(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 201992780 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.06.02

(22) Дата подачи заявки
2018.06.20

(51) Int. Cl. ***C07D 495/04*** (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЯ, КОТОРЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВУЮТ С СУПЕРСЕМЕЙСТВОМ RAS, ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА, ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, RAS-ОПАТИЙ И ФИБРОЗНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

(31) **62/523,114**
(32) **2017.06.21**
(33) **US**
(86) **PCT/US2018/038613**
(87) **WO 2018/237084 2018.12.27**

(71) Заявитель:
ШАЙ ТЕРАПЬЮТИКС ЭлЭлСи (US)

(72) Изобретатель:
Хадари Ярон Р., Карта Лука, Шмертцлер Майкл, Уилльямс Тереза М., Рейнолдс Чарльз Х., Хатчесон Ребекка (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) В настоящем документе предложены способы и композиции для лечения рака, воспалительных заболеваний, RAS-опатий и фиброзных заболеваний, включающих в себя аберрантную передачу сигналов суперсемейства Ras через связывающие соединения с ГТФ-связывающим доменом белков суперсемейства Ras, включая, в некоторых случаях, K-Ras и их мутанты, и новый способ анализа таких композиций.

201992780 A1

201992780 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-560543EA/045

СОЕДИНЕНИЯ, КОТОРЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВУЮТ С СУПЕРСЕМЕЙСТВОМ RAS, ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА, ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, RAS-ОПАТИЙ И ФИБРОЗНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

[0001] Данная заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке на патент США № 62/523114, поданной 21 июня 2017 г., которая в полном объеме включена в данный документ посредством ссылки.

1. ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] В данном документе предложены композиции и способы лечения рака, воспалительных заболеваний, Ras-опатий и фиброзных заболеваний, возникающих в результате аберрантной передачи сигналов Ras с участием Ras, Rac, Rho и Cdc42 членов суперсемейства белков Ras посредством связывания соединений с ГТФ-связывающим доменом данных молекул.

2. УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Патобиология рака

[0003] Рак характеризуется прежде всего увеличением количества аномальных клеток, происходящих из любой взятой нормальной ткани, вторжением в соседние ткани этих патологических клеток или лимфатическим или переносимым кровью распространением злокачественных клеток в регионарные лимфатические узлы и отдаленные участки. Клинические данные и молекулярно-биологические исследования показывают, что рак представляет собой многоступенчатый процесс, который начинается с незначительных преднеопластических изменений, которые при определенных условиях могут прогрессировать до новообразования. Неопластическое поражение может развиваться клонально и приобретать все большую способность к инвазии, росту, метастазированию и гетерогенности, особенно в условиях, когда опухолевые клетки избегают иммунного надзора хозяина. (Roitt, I., Brostoff, J. и Kale, D., *Immunology*, 17.1-17.12 (3-е изд., Mosby, Сент-Луис, Миссури, 1993))

[0004] Разнообразные стадии развития опухоли можно описать в целом следующим образом:

[0005] a) Эволюция опухоли начинается, когда клетка в нормальной популяции поддерживает генетическую мутацию, которая увеличивает ее склонность к пролиферации.

[0006] b) Такие генетически измененные клетки и их потомки продолжают казаться нормальными, но они чрезмерно размножаются и приводят к состоянию, называемому гиперплазией.. Измененные клетки могут также секретировать сигнальные факторы или другие молекулы, которые вызывают изменения в их локальной клеточной и внеклеточной среде, включая, без ограничения, ответ иммунной системы на них. Некоторые эффекты окружающей среды могут, в свою очередь, влиять на жизнеспособность, пролиферацию и дальнейшие мутации измененных клеток. Через некоторое время (месяцы или годы) очень небольшая часть этих измененных клеток может выдержать дополнительную мутацию с

последующей потерей контроля роста клеток и дальнейшего потенциального воздействия на их окружающую среду.

[0007] c) Потомки этих клеток не только чрезмерно размножаются, но и имеют неправильную форму и ориентацию. В настоящее время говорят, что ткань имеет состояние, называемое дисплазией. Через некоторое время одна или более дополнительных мутаций могут дополнительно изменить поведение клеток и влияние клеток на их окружающую среду.

[0008] d) Поврежденные и генетически измененные клетки становятся еще более аномальными по росту и внешнему виду. Если масса опухоли не проникает через какие-либо границы между тканями, она называется опухолью in situ. Эта опухоль может оставаться неопределенной, однако некоторые клетки могут приобретать еще больше мутаций.

[0009] e) Злокачественная или инвазивная опухоль возникает, если генетические изменения позволяют опухолевой массе инициировать вторжение в нижележащие ткани и выбрасывать клетки в кровь или лимфу. Дефектные клетки могут устанавливать новые опухолевые локусы (метастазы) по всему организму.

[0010] Метастазы представляют собой конечные продукты многоэтапного клеточно-биологического процесса, называемого каскадом инвазии-метастазирования, который включает распространение раковых клеток в анатомически отдаленные участки органов и их последующую адаптацию к микроокружению чужеродных тканей. Каждое из этих событий обусловлено приобретением генетических и/или эпигенетических изменений в опухолевых клетках и привлечением неопухолевых стромальных клеток, которые вместе наделяют зарождающиеся метастатические клетки признаками, необходимыми для генерации макроскопических метастазов. (Volastyan, S., *et al.*, *Cell*, 2011, том 147, 275-292)

[0011] Огромное разнообразие раковых заболеваний поражает различные ткани организма, что подробно описано в медицинской литературе. Более 85% случаев рака у человека представляют собой солидные опухоли, включая карциномы, саркомы и лимфомы. Различные типы солидных опухолей названы по типу клеток, которые их формируют. Примеры включают рак легких, толстой кишки, прямой кишки, поджелудочной железы, предстательной железы, молочной железы, мозга и кишечника. Другие опухоли человека происходят из клеток, участвующих в формировании иммунных клеток и других клеток крови, включая лейкозы и миеломы.

[0012] Заболеваемость раком продолжает расти по мере старения населения, развития новых раковых заболеваний и роста восприимчивых популяций. Поэтому существует огромная потребность в новых способах и композициях, которые можно использовать для лечения субъектов больных раком.

Способы лечения рака

[0013] Современная терапия рака может включать хирургическое вмешательство, химиотерапию, гормональную терапию, биологическую терапию, целевую терапию, иммунотерапию и/или лучевую терапию для уничтожения опухолевых клеток у пациента

(см., например, Stockdale, 1998, *Medicine*, том 3, Rubenstein и Federman, eds., глава 12, раздел IV; а также Baudino TA "Targeted Cancer Therapy: The Next Generation of Cancer Treatment", Curr Drug Discov Technol. 2015; 12(1):3-20).

[0014] Такие способы лечения могут использоваться независимо или в комбинации. Выбор терапии будет зависеть от истории и характера рака, состояния пациента и, в зависимости от обстоятельств, ожидаемой эффективности и неблагоприятных эффектов рассматриваемых терапевтических агентов и способов.

[0015] Что касается химиотерапии, существует множество химиотерапевтических агентов и способов доставки таких агентов, доступных для лечения различных видов рака. Большинство химиотерапевтических средств первого поколения не были специфичными для опухолей, обладали широкими системными эффектами, токсичны и могут вызывать значительные и часто опасные побочные эффекты, включая сильную тошноту, подавление деятельности костного мозга и подавление иммунитета.

[0016] Кроме того, даже при введении комбинаций химиотерапевтических агентов многие опухолевые клетки становятся или становятся устойчивыми к химиотерапевтическим агентам. Фактически, клетки, устойчивые к конкретным химиотерапевтическим агентам, используемым в протоколе лечения, часто оказываются устойчивыми к другим лекарствам, даже если эти агенты действуют по механизму, отличному от механизмов лекарств, используемых при конкретном лечении. Это явление называется множественной лекарственной устойчивостью. Из-за лекарственной устойчивости многие виды рака оказываются невосприимчивыми к стандартным протоколам химиотерапевтического лечения.

[0017] Таким образом, существует значительная потребность в альтернативных соединениях, композициях и способах лечения, профилактики и лечения рака.

[0018] Кроме того, в то время как хирургическая резекция и адъювантная терапия могут вылечить хорошо ограниченные первичные опухоли, метастатическое заболевание в значительной степени неизлечимо из-за его системного характера и устойчивости диссеминированных опухолевых клеток к существующим терапевтическим агентам. Это объясняет, почему более 90% смертности от рака обусловлено метастазами, а не первичными опухолями, из которых возникают эти злокачественные поражения.

Патобиология воспалительных заболеваний

[0019] Воспаление представляет собой сложный защитный биологический ответ тканей организма на вредные раздражители, такие как патогены, поврежденные клетки или раздражители, с участием иммунных клеток, кровеносных сосудов и молекулярных медиаторов. Функция воспаления состоит в том, чтобы устранить первоначальную причину повреждения клеток, очистить некротические клетки и ткани, поврежденные от первоначального повреждения и воспалительного процесса, и инициировать восстановление тканей. (Ferrero-Miliani L, Nielsen OH, Andersen PS, Girardin SE; Nielsen; Andersen; Girardin (февраль 2007) *Clin. Exp. Immunol.* 147)

[0020] Воспаление классифицируется как острое или хроническое. Острое

воспаление является первоначальной реакцией организма на вредные раздражители и достигается за счет увеличения движения плазмы и лейкоцитов (особенно гранулоцитов) из крови в поврежденные ткани. Ряд биохимических событий распространяется и вызывает воспалительный ответ, вовлекая местную сосудистую систему, иммунную систему и различные клетки в поврежденной ткани.

[0021] Длительное воспаление, известное как хроническое воспаление, характеризуется одновременным разрушением и заживлением ткани от воспалительного процесса. Это приводит к прогрессивному сдвигу в типе клеток, присутствующих в месте воспаления, таких как мононуклеарные клетки, и увеличивает системные концентрации цитокинов, таких как TNF-α, IL-6 и CRP. (Petersen, A. M.; Pedersen, B. K. (2005). *J Appl Physiol*. 98 (4): 1154-1162)

[0022] Многие белки участвуют в воспалении. Любой из них подвержен генетической мутации, которая может нарушать или иным образом нарушать их нормальную функцию и экспрессию.

Способы лечения воспалительного заболевания

[0023] Как малые молекулы, так и биопрепараты используются для лечения воспалительных заболеваний. Однако большинство видов лечения в основном паллиативное.

[0024] Остается явная неудовлетворенная медицинская потребность в поиске способов лечения, которые могут механически уменьшить хронические воспалительные заболевания.

Патобиология фиброзного заболевания

[0025] Фиброз или накопление молекул внеклеточного матрикса, которые составляют рубцовую ткань, является распространенным результатом повреждения тканей. Фиброз легких, фиброз почек и цирроз печени относятся к числу распространенных фиброзных заболеваний, которые в целом представляют большую неудовлетворенную медицинскую потребность. (Friedman SL, Sheppard D, Duffield JS, Violette S. Sci Transl Med 9 январь;5(167)

[0026] Механизмы фиброгенеза включают воспалительные, а также другие пути и обычно включают в себя реорганизацию актинового цитоскелета пораженных клеток, включая эпителиальные клетки, фибробласты, эндотелиальные клетки и макрофаги.

[0027] Сборка филаментов актина и сокращение актомиозина управляются Rho-ассоциированной биспиралью, образующей протеинкиназу (ROCK) семейства серино/треонинкиназ (ROCK1 и ROCK2), и, следовательно, Rho ассоциируется с фиброгенезом.

[0028] Тканевый фиброз является основной причиной заболеваемости и смертности. 45% смертей в Соединенных Штатах связаны с фиброзными расстройствами. (Wynn TA. “Fibrotic Disease and the TH1/TH2 Paradigm.” Nat Rev Immunol 2004 август: 4(8): 583-594.) Лечение, как правило, паллиативное.

[0029] Идиопатический легочный фиброз (IPF) характеризуется прогрессирующим

рубцеванием легких, короткой медианной выживаемости и ограниченными терапевтическими возможностями, что создает большую потребность в новых фармакологических способах лечения. Считается, что это является результатом повторяющихся повреждений окружающей среды эпителия легких.

Направленная терапия рака, воспалительных и фиброзных заболеваний

[0030] Направленная терапия является краеугольным камнем того, что также называют точной медициной, формой медицины, которая использует информацию о генах и белках человека для профилактики, диагностики и лечения заболеваний. Такие терапевтические средства иногда называют «молекулярно-направленные лекарственные средства», «молекулярно-направленными терапиями» или подобными названиями. Процесс их обнаружения часто называют «рациональным дизайном лекарств».

[0031] Последовательность действий между молекулами в клетке, которая приводит к определенной конечной точке или функции клетки, называется молекулярным путем.

[0032] Молекулярно-направленные лекарственные средства взаимодействуют с определенной молекулой-мишенью или структурно связанным набором молекул-мишеней в пути; таким образом модулируя конечный эффект этого пути, такой как связанный с болезнью процесс; а также, таким образом принося благоприятный терапевтический эффект.

[0033] Молекулярно направленными лекарственными средствами могут быть малые молекулы или биологические препараты, обычно антитела. Они могут быть пригодны отдельно или в комбинации с другими терапевтическими агентами и способами.

[0034] Поскольку они направлены на определенную молекулу или связанный набор молекул и обычно предназначены для минимизации их взаимодействия с другими молекулами, направленные терапевтические средства могут иметь меньше побочных эффектов.

[0035] Направленные лекарства от рака блокируют рост и распространение рака, взаимодействуя со специфическими молекулами или наборами структурно связанных молекул (в целом, «молекулярных мишеней»), которые, в широком смысле, участвуют в росте, прогрессировании, отсутствии подавления или искоренении, или распространении рака. Такие молекулярные мишени могут включать белки или гены, участвующие в одной или более клеточных функциях, включая, например, без ограничения, передачу сигнала, модуляцию экспрессии генов, индукцию или подавление апоптоза, ингибирование ангиогенеза или модуляцию иммунной системы.

[0036] В некоторых случаях разработка направленной противораковой терапии включает в себя выявление генов или белков, которые присутствуют в раковых клетках, но не в нормальных клетках, или которые более распространены или более высоко стимулированы в раковых клетках, особенно если известно, что они участвуют в раковых процессах, и затем открытие агентов, которые будут взаимодействовать с этими мишенями и ассоциироваться с желаемым терапевтическим эффектом.

[0037] Направленная терапия рака обычно отличается от стандартной химиотерапии

рака в нескольких отношениях:

Направленная терапия специально выбрана или разработана для взаимодействия с ее мишенью (ми), в то время как многие стандартные химиотерапии были идентифицированы, потому что они были обнаружены, как правило, для уничтожения клеток.

Направленная терапия предназначена для воздействия на конкретные молекулярные мишени, которые связаны с раком, тогда как большинство стандартных химиотерапий воздействуют на все быстро делящиеся нормальные и раковые клетки. Однако они могут также иметь известные и иногда неизвестные взаимодействия с другими молекулами, так называемое ненаправленное действие.

Большая часть направленных терапий являются цитостатическими (то есть они блокируют пролиферацию опухолевых клеток), тогда как стандартные химиотерапевтические агенты обычно являются цитотоксичными (то есть они убивают опухолевые клетки). Однако некоторые направленные терапии, такие как конъюгаты с антителами, являются цитотоксичными.

[0038] Направленная терапия моноклональных антител (mAbs) и направленные малые молекулы используются в качестве лечения воспалительных заболеваний (Kotsovilis S, Andreakos E., *Methods Mol Biol.* 2014;1060:37-59). Они используются либо в качестве монотерапии, либо в сочетании с другими общепринятыми способами лечения, особенно если заболевание, поддающееся лечению, не поддается лечению с использованием исключительно традиционных методов.

[0039] Некоторые способы лечения фиброзных расстройств, таких как идиопатический легочный фиброз, фиброз печени и системный склероз, направлены на воспалительные пути.

ГТФазное семейство Ras

[0040] Суперсемейство белков Ras представляет собой небольшие ГТФазы с существенной гомологией аминокислотной последовательности, которые действуют как передатчики сигналов между рецепторами клеточной поверхности и несколькими внутриклеточными сигнальными каскадами. Эти молекулы участвуют в регуляции таких важных клеточных функций, как выживание клеток, пролиферация, подвижность и организация цитоскелета (см. Karnoub *et al.*, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 9: 517-531 (2008)).

[0041] Исследования определили ряд подсемейств суперсемейства Ras, основанных главным образом на гомологиях аминокислотных последовательностей. Эти подсемейства часто упоминаются в сокращенной форме на основе наиболее часто изучаемого члена класса.

[0042] ГТФ-связывающие домены одного подсемейства суперсемейства Ras, имеющие существенную гомологию последовательностей, обычно называют семейством Ras или Ras.

[0043] Существует четыре изоформы белков Ras, экспрессируемых из трех разных генов: H-Ras (вирусный онкоген саркомы Харви), N-Ras (онкоген нейробластомы) и

варианты сплайсинга K-Ras4A и K-Ras4B (вирусный онкоген саркомы Кирстен) (*см.* Karnoub *et al.*, *ниже*).

[0044] ГТФ-связывающие домены другого подсемейства суперсемейства Ras, имеющие существенную гомологию последовательностей, обычно называют семейством Rho и включают белки и группы белков, называемые Rho, Rac и Cdc42.

Функция и пути Ras

[0045] Все изоформы Ras имеют идентичность последовательности во всех регионах, которые отвечают за связывание ГДФ/ГТФ, активность ГТФазы и эффекторные взаимодействия, что указывает на функциональную избыточность. Однако исследования ясно показывают, что каждая изоформа Ras функционирует уникальным, отличным от других белков Ras образом в нормальных физиологических процессах, а также в патогенезе (Quinlan *et al.*, *Future Oncol.*, 5: 105-116 (2009)).

[0046] Ras белки циклически изменяются между «включенной» и «выключенной» конформациями, которые определяются связыванием ГТФ и ГДФ, соответственно. В физиологических условиях переход между этими двумя состояниями регулируется факторами обмена гуаниновых нуклеотидов (GEF), которые способствуют активации белков Ras путем стимуляции обмена ГДФ на обмен ГТФ, и активирующими ГТФазными белками (GAP), которые ускоряют Ras-опосредованный гидролиз ГТФ в ГДФ.

[0047] Некоторые рецепторы клеточной поверхности активируют Ras, такие как рецепторные тирозинкиназы (RTK), рецепторы факторов роста, рецепторы цитокинов и интегрины.

[0048] После активации Ras инициирует передачу сигналов «пути MAPK» (также называемого путем Ras-RAF-MEK-MAPK/ERK), который влияет на рост, дифференцировку, пролиферацию, апоптоз и миграцию клеток. Он также связан с другими молекулярными путями, включая фосфоинозитид-3-киназы (PI3K), Rac1 GEF и стимулятор диссоциации Ral-гуаниновых нуклеотидов (GDS).

[0049] Путь MAPK действует через последовательность взаимодействий между киназами. Активируется Ras во включенном состоянии, связанном с ГТФ, киназой MAPK (MAPK3), такой как Raf, MLK или TAK, фосфорилирует и активирует киназу MAPK, такую как MEK, которая затем фосфорилирует и увеличивает активность одного или более MAPK, таких как ERK1/2. PI3K является частью пути PI3K/AKT/mTOR, регулирующего внутриклеточную передачу сигналов, важного для нескольких клеточных функций, таких как выживание, антиапоптотический и клеточный цикл.

Дисфункция Ras причинно связана с важными заболеваниями и процессами болезни

[0050] Ras и его нижестоящие пути, включая MAPK, были тщательно изучены. Они причинно связаны с целым рядом заболеваний, включая некоторые виды рака, воспалительные расстройства, Ras-ассоциированное аутоиммунное лейкопролиферативное расстройство и некоторые Ras-опатии.

[0051] Существует более одного отличного пути к аберрантной активации Ras,

включая мутационную активацию самого Ras, чрезмерную активацию белка дикого типа посредством передачи восходящего сигнального пути и потерю функции GAP, которая необходима для прекращения активности белка.

[0052] Один миллион смертей в год объясняется в литературе мутациями в самом K-Ras. (Frank McCormick. “K-Ras protein as a drug target.” *Journal of Molecular Medicine* (Берлин) 2016: 94: 253-258)

[0053] Ras хорошо документирован в литературе как онкоген. Онкогены Ras могут инициировать рак в модельных организмах. Микроинъекционные исследования с антителами, которые блокируют активность Ras или блокируют специфические мутантные аллели Ras; удаление K-Ras на мышиной модели аденокарциномы легкого или рака поджелудочной железы; а также удаление H-Ras приводит к регрессии опухоли на мышиной модели.

[0054] Около 30% (Prior IA, Lewis PD, Mattos C. *Cancer Res.* 15 мая 2012;72(10):2457-67) из раковых опухолей человека имеют мутантный белок Ras с наиболее частыми мутациями в остатках G12, G13 и Q61. Эти онкогенные мутации приводят к нарушению гидролиза ГТФ и накоплению Ras в ГТФ-связанном состоянии, что приводит к повышенной активации Ras-зависимых путей нижестоящих эффекторов.

[0055] В Таблице 1 приведены последние данные о частоте мутаций K-Ras и N-Ras в иллюстративном, но не исчерпывающем перечень злокачественных опухолей человека.

Таблица 1

Мутация	Тип опухоли	Частота
K-Ras	Поджелудочная железа	71%
K-Ras	Толстая кишка	35%
K-Ras	Тонкий кишечник	35%
K-Ras	Желчные пути	28%
K-Ras	Эндометрий	22%
K-Ras	Легкое	20%
N-Ras	Кожа (меланома)	20%
K-Ras	Шейка матки	19%
K-Ras	Мочеиспускательный канал	16%

Stephen AG, Esposito D, Bagni RK, McCormick F. *Cancer Cell.* 17 марта 2014; 25(3):272-81.

[0056] Мутанты Ras, а в некоторых случаях избыточная активация Ras, в литературе связаны с широким спектром значительных процессов, связанных с раком, включая пролиферацию клеток, целостность контрольных точек ДНК, клональный отбор, связанный с репликативным стрессом, подавление апоптоза, метаболическое перепрограммирование,

аутофагию, ремоделирование микроокружение, уклонение от иммунного ответа и метастатические процессы. Подробные механизмы, взаимозависимости и частота этих эффектов для разных типов опухолей и стадий развития рака еще предстоит всесторонне выяснить.

[0057] Пролиферативные эффекты, связанные в литературе с онкогенными Ras, включают транскрипционную активацию факторов роста; повышенную регуляцию экспрессии рецептора фактора роста; активацию интегринов, которые способствуют пролиферации и подавлению тех, которые связаны с клеточным покоем; повышенная регуляция транскрипционных факторов, необходимых для входа в клеточный цикл; ускорение через переходы клеточного цикла; подавление антипролиферативной передачи сигналов TGFβ; а также подавление циклин-зависимых ингибиторов киназы.

[0058] Показано, что передача сигналов MAPK усиливает экспрессию лиганда 1 запрограммированной смерти (PD-L1) в мутантных клетках рака легких KRas, и, таким образом, мутации Ras связаны с подавлением иммунных реакций на рак. (Sumimoto et al., *PLOS One* 15 ноября 2016; DOI:10,1371/journal.pone,0166626) Моноклональные антитела анти-PD-1 и анти-PD-L1 продемонстрировали клиническую активность против опухолей, включая немелкоклеточный рак легких.

[0059] Ras также участвует в путях MAPK как причина ряда патологических воспалительных состояний. В дополнение к ERK1/2 было показано, что изоформы MAPK ERK5, c-Jun N-терминальных киназ (JNKs) и p38 участвуют в воспалительной реакции. (Huang, *et al.* 2010, *Protein Cell*, 1(3), 218-226)

[0060] Ras причинно связан с воспалительными заболеваниями, включая следующие: ревматоидный артрит (Abreu JR, de Launay D, Sanders ME, Grabiec AM, Sande van de MG, Tak PP, Reedquist KA: Фактор обмена гуаниновых нуклеотидов Ras (RasGRF1) способствует продукции матричной металлопротеиназы-3 в синовиальной ткани при ревматоидном артрите. *Arthritis Res Ther.* 2009, 11: R121-10,1186/ar2785), который является наиболее распространенной причиной инвалидности (Hootman JM, Brault MW, Helmick CG, Theis KA, Armour BS. Распространенность и наиболее распространенные причины инвалидности среди взрослых - Соединенные Штаты 2005, *MMWR*, 2009, 58(16):421-6); атеросклероз (Fonarow G (2003), *Cleve. Clin. J. Med.* 70: 431-434); воспалительное заболевание кишечника (IBD), такое как болезнь Крона (Ignacio CS, Sandvik AK, Bruland T, Andreu-Ballester JC, *J. Crohns Colitis*, 16 марта 2017. doi: 10); язвенный колит, спондилоартропатии, идиопатический легочный фиброз, ювенильный артрит, псориаз, псориатический артрит и другие.

[0061] Ras был причинно связан с Ras-ассоциированным аутоиммунным лейкопролиферативным расстройством, незлокачественным клиническим синдромом, первоначально идентифицированным в подмножестве предполагаемых пациентов с аутоиммунным лимфопролиферативным синдромом (ALPS) (Katherin Calvo, *et al.* “JMML and RALD (Ras-associated autoimmune leukoproliferative disorder): common genetic etiology yet clinically distinct entities” *Blood*, 30 апреля 2015; 125(18): 2753-2758)

[0062] Аберрантная передача сигналов Ras причинно вовлечена в семейство Ras-опатий, включая нейрофиброматоз типа 1, синдром Нунана и синдром Костелло.

Ras как терапевтическая молекулярная мишень

[0063] Вмешательство в передачу сигналов членов суперсемейства Ras в клеточных и животных моделях вышеупомянутых заболеваний модулирует процессы болезни.

[0064] Таким образом, белки суперсемейства Ras, в частности Ras и элементы нижестоящих путей, долгое время обсуждались в качестве теоретических молекулярных мишеней для разработки направленной терапии. Теоретически, молекула может служить терапевтическим средством при заболеваниях, связанных с аберрантной передачей сигналов Ras, если она может нарушать такую передачу сигналов Ras.

[0065] Теоретически было признано, что механизм для подавления аберрантной передачи сигналов Ras может заключаться в том, чтобы мешать одному или более этапам в процессе передачи сигналов Ras, включающему ГТФ-связывание, таким образом, что ГТФ остается в другой конфигурации, кроме «включенной». Тем не менее, хотя это была теоретическая концепция, основанная на двух широко принятых выводах, научное сообщество также давно признало, что ее невозможно достичь.

[0066] Обнаружено, что ГТФ и ГДФ связываются с ГТФ-связывающим доменом Ras с аффинностью в одном или двух знаках пикомолярной шкалы.

[0067] Было обнаружено, что клеточная концентрация ГТФ существенно превышает этот диапазон.

[0068] Широко принятые результаты, касающиеся пикомолярного диапазона однозначных и двузначных чисел сродства ГТФ и ГДФ для домена связывания Ras ГТФ, были определены с помощью измерений кинетических и фильтрационных связей между Ras и радиоактивно меченным ГДФ и ГТФ (Feuerstein J, Kalbitzer HR, John J, Goody RS, Wittinghofer A. *Eur. J. Biochem.*, 2 января 1987, 162(1):49-55; а также John J, Sohmen R, Feuerstein J, Linke R, Wittinghofer A, Goody RS. 26 января 1990;29(25):6058-65).

[0069] В соответствии с этими выводами и часто цитируя их, ГТФ-связывающий домен Ras широко принимался и сообщался в выдающихся редакционных статьях, обзорах и исследовательских статьях как «неподдающийся лечению». (Papke B, Der CJ., *Science*, 17 марта 2017, 355(6330):1158-1163; Stephen AG, Esposito D, Bagni RK, McCormick F, *Cancer Cell*, 17 марта 2014, 25(3):272-81; а также Ostrem JM, Shokat KM, *Nat. Rev. Drug Discov.*, ноябрь 2016, 15(11):771-785)

[0070] Соответственно, исследования, касающиеся направленной терапии Ras, сосредоточены на доменах белка Ras, отличных от сайта ГТФ-связывания. К ним относятся, например, ингибиторы фарнезилтрансферазы (FTI), которые предотвращают прикрепление Ras к внутренней стороне плазматической мембраны, и молекулы, которые конкурируют за взаимодействие Ras с фактором обмена SOS или нижележащими эффекторами.

[0071] Таким образом, считалось, что молекула не может быть разработана, чтобы конкурировать с ГТФ-связыванием с ГТФ-связывающим доменом Ras. Соединения, которые так действуют, однако, заполнили бы потребность в области техники.

Функция и пути семейства Rho

[0072] Подсемейство Rho суперсемейства Ras в настоящее время включает приблизительно 22 белка, большинство из которых ученые обычно делят на подгруппы, включая те, которые называются Cdc42, Rac и Rho. (Boureux A, Vignal E, Faure S, Fort P (2007)."Evolution of the Rho family of ras-like GTPases in eukaryotes". Mol Biol Evol 24 (1): 203-16).

[0073] Три наиболее часто изучаемых члена подсемейства Rho были Cdc42, Rac1 и RhoA.

[0074] Группа Cdc42 включает Cdc42, TC10, TCL, Chip и Wrch-1.

[0075] Группа Rac включает Rac1, Rac2, Rac3 и RhoG.

[0076] Группа RhoA включает RhoA, RhoB и RhoC.

[0077] Другие подсемейства Rho ГТФаз, не включенные в группы Cdc42, Rac или Rho, включают RhoE/Rnd3, RhoH/TTF, Rif, RhoBTB1, RhoBTB2, Miro-1, Miro-2, RhoD, Rnd1 и Rnd2.

[0078] Как и другие белки суперсемейства Ras, ГТФазы подсемейства Rho циклически изменяются между «включенной» и «выключенной» конформациями, которые обеспечиваются связыванием ГТФ и ГДФ, соответственно. В физиологических условиях переход между этими двумя состояниями регулируется факторами обмена гуаниновых нуклеотидов (GEF), которые способствуют активации белков подсемейства Rho путем стимуляции высвобождения ГДФ и связывания ГТФ, а также ГТФаза-активирующих белков (GAP), которые ускоряют гидролиз ГТФ, опосредованный членами подсемейства Rho, в ГДФ. Белки ингибиторов диссоциации гуаниновых нуклеотидов (GDI) образуют большой комплекс с белком Rho, помогая предотвратить диффузию в мембране и в цитозоль и, таким образом, выступая в качестве якоря и обеспечивая жесткий пространственный контроль активации Rho.

[0079] Члены подсемейства Rho представляют собой внутриклеточные белки, которые влияют на большое количество нижестоящих путей, широко включая организацию цитоскелета, клеточную полярность, миграцию, транскрипцию и пролиферацию, и, в частности, мембранный и везикулярный транспорт, клеточный цикл, стабильность микротрубочек, актиновые мембранные связи, полимеризацию актина, фосфорилирование миозина, API-зависимую экспрессию генов, адгезию клеток, сократимость клеток, адгезию клеток и ориентацию MTOC. (Martin Schwartz. “Rho Signalling at a Glance.” Journal of Cell Science. 2004: (117: стр. 5457-5458) и (Bustelo XR, Sauzeau V, Berenjeno IM (2007). "GTP-binding proteins of the Rho/Rac family: regulation, effectors and functions in vivo" BioEssays. 29 (4): 356-370).

