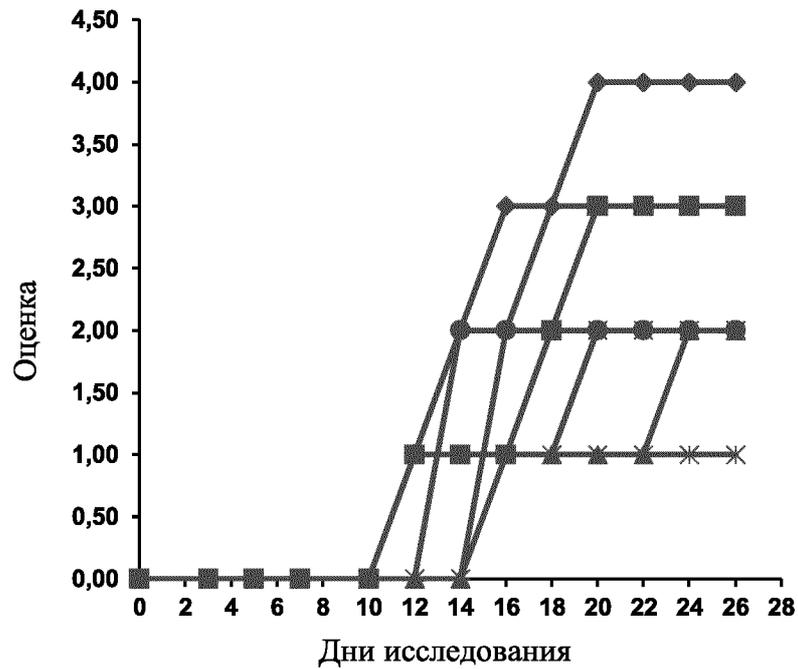
- Нативная мышь, нет обработки
- ◆ Мышь ЕАЕ, обработка носителем, ВІD
- Мышь ЕАЕ, обработка формулой II, 30 мг/кг, ВІD



Фиг. 3

Индекс активности заболевания отдельной мыши

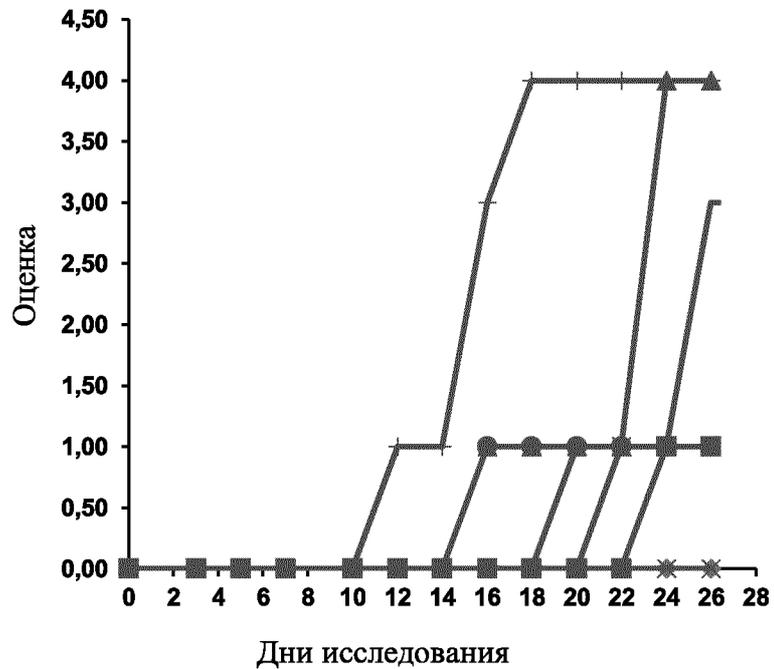
(N = 8)



ФИГ. 4А

Индекс активности заболевания отдельной мыши

(N = 8)



ФИГ. 4В