Дисфункция семейства Rho причинно связана с важными заболеваниями

[0080] Сообщалось, что Rho-подсемейство ГТФаз вносит вклад в большинство стадий инициации и прогрессирования рака, включая приобретение неограниченного потенциала пролиферации, выживания и уклонения от апоптоза, ангиогенеза, инвазии ткани, подвижности и установления метастазов. (Matteo Parri и Paolo Chiarugi. “Rac и Rho

GTPases in Cancer Cell Motility Control." Cell Communication and Signalling. 2010(8:23))

[0081] Высокие уровни белка подсемейства Rho часто связаны с опухолями человека. Высокие уровни RhoA были связаны с раком печени, кожи, толстой кишки, яичников, мочевого пузыря, желудка, сквамозных клеток пищевода, раком яичка и молочной железы. Высокие уровни Rho B, C или H были связаны с раком молочной железы, плоскоклеточным раком, поджелудочной железы, молочной железы, печени, яичников, головы и шеи, предстательной железы, немелкоклеточным раком легкого, раком желудка и метастазами меланомы. Высокие уровни Rac1 были связаны с раком яичек, желудка, молочной железы и раком сквамозных клеток человека. Высокие значения Rac2 или Rac3 были связаны с раком толстой кишки, головы и шеи и плоскоклеточным раком. (Matteo Parri и Paolo Chiarugi. "Rac и Rho GTPases in Cancer Cell Motility Control." Cell Communication and Signalling. 2010(8:23). Мутации усиления функции, такие как P29S Rac1, были обнаружены при раке меланомы, молочной железы, головы и шеи (Alan JK, Lundquist EA. Mutationally activated Rho GTPases in cancer. Small GTPases. июль-сентябрь 2013;4(3):159-63)

[0082] В отличие от белков Ras, которые часто мутируют при раке (около 30%), сами белки подсемейства Rho, как правило, не мутируют при раке. Скорее, аберрантная активность белков подсемейства Rho при раке, по-видимому, возникает вследствие сверхэкспрессии этих белков или аберрантной регуляции молекул, которые контролируют их активность, таких как активация или сверхэкспрессия GEF и инактивация или потеря GAP или GDI (Alan JK, Lundquist EA. Mutationally activated Rho GTPases in cancer. Small GTPases. июль-сентябрь 2013;4(3):159-63).

[0083] Считается, что взаимодействия между белками Rac и Rho модулируют определенные формы движения мезенхимальных и амебоидных клеток, связанных с раком.

[0084] Киназы, ассоциированные с подсемейством Rho (ROCK1 и ROCK2), участвуют в качестве медиаторов множественных профибротических процессов, в том числе связанных с идиопатическим легочным фиброзом. (Knipe RS, Tager EM и Liao JK. "The Rho kinases: critical mediators of multiple profibrotic processes and rational targets for new therapies for pulmonary fibrosis." Pharmacol Rev. 2015 67(1):103-17.)

Члены семейства Rho как терапевтические молекулярные мишени

[0085] Учитывая их роль в болезненных процессах, члены подсемейства Rho были определены как потенциальные терапевтические молекулярные мишени.

[0086] Члены подсемейства Rho были определены как потенциальные терапевтические молекулярные мишени при раке.

[0087] Члены подсемейства Rho были определены как потенциальные терапевтические молекулярные мишени при фиброзном заболевании.

3. СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0088] Впервые аффинность ГТФ к ГТФ-связывающему домену K-Ras с использованием сцинтилляционного анализа сближения (SPA) и MicroScale Thermophoresis (MST) была измерена и раскрыта в настоящем документе. Эти методы были недоступны,

когда Wittinghofer и его коллеги (см. выше) предпринимали свои исследования.

[0089] В исследованиях SPA и MST было обнаружено и раскрыто в данном документе, что сродство ГТФ к ГТФ-связывающему домену K-Ras у дикого типа и мутанта K-Ras находится в диапазоне 100- 465 наномоль. Таким образом, это привело к новому неожиданному выводу о том, что могут быть обнаружены такие соединения, как малые молекулы, которые связываются с ГТФ-связывающим доменом Ras и конкурируют за связывание ГТФ с Ras.

[0090] В настоящем документе предложен новый бесклеточный анализ для идентификации малых молекул, которые связываются с ГТФ-связывающим доменом и конкурируют с ГТФ-связыванием, например, с KRas дикого типа, мутантом KRas G12D, мутантом KRas G12C, мутантом KRas Q61H, двойным мутантом G12D/Q61H KRas, двойным мутантом G12C/Q61H KRas, белками Rac1 и RhoA.

[0091] Используя этот анализ в качестве инструмента скрининга и анализа, предоставляется более 1000 малых молекул, которые конкурентно связываются с ГТФ и ГТФ-связывающим доменом Ras, подтверждая тем самым важность новых и неожиданных результатов аффинности связывания. В настоящем документе предложен способ тестирования аффинности соединения к ГТФ-связывающему домену Ras, включающий новый анализ.

[0092] Используя этот анализ, было также продемонстрировано, что более 1000 малых молекул, предложенных в настоящем документе, также конкурентно связываются с ГТФ с ГТФ-связывающими доменами как Rac-, так и Rho. В настоящем документе предложен способ тестирования аффинности соединения по отношению к ГТФ-связывающим доменам Rac и Rho, включающий новый анализ.

[0093] В настоящем документе также показано, что в клеточных анализах некоторые из этих молекул ингибируют активацию пути MAPK и подавляют пролиферацию различных опухолей человека.

[0094] В настоящем документе также показано, что в клеточных анализах некоторые из этих молекул подавляют экскрецию воспалительных цитокинов.

[0095] В настоящем документе также показано, что в клеточных анализах некоторые из этих молекул ингибируют активацию пути MAPK и подавляют пролиферацию различных опухолей человека.

[0096] В настоящем документе также показано, что в клеточных анализах некоторые из этих молекул подавляют экскрецию воспалительных цитокинов.

[0097] В настоящем документе также показано, что в клеточных анализах некоторые из этих молекул ингибируют активацию пути MAPK и подавляют пролиферацию различных опухолей человека.

[0098] В настоящем документе также показано, что в клеточных анализах некоторые из этих молекул подавляют экскрецию воспалительных цитокинов.

[0099] Здесь также было обнаружено и раскрыто, что некоторые аминокислоты в ГТФ-связывающем домене Ras обеспечивают до сих пор непредвиденное конкурентное

связывание с этим доменом между соединениями, такими как малые молекулы, и ГТФ. Они включают следующие аминокислоты: Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 и также Mg202, который требуется для ГТФ-связывания. Они также включают аминокислоту Gln61.

[00100] Здесь также было обнаружено и раскрыто, что некоторые аминокислоты в ГТФ-связывающем домене Rac1 обеспечивают до сих пор непредвиденное конкурентное связывание с этим доменом между соединениями, такими как малые молекулы, и ГТФ. Они включают следующие аминокислоты: Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 и также Mg202, который требуется для ГТФ-связывания.

[00101] Здесь также было обнаружено и раскрыто, что некоторые аминокислоты в ГТФ-связывающем домене RhoA обеспечивают до сих пор непредвиденное конкурентное связывание с этим доменом между соединениями, такими как малые молекулы, и ГТФ. Они включают следующие аминокислоты: Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 и также Mg202, который требуется для ГТФ-связывания.

[00102] Следовательно, в настоящем документе предложен способ ингибирования функции Ras, включающий введение субъекту соединения, которое конкурентно связывается с ГТФ-связывающим доменом Ras. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способе имеет аффинность связывания (K_d) с Ras ГТФ-связывающим доменом, равную менее чем 10 мкМ. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способе имеет аффинность связывания (K_d) с Ras ГТФ-связывающим доменом, равную менее чем 1 мкМ. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способе имеет аффинность связывания (K_d) с Ras ГТФ-связывающим доменом, равную менее чем 500 нМ. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способе имеет аффинность связывания (K_d) с Ras ГТФ-связывающим доменом, равную менее чем 465 нМ. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способе имеет аффинность связывания (K_d) с Ras ГТФ-связывающим доменом, равную менее чем 270 нМ. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способе имеет аффинность связывания (K_d) с Ras ГТФ-связывающим доменом, равную менее чем 200 нМ. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способе имеет аффинность связывания (K_d) с Ras ГТФ-связывающим доменом, равную менее чем 150 нМ. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способе имеет аффинность связывания (K_d) с Ras ГТФ-связывающим доменом, равную менее чем 100 нМ. В одном варианте осуществления изобретения способ ингибирования функции Ras включает введение субъекту соединения, которое связывается с одним или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 и Lys147 или Mg202 в Ras

ГТФ-связывающем домене, с аффинностью связывания (K_d), равной менее чем 465 нМ. В одном варианте осуществления изобретения способ ингибирования функции Ras включает введение субъекту соединения, которое связывается с одним или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 и Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене, с аффинностью связывания (K_d), равной менее чем 270 нМ. В одном варианте осуществления изобретения способ ингибирования функции Ras включает введение субъекту соединения, которое связывается с одним или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 и Lys147 или Mg202 в высоко консервативном Ras ГТФ-связывающим домене с аффинностью связывания (K_d), равной менее чем 10 мкМ. В одном варианте осуществления изобретения способ ингибирования функции Ras включает введение субъекту соединения, которое связывается с одним или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 и Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене, с аффинностью связывания (K_d), равной менее чем 465 нМ. В одном варианте осуществления изобретения способ ингибирования функции Ras включает введение субъекту соединения, которое связывается с одним или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 и Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене, с аффинностью связывания (K_d), равной менее чем 270 нМ. В одном варианте осуществления изобретения способ ингибирования функции Ras включает введение субъекту соединения, которое связывается с одним или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln 61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 и Lys147 или Mg202 в высоко консервативном Ras ГТФ-связывающим домене с аффинностью связывания (K_d), равной менее чем 10 мкМ.

[00103] В описанном здесь анализе, например бесклеточном анализе, соединение для применения в способе ингибирует Ras и имеет IC_{50}, равную менее чем 10 мкМ. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способе ингибирует Ras и имеет IC_{50}, равную менее чем 1 мкМ. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способе ингибирует Ras и имеет IC_{50}, равную менее чем 500 нМ. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способе ингибирует Ras и имеет IC_{50}, равную менее чем 465 нМ. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способе ингибирует Ras и имеет IC_{50}, равную менее чем 270 нМ. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способе ингибирует Ras и имеет IC_{50}, равную менее чем 200 нМ. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способе ингибирует Ras и имеет IC_{50}, равную менее чем 150 нМ. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способе ингибирует Ras и имеет IC_{50}, равную менее чем 100

нМ. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способе ингибирует Ras с более чем 25% ингибированием при 20 мкМ. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способе ингибирует Ras с более чем 50% ингибированием при 20 мкМ. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способе ингибирует Ras с более чем 75% ингибированием при 20 мкМ. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способе ингибирует Ras с более чем 80% ингибированием при 20 мкМ. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способе ингибирует Ras с более чем 85% ингибированием при 20 мкМ. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способе ингибирует Ras с более чем 90% ингибированием при 20 мкМ. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способе ингибирует Ras с более чем 95% ингибированием при 20 мкМ. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способе ингибирует Ras с более чем 99% ингибированием при 20 мкМ. В одном варианте осуществления изобретения способ ингибирования функции Ras включает введение субъекту соединения, которое связывается с одним или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене и ингибирует Ras с соответствующим значением IC_{50}, равным менее чем 465 нМ. В одном варианте осуществления изобретения способ ингибирования функции Ras включает введение субъекту соединения, которое связывается с одним или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене и ингибирует Ras с соответствующим значением IC_{50}, равным менее чем 270 нМ. В одном варианте осуществления изобретения способ ингибирования функции Ras включает введение субъекту соединения, которое связывается с одним или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в высоко консервативном Ras ГТФ-связывающем домене и ингибирует Ras с соответствующим значением IC_{50}, равным менее чем 10 мкМ. В одном варианте осуществления изобретения способ ингибирования функции Ras включает введение субъекту соединения, которое связывается с одним или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в высоко консервативном Ras ГТФ-связывающем домене и ингибирует Ras с более чем 50% ингибированием при 20 мкМ. В одном варианте осуществления изобретения способ ингибирования функции Ras включает введение субъекту соединения, которое связывается с одним или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене и ингибирует Ras с соответствующим значением IC_{50}, равным менее чем 465 нМ. В

одном варианте осуществления изобретения способ ингибирования функции Ras включает введение субъекту соединения, которое связывается с одним или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене и ингибирует Ras с соответствующим значением IC_{50}, равным менее чем 270 нМ. В одном варианте осуществления изобретения способ ингибирования функции Ras включает введение субъекту соединения, которое связывается с одним или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в высоко консервативном Ras ГТФ-связывающем домене и ингибирует Ras с соответствующим значением IC_{50}, равным менее чем 10 мкМ. В одном варианте осуществления изобретения способ ингибирования функции Ras включает введение субъекту соединения, которое связывается с одним или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в высоко консервативном Ras ГТФ-связывающем домене и ингибирует Ras с более чем 50% ингибированием при 20 мкМ.

[00104] В одном варианте осуществления изобретения Ras представляет собой DIRAS1; DIRAS2; DIRAS3; ERAS; GEM; HRAS; KRAS; MRAS; NKIRAS1; NKIRAS2; NRAS; RALA; RALB; RAP1A; RAP1B; RAP2A; RAP2B; RAP2C; RASD1; RASD2; RASL10A; RASL10B; RASL11A; RASL11B; RASL12; REM1; REM2; RERG; RERGL; RRAD; RRAS; или RRAS2. В одном варианте осуществления изобретения Ras представляет собой HRAS, KRAS или NRAS. В одном варианте осуществления изобретения Ras представляет собой HRAS. В одном варианте осуществления изобретения Ras представляет собой KRAS. В одном варианте осуществления изобретения Ras представляет собой NRAS. В другом варианте осуществления Ras представляет собой мутантную форму Ras, описанную в данном документе.

[00105] В настоящем документе также предложен способ ингибирования функции Rho, включающий введение субъекту соединения, которое конкурентно связывается с Rho ГТФ-связывающим доменом. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способе имеет аффинность связывания (K_d) с Rho ГТФ-связывающим доменом, равную менее чем 10 мкМ. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способе имеет аффинность связывания (K_d) с Rho ГТФ-связывающим доменом, равную менее чем 1 мкМ. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способе имеет аффинность связывания (K_d) с Rho ГТФ-связывающим доменом, равную менее чем 500 нМ. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способе имеет аффинность связывания (K_d) с Rho ГТФ-связывающим доменом, равную менее чем 270 нМ. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способе имеет аффинность связывания (K_d) с Rho ГТФ-связывающим доменом, равную менее чем 200 нМ.

В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способе имеет аффинность связывания (K_d) с Rho ГТФ-связывающим доменом, равную менее чем 150 нМ. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способе имеет аффинность связывания (K_d) с Rho ГТФ-связывающим доменом, равную менее чем 130 нМ. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способе имеет аффинность связывания (K_d) с Rho ГТФ-связывающим доменом, равную менее чем 100 нМ. В одном варианте осуществления изобретения способ ингибирования функции Rho, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с одним или более из Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 или Mg202 в Rho ГТФ-связывающем домене с аффинностью связывания (K_d), равной менее чем 270 нМ. В одном варианте осуществления изобретения способ ингибирования функции Rho, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с одним или более из Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 или Mg202 в Rho ГТФ-связывающем домене с аффинностью связывания (K_d), равной менее чем 130 нМ. В одном варианте осуществления изобретения способ ингибирования функции Rho, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с одним или более из Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 или Mg202 в высоко консервативном Rho ГТФ-связывающем домене с аффинностью связывания (K_d), равной менее чем 10 мкМ.

[00106] В описанном здесь анализе, например бесклеточном анализе, соединение для применения в способе ингибирует Rho и имеет IC_{50}, равную менее чем 10 мкМ. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способе ингибирует Rho и имеет IC_{50}, равную менее чем 1 мкМ. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способе ингибирует Rho и имеет IC_{50}, равную менее чем 500 нМ. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способе ингибирует Rho и имеет IC_{50}, равную менее чем 270 нМ. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способе ингибирует Rho и имеет IC_{50}, равную менее чем 200 нМ. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способе ингибирует Rho и имеет IC_{50}, равную менее чем 150 нМ. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способе ингибирует Rho и имеет IC_{50}, равную менее чем 130 нМ. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способе ингибирует Rho и имеет IC_{50}, равную менее чем 100 нМ. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способе ингибирует Rho с более чем 25% ингибированием при 20 мкМ. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способе ингибирует Rho с более чем 50% ингибированием при 20 мкМ. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способе ингибирует Rho с более чем 75% ингибированием при 20 мкМ. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в

способе ингибирует Rho с более чем 80% ингибированием при 20 мкМ. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способе ингибирует Rho с более чем 85% ингибированием при 20 мкМ. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способе ингибирует Rho с более чем 90% ингибированием при 20 мкМ. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способе ингибирует Rho с более чем 95% ингибированием при 20 мкМ. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способе ингибирует Rho с более чем 99% ингибированием при 20 мкМ. В одном варианте осуществления изобретения способ ингибирования функции Rho, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с одним или более из Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 или Mg202 в Rho ГТФ-связывающем домене и ингибирует Rho с соответствующим значением IC_{50}, равным менее чем 270 нМ. В одном варианте осуществления изобретения способ ингибирования функции Rho включает введение субъекту соединения, которое связывается с одним или более из Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 или Mg202 в Rho ГТФ-связывающем домене и ингибирует Rho с соответствующим значением IC_{50}, равным менее чем 130 нМ. В одном варианте осуществления изобретения способ ингибирования функции Rho включает введение субъекту соединения, которое связывается с одним или более из Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 или Mg202 в высоко консервативном Rho ГТФ-связывающем домене и ингибирует Rho с соответствующим значением IC_{50}, равным менее чем 10 мкМ. В одном варианте осуществления изобретения способ ингибирования функции Rho, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с одним или более из Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 или Mg202 в высоко консервативном Rho ГТФ-связывающем домене и ингибирует Rho с более чем 50% ингибированием при 20 мкМ.

[00107] В одном варианте осуществления изобретения Rho представляет собой RHOA; RHOB; RHOBTB1; RHOBTB2; RHOBTB3; RHOC; RHOD; RHOF; RHOG; RHOH; RHOJ; RHOQ; RHOU; RHOV; RND1; RND2; RND3; RAC1; RAC2; RAC3 или CDC42. В одном варианте осуществления изобретения Rho представляет собой RHOA. В другом варианте осуществления изобретения Rho представляет собой мутантную форму Rho, описанную в данном документе.

[00108] В настоящем документе также предложен способ ингибирования функции Rac, включающий введение субъекту соединения, которое конкурентно связывается с Rac ГТФ-связывающим доменом. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способе имеет аффинность связывания (K_d) с Rac ГТФ-связывающим доменом, равную менее чем 10 мкМ. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способе имеет аффинность связывания (K_d) с Rac ГТФ-связывающим доменом, равную менее чем 1 мкМ. В одном варианте осуществления

изобретения соединение для применения в способе имеет аффинность связывания (K_d) с Rac ГТФ-связывающим доменом, равную менее чем 500 нМ. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способе имеет аффинность связывания (K_d) с Rac ГТФ-связывающим доменом, равную менее чем 270 нМ. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способе имеет аффинность связывания (K_d) с Rac ГТФ-связывающим доменом, равную менее чем 200 нМ. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способе имеет аффинность связывания (K_d) с Rac ГТФ-связывающим доменом, равную менее чем 170 нМ. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способе имеет аффинность связывания (K_d) с Rac ГТФ-связывающим доменом, равную менее чем 150 нМ. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способе имеет аффинность связывания (K_d) с Rac ГТФ-связывающим доменом, равную менее чем 100 нМ. В одном варианте осуществления изобретения способ ингибирования функции Rac включает введение субъекту соединения, которое связывается с одним или более из Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 или Mg202 в Rac ГТФ-связывающем домене с аффинностью связывания (K_d), равной менее чем 270 нМ. В одном варианте осуществления изобретения способ ингибирования функции Rac включает введение субъекту соединения, которое связывается с одним или более из Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 или Mg202 в Rac ГТФ-связывающем домене с аффинностью связывания (K_d), равной менее чем 170 нМ. В одном варианте осуществления изобретения способ ингибирования функции Rac включает введение субъекту соединения, которое связывается с одним или более из Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 или Mg202 в высоко консервативном Rac ГТФ-связывающем домене с аффинностью связывания (K_d), равной менее чем 10 мкМ.

[00109] В описанном здесь анализе, например бесклеточном анализе, соединение для применения в способе ингибирует Rac и имеет IC_{50}, равную менее чем 10 мкМ. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способе ингибирует Rac и имеет IC_{50}, равную менее чем 1 мкМ. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способе ингибирует Rac и имеет IC_{50}, равную менее чем 500 нМ. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способе ингибирует Rac и имеет IC_{50}, равную менее чем 270 нМ. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способе ингибирует Rac и имеет IC_{50}, равную менее чем 200 нМ. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способе ингибирует Rac и имеет IC_{50}, равную менее чем 170 нМ. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способе ингибирует Rac и имеет IC_{50}, равную менее чем 150 нМ. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способе ингибирует Rac и имеет IC_{50}, равную менее чем 100 нМ. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способе

ингибирует Rac с более чем 25% ингибированием при 20 мкМ. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способе ингибирует Rac с более чем 50% ингибированием при 20 мкМ. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способе ингибирует Rac с более чем 75% ингибированием при 20 мкМ. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способе ингибирует Rac с более чем 80% ингибированием при 20 мкМ. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способе ингибирует Rac с более чем 85% ингибированием при 20 мкМ. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способе ингибирует Rac с более чем 90% ингибированием при 20 мкМ. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способе ингибирует Rac с более чем 95% ингибированием при 20 мкМ. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способе ингибирует Rac с более чем 99% ингибированием при 20 мкМ. В одном варианте осуществления изобретения способ ингибирования функции Rac включает введение субъекту соединения, которое связывается с одним или более из Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене и ингибирует Rac с соответствующим значением IC_{50}, равным менее чем 270 нМ. В одном варианте осуществления изобретения способ ингибирования функции Rac включает введение субъекту соединения, которое связывается с одним или более из Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 или Mg202 в Rac ГТФ-связывающем домене и ингибирует Rac с соответствующим значением IC_{50}, равным менее чем 270 нМ. В одном варианте осуществления изобретения способ ингибирования функции Rac включает введение субъекту соединения, которое связывается с одним или более из Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене и ингибирует Rac с соответствующим значением IC_{50}, равным менее чем 170 нМ. В одном варианте осуществления изобретения способ ингибирования функции Rac включает введение субъекту соединения, которое связывается с одним или более из Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 или Mg202 в Rac ГТФ-связывающем домене и ингибирует Rac с соответствующим значением IC_{50}, равным менее чем 170 нМ. В одном варианте осуществления изобретения способ ингибирования функции Rac включает введение субъекту соединения, которое связывается с одним или более из Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 или Mg202 в высоко консервативном Rac ГТФ-связывающем домене и ингибирует Rac с соответствующим значением IC_{50}, равным менее чем 10 мкМ. В одном варианте осуществления изобретения способ ингибирования функции Rac включает введение субъекту соединения, которое связывается с одним или более из Gly12, Ala 13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118,

Leu119, Cys157, Ala159 или Mg202 в высоко консервативном Rac ГТФ-связывающем домене и ингибирует Rho с более чем 99% ингибированием при 20 мкМ.

[00110] В одном варианте осуществления изобретения Rho представляет собой Rac. В одном варианте осуществления изобретения Rac представляет собой RAC1; RAC2; RAC3 или RHOG. В одном варианте осуществления изобретения Rac представляет собой RAC1. В другом варианте осуществления изобретения Rac представляет собой мутантную форму Rac, описанную в данном документе.

[00111] В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака путем введения соединения, которое ингибирует связывание ГТФ с ГТФ-связывающим доменом одного или более членов суперсемейства Ras. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспаления путем введения соединения, которое ингибирует связывание ГТФ с ГТФ-связывающим доменом одного или более членов суперсемейства Ras. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии путем введения соединения, которое ингибирует связывание ГТФ с ГТФ-связывающим доменом одного или более членов суперсемейства Ras. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания путем введения соединения, которое ингибирует связывание ГТФ с ГТФ-связывающим доменом одного или более членов суперсемейства Ras. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака путем введения соединения, которое ингибирует связывание ГТФ с Ras ГТФ-связывающим доменом. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспаления путем введения соединения, которое ингибирует связывание ГТФ с Ras ГТФ-связывающим доменом. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии путем введения соединения, которое ингибирует связывание ГТФ с Ras ГТФ-связывающим доменом. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики Ras-ассоциированного аутоиммунного лейкопролиферативного расстройства путем введения соединения, которое ингибирует связывание ГТФ с Ras ГТФ-связывающим доменом. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания путем введения соединения, которое ингибирует связывание ГТФ с Ras ГТФ-связывающим доменом. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака путем введения соединения, которое ингибирует связывание ГТФ с Rho ГТФ-связывающим доменом. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспаления путем введения соединения, которое ингибирует связывание ГТФ с Rho ГТФ-связывающим доменом. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ

лечения или профилактики RAS-опатии путем введения соединения, которое ингибирует связывание ГТФ с Rho ГТФ-связывающим доменом. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания путем введения соединения, которое ингибирует связывание ГТФ с Rho ГТФ-связывающим доменом. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака путем введения соединения, которое ингибирует связывание ГТФ с Rac ГТФ-связывающим доменом. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспаления путем введения соединения, которое ингибирует связывание ГТФ с Rac ГТФ-связывающим доменом. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии путем введения соединения, которое ингибирует связывание ГТФ с Rac ГТФ-связывающим доменом. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания путем введения соединения, которое ингибирует связывание ГТФ с Rac ГТФ-связывающим доменом.

[00112] В данном документе предложены соединения, которые связываются с Ras ГТФ-связывающим доменом и конкурируют за связывание с ГТФ с Ras. В одном варианте осуществления изобретения соединения также ингибируют фосфорилирование MAPK, в частности MAPK1/2, клеточную пролиферацию, секрецию IL-6 или TNF-α цитокинов. Соединения, предложенные в настоящем документе, пригодны поэтому в композициях и способах лечения рака, воспалительных заболеваний, Ras-ассоциированного аутоиммунного лейкопролиферативного расстройства и Ras-опатий.

[00113] В данном документе предложены соединения, которые связываются с ГТФ-связывающим доменом Rac и конкурируют за связывание с ГТФ с Rac. В одном варианте осуществления изобретения соединения также ингибируют сигнальный путь MAPK. В одном варианте осуществления изобретения соединения также ингибируют сигнальный путь ROCK. Соединения, предложенные в настоящем документе, пригодны поэтому в композициях и способах лечения рака, воспалительных заболеваний и фиброзного заболевания.

[00114] В данном документе предложены соединения, которые связываются с ГТФ-связывающим доменом Rho и конкурируют за связывание ГТФ с Rho. В одном варианте осуществления изобретения соединения также ингибируют сигнальный путь MAPK. В одном варианте осуществления изобретения соединения также ингибируют сигнальный путь ROCK. Соединения, предложенные в настоящем документе, пригодны поэтому в композициях и способах лечения рака, воспалительных заболеваний и фиброзного заболевания.

[00115] В одном варианте осуществления изобретения, предложенные в данном документе соединения ингибируют ГТФ-связывание с одним или более членами суперсемейства Ras. В одном варианте осуществления изобретения, предложенные в

данном документе соединения ингибируют ГТФ-связывание с Ras. В одном варианте осуществления изобретения, предложенные в данном документе соединения ингибируют ГТФ-связывание с Rho. В одном варианте осуществления изобретения, предложенные в данном документе соединения ингибируют ГТФ-связывание с Rac. В одном варианте осуществления изобретения, предложенные в данном документе соединения ингибируют ГТФ-связывание с Ras и Rho. В одном варианте осуществления изобретения, предложенные в данном документе соединения ингибируют ГТФ-связывание с Ras и Rac. В одном варианте осуществления изобретения, предложенные в данном документе соединения ингибируют ГТФ-связывание с Rho и Rac. В одном варианте осуществления изобретения, предложенные в данном документе соединения ингибируют ГТФ-связывание с Ras, Rho и Rac.

[00116] В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способах и композициях, предложенных в данном документе имеет молекулярную массу менее чем 2000 дальтон. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способах и композициях, предложенных в данном документе имеет молекулярную массу менее чем 1750 дальтон. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способах и композициях, предложенных в данном документе имеет молекулярную массу менее чем 1500 дальтон. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способах и композициях, предложенных в данном документе имеет молекулярную массу менее чем 1250 дальтон. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способах и композициях, предложенных в данном документе имеет молекулярную массу менее чем 1000 дальтон. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способах и композициях, предложенных в данном документе имеет молекулярную массу менее чем 750 дальтон. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способах и композициях, предложенных в данном документе имеет молекулярную массу менее чем 665 дальтон. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способах и композициях, предложенных в данном документе имеет молекулярную массу менее чем 500 дальтон. В другом варианте осуществления соединение для применения в способах и композициях, предложенных в данном документе, содержит оксадиазольный, тиадиазольный или триазольный фрагмент. В другом варианте осуществления соединение для применения в способах и композициях, предложенных в данном документе, содержит 1,2,4-оксадиазольный, 1,2,4-тиадиазольный, 1,2,4-триазольный, 2-ациламинотиазольный, 2-(пиридин-2-ил)пиримидин-4-аминовый, 2-(пиридин-2-ил)пиримидин-4-оловый, 2-(пиридин-2-ил)пиримидин-4-(1H)-оновый, 2-(пиридин-2-ил)пиримидин-4(3H)-оновый, 2-(пиридин-2-ил)пиримидин-4(1H)-иминовый или 2-(пиридин-2-ил)пиримидин-4(3H)-иминовый фрагмент. В другом варианте осуществления соединение для применения в способах и композициях, предложенных в данном документе, содержит 2-(пиридин-2-ил)пиримидин-4-аминовый, 2-(пиридин-2-ил)пиримидин-4-оловый, 2-(пиридин-2-ил)пиримидин-4-(1H)-оновый, 2-(имидазол-2-

ил)пиримидин-4-оловый, 2-(имидазол-2-ил)пиримидин-4(3H)-оновый, 2-(имидазол-2-ил)пиримидин-4(1H)-оновый, 2-(имидазол-2-ил)пиримидин-4-аминовый, 2-(имидазол-2-ил)пиримидин-4(3H)-иминовый, 2-(имидазол-2-ил)пиримидин-4(1H)-иминовый, 2-(имидазол-4-ил)пиримидин-4-оловый, 2-(имидазол-4-ил)пиримидин-4(3H)-оновый, 2-(имидазол-4-ил)пиримидин-4(1H)-оновый, 2-(имидазол-4-ил)пиримидин-4-аминовый, 2-(имидазол-4-ил)пиримидин-4(3H)-иминовый или 2-(имидазол-4-ил)пиримидин-4(1H)-иминовый фрагмент.

4. КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[00117] **На Фиг. 1** изображена кристаллическая структура для ГДФ, связанного с сайтом ГТФ-связывания KRas (код PDB: 4epr).

[00118] **На Фиг. 2** изображено раскрытое в настоящем документе соединение, связывающееся с областью связывания гуанозина сайта ГТФ-связывания KRas, как определено молекулярным моделированием соединения, раскрытого в настоящем документе, с кодом PDB кристаллической структуры KRas: 4epr.

[00119] **На Фиг. 3** изображено раскрытое в настоящем документе соединение, связывающееся с областью связывания металла сайта ГТФ-связывания KRas, как определено молекулярным моделированием соединения, раскрытого в настоящем документе, с кодом PDB кристаллической структуры KRas: 4epr.

[00120] **На Фиг. 4** изображено раскрытое в настоящем документе соединение, связывающееся с областью связывания гуанозина альтернативной конформации Tyr32 в сайте ГТФ-связывания KRas, как определено молекулярным моделированием соединения, раскрытого в настоящем документе, с кодом PDB кристаллической структуры KRas: 3gft.

[00121] **На Фиг. 5** изображено раскрытое в настоящем документе соединение, связывающееся с областью связывания металла альтернативной конформации Tyr32 в сайте ГТФ-связывания KRas, как определено молекулярным моделированием соединения, раскрытого в настоящем документе, с кодом PDB кристаллической структуры KRas: 3gft.

[00122] **На Фиг. 6** изображено раскрытое в настоящем документе соединение, связывающееся с областью связывания гуанозина сайта ГТФ-связывания KRas, как определено молекулярным моделированием соединения, раскрытого в настоящем документе, с кодом PDB кристаллической структуры KRas: 4epr.

[00123] **На Фиг. 7** изображено раскрытое в настоящем документе соединение, связывающееся с областью связывания металла сайта ГТФ-связывания KRas, как определено молекулярным моделированием соединения, раскрытого в настоящем документе, с кодом PDB кристаллической структуры KRas: 4epr.

[00124] **На Фиг. 8** изображено раскрытое в настоящем документе соединение, связывающееся с областью связывания гуанозина альтернативной конформации Tyr32 в сайте ГТФ-связывания KRas, как определено молекулярным моделированием соединения, раскрытого в настоящем документе, с кодом PDB кристаллической структуры KRas: 3gft.

[00125] **На Фиг. 9** изображено раскрытое в настоящем документе соединение, связывающееся с областью связывания металла альтернативной конформации Tyr32 в сайте

ГТФ-связывания KRas, как определено молекулярным моделированием соединения, раскрытого в настоящем документе, с кодом PDB кристаллической структуры KRas: 3gft.

[00126] **На Фиг. 10** изображено раскрытое в настоящем документе соединение, связывающееся с областью связывания металла альтернативной конформации Tyr32 в сайте ГТФ-связывания KRas, как определено молекулярным моделированием соединения, раскрытого в настоящем документе, с кодом PDB кристаллической структуры KRas: 3gft.

[00127] **На Фиг. 11** изображено раскрытое в настоящем документе соединение, связывающееся с областью связывания металла альтернативной конформации Tyr32 в сайте ГТФ-связывания KRas, как определено молекулярным моделированием соединения, раскрытого в настоящем документе, с кодом PDB кристаллической структуры KRas: 3gft.

[00128] **На Фиг. 12** изображено раскрытое в настоящем документе соединение, связывающееся с областью связывания металла альтернативной конформации Tyr32 в сайте ГТФ-связывания KRas, как определено молекулярным моделированием соединения, раскрытого в настоящем документе, с кодом PDB кристаллической структуры KRas: 3gft.

[00129] **На Фиг. 13** изображено раскрытое в настоящем документе соединение, связывающееся с областью связывания металла сайта ГТФ-связывания Rac-1, как определено молекулярным моделированием соединения, раскрытого в настоящем документе, с кодом PDB кристаллической структуры Rac-1: 2p2l.

[00130] **На Фиг. 14** изображено раскрытое в настоящем документе соединение, связывающееся с областью связывания металла сайта ГТФ-связывания Rac-1, как определено молекулярным моделированием соединения, раскрытого в настоящем документе, с кодом PDB кристаллической структуры Rac-1: 2p2l.

[00131] **На Фиг. 15** изображено раскрытое в настоящем документе соединение, связывающееся с областью связывания металла сайта ГТФ-связывания Rac-1, как определено молекулярным моделированием соединения, раскрытого в настоящем документе, с кодом PDB кристаллической структуры Rac-1: 2p2l.

[00132] **На Фиг. 16** изображено раскрытое в настоящем документе соединение, связывающееся с областью связывания металла сайта ГТФ-связывания Rho-A, как определено молекулярным моделированием соединения, раскрытого в настоящем документе, с кодом PDB кристаллической структуры Rho-A: 5hpy.

[00133] **На Фиг. 17** изображено раскрытое в настоящем документе соединение, связывающееся с областью связывания металла сайта ГТФ-связывания Rho-A, как определено молекулярным моделированием соединения, раскрытого в настоящем документе, с кодом PDB кристаллической структуры Rho-A: 5hpy.

[00134] **На Фиг. 18** изображено раскрытое в настоящем документе соединение, связывающееся с областью связывания металла сайта ГТФ-связывания Rho-A, как определено молекулярным моделированием соединения, раскрытого в настоящем документе, с кодом PDB кристаллической структуры Rho-A: 5hpy.

5. ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

5.1. ОПРЕДЕЛЕНИЯ

[00135] Чтобы облегчить понимание описания, изложенного в данном документе, ряд терминов определен ниже.

[00136] Все используемые в настоящем документе технические и научные термины, если не дано их иное определение, имеют общепринятое значение, понятное среднему специалисту в данной области. Все патенты, заявки, опубликованные заявки и другие публикации включены посредством ссылки в полном объеме. В случае наличия множества определений термина из настоящего документа, преобладают те, которые представлены в данном разделе, если не указано иное.

[00137] Применение форм единственного числа включает ссылки на множественное число, если из контекста четко не следует иное.

[00138] В контексте настоящего документа термин «субъект» представляет собой животное, такое как млекопитающее, включая человека, такого как пациент.

[00139] В контексте настоящего документа, биологическая активность относится к активности соединения *in vivo* или физиологическим реакциям, которые возникают в результате введения соединения, композиции или другой смеси *in vivo*. Биологическая активность, таким образом, охватывает терапевтические эффекты и фармакокинетическое поведение таких соединений, композиций и смесей. Разные виды биологической активности могут наблюдаться в системах in vitro, предназначенных для тестирования таких видов активности.

[00140] В контексте настоящего документа фармацевтически приемлемые производные соединения включают, но не ограничиваются ими, соли, сложные эфиры, простые эфиры енолов, сложные эфиры енолов, ацетали, кетали, ортоэфиры, полуацетали, полукетали, кислоты, основания, клатраты, сольваты или гидраты. Такие производные могут быть легко получены специалистами в данной области с использованием известных способов такой дериватизации. Полученные соединения могут вводиться животным или людям без существенных токсических эффектов и либо являются фармацевтически активными, либо являются пролекарствами. Фармацевтически приемлемые соли включают, но не ограничиваются ими, соли аминов, такие как, но не ограничиваясь ими, N, N'-дибензилэтилендиамин, хлорпрокаин, холин, аммиак, диэтаноламин и другие гидроксиалкиламины, этилендиамин, N-метилглюкамин, прокаин, N-бензилфенэтиламин, 1-пара-хлорбензил-2-пирролидин-1'-илметилбензимидазол, диэтиламин и другие алкиламины, пиперазин и трис(гидроксиметил)аминометан; соли щелочных металлов, таких как, но не ограничиваясь ими, литий, калий и натрий; соли щелочноземельных металлов, таких как, но не ограничиваясь этим, барий, кальций и магний; соли переходных металлов, таких как, но не ограничиваясь этим, цинк; а также неорганические соли, такие как, но не ограничиваясь ими, гидрофосфат натрия и динатрийфосфат; а также включая, но не ограничиваясь ими, соли минеральных кислот, такие как, но не ограничиваясь ими, гидрохлориды и сульфаты; а также соли органических кислот, такие как, но не ограничиваясь ими, ацетаты, лактаты, малаты, тартраты, цитраты, аскорбаты, сукцинаты, бутираты, валераты, мезилаты и фумараты. Фармацевтически приемлемые сложные эфиры

включают, но не ограничиваются ими, алкиловые, алкениловые, алкиниловые, ариловые, аралкиловые и циклоалкиловые эфиры кислотных групп, включая, но не ограничиваясь ими, карбоновые кислоты, фосфорные кислоты, фосфиновые кислоты, сульфокислоты, сульфиновые кислоты и борные кислоты. Фармацевтически приемлемые простые енольные эфиры включают, но не ограничиваются ими, производные формулы C=C(OR), где R представляет собой алкил, алкенил, алкинил, арил, аралкил и циклоалкил. Фармацевтически приемлемые сложные эфиры енолов включают, но не ограничиваются ими, производные формулы C=C(OC(O)R), где R представляет собой алкил, алкенил, алкинил, арил, аралкил и циклоалкил. Фармацевтически приемлемые сольваты и гидраты представляют собой комплексы соединения с одной или более молекулами растворителя или воды или от 1 до около 100 или от 1 до около 10, или от одной до около 2, 3 или 4 молекул растворителя или воды.

[00141] В контексте настоящего документа лечение означает любой способ, при котором один или более симптомов заболевания или расстройства улучшаются или иным образом благоприятно изменяются. Лечение также включает в себя любое фармацевтическое применение композиций по настоящему изобретению, такое как применение для лечения рака, воспаления или Ras-опатий.

[00142] В контексте настоящего документа облегчение симптомов конкретного расстройства путем введения конкретного соединения или фармацевтической композиции относится к любому уменьшению, постоянному или временному, длительному или временному, которое может быть отнесено к или связано с введением композиции.

[00143] В контексте настоящего документа, и если не указано иное, термины «оказывать помощь», «оказывающий помощь» и «оказание помощи» охватывают предотвращение рецидива указанного заболевания или расстройства у субъекта, который уже страдал от заболевания или расстройства, и/или удлинение времени, в течение которого субъект, который страдал от болезни или расстройства, остается в стадии ремиссии. Термины охватывают модулирование начала, развития и/или продолжительности заболевания или расстройства или изменение образа, которым субъект реагирует на заболевание или расстройство.

[00144] В контексте настоящего документа IC_{50} относится к количеству, концентрации или дозировке конкретного тестируемого соединения, которое достигает 50% -ного ингибирования максимального ответа в анализе, который измеряет такой ответ.

[00145] В контексте настоящего документа K_d относится к измеренной равновесной константе диссоциации между соединением (или лигандом) и белком (или связывающим доменом белка).

[00146] В контексте настоящего документа «суперсемейство Ras» означает суперсемейство белков малых гуанозин-трифосфатаз (ГТФазы), которое состоит из пяти основных семейств Ras, Rho, Rab, Ran и Arf или их мутантов. Подсемейства пяти основных семейств также включают, например, подсемейство Rac основного семейства Rho.

[00147] В контексте настоящего документа «Ras» или «семейство Ras» или

«подсемейство Ras» или «группа Ras» означает DIRAS1; DIRAS2; DIRAS3; ERAS; GEM; HRAS; KRAS; MRAS; NKIRAS1; NKIRAS2; NRAS; RALA; RALB; RAP1A; RAP1B; RAP2A; RAP2B; RAP2C; RASD1; RASD2; RASL10A; RASL10B; RASL11A; RASL11B; RASL12; REM1; REM2; RERG; RERGL; RRAD; RRAS; RRAS2 или его мутанты.

[00148] В контексте настоящего документа «Rho» или «семейство Rho» или «подсемейство Rho» или «группа Rho» означает RHOA; RHOB; RHOBTB1; RHOBTB2; RHOBTB3; RHOC; RHOD; RHOF; RHOG; RHOH; RHOJ; RHOQ; RHOU; RHOV; RND1; RND2; RND3; RAC1; RAC2; RAC3; CDC42 или его мутанты.

[00149] В контексте настоящего документа «Rac» или «семейство Rac», или «подсемейство Rac», или «группа Rac» означает RAC1; RAC2; RAC3; RHOG или его мутанты.

[00150] В контексте настоящего документа термин «сайт ГТФ-связывания» или «домен ГТФ-связывания» означает регион белка, который связывает ГТФ, и окружающий регион указанного белка, в котором может связываться другое соединение, причем такое связывание блокирует способность ГТФ связываться с указанным белком.

[00151] В контексте настоящего документа термин «сайт ГДФ-связывания» или «домен ГДФ-связывания» означает регион белка, который связывает ГДФ, и окружающий регион указанного белка, в котором может связываться другое соединение, причем такое связывание блокирует способность ГДФ связываться с указанным белком.

[00152] В контексте настоящего документа «регион связывания гуанозина» означает регион белка, который является частью домена связывания ГДФ или домена связывания ГТФ, который опосредует взаимодействие с частью гуанозина ГДФ или ГТФ.

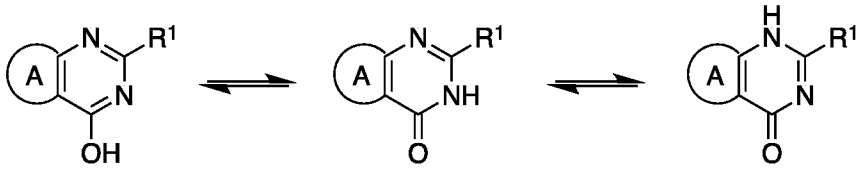
[00153] В контексте настоящего документа «регион металла» означает регион белка, который является частью домена связывания ГДФ или домена связывания ГТФ, который проксимально расположен к сайту связывания магния (Mg202).

[00154] В контексте настоящего документа «альтернативная конформация Tyr32» означает конформацию домена связывания ГТФ или ГДФ в регионе Tyr 32 с кристаллической структурой KRas с кодом PDB:3gft по сравнению с кристаллической структурой KRas с кодом PDB:4epr.

[00155] Следует понимать, что соединения, представленные в настоящем документе, могут содержать хиральные центры. Такие хиральные центры могут иметь (R) или (S) конфигурацию или могут быть их смесью. Таким образом, представленные в настоящем документе соединения могут быть энантиомерно чистыми или представлять собой стереоизомерные или диастереомерные смеси. Таким образом, специалист в данной области поймет, что введение соединения в его (R) форме эквивалентно для соединений, которые подвергаются эпимеризации *in vivo*, введению соединения в его (S) форме.

[00156] В контексте настоящего документа по существу чистое означает достаточно однородное, чтобы казаться свободными от легко обнаруживаемых примесей, что определяется стандартными методами анализа, такими как тонкослойная хроматография (ТСХ), гель-электрофорез, высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) и

масс-спектрометрия (МС), используемыми средними специалистами в данной области техники, чтобы оценить такую чистоту или достаточно чистое, чтобы дальнейшая очистка не обнаруживала видимых изменений ферментативной и биологической активности вещества. Способы очистки соединений для получения по существу химически чистых соединений известны специалистам в данной области. Однако по существу химически чистое соединение может представлять собой смесь стереоизомеров. В таких случаях дальнейшая очистка может повысить удельную активность соединения. Настоящее описание включает все такие возможные изомеры, а также их рацемические и оптически чистые формы. Оптически активные (+) и (-), (R)- и (S)- или (D)- и (L)- изомеры могут быть получены с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов или разделены с использованием традиционно принятых методов, таких как обращенно-фазная ВЭХЖХ, Если описанные в данном документе соединения содержат олефиновые двойные связи или другие центры геометрической асимметрии, и если не указано иное, предполагается, что соединения включают и E, и Z геометрические изомеры. Подобным образом, подразумевается также, что включены все таутомерные формы. Например, формула VI включает, но не ограничивается ими, три таутомерные структуры, указанные ниже, когда R^5=H.



Formula VI

$R^5 = H$

[00157] В контексте настоящего документа номенклатура алкил, алкокси, карбонил и т.д. используется, как это обычно понимают специалисты в данной области техники.

[00158] В контексте настоящего документа алкильные, алкенильные и алкинильные углеродные цепи, если не указано, содержат от 1 до 20 атомов углерода или от 1 до 16 атомов углерода и являются прямыми или разветвленными. Алкенильные углеродные цепи с 2-20 атомами углерода в некоторых вариантах осуществления содержат 1-8 двойных связей, а алкенильные углеродные цепи с 2-16 атомами углерода в некоторых вариантах осуществления содержат 1-5 двойных связей. Алкинильные углеродные цепи с 2-20 атомами углерода в некоторых вариантах осуществления содержат 1-8 тройных связей, а алкинильные углеродные цепи с 2-16 атомами углерода в некоторых вариантах осуществления содержат 1-5 тройных связей. Типичные алкильные, алкенильные и алкинильные группы в данном описании включают, но не ограничиваются ими, метил, этил, пропил, изопропил, изобутил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, изопентил, неопентил, трет-пентил, изогексил, этенил, пропенил, бутенил, пентенил, ацетиленил и гексинил. В контексте настоящего документа низший алкил, низший алкенил и низший алкинил относятся к углеродным цепям, имеющим от около 1 или от около 2 атомов углерода до около 6 атомов углерода. В контексте настоящего документа «алк(ен)(ин)ил» относится к

алкильной группе, содержащей по меньшей мере одну двойную связь и по меньшей мере одну тройную связь.

[00159] В контексте настоящего документа, «гетероалкил» относится к прямой или разветвленной алифатической углеводородной группе, имеющей, вставленный в углеводородную цепь один или более атомов кислорода, серы, включая группы S(=O) и $S(=O)_2$ или замещенные или незамещенные атомы азота, включая группы -NR- и $-N^+RR-$, где заместитель(и) при атоме азота представляет(ют) собой алкил, арил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил, $S(=O)_2R'$ или COR', где R' представляет собой алкил, арил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил, OY или -NYY', где Y и Y' каждый независимо представляет собой водород, алкил, арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклил, в одном варианте осуществления, имеющий от 1 до около 20 атомов, в другом варианте осуществления, имеющий от 1 до 12 атомов в цепи.

[00160] В контексте настоящего документа «циклоалкил» относится к насыщенной моно- или мультициклической кольцевой системе, в некоторых вариантах осуществления от 3 до 10 атомов углерода, в других вариантах осуществления от 3 до 6 атомов углерода; циклоалкенил и циклоалкинил относятся к моно- или мультициклическим кольцевым системам, которые соответственно содержат по меньшей мере одну двойную связь и по меньшей мере одну тройную связь. Циклоалкенильные и циклоалкинильные группы могут в некоторых вариантах осуществления содержать от 3 до 10 атомов углерода, циклоалкенильные группы в дополнительных вариантах осуществления содержат от 4 до 7 атомов углерода, и циклоалкинильные группы в дополнительных вариантах осуществления содержат от 8 до 10 атомов углерода. Кольцевые системы циклоалкильных, циклоалкенильных и циклоалкинильных групп могут состоять из одного кольца или двух или более колец, которые могут быть соединены друг с другом в виде конденсированных, мостиковых или спиральных связей. «Циклоалк(ен)(ин)ил» относится к циклоалкильной группе, содержащей по меньшей мере одну двойную связь и по меньшей мере одну тройную связь. В некоторых вариантах осуществления изобретения циклоалкильное кольцо является ненасыщенным или частично насыщенным.

[00161] В контексте настоящего документа «карбоциклический» относится к моно- или мультициклической кольцевой системе, в которой все атомы, составляющие кольцо, представляют собой атомы углерода, такой как бензол или циклопропан. В некоторых вариантах осуществления изобретения карбоциклическое кольцо является ненасыщенным или частично насыщенным.

[00162] В контексте настоящего документа «замещенный алкил», «замещенный алкенил», «замещенный алкинил», «замещенный циклоалкил», «замещенный циклоалкенил» и «замещенный циклоалкинил» относятся к алкильным, алкенильным, алкинильным, циклоалкильным, циклоалкенильным и циклоалкинильным группам, соответственно, которые замещены одним или более заместителями, в некоторых вариантах осуществления от одного до трех или четырех заместителями, причем заместители являются такими, как определено в настоящем документе, в одном варианте

осуществления, выбранными из Q.

[00163] В контексте настоящего документа «арил» относится к ароматическим моноциклическим или мультициклическим группам, содержащим от 6 до 19 атомов углерода. Арильные группы включают, но не ограничиваются ими, такие группы, как флуоренил, замещенный флуоренил, фенил, замещенный фенил, нафтил и замещенный нафтил.

[00164] В контексте настоящего документа «гетероарил» относится к моноциклической или полициклической ароматической кольцевой системе, в некоторых вариантах осуществления, содержит от около 5 до около 15 членов, причем один или более, в одном варианте осуществления 1-3, атомов в кольцевой системе представляют собой гетероатом, то есть элемент, отличный от углерода, включая, но не ограничиваясь ими, азот, кислород или серу. Гетероарильная группа может быть необязательно конденсирована с бензольным кольцом. Гетероарильные группы включают, но не ограничиваются ими, фурил, имидазолил, пиримидинил, тетразолил, тиенил, пиридил, пирролил, N-метилпирролил, хинолинил и изохинолинил.

[00165] В контексте настоящего документа «гетероциклоалкил», «гетероциклил» или «гетероциклический» относится к моноциклической или полициклической неароматической кольцевой системе, в одном варианте осуществления содержащей от 3 до 10 членов, в другом варианте от 4 до 7 членов, в дополнительном варианте от 5 до 6 членов, причем один или более, в некоторых вариантах осуществления 1-3, атомов в кольцевой системе представляют собой гетероатом, то есть элемент, отличный от углерода, включая, но не ограничиваясь ими, азот, кислород или серу. В вариантах осуществления изобретения, когда гетероатом(ы) представляет(ют) собой азот, то азот необязательно замещен алкилом, алкенилом, алкинилом, арилом, гетероарилом, аралкилом, гетероаралкилом, циклоалкилом, гетероциклилом, циклоалкилалкилом, гетероциклилалкилом, ацилом, гуанидино или амидино, сульфонилом или азот может быть кватернизован с образованием аммониевой группы, причем заместители выбраны из тех, что указаны выше. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероциклильное кольцо является насыщенным. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероциклильное кольцо является ненасыщенным или частично насыщенным.

[00166] В контексте настоящего документа «замещенный арил», «замещенный гетероарил» и «замещенный гетероциклил» относятся к арильным, гетероарильным и гетероциклильным группам, соответственно, которые замещены одним или более заместителями, в некоторых вариантах осуществления изобретения от одного до трех или четырех заместителями, причем заместители имеют значения, определенные в настоящем документе, в одном варианте осуществления, выбраны из Q.

[00167] В контексте настоящего документа «аралкил» или «арилалкил» относится к алкильной группе, в которой один из атомов водорода алкила заменен арильной группой.

[00168] В контексте настоящего документа «гетероаралкил» относится к алкильной группе, в которой один из атомов водорода алкила заменен гетероарильной группой.

[00169] В контексте настоящего документа «галоген», или «галогенид» относится к F, Cl, Br или I.

[00170] В контексте настоящего документа псевдогалогениды или псевдогалогеновые группы представляют собой группы, которые ведут себя по существу аналогично галогенидам. Такие соединения можно использовать таким же образом и обрабатывать таким же образом, как галогениды. Псевдогалогениды включают, но не ограничиваются ими, циано, тиоцианат, селеноцианат, трифторметокси и азид.

[00171] В контексте настоящего документа «галогеналкил» относится к алкильной группе, в которой один или более атомов водорода заменены на галоген. Такие группы включают, но не ограничиваются ими, хлорметил, трифторметил и 1-хлор-2-фторэтил.

[00172] В контексте настоящего документа «галогеналкокси» относится к RO, в котором R представляет собой галогеналкильную группу.

[00173] В контексте настоящего документа «карбокси» относится к двухвалентному радикалу, -C(O)O-.

[00174] В контексте настоящего документа «аминокарбонил» относится к $-C(O)NH_2$.

[00175] В контексте настоящего документа «алкиламинокарбонил» относится к -C(O)NHR, в котором R представляет собой алкил, включая низший алкил. В контексте настоящего документа «диалкиламинокарбонил» относится к -C(O)NR'R, в котором R' и R независимо представляют собой алкил, включая низший алкил; «карбоксамид» относится к группам формулы -NR'COR, в которой R' и R независимо представляют собой алкил, включая низший алкил.

[00176] В контексте настоящего документа «арилалкиламинокарбонил» относится к -C(O)NRR', в которой один из R и R' представляет собой арил, включая низший арил, такой как фенил, а другой из R и R' представляет собой алкил, включая низший алкил.

[00177] В контексте настоящего документа «ариламинокарбонил» относится к -C(O)NHR, в которой R представляет собой арил, в том числе низший арил, такой как фенил.

[00178] В контексте настоящего документа «гидроксикарбонил» относится к -COOH.

[00179] В контексте настоящего документа «алкоксикарбонил» относится к -C(O)OR, в котором R представляет собой алкил, включая низший алкил.

[00180] В контексте настоящего документа «арилоксикарбонил» относится к -C(O)OR, в котором R представляет собой арил, включая низший арил, такой как фенил.

[00181] В контексте настоящего документа «алкокси» и «алкилтио» относятся к RO- и RS-, в которых R представляет собой алкил, включая низший алкил.

[00182] В контексте настоящего документа «арилокси» и «арилтио» относятся к RO- и RS-, в которых R представляет себя арил, включая нижний арил, такой как фенил.

[00183] Если число любого настоящего документа заместителя не указано (например, «галогеналкил»), может присутствовать один или более заместителей. Например, «галогеналкил» может включать один или более одинаковых или разных галогенов.

[00184] В контексте настоящего документа «циклическая структура» может представлять собой циклоалкильную, карбоциклическую, гетероциклическую, арильную или гетероарильную группу.

[00185] Если замещение не указано (например, «арил»), может присутствовать один или более заместителей. Например, «арил» может включать «замещенную арильную» группу. В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, арил, аралкил, гетероарил, и гетероциклил необязательно замещен одним или более заместителями, в одном варианте осуществления изобретения одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q, где каждый Q независимо выбирают из (a) дейтерия, циано, галогена и нитро; (b) C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, C_{6-14} арила, C_{7-15} аралкила, гетероарила и гетероциклила, каждый из которых дополнительно необязательно замещен одним или более, в одном варианте осуществления, одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a; а также (c) $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^bR^c$, $-C(NR^a)NR^bR^c$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)NR^bR^c$, $-OC(=NR^a)NR^bR^c$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-OS(O)NR^bR^c$, $-OS(O)_2NR^bR^c$, $-NR^bR^c$, $-NR^aC(O)R^d$, $-NR^aC(O)OR^d$, $-NR^aC(O)NR^bR^c$, $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)R^d$, $-NR^aS(O)_2R^d$, $-NR^aS(O)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)NR^bR^c$ и $-S(O)_2NR^bR^c$, где каждый R^a, R^b, R^c и R^d независимо представляет собой (i) водород или дейтерий; (ii) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-7} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероциклил, каждый необязательно замещен одним или более, в одном варианте осуществления, одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a; или (iii) R^b и R^c вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероциклил, необязательно замещенный одним или более, в одном варианте осуществления, одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a; где каждый Q^a независимо выбирают из группы, состоящей из (a) дейтерия, циано, галогена и нитро; (b) C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, C_{6-14} арила, C_{7-15} аралкила, гетероарила и гетероциклила; а также (c) $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)NR^fR^g$, $-C(NR^e)NR^fR^g$, $-OR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)OR^e$, $-OC(O)NR^fR^g$, $-OC(=NR^e)NR^fR^g$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)NR^fR^g$, $-OS(O)_2NR^fR^g$, $-NR^fR^g$, $-NR^eC(O)R^h$, $-NR^eC(O)OR^f$, $-NR^eC(O)NR^fR^g$, $-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g$, $-NR^eS(O)R^h$, $-NR^eS(O)_2R^h$, $-NR^eS(O)NR^fR^g$, $-NR^eS(O)_2NR^fR^g$, $-SR^e$, $-S(O)R^e$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)NR^fR^g$ и $-S(O)_2NR^fR^g$; где каждый R^e, R^f, R^g и R^h независимо представляет собой (i) водород или дейтерий; (ii) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-7} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (iii) R^f и R^g вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления изобретения два заместителя Q вместе с атомами, к которым они присоединены, могут образовывать конденсированную кольцевую систему.

[00186] В контексте настоящего документа аббревиатуры для любых защитных групп, аминокислот и других соединений, если не указано иное, находятся в соответствии с их общепринятым употреблением, признанными аббревиатурами, Комиссии по биохимической номенклатуре IUPAC-IUB (см., (1972) Biochem. 11:942-944) или

номенклатурой органической химии IUPAC (см., Favre HA and Powell WH, Nomenclature of Organic Chemistry: IUPAC Recommendations and Preferred Names 2013, Кембридж Соединенное Королевство: The Royal Society of Chemistry, 2013: Print ISBN 978-0-85404-182-4, PDF eISBN 978-1-84973-306-9, DOI 10,1039/9781849733069; Nomenclature of Organic Chemistry, разделы A, B, C, D, E, F и H, Pergamon Press, Оксфорд, 1979. Copyright 1979 IUPAC; а также A Guide to IUPAC Nomenclature of Organic Compounds (Recommendations 1993), 1993, Blackwell Scientific publications, Copyright 1993 IUPAC).

[00187] Термин «субъект» относится к животному, включая, но не ограничиваясь этим, примата (например, человека), корову, свинью, овцу, козу, лошадь, собаку, кошку, кролика, крысу или мышь. Термины «субъект» и «пациент» используются в настоящем документе взаимозаменяемо в отношении, например, ссылки на субъекта млекопитающего, такого как субъект-человек, в одном варианте осуществления, человека.

[00188] Термины «лечить», «лечение» и «лечащий» подразумевают включение или устранение расстройства, заболевания или состояния или одного или более симптомов, связанных с расстройством, заболеванием или патологическим состоянием; или облегчение или искоренение причины (причин) расстройства, заболевания или патологического состояния.

[00189] Термины «предотвращать», «предотвращающий» и «предотвращение» предназначены для включения способа отсрочки и/или предотвращения возникновения расстройства, заболевания или патологического состояния и/или сопутствующих ему симптомов; исключить возможность приобретать субъекту расстройство, болезнь или патологическое состояние; или для снижения риска заражения субъекта заболеванием или патологическим состоянием.

[00190] Подразумевается, что термин «терапевтически эффективное количество» включает количество соединения, которое при введении является достаточным для предотвращения развития или ослабления до некоторой степени одного или более симптомов расстройства, заболевания или патологического состояния, подвергаемого лечению. Термин «терапевтически эффективное количество» также относится к количеству соединения, которое является достаточным для выявления биологического или медицинского ответа биологической молекулы (например, белка, фермента, РНК или ДНК), клетки, ткани, системы, животного или человека, которое исследуют исследователь, ветеринар, врач или практикующий врач. Терапевтически эффективное количество соединения, предложенного в настоящем документе, может быть введено в одной дозе (то есть введена единичная доза) или разделено и введено в течение некоторого времени (то есть непрерывное введение или многократное введение дополнительной дозы). Введение единичной дозы, непрерывное введение или многократное введение части дозы можно повторять, например, для поддержания уровня соединения в биологической молекуле (например, белке, ферменте, РНК или ДНК), клетке, ткани, системе, животном или человеке.

[00191] Термин «фармацевтически приемлемый носитель», «фармацевтически

приемлемый эксципиент», «физиологически приемлемый носитель» или «физиологически приемлемый эксципиент» относится к фармацевтически приемлемому материалу, композиции или несущей среде, такой как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, растворитель или инкапсулирующий материал. В одном варианте осуществления изобретения каждый компонент является «фармацевтически приемлемым» в том смысле, что он совместим с другими ингредиентами фармацевтической композиции и подходит для использования в контакте с тканями или органами людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергического ответа, иммуногенности или других проблем, или осложнений, соразмерных с разумным отношением пользы/риска. *См. Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 22-е изд.; Loyd *et al.*, Eds.; The Pharmaceutical Press, 2012; *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 7-е изд.; Rowe *et al.*, Eds.; The Pharmaceutical Press, 2012; *Handbook of Pharmaceutical Additives*, 3-е изд.; Ash и Ash Eds.; Synapse Information Resources, Inc., 2007; *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*, 2-е изд.; Gibson Ed.; CRC Press LLC, 2009.

[00192] Термин «около» или «приблизительно» означает приемлемую ошибку для конкретного значения, определяемого специалистом в данной области техники, которая частично зависит от того, как измерено или определено значение. В определенных вариантах осуществления изобретения термин «около» или «приблизительно» означает в пределах 1, 2, 3 или 4 стандартных отклонений. В определенных вариантах осуществления изобретения термин «примерно» или «приблизительно» означает в пределах 50%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5% или 0,05% данного значения или диапазона.

[00193] Термин «массовый процент» или «% по массе» относится к массе определенного компонента (например, активного соединения или эксципиента) в композиции (например, фармацевтической композиции) в процентах от общей массы композиции. Таким образом, сумма массовых процентов всех компонентов в композиции составляет 100%.

[00194] Термины «активный ингредиент» и «активное вещество» относятся к соединению, которое вводят индивидуально или в сочетании с одним или более фармацевтически приемлемыми эксципиентами, субъекту для лечения, предотвращения или ослабления одного или более симптомов патологического состояния, расстройства или заболевания. В контексте настоящего документа «активный ингредиент» и «активное вещество» могут представлять собой оптически активный изомер или изотопный вариант соединения, описанного в настоящем документе.

[00195] Термины «лекарственное средство», «терапевтический агент» и «химиотерапевтический агент» относятся к соединению или его фармацевтической композиции, которое вводят субъекту для лечения, профилактики или ослабления одного или более симптомов патологического состояния, расстройства или заболевания.

[00196] В определенных вариантах осуществления изобретения «оптически активный» и «энантиомерно активный» относятся к совокупности молекул, которые имеют

энантиомерный избыток не менее, чем около 50%, не менее, чем около 70%, не менее, чем около 80%, не менее, чем около 90%, не менее, чем около 91%, не менее, чем около 92%, не менее, чем около 93%, не менее, чем около 94%, не менее, чем около 95%, не менее, чем около 96%, не менее, чем около 97%, не менее, чем около 98%, не менее, чем около 99%, не менее, чем около 99,5% или не менее, чем около 99,8%. В определенных вариантах осуществления изобретения, соединение содержит около 95% или более одного энантиомера и около 5% или менее другого энантиомера в расчете на общую массу рассматриваемого рацемата.

[00197] При описании оптически активного соединения префиксы *R* и *S* используются для обозначения абсолютной конфигурации молекулы относительно ее хирального центра (центров). (+) и (-) используются для обозначения оптического вращения соединения, то есть направления, в котором плоскость поляризованного света вращается оптически активным соединением. Префикс (-) указывает, что соединение является левовращающим, то есть соединение вращает плоскость поляризованного света влево или против часовой стрелки. Префикс (+) указывает, что соединение является правовращающим, то есть соединение вращает плоскость поляризованного света вправо или по часовой стрелке. Однако знак оптического вращения (+) и (-) не связан с абсолютной конфигурацией молекулы *R* и *S*.

[00198] Термин «изотопный вариант» относится к соединению, которое содержит неестественные пропорции изотопа у одного или более атомов, которые входят в состав таких соединений. В определенных вариантах осуществления изобретения «изотопный вариант» соединения содержит неестественные пропорции одного или более изотопов, включая, но не ограничиваясь ими, водород (^{1}H), дейтерий (^{2}H), тритий (^{3}H), углерод-11 (^{11}C), углерод-12 (^{12}C), углерод-13 (^{13}C), углерод-14 (^{14}C), азот-13 (^{13}N), азот-14 (^{14}N), азот-15 (^{15}N), кислород-14 (^{14}O), кислород-15 (^{15}O), кислород-16 (^{16}O), кислород-17 (^{17}O), кислород-18 (^{18}O), фтор-17 (^{17}F), фтор-18 (^{18}F), фосфор-31 (^{31}P), фосфор-32 (^{32}P), фосфор-33 (^{33}P), серу-32 (^{32}S), серу-33 (^{33}S), серу-34 (^{34}S), серу-35 (^{35}S), серу-36 (^{36}S), хлор-35 (^{35}Cl), хлор-36 (^{36}Cl), хлор-37 (^{37}Cl), бром-79 (^{79}Br), бром-81 (^{81}Br), иод-123 (^{123}I), иод-125 (^{125}I), иод-127 (^{127}I), иод-129 (^{129}I) и иод-131 (^{131}I). В определенных вариантах осуществления изобретения «изотопный вариант» соединения находится в стабильной форме, то есть нерадиоактивен. В определенных вариантах осуществления изобретения, «изотопный вариант» соединения содержит неестественные пропорции одного или более изотопов, включая, но не ограничиваясь ими, водород (^{1}H), дейтерий (^{2}H), углерод-12 (^{12}C), углерод-13 (^{13}C), азот-14 (^{14}N), азот-15 (^{15}N), кислород-16 (^{16}O), кислород-17 (^{17}O), кислород-18 (^{18}O), фтор-17 (^{17}F), фосфор-31 (^{31}P), серу-32 (^{32}S), серу-33 (^{33}S), серу-34 (^{34}S), серу-36 (^{36}S), хлор-35 (^{35}Cl), хлор-37 (^{37}Cl), бром-79 (^{79}Br), бром-81 (^{81}Br) и иод-127 (^{127}I). В определенных вариантах осуществления изобретения «изотопный вариант» соединения находится в нестабильной форме, то есть радиоактивен. В определенных вариантах осуществления изобретения «изотопный вариант» соединения содержит неестественные пропорции одного или более изотопов, включая, но не ограничиваясь этим, тритий (^{3}H), углерод-11 (^{11}C),

углерод-14 (^{14}C), азот-13 (^{13}N), кислород-14 (^{14}O), кислород-15 (^{15}O), фтор-18 (^{18}F), фосфор-32 (^{32}P), фосфор-33 (^{33}P), серу-35 (^{35}S), хлор-36 (^{36}Cl), иод-123 (^{123}I), иод-125 (^{125}I), иод-129 (^{129}I) и иод-131 (^{131}I). Понятно, что в соединении, представленном в настоящем документе, любой водород может быть ^{2}H, например, или любой углерод может быть ^{13}C, например, или любой азот может быть ^{15}N, например, и любой кислород может быть ^{18}O, где это возможно согласно по суждению специалиста в данной области техники. В определенных вариантах осуществления изобретения «изотопный вариант» соединения содержит неестественные пропорции дейтерия. В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтически приемлемое производное соединения представляет собой изотопный вариант.

[00199] Термин «сольват» относится к комплексу или агрегату, образованному одной или более молекулами растворенного вещества, например соединением, представленным в настоящем документе, и одной или более молекулами растворителя, которые присутствуют в стехиометрическом или нестехиометрическом количестве. Подходящие растворители включают, но не ограничиваются ими, воду, метанол, этанол, *н*-пропанол, изопропанол и уксусную кислоту. В определенных вариантах осуществления изобретения растворитель является фармацевтически приемлемым. В одном варианте осуществления изобретения комплекс или агрегат находится в кристаллической форме. В другом варианте осуществления комплекс или агрегат находится в некристаллической форме. Когда растворителем является вода, сольват представляет собой гидрат. Примеры гидратов включают, но не ограничиваются ими, полугидрат, моногидрат, дигидрат, тригидрат, тетрагидрат и пентагидрат.

[00200] Фраза «его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль; или его фармацевтически приемлемый сольват» имеет то же значение, что и фраза «изотопный вариант соединения, на которое есть ссылка; или фармацевтически приемлемая соль соединения, на которое есть ссылка; или фармацевтически приемлемая соль изотопного варианта соединения, на которое есть ссылка; или фармацевтически приемлемый сольват соединения, на которое есть ссылка; или фармацевтически приемлемый сольват изотопного варианта соединения, на которое есть ссылка; или фармацевтически приемлемый сольват фармацевтически приемлемой соли соединения, на которое есть ссылка; или фармацевтически приемлемый сольват фармацевтически приемлемой соли изотопного варианта соединения, на которое есть ссылка, или его вариант, или его вариант».

5.2. ГТФ-СВЯЗЫВАЮЩИЙ ДОМЕН RAS

Данные относительно сродства ГТФ к домену связывания ГТФ Ras

[00201] Впервые аффинность ГТФ к ГТФ-связывающему домену K-Ras с использованием сцинтилляционного анализа сближения (SPA) и MicroScale Thermophoresis (MST) была измерена и раскрыта в настоящем документе. Эти методы были недоступны, когда Wittinghofer и его коллеги предпринимали свои исследования.

[00202] В исследованиях SPA и MST было обнаружено и раскрыто в данном

документе, что сродство ГТФ к ГТФ-связывающему домену K-Ras у дикого типа и мутанта K-Ras находится в диапазоне 100- 465 наномоль (см. результаты в Таблице 2). Таким образом, это привело к новому неожиданному выводу о том, что могут быть обнаружены такие соединения, как малые молекулы, которые связываются с ГТФ-связывающим доменом Ras и конкурируют за связывание ГТФ с Ras. Исследования SPA и MST, проведенные с членами Rac-1 и Rho-A подсемейства Rho, показывают, что сродство ГТФ к домену связывания этих членов подсемейства Rho находится в диапазоне 120-170 наномоль (см. результаты в Таблице 2).

Таблица 2: Результаты MST и SPA для аффинности ГТФ к связывающим доменам подсемейства K-Ras и Rho

Белок	MST	SPA
K-Ras (дикий тип)	463 ± 2 нМ	243 ± 15 нМ
K-Ras (G12D)	244 ± 12 нМ	270 ± 15 нМ
K-Ras (G12C)	207 ± 46 нМ	258 ± 18 нМ
K-Ras (Q61H)	157 ± 21 нМ	118 ± 11 нМ
K-Ras (Q61H/G12D)	268 ± 108 нМ	135 ± 19 нМ
K-Ras (Q61H/G12C)	266 ± 57 нМ	104 ± 11 нМ
Rac-1	166 ± 10 нМ	151 ± 14 нМ
Rho-A	130 ± 5 нМ	129 ± 12 нМ

[00203] См. Khawaja et al., “Scintillation proximity assay in lead discovery”, Expert Opin. Drug Discov., ноябрь 2008; 3(11):1267-80 относительно методик SPA. Смотрите следующие ссылки, касающиеся технологии MST: Wienken et al., Nature Communications (2010), Protein binding assays in biological liquids using MicroScale Thermophoresis; Jerabek-Willemsen et al., ASSAY and Drug Development Technologies (2011), Molecular interaction studies using MicroScale Thermophoresis; Lin et al., Cell (2012), Inhibition of basal FGF receptor signaling by dimeric Grb2; Seidel et al., Angewandte Chemie (2012), Label-Free MicroScale Thermophoresis discriminates sites and affinity of protein-ligand binding; Seidel et al., Methods (2012), MicroScale Thermophoresis quantifies biomolecular interactions under previously challenging conditions; Parker & Newstead, Nature (2014), Molecular basis of nitrate uptake by the plant nitrate transporter NRT1.1; а также Jerabek-Willemsen et al., Journal of Molecular Structure (2014), MicroScale Thermophoresis: Interaction analysis and beyond.

Открытие малых молекул, которые связываются с ГТФ-связывающим доменом Ras в конкуренции с ГТФ

[00204] В настоящем документе предложен анализ для идентификации малых молекул, которые связываются с ГТФ-связывающим доменом Ras в конкуренции с ГТФ.

[00205] Описанный в настоящем документе пригодны и новый подход к открытию лекарственного средства заключается в идентификации низкомолекулярных ингибиторов, которые будут конкурировать и блокировать взаимодействия между ГТФ и ГТФ-

связывающими белками. Взаимодействуя с участком ГДФ/ГТФ-связывания ГТФ-связывающих белков, небольшие идентифицированные таким образом молекулы могут индуцировать связанную с ГДФ или другую неактивную конформацию ГТФ-связывающих белков и, таким образом, блокировать нисходящие пути передачи сигнала ГТФ-связывающего белка.

[00206] Анализ разработал меры и количественно оценивает способность тестируемых малых молекул в бесклеточной системе конкурировать с ГТФ или ГДФ-связыванием. Анализ может быть использован в небольших объемах или для высокопроизводительного скрининга (HTS) для скрининга библиотеки соединений и для поддержки усилий по медицинской химии по взаимосвязи структура-активность (SAR).

[00207] Это конкурентный анализ связывания. Он включает в себя иммобилизацию белка на твердой фазе, взаимодействие с малой молекулой лекарственного средства-кандидата, а затем конкурентное связывание с меченым нативным ГТФ или лигандом ГТФ.

[00208] В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ тестирования способности одного или более соединений связываться с ГТФ-связывающим доменом и конкурировать за ГТФ-связывание одного или более членов суперсемейства Ras, включающий:

a) экспрессию белка суперсемейства Ras или его мутанта в виде меченого белка;

b) приведение в контакт одного или более соединений с меченым белком с последующей инкубацией комбинации;

c) добавление меченого ГТФ или меченого ГДФ к каждой комбинации белок-соединение с последующей инкубацией полученной смеси; а также

d) измерение количества связанного меченого ГТФ или связанного меченого ГДФ.

[00209] В одном варианте осуществления изобретения способ дополнительно включает в себя между этапом a) и этапом b): добавление меченого белка в одну или более лунок покрытого лигандом одно- или многолуночного планшета и инкубацию меченого белка.

[00210] В одном варианте осуществления способа один или более членов суперсемейства Ras представляет собой Ras. В одном варианте осуществления способа Ras представляет собой DIRAS1; DIRAS2; DIRAS3; ERAS; GEM; HRAS; KRAS; MRAS; NKIRAS1; NKIRAS2; NRAS; RALA; RALB; RAP1A; RAP1B; RAP2A; RAP2B; RAP2C; RASD1; RASD2; RASL10A; RASL10B; RASL11A; RASL11B; RASL12; REM1; REM2; RERG; RERGL; RRAD; RRAS; или RRAS2. В одном варианте осуществления способа Ras представляет собой HRAS, KRAS, NRAS или его мутант. В одном варианте осуществления способа Ras представляет собой HRAS или его мутант. В одном варианте осуществления способа Ras представляет собой KRAS или его мутант. В одном варианте осуществления способа Ras представляет собой NRAS или его мутант.

[00211] В одном варианте осуществления способа суперсемейства Ras белок представляет собой мутантный белок KRas G12D. В одном варианте осуществления способа суперсемейства Ras белок представляет собой мутантный белок KRas G12C. В

одном варианте осуществления способа суперсемейства Ras белок представляет собой белок KRas дикого типа. В одном варианте осуществления способа суперсемейства Ras белок представляет собой мутантный белок KRas Q61H. В одном варианте осуществления способа суперсемейства Ras белок представляет собой двойной мутантный белок G12D/Q61H KRas. В одном варианте осуществления способа суперсемейства Ras белок представляет собой двойной мутант G12C/Q61H.

[00212] В одном варианте осуществления способа один или более членов суперсемейства Ras представляет собой Rho. В одном варианте осуществления способа Rho представляет собой RHOA; RHOB; RHOBTB1; RHOBTB2; RHOBTB3; RHOC; RHOD; RHOF; RHOG; RHOH; RHOJ; RHOQ; RHOU; RHOV; RND1; RND2; RND3; RAC1; RAC2; RAC3; CDC42 или его мутант. В одном варианте осуществления способа суперсемейства Ras белок представляет собой белок Rho-A.

[00213] В одном варианте осуществления способа один или более членов суперсемейства Ras представляет собой Rac. В одном варианте осуществления способа Rho представляет собой Rac или его мутант. В одном варианте осуществления способа Rac представляет собой RAC1; RAC2; RAC3; RHOG или его мутант. В одном варианте осуществления способа белок суперсемейства Ras представляет собой белок Rac-1.

[00214] В одном варианте осуществления способа меченный белок помечен His. В одном варианте осуществления способа лиганд представляет собой никель. В одном варианте осуществления способа меченая-ГТФ представляет собой Cy3-ГТФ или Cy5-ГТФ. В одном варианте осуществления способа буфер представляет собой буфер-I, который содержит 50 мМ Трис (pH 7,5), 150 мМ NaCl, 1 мМ $MgCl_2$ и 1 мМ DTT. В другом варианте осуществления способа буфер представляет собой буфер-I, который содержит 50 мМ Трис (pH 7,5), 1 мМ $MgCl_2$ и 1 мМ DTT.

[00215] Форма анализа включает в себя связывание His-меченого белка с покрытыми никелем планшетами и нативную форму ГТФ, ковалентно меченную флуоресцентными зондами Cy3 или Cy5.

[00216] Теоретически, анализ подходит для использования с любым ГТФ или ГДФ-связывающим белком. Примеры демонстрируют, что анализ может быть использован для Ras и мутантов Ras, белки Rac-1 и Rho-A человека, экспрессированных и очищенных в виде рекомбинантных белков.

[00217] В анализе могут быть использованы различные комбинации метка/лиганд Белок может быть экспрессирован в виде белка слияния с меткой, такой как His, HA, Flag или GST; или белок может быть помечен меткой, такой как биотин, посредством химической реакции. Встречная молекула (лиганд или связующее вещество), взаимодействующая с меткой, будет связывать или покрывать твердую фазу. Твердой фазой может быть планшет (планшет с 96, 384 или 1536 лунками) и гранулы колонки, такие как сефароза, агароза и целлюлоза. Связующие могут включать никель, антитела, глутатион и стрептавидин. Примеры комбинаций метка:лиганд включают His (полигистидин, не менее 6 гистидинов):никель, GST (глутатион-S-трансфераза):глутатион, HA

(аминокислоты 98-106 гемагглютинина человеческого гриппа):анти-HA антитела, Fc (константная область человеческого IgG):белок A, FLAG (пептид DYDDDDK): антитела (M1. M2, 4E11), Myc (пептид EQKLISEED, полученный из белка myc): Антитела против myc и биотин:стрептавидин (или авидин).

[00218] До сих пор попытки измерить взаимодействие конкурентных малых молекул с белом ГТФ основывались на способности тестируемых малых молекул предотвращать связывание меченого ГТФ с ГТФ-связывающим белком. Новым компонентом этого анализа является использование высокочувствительных зондов Cy3 или Cy5. Подобные зонды, которые могут быть использованы, включают другие высокочувствительные флуорофоры, которые могут быть обнаружены при концентрациях раствора менее 1 мкмоль, и радиоактивное мечение Авторы изобретения не знают ни о какой публикации, предлагающей адаптацию зондов, которые мы использовали, или аналогичных зондов, для использования в конкурентном анализе связывания.

Идентификация аминокислот в ГТФ-связывающем домене Ras, обеспечивающая развитие и функцию направленной терапии на малых молекулах

[00219] Как отмечено выше, было также обнаружено, что аминокислоты в ГТФ-связывающем домене Ras, включая Ala11, Gly12, Val 14, Gly15, Lys 16, Ser17, Ala 18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 и Lys147 и Mg202, обеспечивают до сих пор непредвиденное конкурентное связывание с этим доменом между соединениями, такими как малые молекулы, и ГТФ. Также было обнаружено, что аминокислоты в ГТФ-связывающем домене Ras, включая Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 и Lys147 и Mg202, обеспечивают до сих пор непредвиденное конкурентное связывание с этим доменом между соединениями, такими как малые молекулы, и ГТФ.

[00220] Как описано в Примере 1, исследования молекулярного моделирования, включающие белковые структуры суперсемейства Ras из RCSB PDB (www.rcsb.org) как с ГДФ, ГТФ аналогом GNP (гидрат тринатриевой соли гуанозина 5'-[β,γ-имидо]трифосфата), так и с малыми молекулами, раскрытыми в настоящем документе, были использованы для определения аминокислот в домене суперсемейства Ras в непосредственной близости от ГДФ, ГТФ, или малыми молекулами, когда они связаны с белком суперсемейства Ras.

[00221] Как отмечено выше также было обнаружено, что аминокислоты в ГТФ-связывающем домене Rac1, включая Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 и Mg202, обеспечивают до сих пор непредвиденное конкурентное связывание с этим доменом между соединениями, такими как малые молекулы, и ГТФ.

[00222] Как отмечено выше также было обнаружено, что аминокислоты в ГТФ-связывающем домене RhoA, включая Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 и Mg202, обеспечивают до сих пор непредвиденное конкурентное связывание с этим доменом между

соединениями, такими как малые молекулы, и ГТФ.

5,3. СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ

5.3.1 Рак

[00223] В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое ингибирует функцию одного или более членов суперсемейства Ras путем связывания с ГТФ-связывающим доменом или одним или более членами суперсемейства Ras. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения который ингибирует функцию Ras путем связывания с Ras ГТФ-связывающим доменом. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Ras ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 10 мкМ, и K_d, равной менее чем 10 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Ras ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 1 мкМ, и K_d, равной менее чем 1 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Ras ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 500 нМ, и K_d, равной менее чем 500 нМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Ras ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 470 нМ, и K_d, равной менее чем 470 нМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Ras ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 270 нМ, и K_d, равной менее чем 270 нМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Ras ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 200 нМ, и K_d, равной менее чем 200 нМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Ras ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 150 нМ, и K_d, равной менее чем 150 нМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Ras ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 100 нМ, и K_d, равной менее чем 100 нМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Ras ГТФ-связывающим доменом с более чем 25% ингибированием при 20 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение

субъекту соединения, которое связывается с Ras ГТФ-связывающим доменом с более чем 50% ингибированием при 20 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Ras ГТФ-связывающим доменом с более чем 75% ингибированием при 20 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Ras ГТФ-связывающим доменом с более чем 80% ингибированием при 20 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Ras ГТФ-связывающим доменом с более чем 85% ингибированием при 20 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Ras ГТФ-связывающим доменом с более чем 90% ингибированием при 20 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Ras ГТФ-связывающим доменом с более чем 95% ингибированием при 20 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Ras ГТФ-связывающим доменом с более чем 99% ингибированием при 20 мкМ. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое ингибирует функцию Rho путем связывания с Rho ГТФ-связывающим доменом. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rho ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 10 мкМ, и K_d, равной менее чем 10 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rho ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 1 мкМ, и K_d, равной менее чем 1 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rho ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 500 нМ, и K_d, равной менее чем 500 нМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rho ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 270 нМ, и K_d, равной менее чем 270 нМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rho ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 200 нМ, и K_d, равной менее чем 200 нМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое

связывается с Rho ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 150 нМ, и K_d, равной менее чем 150 нМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rho ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 130 нМ, и K_d, равной менее чем 130 нМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rho ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 100 нМ, и K_d, равной менее чем 100 нМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rho ГТФ-связывающим доменом с более чем 25% ингибированием при 20 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rho ГТФ-связывающим доменом с более чем 50% ингибированием при 20 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rho ГТФ-связывающим доменом с более чем 75% ингибированием при 20 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rho ГТФ-связывающим доменом с более чем 80% ингибированием при 20 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rho ГТФ-связывающим доменом с более чем 85% ингибированием при 20 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rho ГТФ-связывающим доменом с более чем 90% ингибированием при 20 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rho ГТФ-связывающим доменом с более чем 95% ингибированием при 20 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rho ГТФ-связывающим доменом с более чем 99% ингибированием при 20 мкМ. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое ингибирует функцию Rac путем связывания с Rac ГТФ-связывающим доменом. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rac ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 10 мкМ, и K_d, равной менее чем 10 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с

Rac ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 1 мкМ, и K_d, равной менее чем 1 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rac ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 500 нМ, и K_d, равной менее чем 500 нМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rac ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 270 нМ, и K_d, равной менее чем 270 нМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rac ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 200 нМ, и K_d, равной менее чем 200 нМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rac ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 170 нМ, и K_d, равной менее чем 170 нМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rac ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 150 нМ, и K_d, равной менее чем 150 нМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rac ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 100 нМ, и K_d, равной менее чем 100 нМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rac ГТФ-связывающим доменом с более чем 25% ингибированием при 20 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rac ГТФ-связывающим доменом с более чем 50% ингибированием при 20 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rac ГТФ-связывающим доменом с более чем 75% ингибированием при 20 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rac ГТФ-связывающим доменом с более чем 80% ингибированием при 20 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rac ГТФ-связывающим доменом с более чем 85% ингибированием при 20 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rac ГТФ-связывающим доменом с более чем 90% ингибированием при 20 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с

Rac ГТФ-связывающим доменом с более чем 95% ингибированием при 20 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rac ГТФ-связывающим доменом с более чем 99% ингибированием при 20 мкМ.

[00224] В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с одним или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с двумя или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с тремя или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с четырьмя или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с пятью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с шестью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с семью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с восемью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30,

Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с девятью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с десятью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с одиннадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с двенадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с тринадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с четырнадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с пятнадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с шестнадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем

документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с семнадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с восемнадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с девятнадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с двадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с двадцатью одним или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с двадцатью двумя или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с двадцатью тремя или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается со всеми из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене.

[00225] В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения,

которое связывается с одним или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с двумя или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с тремя или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с четырьмя или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с пятью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с шестью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с семью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с восемью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с девятью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36,

Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с десятью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с одиннадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с двенадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с тринадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с четырнадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с пятнадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с шестнадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с семнадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте

осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с восемнадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с девятнадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с двадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с двадцатью одним или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с двадцатью двумя или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с двадцатью тремя или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается со всеми из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене.

[00226] В одном варианте осуществления изобретения Ras представляет собой DIRAS1; DIRAS2; DIRAS3; ERAS; GEM; HRAS; KRAS; MRAS; NKIRAS1; NKIRAS2; NRAS; RALA; RALB; RAP1A; RAP1B; RAP2A; RAP2B; RAP2C; RASD1; RASD2; RASL10A; RASL10B; RASL11A; RASL11B; RASL12; REM1; REM2; RERG; RERGL; RRAD; RRAS; или RRAS2. В другом варианте осуществления Ras представляет собой HRAS, KRAS или NRAS. В одном варианте осуществления изобретения Ras представляет

собой HRAS. В одном варианте осуществления изобретения Ras представляет собой KRAS. В одном варианте осуществления изобретения Ras представляет собой NRAS. В другом варианте осуществления Ras представляет собой мутантную форму Ras, описанную в данном документе.

[00227] В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с одним или более из Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 или Mg202 в Rho ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с двумя или более из Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 или Mg202 в Rho ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с тремя или более из Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 или Mg202 в Rho ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с четырьмя или более из Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 или Mg202 в Rho ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с пятью или более из Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 или Mg202 в Rho ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с шестью или более из Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 или Mg202 в Rho ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с семью или более из Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 или Mg202 в Rho ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с восемью или более из Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 или Mg202 в Rho ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с

девятью или более из Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 или Mg202 в Rho ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с десятью или более из Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 или Mg202 в Rho ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с одиннадцатью или более из Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 или Mg202 в Rho ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с двенадцатью или более из Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 или Mg202 в Rho ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с тринадцатью или более из Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 или Mg202 в Rho ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с четырнадцатью или более из Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 или Mg202 в Rho ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с пятнадцатью или более из Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 или Mg202 в Rho ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с шестнадцатью или более из Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 или Mg202 в Rho ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с семнадцатью или более из Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 или Mg202 в Rho ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается со всеми из Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35,

Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 или Mg202 в Rho ГТФ-связывающем домене.

[00228] В одном варианте осуществления изобретения Rho представляет собой RHOA; RHOB; RHOBTB1; RHOBTB2; RHOBTB3; RHOC; RHOD; RHOF; RHOG; RHOH; RHOJ; RHOQ; RHOU; RHOV; RND1; RND2; RND3; RAC1; RAC2; RAC3 или CDC42. В одном варианте осуществления изобретения Rho представляет собой RHOA. В другом варианте осуществления изобретения Rho представляет собой мутантную форму Rho, описанную в данном документе.

[00229] В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с одним или более из Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 или Mg202 в Rac ГТФ-связывающем домене. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с двумя или более из Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 или Mg202 в высоко консервативном Rho ГТФ-связывающем домене. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с тремя или более из Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 или Mg202 в Rac ГТФ-связывающем домене. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с четырьмя или более из Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 или Mg202 в Rac ГТФ-связывающем домене. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с пятью или более из Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 или Mg202 в Rac ГТФ-связывающем домене. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с шестью или более из Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 или Mg202 в Rac ГТФ-связывающем домене. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с семью или более из Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 или Mg202 в Rac ГТФ-связывающем домене. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или

профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с восемью или более из Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 или Mg202 в Rac ГТФ-связывающем домене. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с девятью или более из Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 или Mg202 в Rac ГТФ-связывающем домене. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с десятью или более из Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 или Mg202 в Rac ГТФ-связывающем домене. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с одиннадцатью или более из Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 или Mg202 в Rac ГТФ-связывающем домене. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с двенадцатью или более из Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 или Mg202 в Rac ГТФ-связывающем домене. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с тринадцатью или более из Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 или Mg202 в Rac ГТФ-связывающем домене. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с четырнадцатью или более из Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 или Mg202 в Rac ГТФ-связывающем домене. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с пятнадцатью или более из Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 или Mg202 в Rac ГТФ-связывающем домене. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с шестнадцатью или более из Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 или Mg202 в Rac ГТФ-связывающем домене. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем

документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с семнадцатью или более из Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 или Mg202 в Rac ГТФ-связывающем домене. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с восемнадцатью или более из Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 или Mg202 в Rac ГТФ-связывающем домене. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, которое связывается со всеми из Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 или Mg202 в Rac ГТФ-связывающем домене.

[00230] В одном варианте осуществления изобретения Rho представляет собой Rac. В одном варианте осуществления изобретения Rac представляет собой RAC1; RAC2; RAC3 или RHOG. В одном варианте осуществления изобретения Rac представляет собой RAC1. В другом варианте осуществления изобретения Rac представляет собой мутантную форму Rac, описанную в данном документе.

[00231] В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способах и композициях, предложенных в данном документе, ингибирует ГТФ-связывание с одним или более членами суперсемейства Ras. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способах и композициях, предложенных в данном документе, ингибирует ГТФ-связывание с Ras. В одном варианте осуществления изобретения, предложенные в данном документе соединения ингибируют ГТФ-связывание с Rho. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способах и композициях, предложенных в данном документе, ингибирует ГТФ-связывание с Rac. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способах и композициях, предложенных в данном документе, ингибирует ГТФ-связывание с Ras и Rho. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способах и композициях, предложенных в данном документе, ингибирует ГТФ-связывание с Ras и Rac. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способах и композициях, предложенных в данном документе, ингибирует ГТФ-связывание с Rho и Rac. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способах и композициях, предложенных в данном документе, ингибирует ГТФ-связывание с Ras, Rho и Rac. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способах и композициях, предложенных в данном документе имеет молекулярную массу менее чем 2000 дальтон. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способах и композициях, предложенных в данном документе имеет молекулярную массу менее чем 1750 дальтон. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способах и композициях,

предложенных в данном документе имеет молекулярную массу менее чем 1500 дальтон. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способах и композициях, предложенных в данном документе имеет молекулярную массу менее чем 1250 дальтон. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способах и композициях, предложенных в данном документе имеет молекулярную массу менее чем 1000 дальтон. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способах и композициях, предложенных в данном документе имеет молекулярную массу менее чем 750 дальтон. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способах и композициях, предложенных в данном документе имеет молекулярную массу менее чем 665 дальтон. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способах и композициях, предложенных в данном документе имеет молекулярную массу менее чем 500 дальтон. В другом варианте осуществления соединение для применения в способах и композициях, предложенных в данном документе, содержит оксадиазольный, тиадиазольный или триазольный фрагмент. В другом варианте осуществления соединения для применения в способах и композициях, предложенных в данном документе, содержит 1,2,4-оксадиазольный, 1,2,4-тиадиазольный, 1,2,4-триазольный, 2-ациламинотиазольный, 2-(пиридин-2-ил)пиримидин-4-аминовый, 2-(пиридин-2-ил)пиримидин-4-оловый, 2-(пиридин-2-ил)пиримидин-4-(1H)-оновый, 2-(пиридин-2-ил)пиримидин-4(3H)-оновый, 2-(пиридин-2-ил)пиримидин-4(1H)-иминовый или 2-(пиридин-2-ил)пиримидин-4(3H)-иминовый фрагмент. В другом варианте осуществления соединение для применения в способах и композициях, предложенных в данном документе, содержит 2-(пиридин-2-ил)пиримидин-4-аминовый, 2-(пиридин-2-ил)пиримидин-4-оловый, 2-(пиридин-2-ил)пиримидин-4-(1H)-оновый, 2-(имидазол-2-ил)пиримидин-4-оловый, 2-(имидазол-2-ил)пиримидин-4(3H)-оновый, 2-(имидазол-2-ил)пиримидин-4(1H)-оновый, 2-(имидазол-2-ил)пиримидин-4-аминовый, 2-(имидазол-2-ил)пиримидин-4(3H)-иминовый, 2-(имидазол-2-ил)пиримидин-4(1H)-иминовый, 2-(имидазол-4-ил)пиримидин-4-оловый, 2-(имидазол-4-ил)пиримидин-4(3H)-оновый, 2-(имидазол-4-ил)пиримидин-4(1H)-оновый, 2-(имидазол-4-ил)пиримидин-4-аминовый, 2-(имидазол-4-ил)пиримидин-4(3H)-иминовый или 2-(имидазол-4-ил)пиримидин-4(1H)-иминовый фрагмент.

[00232] В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики рака, включающий введение субъекту соединения, предложенного в данном документе, или его производного.

[00233] В другом варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ оказания помощи при раке, включающий введение субъекту соединения, предложенного в данном документе, или его производного.

[00234] Также в настоящем документе представлены способы лечения субъектов, которые ранее лечились от рака, но не реагируют на стандартную терапию, а также тех, кто ранее не лечился. Также предложены способы лечения субъектов независимо от возраста субъекта, хотя некоторые заболевания или расстройства чаще встречаются в определенных

возрастных группах. Также предложены способы лечения субъектов, которые перенесли хирургическое вмешательство в попытке лечения рассматриваемого заболевания или патологического состояния, а также тех, кто этого не сделал. Поскольку субъекты с раком имеют гетерогенные клинические проявления и различные клинические результаты, лечение, назначаемое субъекту, может варьироваться в зависимости от его прогноза. Опытный практикующий врач сможет легко определить без чрезмерного экспериментирования конкретные вторичные агенты, типы хирургического вмешательства и типы стандартной терапии без лекарств, которые можно эффективно использовать для лечения индивидуального субъекта с раком.

[00235] В контексте настоящего документа термин «рак» включает, но не ограничивается ими, солидные опухоли и опухоли кроветворных органов. Термин «рак» относится к заболеванию кожных тканей, органов, крови и сосудов, включая, но не ограничиваясь ими, рак мочевого пузыря, кости, крови, мозга, груди, шейки матки, грудной клетки, толстой кишки, эндрометрия, пищевода, глаза , головы, почки, печени, лимфатических узлов, легкого, рта, шеи, яичников, поджелудочной железы, предстательной железы, прямой кишки, желудка, яичка, горла и матки. Специфические раковые заболевания включают, но не ограничиваются ими, запущенную злокачественную опухоль, амилоидоз, нейробластому, менингиому, гемангиоперицитому, множественные метастазы в головном мозге, мультиформную глиобластому, глиобластому, глиому ствола головного мозга, злокачественную опухоль головного мозга с неблагоприятным прогнозом, злокачественную глиому, реккурентную злокачественную глиому, анапластическую астроцитому, анапластическую олигодендроглиому, нейроэндокринную опухоль, аденокарциному прямой кишки, лимфому, низкодифференцированную фолликулярную лимфому, злокачественную меланому, злокачественную мезотелиому, синдром мезотелиомы злокачественного плеврального выпота, перитонеальную карциному, папиллярную серозную карциному, гинекологическую саркому, саркому мягких тканей, склеродерму, кожный васкулит, гистиоцитоз из клеток Лангерганса, лейомиосаркому, прогрессирующую оссифицирующую фибродисплазию, гормонорезистентный рак предстательной железы, резецированную саркому мягких тканей высокого риска, неподдающуюся резекции гепатоклеточную карциному, макроглобулинемию Вальденстрема, вялотекущую миелому, индолентную миелому, рак фаллопиевой трубы, гормонозависимый рак предстательной железы, андроген-независимый рак предстательной железы, нечувствительный к гормонам рак предстательной железы, нечувствительный к химиотерапии рак предстательной железы, папиллярный рак щитовидной железы, фолликулярный рак щитовидной железы, медуллярную карциному щитовидной железы и лейомиому.

[00236] В определенных вариантах осуществления изобретения рак представляет собой солидную опухоль. В определенных вариантах осуществления изобретения солидная опухоль является метастатической. В определенных вариантах осуществления изобретения солидная опухоль устойчива к лекарствам. В определенных вариантах осуществления

изобретения солидная опухоль представляет собой гепатоцеллюлярную карциному, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы, рак легких, рак яичников, рак толстой кишки, рак тонкой кишки, рак желчных протоков, рак эндометрия, рак кожи (меланому), рак шейки матки, рак мочевыводящих путей или глиобластому.

[00237] В определенных вариантах осуществления изобретения рак представляет собой опухоль кроветворных органов. В определенных вариантах осуществления изобретения опухоль кроветворных органов является метастатической. В определенных вариантах осуществления изобретения опухоль кроветворных органов является устойчивой к лекарственным средствам. В определенных вариантах осуществления изобретения рак представляет собой лейкоз.

[00238] В одном варианте осуществления изобретения Предложенные в настоящем документе способы включают лечение, профилактику или оказание помощи при различных типах лейкозов, таких как хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелоцитарный лейкоз (CML), острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелоидный лейкоз (AML) и острый миелобластный лейкоз (AML) путем введения терапевтически эффективного количества соединения, предложенного в настоящем документе, или его производного.

[00239] В некоторых вариантах осуществления изобретения способы, предложенные в настоящем документе, охватывают лечение, профилактику или оказание помощи при остром лейкозе у субъекта. В некоторых вариантах осуществления изобретения острый лейкоз представляет собой острый миелоидный лейкоз (AML), который включает, но не ограничивается ими, недифференцированный AML (M0), миелобластный лейкоз (M1), миелобластный лейкоз (M2), промиелоцитарный лейкоз (вариант M3 или M3 (M3V)), миеломоноцитарный лейкоз (вариант M4 или M4 с эозинофилией (M4E)), моноцитарный лейкоз (M5), эритролейкоз (M6) и мегакариобластный лейкоз (M7). В одном варианте осуществления изобретения острый миелоидный лейкоз представляет собой недифференцированный AML (M0). В одном варианте осуществления изобретения острый миелоидный лейкоз представляет собой миелобластный лейкоз (M1). В одном варианте осуществления изобретения острый миелоидный лейкоз представляет собой миелобластный лейкоз (M2). В одном варианте осуществления изобретения острый миелоидный лейкоз представляет собой промиелоцитарный лейкоз (вариант M3 или M3 (M3V)). В одном варианте осуществления изобретения острый миелоидный лейкоз представляет собой миеломоноцитарный лейкоз (вариант M4 или M4 с эозинофилией (M4E)). В одном варианте осуществления изобретения острый миелоидный лейкоз представляет собой моноцитарный лейкоз (M5). В одном варианте осуществления изобретения острый миелоидный лейкоз представляет собой эритролейкоз (M6). В одном варианте осуществления изобретения острый миелоидный лейкоз представляет собой мегакариобластный лейкоз (M7). Таким образом, способы лечения, профилактики или лечения острого миелоидного лейкоза у субъекта включают этап введения субъекту количества соединения, предложенного в настоящем документе, или его производного,

эффективного для лечения, профилактики или лечения острого миелоидного лейкоза по отдельности или в комбинации. В некоторых вариантах осуществления способы включают этап введения субъекту соединения, предложенного в настоящем документе, или его производного в комбинации со вторым активным агентом в количествах, эффективных для лечения, профилактики или лечения острого миелоидного лейкоза.

[00240] В некоторых вариантах осуществления изобретения способы, предложенные в настоящем документе, охватывают лечение, профилактику или лечение острого лимфоцитарного лейкоза (ALL) у субъекта. В некоторых вариантах осуществления изобретения способы, предложенные в настоящем документе, охватывают лечение, профилактику или лечение острого лимфоцитарного лейкоза (ALL) у субъекта. Острый лимфоцитарный лейкоз может быть классифицирован в соответствии с франко-американо-британской схемой морфологической классификации лейкозов (FAB), как L1 - зрелые лимфобласты (Т-клетки или В-клетки-предшественники), L2 - незрелые и плеоморфные (различной формы) лимфобласты (Т-клетки или В-клетки-предшественники) и L3 - лимфобласты (В-клетки; клетки Беркитта). В одном варианте осуществления изобретения острый лимфоцитарный лейкоз возникает в бластных клетках костного мозга (В-клетки). В одном варианте осуществления изобретения острый лимфоцитарный лейкоз возникает в тимусе (Т-клетки). В одном варианте осуществления изобретения острый лимфоцитарный лейкоз возникает в лимфатических узлах. В одном варианте осуществления изобретения острый лимфоцитарный лейкоз представляет собой тип L1, характеризующийся появлением зрелых лимфобластов (Т-клеток или В-клеток предшественников). В одном варианте осуществления изобретения острый лимфоцитарный лейкоз представляет собой тип L2, характеризующийся незрелыми и плеоморфными (различной формы) лимфобластами (Т-клетками или В-клетками предшественниками). В одном варианте осуществления изобретения острый лимфоцитарный лейкоз представляет собой тип L3, характеризующийся лимфобластами (В-клетки; клетки Беркитта). В определенных вариантах осуществления изобретения острый лимфоцитарный лейкоз представляет собой Т-клеточный лейкоз. В одном варианте осуществления изобретения Т-клеточный лейкоз представляет собой периферический Т-клеточный лейкоз. В другом варианте осуществления изобретения Т-клеточный лейкоз представляет собой Т-клеточный лимфобластный лейкоз. В другом варианте осуществления изобретения Т-клеточный лейкоз представляет собой кожный Т-клеточный лейкоз. В другом варианте осуществления Т-клеточный лейкоз представляет собой Т-клеточный лейкоз у взрослых. Таким образом, способы лечения, профилактики или лечения острого лимфоцитарного лейкоза у субъекта включают этап введения субъекту количества соединения, предложенного в настоящем документе, или его производного, эффективного для лечения, профилактики или оказания помощи как при самом остром лимфоцитарном лейкозе, так и в комбинации со вторым активным агентом. В некоторых вариантах осуществления способы включают этап введения субъекту соединения, предложенного в настоящем документе, или его производного в комбинации со вторым активным агентом в количествах, эффективных для

лечения, профилактики или оказания помощи при остром лимфоцитарном лейкозе.

[00241] В некоторых вариантах осуществления изобретения способы, предложенные в настоящем документе, охватывают лечение, профилактику или оказание помощи при хроническом миелоидном лейкозе (CML) у субъекта. Способы включают этап введения субъекту количества соединения, предложенного в настоящем документе, или его производного, эффективного для лечения, профилактики или оказания помощи при хроническом миелоидном лейкозе. В некоторых вариантах осуществления способы включают этап введения субъекту соединения, предложенного в настоящем документе, или его производного в комбинации со вторым активным агентом в количествах, эффективных для лечения, профилактики или оказания помощи при хроническом миелоидном лейкозе.

[00242] В некоторых вариантах осуществления изобретения способы, предложенные в настоящем документе, охватывают лечение, профилактику или оказание помощи при хроническом лимфоцитарном лейкозе (CLL) у субъекта. Способы включают этап введения субъекту количества соединения, предложенного в настоящем документе, или его производного, эффективного для лечения, профилактики или оказания помощи при хроническом лимфоцитарном лейкозе. В некоторых вариантах осуществления способы включают этап введения субъекту соединения, предложенного в настоящем документе, или его производного в комбинации со вторым активным агентом в количествах, эффективных для лечения, профилактики или оказания помощи при хроническом лимфоцитарном лейкозе.

[00243] В определенных вариантах осуществления изобретения в настоящем документе предложены способы лечения, профилактики и/или оказания помощи при заболевании у субъектов с нарушенной функцией почек. В определенных вариантах осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения, профилактики и/или оказания помощи при раке у субъектов с нарушенной функцией почек. В определенных вариантах осуществления изобретения в настоящем документе предложены способы обеспечения подходящих корректировок дозы для субъектов с нарушенной функцией почек вследствие, но не ограничиваясь ими, заболевания, старения или других факторов субъекта.

[00244] В определенных вариантах осуществления изобретения в настоящем документе предложены способы лечения, предотвращения и/или лечения лимфомы, включая неходжкинскую лимфому. В некоторых вариантах осуществления изобретения в настоящем документе предложены способы лечения или оказания помощи при неходжкинской лимфоме (NHL), включая, но не ограничиваясь этим, диффузную крупную В-клеточную лимфому (DLBCL) с использованием прогностических факторов.

[00245] В определенных вариантах осуществления изобретения в настоящем документе предложены способы лечения, профилактики и/или оказания помощи при множественной миеломе, включая рецидивирующую/ рефрактерную множественную миелому у субъектов с нарушенной функцией почек или ее симптомы, включающие введение терапевтически эффективного количества соединения, предложенного в

настоящем документе, или его производного, субъекту с рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломой с нарушенной функцией почек.

[00246] В определенных вариантах осуществления изобретения терапевтически или профилактически эффективное количество соединения составляет от около 0,005 до около 1000 мг в день, от около 0,01 до около 500 мг в день, от около 0,01 до около 250 мг в день, от около 0,01 до около 100 мг в день, от около 0,1 до около 100 мг в день, от около 0,5 до около 100 мг в день, от около 1 до около 100 мг в день, от около 0,01 до около 50 мг в день, от около 0,1 до около 50 мг в день, от около 0,5 до около 50 мг в день, от около 1 до около 50 мг в день, от около 0,02 до около 25 мг в день, от около 0,05 до около 10 мг в день, от около 0,05 до около 5 мг в день, от около 0,1 до около 5 мг в день или от около 0,5 до около 5 мг в день.

[00247] В определенных вариантах осуществления изобретения, терапевтически или профилактически эффективное количество составляет около 0,1, около 0,2, около 0,5, около 1, около 2, около 3, около 4, около 5, около 6, около 7, около 8, около 9, около 10, около 15, около 20, около 25, около 30, около 40, около 45, около 50, около 60, около 70, около 80, около 90, около 100 или около 150 мг в день.

[00248] В одном варианте осуществления изобретения рекомендуемый диапазон суточной дозы соединения, предложенного в данном документе, или его производного, для патологических состояний, описанных в настоящем документе, находится в диапазоне от около 0,5 мг до около 50 мг в день, в одном варианте осуществления, вводимый в дозе один раз в день, или в разделенных дозах в течение дня. В некоторых вариантах осуществления дозировки находятся в диапазоне от около 1 мг до около 50 мг в день. В других вариантах осуществления дозировки находятся от около 0,5 до около 5 мг в день. Конкретные дозы в день включают 0,1, 0,2, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 или 50 мг в день.

[00249] В конкретном варианте осуществления рекомендуемая начальная дозировка может составлять 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25 или 50 мг в день. В другом варианте осуществления рекомендуемая начальная дозировка может составлять 0,5, 1, 2, 3, 4 или 5 мг в день. Доза может быть увеличена до 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 и 50 мг/день. В специфическом варианте осуществления изобретения соединение может быть введено в количестве, равном около 25 мг/день. В конкретном варианте осуществления изобретения соединение может быть введено в количестве, равном около 10 мг/день. В конкретном варианте осуществления изобретения соединение может быть введено в количестве, равном около 5 мг/день. В конкретном варианте осуществления изобретения соединение может быть введено в количестве, равном около 4 мг/день. В конкретном варианте осуществления изобретения соединение может быть введено в количестве, равном около 3 мг/день.

[00250] В определенных вариантах осуществления изобретения, терапевтически или профилактически эффективное количество составляет от около 0,001 до около 100 мг/кг/день, от около 0,01 до около 50 мг/кг/день, от около 0,01 до около 25 мг/кг/день, от

около 0,01 до около 10 мг/кг/день, от около 0,01 до около 9 мг/кг/день, 0,01 до около 8 мг/кг/день, от около 0,01 до около 7 мг/кг/день, от около 0,01 до около 6 мг/кг/день, от около 0,01 до около 5 мг/кг/день, от около 0,01 до около 4 мг/кг/день, от около 0,01 до около 3 мг/кг/день, от около 0,01 до около 2 мг/кг/день, от около 0,01 до около 1 мг/кг/день или от около 0,01 до около 0,05 мг/кг/день.

[00251] Вводимая доза также может быть выражена в единицах, отличных от мг/кг/день. Например, дозы для парентерального введения могут быть выражены в мг/м^2/день. Средний специалист в данной области техники легко определит, как преобразовать дозы из мг/кг/день в мг/м^2/день в данные о росте или весе субъекта или их обоих (см., www.fda.gov/cder/cancer/animalframe.htm). Например, доза равна 1 мг/кг/день для человека весом 65 кг приблизительно равна 38 мг/м^2/день.

[00252] В определенных вариантах осуществления изобретения количество вводимого соединения является достаточным для обеспечения концентрации соединения в плазме в устойчивом состоянии, в диапазоне от около 0,001 до около 500 мкМ, около 0,002 до около 200 мкМ, около 0,005 до около 100 мкМ, около 0,01 до около 50 мкМ, от около 1 до около 50 мкМ, около 0,02 до около 25 мкМ, от около 0,05 до около 20 мкМ, от около 0,1 до около 20 мкМ, от около 0,5 до около 20 мкМ или от около 1 до около 20 мкМ.

[00253] В других вариантах осуществления количество вводимого соединения является достаточным для обеспечения концентрации соединения в плазме в устойчивом состоянии в диапазоне от около 5 до около 100 нМ, около 5 до около 50 нМ, около 10 до около 100 нМ, около 10 до около 50 нМ или от около 50 до около 100 нМ.

[00254] В контексте настоящего документа термин «концентрация в плазме в стационарном состоянии» представляет собой концентрацию, достигаемую после периода введения соединения, предложенного в данном документе, или его производного. Как только установившееся состояние достигнуто, на кривой зависимости концентрации соединения в плазме от времени наблюдаются незначительные пики и впадины.

[00255] В определенных вариантах осуществления изобретения количество вводимого соединения является достаточным для обеспечения максимальной концентрации соединения в плазме (пиковой концентрации) в диапазоне от около 0,001 до около 500 мкМ, около 0,002 до около 200 мкМ, около 0,005 до около 100 мкМ, около 0,01 до около 50 мкМ, от около 1 до около 50 мкМ, около 0,02 до около 25 мкМ, от около 0,05 до около 20 мкМ, от около 0,1 до около 20 мкМ, от около 0,5 до около 20 мкМ или от около 1 до около 20 мкМ.

[00256] В определенных вариантах осуществления изобретения количество вводимого соединения является достаточным для обеспечения минимальной концентрации соединения в плазме (минимальной концентрации) в диапазоне от около 0,001 до около 500 мкМ, около 0,002 до около 200 мкМ, около 0,005 до около 100 мкМ, около 0,01 до около 50 мкМ, от около 1 до около 50 мкМ, около 0,01 до около 25 мкМ, от около 0,01 до около 20 мкМ, от около 0,02 до около 20 мкМ, от около 0,02 до около 20 мкМ или от около 0,01 до около 20 мкМ.

[00257] В определенных вариантах осуществления изобретения, количество вводимого соединения является достаточным для обеспечения площади под кривой (AUC) соединения, в диапазоне от около 100 до около 100000 нг*ч/мл, от около 1000 до около 50000 нг*ч/мл, от около 5000 до около 25000 нг*ч/мл или от около 5000 до около 10000 нг*ч/мл.

[00258] В определенных вариантах осуществления изобретения субъекта, подлежащий лечению одним из способов, представленных в настоящем документе, не лечили противораковой терапией до введения соединения, предложенного в данном документе, или его производного. В определенных вариантах осуществления изобретения субъекта, подлежащий лечению одним из способов, представленных в настоящем документе, лечили противораковой терапией до введения соединения, предложенного в данном документе, или его производного. В определенных вариантах осуществления изобретения у субъекта, подлежащего лечению одним из способов, предложенных в настоящем документе, развивается лекарственная устойчивость к противораковой терапии.

[00259] Способы, предложенные в настоящем документе, охватывают лечение пациента независимо от возраста субъекта, хотя некоторые заболевания или расстройства чаще встречаются в определенных возрастных группах.

[00260] В зависимости от заболевания, подлежащего лечению, и состояния субъекта, соединение, предложенное в настоящем документе или его производная, может быть введено пероральным, парентеральным (например, внутримышечным, внутрибрюшинным, внутривенным, CIV, путем внутрицистальной инъекции или инфузии, подкожной инъекции или в виде имплантата), путем ингаляции, назальным, вагинальным, ректальным, сублингвальным или местным (например, трансдермальным или местным) путями введения. Соединение, предложенное в настоящем документе, или его производная, может быть составлено отдельно или вместе в подходящей дозированной форме с фармацевтически приемлемыми эксципиентами, носителями, адъювантами и носителями, подходящими для каждого пути введения.

[00261] В одном варианте осуществления изобретения соединение, предложенное в данном документе, или его производную, вводят перорально. В другом варианте осуществления соединение, предложенное в данном документе, или его производную, вводят парентерально. В еще одном варианте осуществления соединение, предложенное в данном документе, или его производную, вводят внутривенно.

[00262] Соединение, предложенное в настоящем документе, или его производная, может быть доставлено в виде единичной дозы, такой как, например, однократная болюсная инъекция или пероральные таблетки, или пилюли; или с течением времени, например, в виде непрерывной инфузии во времени или путем разделения болюсных доз во времени. Соединение можно вводить повторно, если необходимо, например, до тех пор, пока субъект не испытывает стабильное заболевание или регрессию, или пока субъект не испытывает прогрессирование заболевания или неприемлемую токсичность. Например, стабильное заболевание для солидных опухолей обычно означает, что перпендикулярный диаметр

измеримых повреждений не увеличился на 25% или более от последнего измерения. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Guidelines, Journal of the National Cancer Institute 92(3): 205 216 (2000). Стабильное заболевание или его отсутствие определяют способами, известными в данной области, такими как оценка симптомов пациента, физическое обследование, визуализация опухоли, которая была визуализирована с использованием рентгенографии, CAT, PET или MRI-сканирования и других общепринятых методов оценки.

[00263] Соединение, предложенное в указанном документе или его производное, можно вводить один раз в день (QD) или разделить на несколько ежедневных доз, таких как два раза в день (BID), три раза в день (TID) и четыре раза в день (QID). Кроме того, введение может быть непрерывным (то есть ежедневно в течение последовательных дней или каждый день), прерывистым, например, циклами (то есть, включая дни, недели или месяцы отдыха без лекарств). В контексте настоящего документа термин «ежедневно» предназначен для обозначения того, что терапевтическое соединение, такое как соединение, предложенное в настоящем документе, или его производную, вводят один или более раз в день, например, в течение определенного периода времени. Термин «непрерывный» предназначен для обозначения того, что терапевтическое соединение, такое как соединение, предложенное в настоящем документе, или его производное, вводят ежедневно в течение непрерывного периода по меньшей мере от 10 дней до 52 недель. Термин «прерывистый» или «прерывисто», используемый в настоящем документе, предназначен для обозначения остановки и запуска с регулярными или нерегулярными интервалами. Например, прерывистое введение соединения, предложенного в настоящем документе, или его производного, представляет собой введение в течение от одного до шести дней в неделю, введение в циклах (например, ежедневное введение в течение двух-восьми последовательных недель, затем период отдыха без введения в течение до одной недели) или введение через день. Термин «циклический», используемый в настоящем документе, предназначен для обозначения того, что терапевтическое соединение, такое как соединение, предложенное в настоящем документе, или его производное, вводят ежедневно или непрерывно, но с периодом отдыха. В некоторых таких вариантах осуществления изобретения введение осуществляется один раз в день в течение двух-шести дней, затем период отдыха без введения в течение пяти-семи дней.

[00264] В некоторых вариантах осуществления изобретения частота введения находится в диапазоне, равном от около суточной дозы до около месячной дозы. В определенных вариантах осуществления изобретения введение производят один раз в день, два раза в день, три раза в день, четыре раза в день, один раз через день, два раза в неделю, один раз в неделю, один раз каждые две недели, один раз каждые три недели или один раз каждые четыре недели. В одном варианте осуществления изобретения соединение, предложенное в данном документе, или его производную, вводят один раз в день. В другом варианте осуществления изобретения соединение, предложенное в данном документе, или его производную, вводят два раза в день. В еще одном варианте осуществления изобретения

соединение, предложенное в данном документе, или его производную, вводят три раза в день. В еще одном оставшемся варианте осуществления изобретения соединение, предложенное в данном документе, или его производную, вводят четыре раза в день.

[00265] В определенных вариантах осуществления изобретения соединение, предложенное в данном документе, или его производную, вводят один раз в день, от одного дня до шести месяцев, от одной недели до трех месяцев, от одной недели до четырех недель, от одной недели до трех недель или от одной недели до двух недель. В определенных вариантах осуществления изобретения соединение, предложенное в данном документе, или его производную, вводят один раз в день в течение одной недели, двух недель, трех недель или четырех недель. В одном варианте осуществления изобретения соединение, предложенное в данном документе, или его производную, вводят один раз в день в течение 4 дней. В одном варианте осуществления изобретения соединение, предложенное в данном документе, или его производную, вводят один раз в день в течение 5 дней. В одном варианте осуществления изобретения соединение, предложенное в данном документе, или его производную, вводят один раз в день в течение 6 дней. В одном варианте осуществления изобретения соединение, предложенное в данном документе, или его производную, вводят один раз в день в течение одной недели. В другом варианте осуществления соединение, предложенное в данном документе, или его производную, вводят один раз в день в течение двух недель. В еще одном варианте осуществления соединение, предложенное в данном документе, или его производную, вводят один раз в день в течение трех недель. В дополнительном варианте осуществления соединение, соединение, предложенное в данном документе, или его производную, вводят один раз в день в течение четырех недель.

Комбинированная терапия со вторым активным агентом

[00266] Соединение, предложенное в данном документе, или его производная, может также комбинироваться или применяться в сочетании с другими терапевтическими агентами, пригодными для лечения и/или предотвращения рака, описанного в настоящем документе.

[00267] В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения, профилактики или оказания помощи при раке, включающий введение субъекту соединения, предложенного в указанных документах, или его производного; в сочетании с одним или более вторыми активными агентами и, необязательно, в сочетании с лучевой терапией, переливанием крови или хирургическим вмешательством. Примеры вторых активных агентов раскрыты в настоящем документе.

[00268] В контексте настоящего документа термин «в комбинации» включает использование более чем одной терапии (например, одного или более профилактических и/или терапевтических агентов). Однако использование термина «в комбинации» не ограничивает порядок, в котором методы лечения (например, профилактические и/или терапевтические агенты) вводятся субъекту с заболеванием или расстройством. Первая терапия (например, профилактическое или терапевтическое средство, такое как соединение, предложенное в настоящем документе, соединение, предложенное в

настоящем документе, например, соединение, предложенное в данном документе или его производная) может быть введена до (например, за 5 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 12 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа, 96 часов, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель или 12 недель), одновременно с или последовательно (например, через 5 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 12 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа, 96 часов, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель или 12 недель) введения второй терапии (например, профилактического или терапевтического средства) субъекту. Тройная терапия также рассматривается в настоящем документе.

[00269] Введение субъекту соединения, предложенного в настоящем документе, или его производного, и одного или более вторых активных агентов может происходить одновременно или последовательно одним и тем же или разными путями введения. Пригодность конкретного пути введения, используемого для конкретного активного агента, будет зависеть от самого активного агента (например, можно ли его вводить перорально без разложения до попадания в кровоток) и от рака, подлежащего лечению.

[00270] Способ введения соединения, предложенного в настоящем документе, или его производного, не зависит от способа введения второй терапии. В одном варианте осуществления изобретения соединение, предложенное в данном документе, или его производную, вводят перорально. В другом варианте осуществления соединение, предложенное в данном документе, или его производную, вводят внутривенно. Таким образом, в соответствии с этими вариантами осуществления соединение, предложенное в данном документе, или его производную, вводят перорально или внутривенно, и вторая терапия может быть введена перорально, парентерально, внутрибрюшинно, внутривенно, внутриартериально, трансдермально, сублингвально, внутримышечно, ректально, трансбуккально , интраназально, липосомально, посредством ингаляции, вагинально, внутриглазно, посредством локальной доставки с помощью катетера или стента, подкожно, интраадипозально, внутрисуставно, интратекально или в лекарственной форме с медленным высвобождением. В одном варианте осуществления изобретения соединение, предложенное в настоящем документе, или его производное, и вторую терапию вводят тем же способом введения, перорально или путем IV. В другом варианте осуществления соединение, предложенное в данном документе, или его производное, вводят одним способом введения, например, путем IV, тогда как второй агент (противораковый агент) вводят другим способом введения, например перорально.

[00271] В одном варианте осуществления изобретения второй активный агент вводят внутривенно или подкожно и один или два раза в день в количестве от около 1 до около 1000 мг, от около 5 до около 500 мг, от около 10 до около 350 мг или от около 50 до около 200 мг. Конкретное количество второго активного агента будет зависеть от конкретного используемого агента, типа заболевания, подлежащего лечению или лечения, серьезности и стадии заболевания, а также количества соединения, предложенного в данном документе, или его производного, и любых необязательных дополнительных активных агентов,

одновременно вводимых субъекту.

[00272] Один или более вторых активных ингредиентов или агентов могут использоваться вместе с соединением, предложенным в настоящем документе, или его производного, в способах и композициях, предложенных в настоящем документе. Вторые активные агенты могут быть высокомолекулярными молекулами (например, белками) или малыми молекулами (например, синтетическими неорганическими, металлоорганическими или органическими молекулами).

[00273] Примеры высокомолекулярных активных агентов включают, но не ограничиваются ими, гематопоэтические факторы роста, цитокины и моноклональные и поликлональные антитела, в частности терапевтические антитела к антигенам рака. Типичными высокомолекулярными активными веществами являются высокомолекулярные молекулы, такие как встречающиеся в природе или синтетические или рекомбинантные белки. Белки, которые особенно пригодны в способах и композициях, предложенных в настоящем документе, включают белки, которые стимулируют выживание и/или пролиферацию клеток-предшественников кроветворения и иммунологически активных поэтических клеток in vitro или in vivo. Другие пригодные белки стимулируют деление и дифференцировку коммитированных эритроидных предшественников в клетках in vitro или in vivo. Конкретные белки включают, не ограничиваясь ими: интерлейкины, такие как IL-2 (включая рекомбинантный IL-II («rIL2») и IL-2 оспы канареек), IL-10, IL-12 и IL-18; интерфероны, такие как интерферон альфа-2a, интерферон альфа-2b, интерферон альфа-n1, интерферон альфа-n3, интерферон бета-Ia и интерферон гамма-I b; GM-CF и GM-CSF; а также EPO.

[00274] В определенных вариантах осуществления изобретения GM-CSF, G-CSF, SCF или EPO вводят подкожно в течение около пяти дней в течение четырех или шести недель цикла в количестве, находящемся в диапазоне от около 1 до около 750 мг/м^2/день, от около 25 до около 500 мг/м^2/день, от около 50 до около 250 мг/м^2/день или от около 50 до около 200 мг/м^2/день. В определенных вариантах осуществления изобретения GM-CSF может вводиться в количестве от около 60 до около 500 мкг/м^2 внутривенно в течение 2 часов или от около 5 до около 12 мкг/м^2/день подкожно. В определенных вариантах осуществления изобретения G-CSF может вводиться подкожно в количестве, равном около 1 мкг/кг/день, и может корректироваться в зависимости от увеличения общего количества гранулоцитов. Поддерживающая доза G-CSF может вводиться в количестве, равном около 300 (для более мелких субъектов) или 480 мкг подкожно. В определенных вариантах осуществления изобретения EPO можно вводить подкожно в количестве 10000 единиц 3 раза в неделю.

[00275] Конкретные белки, которые можно использовать в способах и композициях, включают, не ограничиваясь ими: филграстим, который продается в Соединенных Штатах под торговым названием Neupogen® (Amgen, Таузенд-Оукс, Калифорния); сарграмостим, который продается в Соединенных Штатах под торговым названием Leukine® (Immunex, Сиэтл, Вашингтон); а также рекомбинантный EPO, который продается в США под

торговым названием Epogen® (Amgen, Таузенд-Оукс, Калифорния).

[00276] Рекомбинантные и мутированные формы GM-CSF могут быть использованы, как описано в патентах США №№. 5391485; 5393870; и 5229496; каждый из которых включен в настоящий документ путем ссылки. Рекомбинантные и мутированные формы G-CSF могут быть использованы, как описано в патентах США №№. 4810643; 4999291; 5528823; и 5580755; каждый из которых включен в настоящий документ путем ссылки.

[00277] Также предложено использование в комбинации с соединением, предложенным в настоящем документе, или его производного, нативных, встречающихся в природе и рекомбинантных белков. Дополнительно охватываются мутанты и производные (например, модифицированные формы) природных белков, которые проявляют in vivo по меньшей мере некоторую фармакологическую активность белков, на которых они основаны. Примеры мутантов включают, но не ограничиваются ими, белки, которые имеют один или более аминокислотных остатков, которые отличаются от соответствующих остатков в встречающихся в природе формах белков. Термин «мутанты» также охватывает белки, в которых отсутствуют углеводные фрагменты, обычно присутствующие в их природных формах (например, негликозилированные формы). Примеры производных включают, но не ограничиваются ими, пегилированные производные и слитые белки, такие как белки, образованные слиянием IgG1 или IgG3 с белком или активной частью интересующего белка. См.,например, Penichet, M.L. и Morrison, S.L., J. Immunol. Methods 248:91-101 (2001).

[00278] Антитела, которые можно использовать в комбинации с соединением, предложенным в настоящем документе, или его производным, включают моноклональные и поликлональные антитела. Примеры антител включают, но не ограничиваются ими, трастузумаб (Herceptin®), ритуксимаб (Rituxan®), бевацизумаб (Avastin™), пертузумаб (Omnitarg™), тоситумомаб (Bexxar®), эдреколомаб (Panorex®) и G250. Соединения, предложенные в настоящем документе, или энантиомер, или их смесь энантиомеров, или их фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморф также могут быть объединены или использованы в сочетании с антителами против TNF-α и/или анти-EGFR-антитела, такие как, например, Erbitux® или панитумумаб.

[00279] Активные агенты с высокомолекулярными молекулами можно вводить в форме противораковых вакцин. Например, вакцины, которые секретируют или вызывают секрецию цитокинов, таких как IL-2, G-CSF и GM-CSF, можно использовать в предложенных способах и фармацевтических композициях. См., например, Emens, L.A., et al., Curr. Opinion Mol. Ther. 3(1):77-84, 2001).

[00280] Вторые активные агенты, которые представляют собой малые молекулы, также могут быть использованы для облегчения побочных эффектов, связанных с введением соединения, или его производного. Однако, как и некоторые высокомолекулярные молекулы, многие, как полагают, способны обеспечивать синергетический эффект при введении (например, до, после или одновременно)

соединения, предложенного в настоящем документе, или его производного. Примеры низкомолекулярных вторых активных агентов включают, но не ограничиваются ими, противораковые агенты, антибиотики, иммунодепрессанты и стероиды.

[00281] В определенных вариантах осуществления изобретения второй агент представляет собой ингибитор HSP, ингибитор протеасомы, ингибитор FLT3 или ингибитор TOR-киназы.

[00282] Примеры противораковых агентов, которые должны быть использованы в способах или композициях, описанных в настоящем документе, включают, но не ограничиваются ими: активицин; акларубицин; акодазол гидрохлорид; акронин; адозелезин; алдеслейкин; алтретамин; амбомицин; аметантрон ацетат; амсакрин; анастрозол; антрамицин; аспарагиназа; асперлин; азацитидин; азетепа; азотомицин; батимастат; бензодепа; бикалутамид; бисантрен гидрохлорид; биснафид димезилат; бизелезин; блеомицин сульфат; брекинар натрия; бропиримин; бусульфан; кактиномицин; калустерон; карацемид; карбетимер; карбоплатин; кармустин; карубицин гидрохлорид; карзелезин; седефингол; целекоксиб (ингибитор ЦОГ-2); хлорамбуцил; сиролемицин; цисплатин; кладрибином; клофарабин; криснатол мезилат; циклофосфамид; Ara-C; дакарбазин; дактиномицин; даунорубицин гидрохлорид; децитабин; дексормаплатин; дезагуанин; дезагуанин мезилат; диазиквон; доцетаксел; доксорубицин; доксорубицин гидрохлорид; дролоксифен; дролоксифен цитрат; дромостанолон пропионат; дуазомицин; эдатрексат; эфлорнитин гидрохлорид; элсамитруцин; енлоплатин; енпромат; эпипропидин; эпирубицин гидрохлорид; эрбулозол; эсорубицин гидрохлорид; эстрамустин; эстрамустин фосфат натрия; этанидазол; этопозид; этопозид фосфат; этоприн; фадрозол гидрохлорид; фазарбин; фенретинид; флоксуридин; флударабин фосфат; фторурацил; флуроцитабин; фосквидон; фостриецин натрия; гемцитабин; гемцитабин гидрохлорид; гидроксимочевина; идарубицин гидрохлорид; ифосфамид; илмофозин; ипроплатин; иринотекан; иринотекан гидрохлорид; ланреотид ацетат; летрозол; лейпролид ацетат; лиарозол гидрохлорид; лометрексол натрия; ломустин; лосоксантрон гидрохлорид; мазопрокол; майтансин; мехлоретамин гидрохлорид; мегестрол ацетат; меленгестрол ацетат; мелфалан; меногарил; меркаптопурин; метотрексат; метотрексат натрия; метоприн; метуредопа; митиндомид; митокарцин; митокромин; митогиллин; митомалцин; митомицин; митоспер; митотан; митоксантрон гидрохлорид; микофеноловая кислота; нокодазол; ногаламицин; омацетаксин; ормаплатин; оксисуран; паклитаксел; пегаспаргаза; пелиомицин; пентамустин; пепломицин сульфат; перфосфамид; пипоброман; пипосульфан; пироксантрон гидрохлорид; пликамицин; пломестан; порфимер натрия; порфиромицин; преднимустин; прокарбазин гидрохлорид; пуромицин; пуромицин гидрохлорид; пиразофурин; рибоприн; сафингол; сафингол гидрохлорид; семустин; симтразен; сорафениб; спарфосат натрия; спарсомицин; спирогерманий гидрохлорид; спиромустин; спироплатин; стрептонигрин; стрептозоцин; сулофенур; талисомицин; текогалан натрий; таксотер; тегафур; телоксантрон гидрохлорид; темопорфин; тенипозид; тероксирон; тестолактон; тиамиприн; тиогуанин; тиотепа; тиазофурина; тирапазамин; торемифен

цитрат; трестолон ацетат; трицирибин фосфат; триметрексат; триметрексат глюкуронат; трипторелин; тубулозол гидрохлорид; урациловая горчица; уредепа; вапреотид; вертепорфин; винбластин сульфат; винкристин сульфат; виндезин; виндезин сульфат; винепидин сульфат; винглицинат сульфат; винлейросин сульфат; винорелбин тартрат; винросидин сульфат; винзолидин сульфат; ворозол; зениплатин; циностатин; а также зорубицин гидрохлорид.

[00283] Другие противораковые лекарства, которые должны быть включены в способах или композициях включают, но не ограничиваются ими: 20-эпи-1,25 дигидроксивитамин D3; 5-этинилурацил; абиратерон ; акларубицин; ацилфульвен; адецифенол; адозелезин; алдеслейкин; антагонисты ALL-TK; алтретамин; амбамустин; амидокс; амифостин; аминолевулиновая кислота; амрубицин; амсакрин; анагрелид; анастрозол; андрографолид; ингибиторы ангиогенеза; антагонист D; антагонист G; антареликс; анти-дорсализирующий морфогенетический белок-1; антиандроген, рак предстательной железы; антиэстроген; антинеопластон; антисмысловые олигонуклеотиды; афидиколин глицинат; генные модуляторы апоптоза; регуляторы апоптоза; апуриновая кислота; ara-CDP-DL-PTBA; аргинин-деаминаза; асулакрин; атаместан; атримустин; аксинастатин 1; аксинастатин 2; аксинастатин 3; азасетрон; азатоксин; азотирозин; производные баккатина III; баланол; батимастат; антагонисты BCR/ABL; бензохлорины; бензоилстауроспорины; производные бета-лактама; бета-алетин; бетакламицин B; бетулиновая кислота; ингибитор bFGF; бикалутамид; бизантрен; бисазиридинилспермин; биснафтид; бистратен A; бизелезин; брефлат; бропиримин; будотитан; бутионинсульфоксимин; кальципотриол; кальфостин C; производные камптотецина; капецитабин; карбоксамид-амино-триазол; карбоксиамидотриазол; CaRest M3; CARN 700; полученный из хряща ингибитор; карзелезин; ингибиторы казеинкиназы (ICOS); кастаноспермин; цекропин B; цетрореликс; хлорины; хлорохиноксалинсульфонамид; цикапрост; цис-порфирин; кладрибин; аналоги кломифена; клотримазол; коллисмицин A; коллисмицин B; комбретастатин A4; аналог комбретастатина; конагенин; крамбесцидин 816; криснатол; криптофицин 8; производные криптофицина A; курацин A; циклопентаантрахиноны; циклоплатам; ципемицин; Ara-C окфосфат; цитолитический фактор; цитостатин; дакликсимаб; децитабин; дегидродидемнин B; деслорелин; дексаметазон; дексифосфамид; дексразоксан; дексверапамил; диазиквон; дидемнин B; дидокс; диэтилнорспермин; дигидро-5-азацитидин; дигидротаксол, 9-; диоксамицин; дифенилспиромустин; доцетаксел; докозанол; доласетрон; доксифлуридин; доксорубицин; дролоксифен; дронабинол; дуокармицин C.A.; эбселен; экомустин; эдельфосин; эдреколомаб; эфлорнитин; элемен; эмитефур; эпирубицин; эпристерид; аналог эстрамустина; агонисты эстрогена; антагонисты эстрогена; этанидазол; этопозид фосфат; эксеместан; фадрозол; фазарабин; фенретинид; филграстимом; финастерид; флавопиридол; флезеластин; флуастерон; флюдарабин; фтородауноруницин гидрохлорид; форфенимекс; форместан; фострицин; фотемустин; гадолиний тексафирин; нитрат галлия; галоцитабин; ганиреликс; ингибиторы желатиназы; гемцитабин; ингибиторы глутатиона; гепсульфам;

херегулин; гексаметиленбисацетамид; гиперицин; ибандроновая кислота; идаруцибин; идоксифен; идрамантон; илмофозин; иломастат; иматиниб (например, Gleevec®); имиквимод; иммуностимулирующие пептиды; ингибитор рецептора инсулиноподобного фактора роста-1; агонисты интерферона; интерфероны; интерлейкины; йобенгуан ; иододоксорубицин; ипомеанол, 4-; ироплакт; ирсогладин; изобенгазол; изогомогаликондрин B; итасетрон;джасплакинолид; кахалалид F; ламелларин-N триацетат; ланреотид; лейнамицин; ленограстим; лентинан сульфат; лептолстатин; летрозол; фактор, ингибирующий лейкоз; лейкоцитарный альфа-интерферон; лейпролид+эстроген+прогестерон; лейпрорелин; левамизол; лиарозол; линейный аналог полиамина; липофильный дисахаридный пептид; липофильные соединения платины; лиссоклинамид 7; лобаплатин; ломбрицин; лометрексол; лонидамин; лозоксантрон; локсорибин; луртотекан; лютеций тексафирин; лизофиллин; литические пептиды; майтанзин; манностатин A; маримастат; мазопрокол; маспин; ингибиторы матрилизина; ингибиторы матричной металлопротеиназы; меногарил; мербарон; метерелин; метиониназа; метоклопрамид; ингибитор MIF; мифепристон; мильтефозин; миримостим; митогуазон; митолактол; аналоги митомицина; митонафид; митотоксин, фибробласт, фактор роста - сапорин; митоксантрон; мофаротен; молграмостим; эрбитукс, хорионический гонадотропный гормон; монофосфориллипид A+клеточная стенка миобактерии ск; мопидамол; горчичный противораковый агент; микапероксид B; экстракт микобактериальной клеточной стенки; мириапорон; N-ацетилдиналин; N-замещенные бензамиды; нафарелин; нагрестип; налоксон+пентазоцин; напавин; нафтерин; нартограстим; недаплатин; неморубицин; неридроновая кислота; нилютамид; низамицин; модуляторы оксида азота; нитроксидный антиоксидант; нитруллин; облимерсен (Genasense®); O6 бензилгуанин; октреотид; окиценон; олигонуклеотиды; онапристон; ондансетрон; ондансетрон; орацин; оральный индуктор цитокинов; ормаплатин; осатерон; оксалиплатин; оксауномицин; паклитаксел; аналоги паклитаксела; производные паклитаксела; палауамин; пальмитоилризоцин; памидроновая кислота; панакситриол; паномифен; парабактин; пазелиптин; пегаспаргаза; пелдезин; пентозан полисульфат натрия; пентостатин; пентрозол; перфлуброн; перфосфамид; периллиловый спирт; феназиномицин; фенилацетат; ингибиторы фосфатазы; пицибанил; пилокарпин гидрохлорид; пирарубицин; пиритрексим; плацетин A; плацетин B; ингибитор активатора плазминогена; платиновый комплекс; соединения платины; комплекс платина-триамин; порфимер натрия; порфиромицин; преднизолон; пропил бис-акридон; простагландин J2; ингибиторы протеасом; иммуномодулятор на основе белка A; ингибитор протеинкиназы C; ингибиторы протеинкиназы C, микроводоросли; ингибиторы протеинтирозинфосфатазы; ингибиторы пуриновой нуклеозидфосфорилазы; пурпурины; пиразолоакридин; конъюгат пиридоксилированный гемоглобин-полиоксиэтилен; антагонисты raf; ралтитрексед; рамосетрон; ras Фарнезил ингибиторы протеинтрансферазы; ингибиторы ras; ингибитор ras-GAP; деметилатированный ретеллиптин; рений Re 186 этидронат; ризоксин; рибозимо; RII ретинамид; рохитукин; ромуртид; рохинимекс; рубигинон B1; рубоксил; сафингол;

саинтопин; SarCNU; саркофитол А; сарграмостим; Sdi 1 миметик; семустин; производный ингибитора старения 1; смысловые олигонуклеотиды; ингибиторы сигнальной трансдукции; сизофиран; собузоксан; борокаптат натрия; фенилацетат натрия; солверол; белок, связывающий соматомедин; сонермин; спарфосиновая кислота; спикамицин D; спиромустин; спленопентин; спонгистатин 1; скваламин; стипиамид; ингибиторы стромелизина; сульфиносин; суперактивный вазоактивный кишечный пептидный антагонист; сурадиста; сурамин; свайнсонин; талимустин; тамоксифен метиодид; тауромустин; тазаротен; текогалан натрия; тегафур; теллурапириллий; ингибиторы теломеразы; темопорфин; тенипозид; тетрахлородекаоксид; тетразомин; талибластин; тиокоралин; тромбопоэтин; миметик тромбопоэтина; тималфазин; агонист рецептора тимопоэтина; тимотринан; гормон, стимулирующий щитовидную железу; оловоэтилэтиопурпурин; тирапазамин; титаноценбихлорид; топсентин; торемифен; ингибиторы трансляции; третиноин; триацетилуридин; трицирбин; триметрексат; трипторелин; трописетрон; туростерид; ингибиторы тирозинкиназы; тирфостины; ингибиторы UBC; убенимекс; фактор, ингибирующий рост урогенитального синуса; антагонисты урокиназных рецепторов; вапреотид; вариолин B; веларезол; верамин; Vērdiņš; вертепорфин; винорелбин; винксалтин; витаксин; ворозол; занотерон; зениплатин; зиласкорб; а также зиностатин стималамер.

[00284] Конкретные вторые активные агенты, особенно пригодны в способах или композициях, включают, но не ограничиваются ими, ритуксимаб, облимерсен (Genasense®), ремикад, доцетаксел, целекоксиб, мелфалан, дексаметазон (Decadron®), стероиды, гемцитабин, цисплатин, темозоломид, этопозид, циклофосфамид, темодар, карбоплатин, прокарбазин, глиадел, тамоксифен, топотекан, метотрексат, Arisa®, таксол, таксотер, фторурацил, лейковорин, иринотекан, кселода, CPT-11, интерферон альфа, пегилированный интерферон альфа, пегилированный интерферон (например, PEG INTRON-A), капецитабин, цисплатин, тиотепа, флударабин, карбоплатин, липосомальный даунорубицин, Ara-C, доксетаксол, пацилитаксел, винбластин, IL-2, GM CSF, дакарбазин, винорелбин, золедроновая кислота, пальмитронат, биаксин, бусульфан, преднизон, бисфосфонат, триоксид мышьяка, винкристин, доксорубицин (Doxil®), паклитаксел, ганцикловир, адриамицин, эстрамустинфосфат натрия (Emcyt®), сулиндак и этопозид.

[00285] В определенных вариантах осуществления изобретения способов, предложенных в настоящем документе, применение второго активного агента в сочетании с соединением, предложенным в настоящем документе, или его производного, может быть модифицировано или отсрочено во время или вскоре после введения соединения, предложенного в настоящем документе, или его производного, по усмотрению практикующего специалиста в данной области. В определенных вариантах осуществления изобретения субъекты, которым вводят соединение, предложенное в настоящем документе, или его производного, отдельно или в сочетании с другими видами терапии, могут получать поддерживающую помощь, включая противорвотные средства, миелоидные факторы роста и переливания тромбоцитов, когда это необходимо. В некоторых вариантах осуществления

изобретения субъектам, которым вводят соединение, предложенное в настоящем документе или его производного, можно вводить фактор роста в качестве второго активного агента в соответствии с мнением специалиста в данной области. В некоторых вариантах осуществления предусмотрено введение соединения, предложенного в указанном документе, или его производного, в комбинации с эритропоэтином или дарбэпоэтином (Aranesp).

[00286] В определенных вариантах осуществления изобретения соединение, предложенное в настоящем документе, или его производное, вводят с гемцитабином и цисплатином субъектам с местно-распространенным или метастатическим переходно-клеточным раком мочевого пузыря.

[00287] В определенных вариантах осуществления изобретения соединение, предложенное в настоящем документе, или его производное, вводят в комбинации со вторым активным ингредиентом, указанным ниже: темозоломид для детей с рецидивирующими или прогрессирующими опухолями головного мозга или рецидивирующей нейробластомой; целекоксиб, этопозид и циклофосфамид при рецидиве или прогрессирующем раке ЦНС; темодар субъектам с рецидивирующей или прогрессирующей менингиомой, злокачественной менингиомой, гемангиоперицитомой, множественными метастазами в мозг, рецидивирующими опухолями головного мозга или недавно диагностированной мультиформной глиобластомой; иринотекан субъектам с рецидивирующей глиобластомой; карбоплатин для детей с глиомой ствола головного мозга; прокарбазин для детей с прогрессирующими злокачественными глиомами; циклофосфамид для субъектов с плохим прогнозом злокачественных опухолей головного мозга, недавно диагностированной или рецидивирующей мультиформной глиобластомы; Gliadel® для рецидивирующих злокачественных глиом высокого класса; темозоломид и тамоксифен для анапластической астроцитомы; или топотекан для глиом, глиобластомы, анапластической астроцитомы или анапластической олигодендроглиомы.

[00288] В определенных вариантах осуществления изобретения соединение, предложенное в настоящем документе, или его производное, вводят с метотрексатом, циклофосфамидом, таксаном, абраксаном, лапатинибом, герцептином, ингибиторами ароматазы, селективными модуляторами эстрогена, антагонистами рецептора эстрогена и/или PLX3397 (Plexxikon) субъектам с метастатическим раком молочной железы.

[00289] В определенных вариантах осуществления изобретения соединение, предложенное в настоящем документе, или его производное, вводят с темозоломидом субъектам с нейроэндокринными опухолями.

[00290] В определенных вариантах осуществления изобретения соединение, предложенное в настоящем документе, или его производное, вводят с гемцитабинами субъектам с рецидивирующим или метастатическим раком головы или шеи.

[00291] В определенных вариантах осуществления изобретения соединение, предложенное в настоящем документе, или его производное, вводят с гемцитабином субъектам с раком поджелудочной железы.

[00292] В определенных вариантах осуществления изобретения соединение, предложенное в настоящем документе, или его производное, вводят субъектам с раком толстой кишки в комбинации с ARISA®, авастатином, таксолом и/или таксотером.

[00293] В определенных вариантах осуществления изобретения соединение, предложенное в настоящем документе, или его производное, вводят с капецитабином и/или PLX4032 (Plexxikon) субъектам с рефрактерным колоректальным раком или субъектам, которые не проходят терапию первой линии или имеют плохие показатели при аденокарциноме толстой или прямой кишки.

[00294] В определенных вариантах осуществления изобретения соединение, предложенное в настоящем документе, или его производное, вводить в комбинации с фторурацилом, лейковорином и иринотеканом для пациентов с колоректальным раком Dukes C & D или для пациентов, которые ранее лечились от метастатического колоректального рака.

[00295] В определенных вариантах осуществления изобретения соединение, предложенное в настоящем документе, или его производное, вводят субъектам с рефрактерным колоректальным раком в сочетании с капецитабином, кселодой и/или CPT-11.

[00296] В определенных вариантах осуществления изобретения соединение, предложенное в настоящем документе, или его производное, вводят с капецитабином и иринотеканом субъектам с рефрактерным колоректальным раком или субъектам с неоперабельной или метастатической колоректальной карциномой.

[00297] В определенных вариантах осуществления изобретения соединение, предложенное в настоящем документе, или его производное, вводят индивидуально или в сочетании с интерфероном альфа или капецитабином субъектам с неоперабельной или метастатической гепатоцеллюлярной карциномой; или с цисплатином и тиотепой субъектам с первичным или метастатическим раком печени.

[00298] В определенных вариантах осуществления изобретения соединение, предложенное в настоящем документе, или его производное, вводят в комбинации с пегилированным интерфероном альфа субъектам с саркомой Капоши.

[00299] В определенных вариантах осуществления изобретения, соединение, предложенное в настоящем документе, или его производное, вводят в комбинации с флударабином, карбоплатином и/или топотеканом для субъектов с рефрактерным или рецидивирующим или острым миелобластным лейкозом высокого риска.

[00300] В определенных вариантах осуществления изобретения, соединение, предложенное в настоящем документе, или его производное, вводят в комбинации с липосомальным даунорубицином, топотеканом и/или цитарабином субъектам с неблагоприятным каротипом острого миелобластного лейкоза.

[00301] В определенных вариантах осуществления изобретения, соединение, предложенное в настоящем документе, или его производное, вводят в комбинации с гемцитабином, абраксаном, эрлотинибом, гефтинибом и/или иринотеканом субъектам с

немелкоклеточным раком легких.

[00302] В определенных вариантах осуществления изобретения, соединение, предложенное в настоящем документе, или его производное, вводят в комбинации с карбоплатином и иринотеканом субъектам с немелкоклеточным раком легких.

[00303] В определенных вариантах осуществления изобретения соединение, предложенное в настоящем документе, или его производное, вводят с доксетаксолом субъектам с немелкоклеточным раком легкого, которые ранее лечили карбо/VP 16 и лучевой терапией.

[00304] В определенных вариантах осуществления изобретения соединение, предложенное в настоящем документе, или его производное, вводят в комбинации с карбоплатином и/или таксотером или в комбинации с карбоплатином, пацилитакселом и/или грудной радиотерапией субъектам с немелкоклеточным раком легких.

[00305] В определенных вариантах осуществления изобретения соединение, предложенное в указанном документе или его производное, вводят в комбинации с таксотером субъектам с немелкоклеточным раком легких стадии IIIB или IV.

[00306] В определенных вариантах осуществления изобретения, соединение, предложенное в настоящем документе, или его производное, вводят в комбинации с облимерсеном (Genasense®) субъектам с мелкоклеточным раком легких.

[00307] В определенных вариантах осуществления изобретения, соединение, предложенное в настоящем документе, или его производное, вводят в комбинации с ABT-737 (Abbott Laboratories) и/или обатоклаксом (GX15-070) субъектам с лимфомой и другими видами рака крови.

[00308] В определенных вариантах осуществления изобретения соединение, предложенное в настоящем документе, или его производное, вводят индивидуально или в комбинации со вторым активным ингредиентом, таким как винбластин или флударабин, субъектам с различными типами лимфомы, включая, но не ограничиваясь ими, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, кожную Т-клеточную лимфому, кожную В-клеточную лимфому, диффузную лимфому крупных В-клеток или рецидивирующая или рефрактерную фолликулярную лимфому низкой степени.

[00309] В определенных вариантах осуществления изобретения соединение, предложенное в настоящем документе, или его производное, вводят в комбинации с таксотером, IL-2, IFN, GM-CSF, PLX4032 (Plexxikon) и/или дакарбазином для субъектов с различными типами или стадиями меланомы.

[00310] В определенных вариантах осуществления изобретения соединение, предложенное в настоящем документе, или его производное, вводят индивидуально или в комбинации с винорелбином, субъектам со злокачественной мезотелиомой или немелкоклеточным раком легких стадии IIIB с плевральными имплантатами или синдромом мезотелиомы со злокачественным плевральным выпотом.

[00311] В определенных вариантах осуществления изобретения соединение, предложенное в настоящем документе, или его производное, вводят субъектам с

разнообразными типами или стадиями множественной миеломы в сочетании с дексаметазоном, золедроновой кислотой, пальмитронатом, GM-CSF, биаксином, винбластином, мелфаланом, бусульфаном, циклофосфамидом, IFN, пальмидронатом, преднизоном, бисфосфонатом, целекоксибом, триоксидом мышьяка, PEG INTRON-A, винкристином или их комбинацией.

[00312] В определенных вариантах осуществления изобретения соединение, предложенное в настоящем документе, или его производное, вводят субъектам с рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломой в сочетании с доксорубицином (Doxil®), винкристином и/или дексаметазоном (Decadron®).

[00313] В определенных вариантах осуществления изобретения соединение, предложенное в настоящем документе, или его производное, вводят субъектам с разнообразными типами или стадиями рака яичников, такими как перитонеальная карцинома, папиллярная серозная карцинома, рефрактерный рак яичников или рецидивирующий рак яичников, в комбинации с таксолом, карбоплатином, доксорубицином, гемцитабином, цисплатином, кселодой, паклитакселом, дексаметазоном или их комбинацией.

[00314] В определенных вариантах осуществления изобретения соединение, предложенное в настоящем документе, или его производное, вводят субъектам с разнообразными типами или стадиями рака предстательной железы, в сочетании с кселодой, 5 FU/LV, гемцитабином, иринотеканом с гемцитабином, циклофосфамидом, винкристином, дексаметазоном, GM-CSF, целекоксибом, таксотером, ганцикловиром, паклитакселом, адриамицином, доцетакселом, эстрамустином, эмситом (Emcyt), дендероном или их комбинацией.

[00315] В определенных вариантах осуществления изобретения соединение, предложенное в настоящем документе, или его производное, вводят субъектам с разнообразными типами или стадиями почечно-клеточного рака в сочетании с капецитабином, IFN, тамоксифеном, IL-2, GM-CSF, Celebrex® или их комбинацией.

[00316] В определенных вариантах осуществления изобретения соединение, предложенное в настоящем документе, или его производное, вводят субъектам с разнообразными типами или стадиями гинекологического рака, рака саркомы матки или мягких тканей в сочетании с IFN, ингибитором ЦОГ-2, таким как Celebrex® и/или сулиндак.

[00317] В определенных вариантах осуществления изобретения соединение, предложенное в настоящем документе, или его производное, вводят субъектам с разнообразными типами или стадиями солидных опухолей в сочетании с целебрекосм, этопозидом, циклофосфамидом, доцетакселом, апецитабином, IFN, тамоксифеном, IL-2, GM-CSF или их комбинацией.

[00318] В определенных вариантах осуществления изобретения соединение, предложенное в настоящем документе, или его производное, вводят субъектам со склеродермией или кожным васкулитом в сочетании с целебрексом, этопозидом, циклофосфамидом, доцетакселом, апецитабином, IFN, тамоксифеном, IL-2, GM-CSF или

их комбинацией.

[00319] Также настоящим документом охватывается способ увеличения дозировки противоракового лекарственного средства или агента, который может быть безопасно и эффективно введен субъекту, включающий введение субъекту (например, человеку) соединения, предложенного в настоящем документе, или его производного. Субъектами, которые могут извлечь пользу из этого метода, являются те, которые могут страдать от неблагоприятного эффекта, связанного с противораковыми лекарственными средствами для лечения специфического рака кожи, подкожной клетчатки, лимфатических узлов, мозга, легких, печени, костей, кишечника, толстой кишки, сердца , поджелудочной железы, надпочечника, почки, предстательной железы, молочной железы, толстой и прямой кишки или их комбинации. Введение соединения, предложенного в настоящем документе, или его производного, ослабляет или уменьшает побочные эффекты, которые имеют такую тяжесть, которая в противном случае ограничила бы количество противоракового лекарственного средства.

[00320] В одном варианте осуществления изобретения соединение, предложенное в настоящем документе, или его производное, вводят перорально и ежедневно в количестве в диапазоне от около 0,1 до около 150 мг, от около 1 до около 50 мг или от около 2 до около 25 мг, до, во время или после возникновения побочного эффекта, связанного с введением противоракового препарата субъекту. В определенных вариантах осуществления изобретения соединение, предложенное в настоящем документе, или его производное, вводить в комбинацию со специфическими агентами, такими как гепарин, аспирин, кумадин или G CSF, чтобы избежать побочных эффектов, связанных с противораковыми препаратами, таких как, но не ограничиваясь, нейтропения или тромбоцитопения.

[00321] В одном варианте осуществления изобретения соединение, предложенное в настоящем документе, или его производное, вводят субъектам с заболеваниями и расстройствами, связанными или характеризующимися, нежелательным ангиогенезом в комбинации с дополнительными активными ингредиентами, включая, но не ограничиваясь ими, противораковые лекарственные средства, противовоспалительные средства, антигистаминные препараты, антибиотики и стероиды.

[00322] В другом варианте осуществления данным изобретением охватывается способ лечения, предотвращения и/или оказания помощи при раке, включающий введение соединения, предложенного в настоящем документе, или его производного, в сочетании с (например, до, во время или после) традиционной терапией, включая, но не ограничиваясь ими, хирургическое вмешательство, иммунотерапию, биологическую терапию , лучевую терапия или другую немедикаментозную терапию, используемую в настоящее время для лечения, профилактики или оказания помощи при раке. Комбинированное использование соединения, предложенного в настоящем документе, или его производного, и традиционной терапии, может обеспечить уникальный режим лечения, который неожиданно эффективен для определенных субъектов. Не ограничиваясь теорией, считается, что соединение, предложенное в настоящем документе, или его производное,

может обеспечивать аддитивные или синергетические эффекты при одновременном применении с традиционной терапией.

[00323] Как обсуждено в другом месте в настоящем документе, настоящим документом охватывается способ снижения, лечения и/или предотвращения побочных или нежелательных эффектов, связанных с традиционной терапией, включая, но не ограничиваясь ими, хирургическое вмешательство, химиотерапию, лучевую терапию, гормональную терапию, биологическую терапию и иммунотерапию. Соединение, предложенное в настоящем документе, или его производное, и другой активный ингредиент можно вводить субъекту до, во время или после возникновения побочного эффекта, связанного с традиционной терапией.

[00324] В одном варианте осуществления изобретения соединение, предложенное в данном документе, или его производная, могут быть введены в количестве в диапазоне от около 0,1 до около 150 мг, от около 1 до около 25 мг или от около 2 до около 10 мг перорально и ежедневно отдельно или в комбинации со вторым активным агентом, раскрытым в данном документе, до, во время или после применения традиционной терапии.

[00325] В определенных вариантах осуществления изобретения соединение, предложенное в настоящем документе, или его производное, и доксетаксол вводят субъектам с немелкоклеточным раком легкого, которые ранее лечились карбо/VP 16 и лучевой терапией.

[00326] В определенных вариантах осуществления изобретения соединение, предложенное в данном документе, или его производную, вводят субъектам с различными типами или стадиями рака, в комбинации с иммунным противоопухолевым лекарственным средством или комбинацией иммунных противоопухолевых лекарственных средств. В одном варианте осуществления изобретения соединение, предложенное в настоящем документе, или его производное, вводят субъектам с разнообразными типами или стадиями рака, в сочетании с Опдиво, Китруда, Ервой или их комбинацией.

6.3.2 Воспаление

[00327] Как обсуждено в настоящем документе, активация MAPK является компонентом воспалительного ответа. Таким образом, предложенные в настоящем документе соединения, которые являются ингибиторами MAPK посредством ингибирования Ras и/или члена суперсемейства Ras, пригодны при лечении воспалительных заболеваний.

[00328] В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое ингибирует функцию одного или более членов суперсемейства Ras путем связывания с ГТФ-связывающим доменом или одним или более членами суперсемейства Ras. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое ингибирует функцию Ras путем связывания с ГТФ-связывающим доменом Ras. В другом варианте осуществления в

настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Ras ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 10 мкМ, и K_d, равной менее чем 10 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Ras ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 1 мкМ, и K_d, равной менее чем 1 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Ras ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 500 нМ, и K_d, равной менее чем 500 нМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Ras ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 470 нМ, и K_d, равной менее чем 470 нМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Ras ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 270 нМ, и K_d, равной менее чем 270 нМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Ras ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 200 нМ, и K_d, равной менее чем 200 нМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Ras ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 150 нМ, и K_d, равной менее чем 150 нМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Ras ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 100 нМ, и K_d, равной менее чем 100 нМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Ras ГТФ-связывающим доменом с более чем 25% ингибированием при 20 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Ras ГТФ-связывающим доменом с более чем 50% ингибированием при 20 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Ras ГТФ-связывающим доменом с более чем 75% ингибированием при 20 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Ras ГТФ-связывающим доменом с более чем 80%

ингибированием при 20 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Ras ГТФ-связывающим доменом с более чем 85% ингибированием при 20 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Ras ГТФ-связывающим доменом с более чем 90% ингибированием при 20 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Ras ГТФ-связывающим доменом с более чем 95% ингибированием при 20 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Ras ГТФ-связывающим доменом с более чем 99% ингибированием при 20 мкМ. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое ингибирует функцию Rho путем связывания с Rho ГТФ-связывающим доменом. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rho ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 10 мкМ, и K_d, равной менее чем 10 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rho ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 1 мкМ, и K_d, равной менее чем 1 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rho ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 500 нМ, и K_d, равной менее чем 500 нМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rho ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 270 нМ, и K_d, равной менее чем 270 нМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rho ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 200 нМ, и K_d, равной менее чем 200 нМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rho ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 150 нМ, и K_d, равной менее чем 150 нМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rho ГТФ-связывающим доменом с

IC_{50}, равной менее чем 130 нМ, и K_d, равной менее чем 130 нМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rho ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 100 нМ, и K_d, равной менее чем 100 нМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rho ГТФ-связывающим доменом с более чем 25% ингибированием при 20 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rho ГТФ-связывающим доменом с более чем 50% ингибированием при 20 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rho ГТФ-связывающим доменом с более чем 75% ингибированием при 20 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rho ГТФ-связывающим доменом с более чем 80% ингибированием при 20 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rho ГТФ-связывающим доменом с более чем 85% ингибированием при 20 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rho ГТФ-связывающим доменом с более чем 90% ингибированием при 20 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rho ГТФ-связывающим доменом с более чем 95% ингибированием при 20 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rho ГТФ-связывающим доменом с более чем 99% ингибированием при 20 мкМ. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое ингибирует функцию Rac путем связывания с Rac ГТФ-связывающим доменом. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rac ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 10 мкМ, и K_d, равной менее чем 10 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rac ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 1 мкМ, и

K_d, равной менее чем 1 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rac ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 500 нМ, и K_d, равной менее чем 500 нМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rac ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 270 нМ, и K_d, равной менее чем 270 нМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rac ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 200 нМ, и K_d, равной менее чем 200 нМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rac ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 170 нМ, и K_d, равной менее чем 170 нМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rac ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 150 нМ, и K_d, равной менее чем 150 нМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rac ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 100 нМ, и K_d, равной менее чем 100 нМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rac ГТФ-связывающим доменом с более чем 25% ингибированием при 20 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rac ГТФ-связывающим доменом с более чем 50% ингибированием при 20 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rac ГТФ-связывающим доменом с более чем 75% ингибированием при 20 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rac ГТФ-связывающим доменом с более чем 80% ингибированием при 20 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rac ГТФ-связывающим доменом с более чем 85% ингибированием при 20 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rac ГТФ-

связывающим доменом с более чем 90% ингибированием при 20 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rac ГТФ-связывающим доменом с более чем 95% ингибированием при 20 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rac ГТФ-связывающим доменом с более чем 99% ингибированием при 20 мкМ.

[00329] В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с одним или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala 18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 и Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с двумя или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala 18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 и Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с тремя или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala 18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 и Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с четырьмя или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala 18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 и Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с пятью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala 18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 и Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с шестью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala 18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 и Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения,

которое связывается с семью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala 18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 и Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с восемью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala 18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 и Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с девятью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala 18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 и Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с десятью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala 18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 и Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с одиннадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala 18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 и Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с двенадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с тринадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с четырнадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения,

которое связывается с пятнадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с шестнадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с семнадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с восемнадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с девятнадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с двадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с двадцатью одним или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с двадцатью двумя или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения,

которое связывается с двадцатью тремя или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается со всеми из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala 18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 и Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене.

[00330] В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с одним или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala 18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly 60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 и Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с двумя или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala 18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly 60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 и Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с тремя или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala 18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly 60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 и Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с четырьмя или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala 18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly 60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 и Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с пятью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala 18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly 60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 и Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с шестью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala 18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 и Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий

введение субъекту соединения, которое связывается с семью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala 18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 и Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с восемью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala 18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 и Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с девятью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala 18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 и Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с десятью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala 18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 и Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с одиннадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala 18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 и Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с двенадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с тринадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с четырнадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий

введение субъекту соединения, которое связывается с пятнадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с шестнадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с семнадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с восемнадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с девятнадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с двадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с двадцатью одним или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с двадцатью двумя или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий

введение субъекту соединения, которое связывается с двадцатью тремя или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается со всеми из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala 18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 и Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене.

[00331] В одном варианте осуществления изобретения Ras представляет собой DIRAS1; DIRAS2; DIRAS3; ERAS; GEM; HRAS; KRAS; MRAS; NKIRAS1; NKIRAS2; NRAS; RALA; RALB; RAP1A; RAP1B; RAP2A; RAP2B; RAP2C; RASD1; RASD2; RASL10A; RASL10B; RASL11A; RASL11B; RASL12; REM1; REM2; RERG; RERGL; RRAD; RRAS; или RRAS2. В другом варианте осуществления Ras представляет собой HRAS, KRAS или NRAS. В одном варианте осуществления изобретения Ras представляет собой HRAS. В одном варианте осуществления изобретения Ras представляет собой KRAS. В одном варианте осуществления изобретения Ras представляет собой NRAS. В другом варианте осуществления Ras представляет собой мутантную форму Ras, описанную в данном документе.

[00332] В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с одним или более из Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 или Mg202 в Rho ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с двумя или более из Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 или Mg202 в Rho ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с тремя или более из Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 или Mg202 в Rho ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с четырьмя или более из Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 или Mg202 в Rho ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с пятью или более из Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20,

Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 или Mg202 в Rho ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с шестью или более из Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 или Mg202 в Rho ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с семью или более из Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 или Mg202 в Rho ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с восемью или более из Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 или Mg202 в Rho ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с девятью или более из Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 или Mg202 в Rho ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с десятью или более из Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 или Mg202 в Rho ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с одиннадцатью или более из Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 или Mg202 в Rho ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с двенадцатью или более из Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 или Mg202 в Rho ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с тринадцатью или более из Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 или Mg202 в Rho ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с четырнадцатью или

более из Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 или Mg202 в Rho ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с пятнадцатью или более из Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 или Mg202 в Rho ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с шестнадцатью или более из Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 или Mg202 в Rho ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с семнадцатью или более из Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 или Mg202 в Rho ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается со всеми из Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 или Mg202 в Rho ГТФ-связывающем домене.

[00333] В одном варианте осуществления изобретения Rho представляет собой RHOA; RHOB; RHOBTB1; RHOBTB2; RHOBTB3; RHOC; RHOD; RHOF; RHOG; RHOH; RHOJ; RHOQ; RHOU; RHOV; RND1; RND2; RND3; RAC1; RAC2; RAC3 или CDC42. В одном варианте осуществления изобретения Rho представляет собой RHOA. В другом варианте осуществления изобретения Rho представляет собой мутантную форму Rho, описанную в данном документе.

[00334] В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с одним или более из Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 или Mg202 в Rac ГТФ-связывающем домене. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с двумя или более из Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 или Mg202 в Rac ГТФ-связывающем домене. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с тремя или более из Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 или Mg202 в Rac ГТФ-связывающем

домене. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с четырьмя или более из Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 или Mg202 в Rac ГТФ-связывающем домене. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с пятью или более из Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 или Mg202 в Rac ГТФ-связывающем домене. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с шестью или более из Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 или Mg202 в Rac ГТФ-связывающем домене. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с семью или более из Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 или Mg202 в Rac ГТФ-связывающем домене. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с восемью или более из Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 или Mg202 в Rac ГТФ-связывающем домене. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с девятью или более из Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 или Mg202 в Rac ГТФ-связывающем домене. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с десятью или более из Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 или Mg202 в Rac ГТФ-связывающем домене. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с одиннадцатью или более из Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 или Mg202 в Rac ГТФ-связывающем домене. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с

двенадцатью или более из Gly12, Ala 13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 или Mg202 в Rac ГТФ-связывающем домене. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с тринадцатью или более из Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 или Mg202 в Rac ГТФ-связывающем домене. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с четырнадцатью или более из Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 или Mg202 в Rac ГТФ-связывающем домене. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с пятнадцатью или более из Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 или Mg202 в Rac ГТФ-связывающем домене. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с шестнадцатью или более из Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 или Mg202 в Rac ГТФ-связывающем домене. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с семнадцатью или более из Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 или Mg202 в Rac ГТФ-связывающем домене. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с восемнадцатью или более из Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 или Mg202 в Rac ГТФ-связывающем домене. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается со всеми из Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 или Mg202 в Rac ГТФ-связывающем домене.

[00335] В одном варианте осуществления изобретения Rho представляет собой Rac. В одном варианте осуществления изобретения Rac представляет собой RAC1; RAC2; RAC3 или RHOG. В одном варианте осуществления изобретения Rac представляет собой RAC1. В другом варианте осуществления изобретения Rac представляет собой мутантную форму

Rac, описанную в данном документе.

[00336] В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способах и композициях, предложенных в данном документе, ингибирует ГТФ-связывание с одним или более членами суперсемейства Ras. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способах и композициях, предложенных в данном документе, ингибирует ГТФ-связывание с Ras. В одном варианте осуществления изобретения, предложенные в данном документе соединения ингибируют ГТФ-связывание с Rho. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способах и композициях, предложенных в данном документе, ингибирует ГТФ-связывание с Rac. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способах и композициях, предложенных в данном документе, ингибирует ГТФ-связывание с Ras и Rho. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способах и композициях, предложенных в данном документе, ингибирует ГТФ-связывание с Ras и Rac. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способах и композициях, предложенных в данном документе, ингибирует ГТФ-связывание с Rho и Rac. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способах и композициях, предложенных в данном документе, ингибирует ГТФ-связывание с Ras, Rho и Rac.

[00337] В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способах и композициях, предложенных в данном документе имеет молекулярную массу менее чем 2000 дальтон. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способах и композициях, предложенных в данном документе имеет молекулярную массу менее чем 1750 дальтон. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способах и композициях, предложенных в данном документе имеет молекулярную массу менее чем 1500 дальтон. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способах и композициях, предложенных в данном документе имеет молекулярную массу менее чем 1250 дальтон. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способах и композициях, предложенных в данном документе имеет молекулярную массу менее чем 1000 дальтон. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способах и композициях, предложенных в данном документе имеет молекулярную массу менее чем 750 дальтон. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способах и композициях, предложенных в данном документе имеет молекулярную массу менее чем 665 дальтон. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способах и композициях, предложенных в данном документе имеет молекулярную массу менее чем 500 дальтон. В другом варианте осуществления соединение для применения в способах и композициях, предложенных в данном документе, содержит оксадиазольный, тиадиазольный или триазольный фрагмент. В другом варианте осуществления соединения для применения в способах и композициях, предложенных в данном документе, содержит 1,2,4-оксадиазольный, 1,2,4-тиадиазольный, 1,2,4-

триазольный, 2-ациламинотиазольный, 2-(пиридин-2-ил)пиримидин-4-аминовый, 2-(пиридин-2-ил)пиримидин-4-оловый, 2-(пиридин-2-ил)пиримидин-4-(1H)-оновый, 2-(пиридин-2-ил)пиримидин-4(3H)-оновый, 2-(пиридин-2-ил)пиримидин-4(1H)-иминовый или 2-(пиридин-2-ил)пиримидин-4(3H)-иминовый фрагмент. В другом варианте осуществления соединение для применения в способах и композициях, предложенных в данном документе, содержит 2-(пиридин-2-ил)пиримидин-4-аминовый, 2-(пиридин-2-ил)пиримидин-4-оловый, 2-(пиридин-2-ил)пиримидин-4-(1H)-оновый, 2-(имидазол-2-ил)пиримидин-4-оловый, 2-(имидазол-2-ил)пиримидин-4(3H)-оновый, 2-(имидазол-2-ил)пиримидин-4(1H)-оновый, 2-(имидазол-2-ил)пиримидин-4-аминовый, 2-(имидазол-2-ил)пиримидин-4(3H)-иминовый, 2-(имидазол-2-ил)пиримидин-4(1H)-иминовый, 2-(имидазол-4-ил)пиримидин-4-оловый, 2-(имидазол-4-ил)пиримидин-4(3H)-оновый, 2-(имидазол-4-ил)пиримидин-4(1H)-оновый, 2-(имидазол-4-ил)пиримидин-4-аминовый, 2-(имидазол-4-ил)пиримидин-4(3H)-иминовый или 2-(имидазол-4-ил)пиримидин-4(1H)-иминовый фрагмент.

[00338] В одном варианте осуществления изобретения воспалительное заболевание представляет собой развитие рака, связанное с воспалением. Как раскрыто в настоящем документе, соединения, предложенные в настоящем документе, пригодны при лечении рака. Хорошо известно, что иммунное воспалительное состояние служит ключевым медиатором средних стадий развития опухоли. Также хорошо известно, что хроническое воспаление может предрасполагать человека к раку. Хроническое воспаление вызвано различными факторами, включая бактериальные, вирусные и паразитарные инфекции. Чем дольше сохраняется воспаление, тем выше риск ассоциированного канцерогенеза. Противовоспалительная терапия рака предотвращает превращение предраковых клеток в полностью злокачественные или препятствует распространению существующих опухолей на отдаленные участки тела. Таким образом, в одном варианте осуществления изобретения соединения, предложенные в настоящем документе, пригодны при лечении воспалительных раковых заболеваний. Такие раковые заболевания и хронические воспалительные состояния, которые предрасполагают восприимчивые клетки к неопластической трансформации, включают аденокарциному желудка (гастрит), лимфому (гастрит) лимфоидной ткани, связанной со слизистой оболочкой (MALT), рак мочевого пузыря, печени и прямой кишки (шистосомоз), рак толстой кишки и рак толстой кишки (холангит), рак желчного пузыря (хронический холецистит), рак яичников и шейки матки (воспаление тазовых органов, хронический цервицит), рак кожи (остеомиелит), колоректальную карциному (воспалительное заболевание кишечника), рак пищевода (рефлюкс-эзофагит, пищевод Барретта), рак мочевого пузыря (воспаление мочевого пузыря (цистит)), мезотелиому и рак легких (асбестоз, силикоз), плоскоклеточную карциному полости рта (гингивит, красный плоский лишай), рак поджелудочной железы (панкреатит, мутация протеазы), плоскоклеточный рак вульвы (склероатрофический лишай), рак слюнных желез (слаладенит), рак легких (бронхит) и лимфому MALT (синдром Шегрена, тиреоидит Хасимото). Shacter, *et al.*, 2002, *Oncology*, 16(2), 217-26.

[00339] В определенных вариантах осуществления изобретения соединения, предложенные в настоящем документе, пригодны при лечении воспалительных заболеваний дыхательных путей, таких как неспецифическая гиперреактивность бронхов, хронический бронхит, муковисцидоз и острый респираторный дистресс-синдром (ARDS).

[00340] В определенных вариантах осуществления изобретения соединения, предложенные в настоящем документе, пригодны для лечения астмы и идиопатического фиброза легких или идиопатического легочного фиброза (IPF), фиброза легких и интерстициального заболевания легких. Как известно специалисту в данной области, дифференцировка фибробластов в типы клеток, называемые миофибробластами, происходит во время заживления ран, когда клетки вносят вклад в отложение внеклеточного матрикса (ECM) во временном процессе заживления раны. При хронических воспалительных заболеваниях, таких как астма, часто происходит патологическое ремоделирование ткани, которое опосредуется функциями увеличения количества миофибробластов в пораженной ткани, см. Hinz, B. et al. Am J Pathol. 2007; 170: 1807-1816. В определенных вариантах осуществления изобретения соединения, предложенные в настоящем документе, предотвращают или уменьшают TGF-β-индуцированную дифференцировку миофибробластов, измеряемую по экспрессии альфа-актина гладких мышц (α-SMA), отличительного признака дифференцировки миофибробластов (Serini, G. and Gabbiani, G. 1999; Exp. Cell Res. 250: 273-283).

[00341] В определенных вариантах осуществления изобретения соединения, предложенные в настоящем документе, пригодны при лечении псориаза, псориаза, вызванного хроническими бляшками, псориатического артрита, акантоза, атопического дерматита, различных форм экземы, контактного дерматита (включает аллергический дерматит), системного склероза (склеродермия), заживления ран и лекарственной сыпи..

[00342] В одном варианте осуществления изобретения заболевание представляет собой воспаление, артрит, ревматоидный артрит, спондилоартропатии, подагрический артрит, остеоартрит, ювенильный артрит и другие артритные состояния, системную красную волчанку (SLE), кожные заболевания, экзему, синдром Шегрена, аллергию, жжение, ожоги , аутоиммунный миозит, невропатическую боль, лихорадку, легочные расстройства, воспаление легких, респираторный дистресс-синдром взрослых, легочный саркоизоз, астму, силикоз, хроническое воспалительное заболевание легких и хроническую обструктивную болезнь легких (COPD), сердечно-сосудистые заболевания, артериосклероз, инфаркт миокарда (включая показания после инфаркта миокарда), тромбоз, застойную сердечная недостаточность, повреждение реперфузии сердца, а также осложнения, связанные с гипертонией и/или сердечной недостаточностью, такие как повреждение сосудистых органов, рестеноз, кардиомиопатия, инсульт, включая ишемический и геморрагический инсульт, реперфузионное повреждение, почечную реперфузионную травму, ишемию, включая инсульт и ишемию головного мозга, ишемию в результате сердечного/коронарного шунтирования, нейродегенеративные заболевания, заболевания печени и нефрита, желудочно-кишечные заболевания, воспалительные

заболевания кишечника, болезнь Крона, гастрит, синдром раздраженной кишки, язвенный колит, язвенные заболевания, язвенную болезнь желудка, вирусные и бактериальные инфекции, сепсис, септический шок, грамотрицательный сепсис, малярию, менингит, ВИЧ-инфекцию, оппортунистические инфекции, кахексию, вторичную по отношению к инфекции или злокачественному новообразованию, кахексию, вторичную по отношению к синдрому приобретенного иммунодефицита (СПИД) , СПИД, ARC (комплекс, связанный со СПИДом), пневмонию, вирус герпеса, миалгии вследствие инфекции, грипп, аутоиммунное заболевание, реакцию трансплантат против хозяина и отторжение аллотрансплантата, лечение заболеваний, связанных с резорбцией кости, остеопороз, рассеянный склероз, острую подагру, пневмонит, миокардит, перикардит, миозит, экзему, алопецию, витилиго, буллезные кожные заболевания, атеросклероз, депрессию, ретинит, увеит, склерит, гепатит, панкреатит, первичный билиарный цирроз, склерозирующий холангит, болезнь Аддисона, гипофизит, тиреоидит, сахарный диабет I типа, гигантоклеточный артериит, нефрит, включая волчаночный нефрит, васкулит с поражением органов, таких как гломерулонефрит, васкулит, включая гигантоклеточный артериит, гранулематоз Вегенера, нодозный полиартериит, болезнь Бехчета, поражение Кавасаки, синдром Такаясу, васкулит с вовлечением органов, острое отторжение пересаженных органов, эндотоксемию, синдром системного воспалительного ответа (SIRS), синдром полиорганной дисфункции, синдром токсического шока, острое повреждение легких, ARDS (респираторный дистресс-синдром у взрослых), острую почечную недостаточность, молниеносный гепатит, ожоги, острый панкреатит, постхирургические синдромы, саркоидоз, реакцию Херксхеймера, энцефалит, миелит, ОРВИ, связанные с вирусными инфекциями, такими как грипп, опоясывающий лишай, простой герпес, коронавирус или синдром сухого глаза (или сухой кератоконъюнктивит (KCS)).

[00343] В определенных вариантах осуществления изобретения соединения, предложенные в настоящем документе, пригодны для лечения невропатической и ноцицептивной боли, хронической или острой, такой как, без ограничения, аллодиния, воспалительная боль, воспалительная гипералгезия, постгерпетическая невралгия, невропатии, невралгия, диабетическая невропатия, невропатия, связанная с ВИЧ, повреждение нерва, ревматоидная боль при артрите, боль при остеоартрите, ожоги, боль в спине, боль в глазу, висцеральная боль, боль при раке, зубная боль, головная боль, мигрень, синдром запястного канала, фибромиалгия, неврит, ишиас, ишиас, гиперчувствительность таза, боль в области таза, послеоперационная боль, постинсультная боль и менструальная боль.

[00344] В определенных вариантах осуществления изобретения соединения, представленные в настоящем документе, пригодны для лечения болезни Альцгеймера (AD), умеренного когнитивного нарушения (MCI), возрастного ухудшения памяти (AAMI), рассеянного склероза, болезни Паркинсона, сосудистой деменции, старческого слабоумия, деменции при СПИДе, болезни Пика, деменции, вызванной цереброваскулярными

расстройствами, кортикобазальной дегенерацией, боковым амиотрофическим склерозом (БАС), болезнью Хантингтона, снижением функции ЦНС, связанной с черепно-мозговой травмой.

[00345] В одном варианте осуществления изобретения предложенные в данном документе соединения пригодны при лечении болезни Альцгеймера (AD), анкилозирующего спондилита, артрита (остеоартрит, ревматоидный артрит (RA), псориатический артрит), астмы, атеросклероза, болезни Крона, колита, дерматита, дивертикулита, фибромиалгии, гепатита, синдрома раздраженной кишки (IBS), системной красной волчанки, эритемы (SLE), нефрита, болезни Паркинсона, язвенного колита.

[00346] При применении для лечения воспалительного заболевания соединения, предложенные в настоящем документе, могут вводиться в дозировках, путями введения и/или для достижения ФК профилей, как описано в настоящем документе для лечения рака.

6.3.3 Ras-опатии

[00347] Как обсуждается в данном документе, передача сигналов Ras причинно вовлечена в Ras-опатиях. Таким образом, предложенные в настоящем документе соединения, которые ингибируют функцию одного или более суперсемейства Ras, пригодны при лечении расстройств, включая нейрофиброматоз типа 1, синдром Нунана и синдром Костелло.

[00348] В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое ингибирует функцию одного или более членов суперсемейства Ras путем связывания с ГТФ-связывающим доменом или одним или более членами суперсемейства Ras. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое ингибирует функцию Ras путем связывания с Ras ГТФ-связывающим доменом. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Ras ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 10 мкМ и K_d, равной менее чем 10 мкМ**.** В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Ras ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 1 мкМ и K_d, равной менее чем 1 мкМ**.** В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Ras ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 500 нМ и K_d, равной менее чем 500 нМ**.** В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Ras ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 470 нМ, и K_d, равной менее чем 470 нМ**.** В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение

субъекту соединения, которое связывается с Ras ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 270 нМ, и K_d, равной менее чем 270 нМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Ras ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 200 нМ, и K_d, равной менее чем 200 нМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Ras ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 150 нМ, и K_d, равной менее чем 150 нМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Ras ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 100 нМ, и K_d, равной менее чем 100 нМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Ras ГТФ-связывающим доменом с более чем 25% ингибированием при 20 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Ras ГТФ-связывающим доменом с более чем 50% ингибированием при 20 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Ras ГТФ-связывающим доменом с более чем 75% ингибированием при 20 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Ras ГТФ-связывающим доменом с более чем 80% ингибированием при 20 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Ras ГТФ-связывающим доменом с более чем 85% ингибированием при 20 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Ras ГТФ-связывающим доменом с более чем 90% ингибированием при 20 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Ras ГТФ-связывающим доменом с более чем 95% ингибированием при 20 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Ras ГТФ-связывающим доменом с более чем 99% ингибированием при 20 мкМ. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое ингибирует функцию Rho путем связывания с Rho ГТФ-связывающим доменом. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии,

включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rho ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 10 мкМ, и K_d, равной менее чем 10 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rho ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 1 мкМ, и K_d, равной менее чем 1 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rho ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 500 нМ, и K_d, равной менее чем 500 нМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rho ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 270 нМ, и K_d, равной менее чем 270 нМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rho ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 200 нМ, и K_d, равной менее чем 200 нМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rho ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 150 нМ, и K_d, равной менее чем 150 нМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rho ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 130 нМ, и K_d, равной менее чем 130 нМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rho ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 100 нМ, и K_d, равной менее чем 100 нМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rho ГТФ-связывающим доменом с более чем 25% ингибированием при 20 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rho ГТФ-связывающим доменом с более чем 50% ингибированием при 20 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rho ГТФ-связывающим доменом с более чем 75% ингибированием при 20 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rho ГТФ-связывающим доменом с более чем 80% ингибированием при 20 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rho ГТФ-

связывающим доменом с более чем 85% ингибированием при 20 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rho ГТФ-связывающим доменом с более чем 90% ингибированием при 20 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rho ГТФ-связывающим доменом с более чем 95% ингибированием при 20 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rho ГТФ-связывающим доменом с более чем 99% ингибированием при 20 мкМ. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое ингибирует функцию Rac путем связывания с Rac ГТФ-связывающим доменом. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rac ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 10 мкМ, и K_d, равной менее чем 10 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rac ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 1 мкМ, и K_d, равной менее чем 1 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rac ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 500 нМ, и K_d, равной менее чем 500 нМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rac ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 270 нМ, и K_d, равной менее чем 270 нМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rac ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 200 нМ, и K_d, равной менее чем 200 нМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rac ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 170 нМ, и K_d, равной менее чем 170 нМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rac ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 150 нМ, и K_d, равной менее чем 150 нМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rac ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 100 нМ, и K_d, равной менее чем 100 нМ. В другом варианте осуществления в

настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rac ГТФ-связывающим доменом с более чем 25% ингибированием при 20 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rac ГТФ-связывающим доменом с более чем 50% ингибированием при 20 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rac ГТФ-связывающим доменом с более чем 75% ингибированием при 20 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rac ГТФ-связывающим доменом с более чем 80% ингибированием при 20 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rac ГТФ-связывающим доменом с более чем 85% ингибированием при 20 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rac ГТФ-связывающим доменом с более чем 90% ингибированием при 20 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rac ГТФ-связывающим доменом с более чем 95% ингибированием при 20 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rac ГТФ-связывающим доменом с более чем 99% ингибированием при 20 мкМ.

[00349] В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с одним или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 и Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с двумя или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 и Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с тремя или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 и Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий

введение субъекту соединения, которое связывается с четырьмя или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 и Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с пятью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 и Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с шестью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 и Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с семью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 и Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с восемью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 и Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с девятью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 и Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с десятью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 и Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с одиннадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 и Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с двенадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14,

Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с тринадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с четырнадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с пятнадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с шестнадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с семнадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с восемнадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с девятнадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с двадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18,

Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с двадцатью одним или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с двадцатью двумя или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с двадцатью тремя или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается со всеми из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 и Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене.

[00350] В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с одним или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 и Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с двумя или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 и Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с тремя или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 и Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с четырьмя или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32,

Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 и Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с пятью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 и Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с шестью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 и Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с семью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 и Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с восемью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 и Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с девятью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 и Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с десятью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 и Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с одиннадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 и Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с двенадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36,

Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с тринадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с четырнадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с пятнадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с шестнадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с семнадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с восемнадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с девятнадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с двадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36,

Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с двадцатью одним или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с двадцатью двумя или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с двадцатью тремя или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается со всеми из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 и Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене.

[00351] В одном варианте осуществления изобретения Ras представляет собой DIRAS1; DIRAS2; DIRAS3; ERAS; GEM; HRAS; KRAS; MRAS; NKIRAS1; NKIRAS2; NRAS; RALA; RALB; RAP1A; RAP1B; RAP2A; RAP2B; RAP2C; RASD1; RASD2; RASL10A; RASL10B; RASL11A; RASL11B; RASL12; REM1; REM2; RERG; RERGL; RRAD; RRAS; или RRAS2. В другом варианте осуществления Ras представляет собой HRAS, KRAS или NRAS. В одном варианте осуществления изобретения Ras представляет собой HRAS. В одном варианте осуществления изобретения Ras представляет собой KRAS. В одном варианте осуществления изобретения Ras представляет собой NRAS. В другом варианте осуществления Ras представляет собой мутантную форму Ras, описанную в данном документе.

[00352] В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с одним или более из Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 или Mg202 в Rho ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с двумя или более из Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36,

Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 или Mg202 в Rho ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с тремя или более из Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 или Mg202 в Rho ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с четырьмя или более из Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 или Mg202 в Rho ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с пятью или более из Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 или Mg202 в Rho ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с шестью или более из Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 или Mg202 в Rho ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с семью или более из Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 или Mg202 в Rho ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с восемью или более из Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 или Mg202 в Rho ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с девятью или более из Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 или Mg202 в Rho ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с десятью или более из Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 или Mg202 в Rho ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с одиннадцатью или более из Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 или Mg202 в Rho ГТФ-связывающем

домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с двенадцатью или более из Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 или Mg202 в Rho ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с тринадцатью или более из Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 или Mg202 в Rho ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с четырнадцатью или более из Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 или Mg202 в Rho ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с пятнадцатью или более из Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 или Mg202 в Rho ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с шестнадцатью или более из Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 или Mg202 в Rho ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с семнадцатью или более из Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 или Mg202 в Rho ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается со всеми из Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 или Mg202 в Rho ГТФ-связывающем домене.

[00353] В одном варианте осуществления изобретения Rho представляет собой RHOA; RHOB; RHOBTB1; RHOBTB2; RHOBTB3; RHOC; RHOD; RHOF; RHOG; RHOH; RHOJ; RHOQ; RHOU; RHOV; RND1; RND2; RND3; RAC1; RAC2; RAC3 или CDC42. В одном варианте осуществления изобретения Rho представляет собой RHOA. В другом варианте осуществления изобретения Rho представляет собой мутантную форму Rho, описанную в данном документе.

[00354] В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение

субъекту соединения, которое связывается с одним или более из Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 или Mg202 в Rac ГТФ-связывающем домене. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с двумя или более из Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 или Mg202 в высоко консервативном Rho ГТФ-связывающем домене. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с тремя или более из Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 или Mg202 в Rac ГТФ-связывающем домене. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с четырьмя или более из Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 или Mg202 в Rac ГТФ-связывающем домене. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с пятью или более из Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 или Mg202 в Rac ГТФ-связывающем домене. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с шестью или более из Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 или Mg202 в Rac ГТФ-связывающем домене. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с семью или более из Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 или Mg202 в Rac ГТФ-связывающем домене. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с восемью или более из Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 или Mg202 в Rac ГТФ-связывающем домене. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с девятью или более из Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 или Mg202 в Rac ГТФ-связывающем домене. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем

документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с десятью или более из Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 или Mg202 в Rac ГТФ-связывающем домене. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с одиннадцатью или более из Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 или Mg202 в Rac ГТФ-связывающем домене. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с двенадцатью или более из Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 или Mg202 в Rac ГТФ-связывающем домене. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с тринадцатью или более из Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 или Mg202 в Rac ГТФ-связывающем домене. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с четырнадцатью или более из Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 или Mg202 в Rac ГТФ-связывающем домене. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с пятнадцатью или более из Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 или Mg202 в Rac ГТФ-связывающем домене. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с шестнадцатью или более из Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 или Mg202 в Rac ГТФ-связывающем домене. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с семнадцатью или более из Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 или Mg202 в Rac ГТФ-связывающем домене. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с восемнадцатью или более из Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157,

Ala159 или Mg202 в Rac ГТФ-связывающем домене. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики RAS-опатии, включающий введение субъекту соединения, которое связывается со всеми из Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 или Mg202 в Rac ГТФ-связывающем домене.

[00355] В одном варианте осуществления изобретения Rho представляет собой Rac. В одном варианте осуществления изобретения Rac представляет собой RAC1; RAC2; RAC3 или RHOG. В одном варианте осуществления изобретения Rac представляет собой RAC1. В другом варианте осуществления изобретения Rac представляет собой мутантную форму Rac, описанную в данном документе.

[00356] В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способах и композициях, предложенных в данном документе, ингибирует ГТФ-связывание с одним или более членами суперсемейства Ras. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способах и композициях, предложенных в данном документе, ингибирует ГТФ-связывание с Ras. В одном варианте осуществления изобретения, предложенные в данном документе соединения ингибируют ГТФ-связывание с Rho. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способах и композициях, предложенных в данном документе, ингибирует ГТФ-связывание с Rac. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способах и композициях, предложенных в данном документе, ингибирует ГТФ-связывание с Ras и Rho. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способах и композициях, предложенных в данном документе, ингибирует ГТФ-связывание с Ras и Rac. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способах и композициях, предложенных в данном документе, ингибирует ГТФ-связывание с Rho и Rac. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способах и композициях, предложенных в данном документе, ингибирует ГТФ-связывание с Ras, Rho и Rac.

[00357] В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способах и композициях, предложенных в данном документе имеет молекулярную массу менее чем 2000 дальтон. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способах и композициях, предложенных в данном документе имеет молекулярную массу менее чем 1750 дальтон. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способах и композициях, предложенных в данном документе имеет молекулярную массу менее чем 1500 дальтон. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способах и композициях, предложенных в данном документе имеет молекулярную массу менее чем 1250 дальтон. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способах и композициях, предложенных в данном документе имеет молекулярную массу менее чем 1000 дальтон. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способах и композициях, предложенных в данном документе имеет молекулярную массу

менее чем 750 дальтон. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способах и композициях, предложенных в данном документе имеет молекулярную массу менее чем 665 дальтон. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способах и композициях, предложенных в данном документе имеет молекулярную массу менее чем 500 дальтон. В другом варианте осуществления соединение для применения в способах и композициях, предложенных в данном документе, содержит оксадиазольный, тиадиазольный или триазольный фрагмент. В другом варианте осуществления соединения для применения в способах и композициях, предложенных в данном документе, содержит 1,2,4-оксадиазольный, 1,2,4-тиадиазольный, 1,2,4-триазольный, 2-ациламинотиазольный, 2-(пиридин-2-ил)пиримидин-4-аминовый, 2-(пиридин-2-ил)пиримидин-4-оловый, 2-(пиридин-2-ил)пиримидин-4-(1H)-оновый, 2-(пиридин-2-ил)пиримидин-4(3H)-оновый, 2-(пиридин-2-ил)пиримидин-4(1H)-иминовый или 2-(пиридин-2-ил)пиримидин-4(3H)-иминовый фрагмент. В другом варианте осуществления соединение для применения в способах и композициях, предложенных в данном документе, содержит 2-(пиридин-2-ил)пиримидин-4-аминовый, 2-(пиридин-2-ил)пиримидин-4-оловый, 2-(пиридин-2-ил)пиримидин-4-(1H)-оновый, 2-(имидазол-2-ил)пиримидин-4-оловый, 2-(имидазол-2-ил)пиримидин-4(3H)-оновый, 2-(имидазол-2-ил)пиримидин-4(1H)-оновый, 2-(имидазол-2-ил)пиримидин-4-аминовый, 2-(имидазол-2-ил)пиримидин-4(3H)-иминовый, 2-(имидазол-2-ил)пиримидин-4(1H)-иминовый, 2-(имидазол-4-ил)пиримидин-4-оловый, 2-(имидазол-4-ил)пиримидин-4(3H)-оновый, 2-(имидазол-4-ил)пиримидин-4(1H)-оновый, 2-(имидазол-4-ил)пиримидин-4-аминовый, 2-(имидазол-4-ил)пиримидин-4(3H)-иминовый или 2-(имидазол-4-ил)пиримидин-4(1H)-иминовый фрагмент.

6.3.4 Ras-ассоциированное аутоиммунное лимфопролиферативное расстройство

[00358] Как обсуждено в настоящем документе, Ras был причинно связан с Ras-ассоциированным аутоиммунным лейкопролиферативным расстройством. Таким образом, предложенные в настоящем документе соединения, которые ингибируют функцию Ras, пригодны при лечении Ras-ассоциированного аутоиммунного лейкопролиферативного расстройства.

[00359] В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики Ras-ассоциированного аутоиммунного лейкопролиферативного расстройства, включающий введение субъекту соединения, которое ингибирует функцию Ras путем связывания с Ras ГТФ-связывающим доменом. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики Ras-ассоциированного аутоиммунного лейкопролиферативного расстройства, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Ras ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 10 мкМ, и K_d, равной менее чем 10 мкМ**.** В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики Ras-ассоциированного аутоиммунного лейкопролиферативного

расстройства, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Ras ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 1 мкМ, и K_d, равной менее чем 1 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики Ras-ассоциированного аутоиммунного лейкопролиферативного расстройства, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Ras ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 500 нМ, и K_d, равной менее чем 500 нМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики Ras-ассоциированного аутоиммунного лейкопролиферативного расстройства, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Ras ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 470 нМ, и K_d, равной менее чем 470 нМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики Ras-ассоциированного аутоиммунного лейкопролиферативного расстройства, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Ras ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 270 нМ, и K_d, равной менее чем 270 нМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики Ras-ассоциированного аутоиммунного лейкопролиферативного расстройства, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Ras ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 200 нМ, и K_d, равной менее чем 200 нМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики Ras-ассоциированного аутоиммунного лейкопролиферативного расстройства, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Ras ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 150 нМ, и K_d, равной менее чем 150 нМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики Ras-ассоциированного аутоиммунного лейкопролиферативного расстройства, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Ras ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 100 нМ, и K_d, равной менее чем 100 нМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики Ras-ассоциированного аутоиммунного лейкопролиферативного расстройства, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Ras ГТФ-связывающим доменом с более чем 25% ингибированием при 20 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики Ras-ассоциированного аутоиммунного лейкопролиферативного расстройства, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Ras ГТФ-связывающим доменом с более чем 50% ингибированием при 20 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики Ras-ассоциированного аутоиммунного лейкопролиферативного расстройства, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Ras ГТФ-связывающим доменом с более чем 75% ингибированием при 20 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики Ras-ассоциированного аутоиммунного лейкопролиферативного расстройства, включающий введение субъекту соединения,

которое связывается с Ras ГТФ-связывающим доменом с более чем 80% ингибированием при 20 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики Ras-ассоциированного аутоиммунного лейкопролиферативного расстройства, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Ras ГТФ-связывающим доменом с более чем 85% ингибированием при 20 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики Ras-ассоциированного аутоиммунного лейкопролиферативного расстройства, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Ras ГТФ-связывающим доменом с более чем 90% ингибированием при 20 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики Ras-ассоциированного аутоиммунного лейкопролиферативного расстройства, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Ras ГТФ-связывающим доменом с более чем 95% ингибированием при 20 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики Ras-ассоциированного аутоиммунного лейкопролиферативного расстройства, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Ras ГТФ-связывающим доменом с более чем 99% ингибированием при 20 мкМ.

[00360] В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики Ras-ассоциированного аутоиммунного лейкопролиферативного расстройства, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с одним или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 и Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики Ras-ассоциированного аутоиммунного лейкопролиферативного расстройства, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с двумя или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 и Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики Ras-ассоциированного аутоиммунного лейкопролиферативного расстройства, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с тремя или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 и Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики Ras-ассоциированного аутоиммунного лейкопролиферативного расстройства, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с четырьмя или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 и Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в

настоящем документе предложен способ лечения или профилактики Ras-ассоциированного аутоиммунного лейкопролиферативного расстройства, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с пятью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 и Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики Ras-ассоциированного аутоиммунного лейкопролиферативного расстройства, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с шестью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 и Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики Ras-ассоциированного аутоиммунного лейкопролиферативного расстройства, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с семью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 и Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики Ras-ассоциированного аутоиммунного лейкопролиферативного расстройства, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с восемью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 и Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики Ras-ассоциированного аутоиммунного лейкопролиферативного расстройства, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с девятью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 и Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики Ras-ассоциированного аутоиммунного лейкопролиферативного расстройства, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с десятью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 и Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики Ras-ассоциированного аутоиммунного лейкопролиферативного расстройства, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с одиннадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 и Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики Ras-ассоциированного аутоиммунного лейкопролиферативного

расстройства, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с двенадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики Ras-ассоциированного аутоиммунного лейкопролиферативного расстройства, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с тринадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики Ras-ассоциированного аутоиммунного лейкопролиферативного расстройства, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с четырнадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики Ras-ассоциированного аутоиммунного лейкопролиферативного расстройства, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с пятнадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики Ras-ассоциированного аутоиммунного лейкопролиферативного расстройства, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с шестнадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики Ras-ассоциированного аутоиммунного лейкопролиферативного расстройства, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с семнадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики Ras-ассоциированного аутоиммунного лейкопролиферативного расстройства, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с восемнадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики Ras-ассоциированного аутоиммунного лейкопролиферативного расстройства, включающий

введение субъекту соединения, которое связывается с девятнадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики Ras-ассоциированного аутоиммунного лейкопролиферативного расстройства, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с двадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики Ras-ассоциированного аутоиммунного лейкопролиферативного расстройства, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с двадцатью одним или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики Ras-ассоциированного аутоиммунного лейкопролиферативного расстройства, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с двадцатью двумя или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики Ras-ассоциированного аутоиммунного лейкопролиферативного расстройства, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с двадцатью тремя или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики Ras-ассоциированного аутоиммунного лейкопролиферативного расстройства, включающий введение субъекту соединения, которое связывается со всеми из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 и Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене.

[00361] В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики Ras-ассоциированного аутоиммунного лейкопролиферативного расстройства, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с одним или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 и Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики Ras-ассоциированного аутоиммунного лейкопролиферативного

расстройства, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с двумя или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 и Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики Ras-ассоциированного аутоиммунного лейкопролиферативного расстройства, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с тремя или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 и Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики Ras-ассоциированного аутоиммунного лейкопролиферативного расстройства, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с четырьмя или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 и Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики Ras-ассоциированного аутоиммунного лейкопролиферативного расстройства, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с пятью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 и Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики Ras-ассоциированного аутоиммунного лейкопролиферативного расстройства, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с шестью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 и Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики Ras-ассоциированного аутоиммунного лейкопролиферативного расстройства, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с семью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 и Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики Ras-ассоциированного аутоиммунного лейкопролиферативного расстройства, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с восемью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 и Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики Ras-ассоциированного аутоиммунного лейкопролиферативного расстройства, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с девятью

или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 и Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики Ras-ассоциированного аутоиммунного лейкопролиферативного расстройства, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с десятью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 и Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики Ras-ассоциированного аутоиммунного лейкопролиферативного расстройства, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с одиннадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 и Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики Ras-ассоциированного аутоиммунного лейкопролиферативного расстройства, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с двенадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики Ras-ассоциированного аутоиммунного лейкопролиферативного расстройства, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с тринадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики Ras-ассоциированного аутоиммунного лейкопролиферативного расстройства, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с четырнадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики Ras-ассоциированного аутоиммунного лейкопролиферативного расстройства, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с пятнадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики Ras-ассоциированного аутоиммунного лейкопролиферативного расстройства, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с шестнадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17,

Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики Ras-ассоциированного аутоиммунного лейкопролиферативного расстройства, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с семнадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики Ras-ассоциированного аутоиммунного лейкопролиферативного расстройства, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с восемнадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики Ras-ассоциированного аутоиммунного лейкопролиферативного расстройства, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с девятнадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики Ras-ассоциированного аутоиммунного лейкопролиферативного расстройства, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с двадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики Ras-ассоциированного аутоиммунного лейкопролиферативного расстройства, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с двадцатью одним или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики Ras-ассоциированного аутоиммунного лейкопролиферативного расстройства, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с двадцатью двумя или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики Ras-ассоциированного аутоиммунного лейкопролиферативного расстройства, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с двадцатью тремя или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29,

Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики Ras-ассоциированного аутоиммунного лейкопролиферативного расстройства, включающий введение субъекту соединения, которое связывается со всеми из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 и Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене.

[00362] В одном варианте осуществления изобретения Ras представляет собой DIRAS1; DIRAS2; DIRAS3; ERAS; GEM; HRAS; KRAS; MRAS; NKIRAS1; NKIRAS2; NRAS; RALA; RALB; RAP1A; RAP1B; RAP2A; RAP2B; RAP2C; RASD1; RASD2; RASL10A; RASL10B; RASL11A; RASL11B; RASL12; REM1; REM2; RERG; RERGL; RRAD; RRAS; или RRAS2. В другом варианте осуществления Ras представляет собой HRAS, KRAS или NRAS. В одном варианте осуществления изобретения Ras представляет собой HRAS. В одном варианте осуществления изобретения Ras представляет собой KRAS. В одном варианте осуществления изобретения Ras представляет собой NRAS. В другом варианте осуществления Ras представляет собой мутантную форму Ras, описанную в данном документе.

[00363] В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способах и композициях, предложенных в данном документе имеет молекулярную массу менее чем 2000 дальтон. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способах и композициях, предложенных в данном документе имеет молекулярную массу менее чем 1500 дальтон. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способах и композициях, предложенных в данном документе имеет молекулярную массу менее чем 1250 дальтон. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способах и композициях, предложенных в данном документе имеет молекулярную массу менее чем 1000 дальтон. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способах и композициях, предложенных в данном документе имеет молекулярную массу менее чем 750 дальтон. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способах и композициях, предложенных в данном документе имеет молекулярную массу менее чем 665 дальтон. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способах и композициях, предложенных в данном документе имеет молекулярную массу менее чем 500 дальтон. В другом варианте осуществления соединение для применения в способах и композициях, предложенных в данном документе, содержит оксадиазольный, тиадиазольный или триазольный фрагмент. В другом варианте осуществления соединения для применения в способах и композициях, предложенных в данном документе, содержит 1,2,4-оксадиазольный, 1,2,4-тиадиазольный, 1,2,4-триазольный, 2-ациламинотиазольный, 2-(пиридин-2-ил)пиримидин-4-аминовый, 2-(пиридин-2-ил)пиримидин-4-оловый, 2-(пиридин-2-ил)пиримидин-4-(1H)-оновый, 2-

(пиридин-2-ил)пиримидин-4(3H)-оновый, 2-(пиридин-2-ил)пиримидин-4(1H)-иминовый или 2-(пиридин-2-ил)пиримидин-4(3H)-иминовый фрагмент. В другом варианте осуществления соединение для применения в способах и композициях, предложенных в данном документе, содержит 2-(пиридин-2-ил)пиримидин-4-аминовый, 2-(пиридин-2-ил)пиримидин-4-оловый, 2-(пиридин-2-ил)пиримидин-4-(1H)-оновый, 2-(имидазол-2-ил)пиримидин-4-оловый, 2-(имидазол-2-ил)пиримидин-4(3H)-оновый, 2-(имидазол-2-ил)пиримидин-4(1H)-оновый, 2-(имидазол-2-ил)пиримидин-4-аминовый, 2-(имидазол-2-ил)пиримидин-4(3H)-иминовый, 2-(имидазол-2-ил)пиримидин-4(1H)-иминовый, 2-(имидазол-4-ил)пиримидин-4-оловый, 2-(имидазол-4-ил)пиримидин-4(3H)-оновый, 2-(имидазол-4-ил)пиримидин-4(1H)-оновый, 2-(имидазол-4-ил)пиримидин-4-аминовый, 2-(имидазол-4-ил)пиримидин-4(3H)-иминовый или 2-(имидазол-4-ил)пиримидин-4(1H)-иминовый фрагмент.

6.3.5 Фиброзное заболевание

[00364] Как обсуждалось в настоящем документе, члены суперсемейства Ras являются потенциальными мишенями при лечении фиброзных заболеваний. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое ингибирует функцию одного или более членов суперсемейства Ras путем связывания с ГТФ-связывающим доменом или одним или более членами суперсемейства Ras. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое ингибирует функцию Ras путем связывания с Rho ГТФ-связывающим доменом. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Ras ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 10 мкМ, и K_d, равной менее чем 10 мкМ. IB другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Ras ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 1 мкМ, и K_d, равной менее чем 1 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Ras ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 500 нМ, и K_d, равной менее чем 500 нМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Ras ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 470 нМ, и K_d, равной менее чем 470 нМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Ras ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 270 нМ, и K_d, равной менее чем 270 нМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе

предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Ras ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 200 нМ, и K_d, равной менее чем 200 нМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Ras ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 150 нМ, и K_d, равной менее чем 150 нМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Ras ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 100 нМ, и K_d, равной менее чем 100 нМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Ras ГТФ-связывающим доменом с более чем 25% ингибированием при 20 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Ras ГТФ-связывающим доменом с более чем 50% ингибированием при 20 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Ras ГТФ-связывающим доменом с более чем 75% ингибированием при 20 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Ras ГТФ-связывающим доменом с более чем 80% ингибированием при 20 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Ras ГТФ-связывающим доменом с более чем 85% ингибированием при 20 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Ras ГТФ-связывающим доменом с более чем 90% ингибированием при 20 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Ras ГТФ-связывающим доменом с более чем 95% ингибированием при 20 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Ras ГТФ-связывающим доменом с более чем 99% ингибированием при 20 мкМ. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое ингибирует функцию Rho путем связывания с Rho ГТФ-связывающим доменом. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения,

которое связывается с Rho ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 10 мкМ, и K_d, равной менее чем 10 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rho ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 1 мкМ, и K_d, равной менее чем 1 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rho ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 500 нМ, и K_d, равной менее чем 500 нМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rho ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 270 нМ, и K_d, равной менее чем 270 нМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rho ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 200 нМ, и K_d, равной менее чем 200 нМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rho ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 150 нМ, и K_d, равной менее чем 150 нМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rho ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 130 нМ, и K_d, равной менее чем 130 нМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rho ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 100 нМ, и K_d, равной менее чем 100 нМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rho ГТФ-связывающий домен с более чем 25% ингибированием при 20 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rho ГТФ-связывающим доменом с более чем 50% ингибированием при 20 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rho ГТФ-связывающий домен с более чем 75% ингибированием при 20 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rho ГТФ-связывающим доменом с более чем 80% ингибированием при 20 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения,

которое связывается с Rho ГТФ-связывающий домен с более чем 85% ингибированием при 20 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rho ГТФ-связывающим доменом с более чем 90% ингибированием при 20 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rho ГТФ-связывающий домен с более чем 95% ингибированием при 20 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rho ГТФ-связывающим доменом с более чем 99% ингибированием при 20 мкМ. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое ингибирует функцию Rac путем связывания с Rac ГТФ-связывающим доменом. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rac ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 10 мкМ, и K_d, равной менее чем 10 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rac ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 1 мкМ, и K_d, равной менее чем 1 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rac ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 500 нМ, и K_d, равной менее чем 500 нМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rac ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 270 нМ, и K_d, равной менее чем 270 нМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rac ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 200 нМ, и K_d, равной менее чем 200 нМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rac ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 170 нМ, и K_d, равной менее чем 170 нМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rac ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 150 нМ, и K_d, равной менее чем 150 нМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается

с Rac ГТФ-связывающим доменом с IC_{50}, равной менее чем 100 нМ, и K_d, равной менее чем 100 нМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rac ГТФ-связывающим доменом с более чем 25% ингибированием при 20 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rac ГТФ-связывающим доменом с более чем 50% ингибированием при 20 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rac ГТФ-связывающим доменом с более чем 75% ингибированием при 20 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rac ГТФ-связывающим доменом с более чем 80% ингибированием при 20 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rac ГТФ-связывающим доменом с более чем 85% ингибированием при 20 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rac ГТФ-связывающим доменом с более чем 90% ингибированием при 20 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rac ГТФ-связывающим доменом с более чем 95% ингибированием при 20 мкМ. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с Rac ГТФ-связывающим доменом с более чем 99% ингибированием при 20 мкМ.

[00365] В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с одним или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с двумя или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с тремя или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18,

Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с четырьмя или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с пятью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с шестью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с семью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с восемью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с девятью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с десятью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с одиннадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17,

Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с двенадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с тринадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с четырнадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с пятнадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с шестнадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с семнадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с восемнадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с девятнадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17,

Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с двадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с двадцатью одним или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с двадцатью двумя или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с двадцатью тремя или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается со всеми из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr 35, Lys 36, Gly 60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене.

[00366] В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с одним или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с двумя или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с тремя или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16,

Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с четырьмя или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с пятью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с шестью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с семью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с восемью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с девятью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с десятью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с одиннадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15,

Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с двенадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с тринадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с четырнадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с пятнадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с шестнадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с семнадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с восемнадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с девятнадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15,

Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с двадцатью или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с двадцатью одним или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с двадцатью двумя или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с двадцатью тремя или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается со всеми из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене.

[00367] В одном варианте осуществления изобретения Ras представляет собой DIRAS1; DIRAS2; DIRAS3; ERAS; GEM; HRAS; KRAS; MRAS; NKIRAS1; NKIRAS2; NRAS; RALA; RALB; RAP1A; RAP1B; RAP2A; RAP2B; RAP2C; RASD1; RASD2; RASL10A; RASL10B; RASL11A; RASL11B; RASL12; REM1; REM2; RERG; RERGL; RRAD; RRAS; или RRAS2. В другом варианте осуществления Ras представляет собой HRAS, KRAS или NRAS. В одном варианте осуществления изобретения Ras представляет собой HRAS. В одном варианте осуществления изобретения Ras представляет собой KRAS. В одном варианте осуществления изобретения Ras представляет собой NRAS. В другом варианте осуществления Ras представляет собой мутантную форму Ras, описанную в данном документе.

[00368] В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение

субъекту соединения, которое связывается с одним или более из Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 или Mg202 в Rho ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с двумя или более из Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 или Mg202 в Rho ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с тремя или более из Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 или Mg202 в Rho ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с четырьмя или более из Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 или Mg202 в Rho ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с пятью или более из Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 или Mg202 в Rho ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с шестью или более из Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 или Mg202 в Rho ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с семью или более из Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 или Mg202 в Rho ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с восемью или более из Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 или Mg202 в Rho ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с девятью или более из Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 или Mg202 в Rho ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания,

включающий введение субъекту соединения, которое связывается с десятью или более из Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 или Mg202 в Rho ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с одиннадцатью или более из Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 или Mg202 в Rho ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с двенадцатью или более из Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 или Mg202 в Rho ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с тринадцатью или более из Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 или Mg202 в Rho ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с четырнадцатью или более из Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 или Mg202 в Rho ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с пятнадцатью или более из Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 или Mg202 в Rho ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с шестнадцатью или более из Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 или Mg202 в Rho ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с семнадцатью или более из Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 или Mg202 в Rho ГТФ-связывающем домене. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается со всеми из Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 или Mg202 в Rho ГТФ-связывающем домене.

[00369] В одном варианте осуществления изобретения Rho представляет собой

RHOA; RHOB; RHOBTB1; RHOBTB2; RHOBTB3; RHOC; RHOD; RHOF; RHOG; RHOH; RHOJ; RHOQ; RHOU; RHOV; RND1; RND2; RND3; RAC1; RAC2; RAC3 или CDC42. В одном варианте осуществления изобретения Rho представляет собой RHOA. В другом варианте осуществления изобретения Rho представляет собой мутантную форму Rho, описанную в данном документе.

[00370] В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с одним или более из Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 или Mg202 в Rac ГТФ-связывающем домене. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с двумя или более из Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 или Mg202 в высоко консервативном Rho ГТФ-связывающем домене. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с тремя или более из Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 или Mg202 в Rac ГТФ-связывающем домене. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с четырьмя или более из Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 или Mg202 в Rac ГТФ-связывающем домене. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с пятью или более из Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 или Mg202 в Rac ГТФ-связывающем домене. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с шестью или более из Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 или Mg202 в Rac ГТФ-связывающем домене. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с семью или более из Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 или Mg202 в Rac ГТФ-связывающем домене. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение

субъекту соединения, которое связывается с восемью или более из Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 или Mg202 в Rac ГТФ-связывающем домене. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с девятью или более из Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 или Mg202 в Rac ГТФ-связывающем домене. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с десятью или более из Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 или Mg202 в Rac ГТФ-связывающем домене. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с одиннадцатью или более из Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 или Mg202 в Rac ГТФ-связывающем домене. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с двенадцатью или более из Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 или Mg202 в Rac ГТФ-связывающем домене. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с тринадцатью или более из Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 или Mg202 в Rac ГТФ-связывающем домене. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с четырнадцатью или более из Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 или Mg202 в Rac ГТФ-связывающем домене. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с пятнадцатью или более из Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 или Mg202 в Rac ГТФ-связывающем домене. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с шестнадцатью или более из Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159

или Mg202 в Rac ГТФ-связывающем домене. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с семнадцатью или более из Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 или Mg202 в Rac ГТФ-связывающем домене. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с восемнадцатью или более из Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 или Mg202 в Rac ГТФ-связывающем домене. В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики фиброзного заболевания, включающий введение субъекту соединения, которое связывается со всеми из Gly12, Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 или Mg202 в Rac ГТФ-связывающем домене.

[00371] В одном варианте осуществления изобретения Rho представляет собой Rac. В одном варианте осуществления изобретения Rac представляет собой RAC1; RAC2; RAC3 или RHOG. В одном варианте осуществления изобретения Rac представляет собой RAC1. В другом варианте осуществления изобретения Rac представляет собой мутантную форму Rac, описанную в данном документе.

[00372] В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способах и композициях, предложенных в данном документе, ингибирует ГТФ-связывание с одним или более членами суперсемейства Ras. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способах и композициях, предложенных в данном документе, ингибирует ГТФ-связывание с Ras. В одном варианте осуществления изобретения, предложенные в данном документе соединения ингибируют ГТФ-связывание с Rho. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способах и композициях, предложенных в данном документе, ингибирует ГТФ-связывание с Rac. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способах и композициях, предложенных в данном документе, ингибирует ГТФ-связывание с Ras и Rho. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способах и композициях, предложенных в данном документе, ингибирует ГТФ-связывание с Ras и Rac. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способах и композициях, предложенных в данном документе, ингибирует ГТФ-связывание с Rho и Rac. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способах и композициях, предложенных в данном документе, ингибирует ГТФ-связывание с Ras, Rho и Rac.

[00373] В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способах и композициях, предложенных в данном документе имеет молекулярную массу менее чем 2000 дальтон. В одном варианте осуществления изобретения соединение для

применения в способах и композициях, предложенных в данном документе имеет молекулярную массу менее чем 1750 дальтон. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способах и композициях, предложенных в данном документе имеет молекулярную массу менее чем 1500 дальтон. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способах и композициях, предложенных в данном документе имеет молекулярную массу менее чем 1250 дальтон. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способах и композициях, предложенных в данном документе имеет молекулярную массу менее чем 1000 дальтон. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способах и композициях, предложенных в данном документе имеет молекулярную массу менее чем 750 дальтон. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способах и композициях, предложенных в данном документе имеет молекулярную массу менее чем 665 дальтон. В одном варианте осуществления изобретения соединение для применения в способах и композициях, предложенных в данном документе имеет молекулярную массу менее чем 500 дальтон. В другом варианте осуществления соединение для применения в способах и композициях, предложенных в данном документе, содержит оксадиазольный, тиадиазольный или триазольный фрагмент. В другом варианте осуществления соединения для применения в способах и композициях, предложенных в данном документе, содержит 1,2,4-оксадиазольный, 1,2,4-тиадиазольный, 1,2,4-триазольный, 2-ациламинотиазольный, 2-(пиридин-2-ил)пиримидин-4-аминовый, 2-(пиридин-2-ил)пиримидин-4-оловый, 2-(пиридин-2-ил)пиримидин-4-(1H)-оновый, 2-(пиридин-2-ил)пиримидин-4(3H)-оновый, 2-(пиридин-2-ил)пиримидин-4(1H)-иминовый или 2-(пиридин-2-ил)пиримидин-4(3H)-иминовый фрагмент. В другом варианте осуществления соединение для применения в способах и композициях, предложенных в данном документе, содержит 2-(пиридин-2-ил)пиримидин-4-аминовый, 2-(пиридин-2-ил)пиримидин-4-оловый, 2-(пиридин-2-ил)пиримидин-4-(1H)-оновый, 2-(имидазол-2-ил)пиримидин-4-оловый, 2-(имидазол-2-ил)пиримидин-4(3H)-оновый, 2-(имидазол-2-ил)пиримидин-4(1H)-оновый, 2-(имидазол-2-ил)пиримидин-4-аминовый, 2-(имидазол-2-ил)пиримидин-4(3H)-иминовый, 2-(имидазол-2-ил)пиримидин-4(1H)-иминовый, 2-(имидазол-4-ил)пиримидин-4-оловый, 2-(имидазол-4-ил)пиримидин-4(3H)-оновый, 2-(имидазол-4-ил)пиримидин-4(1H)-оновый, 2-(имидазол-4-ил)пиримидин-4-аминовый, 2-(имидазол-4-ил)пиримидин-4(3H)-иминовый или 2-(имидазол-4-ил)пиримидин-4(1H)-иминовый фрагмент.

5.4. СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В КОМПОЗИЦИЯХ И СПОСОБАХ

[00374] В данном документе предложены соединения, которые связываются с доменом связывания ГТФ одного или более членов суперсемейства Ras и конкурируют за связывание ГТФ с одним или более членами суперсемейства Ras.

[00375] В данном документе предложены соединения, которые связываются с Ras ГТФ-связывающим доменом и конкурируют за связывание с ГТФ с Ras. В одном варианте осуществления изобретения соединения также ингибируют фосфорилирование MAPK, в

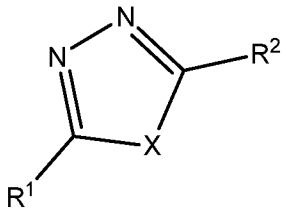
частности MAPK1/2, клеточную пролиферацию, секрецию IL-6 или TNF-α цитокинов. Соединения, предложенные в настоящем документе, пригодны поэтому в композициях и способах лечения рака, воспалительных заболеваний, Ras-ассоциированного аутоиммунного лейкопролиферативного расстройства и Ras-опатий.

[00376] В данном документе предложены соединения, которые связываются с ГТФ-связывающим доменом Rac и конкурируют за связывание с ГТФ с Rac. В одном варианте осуществления изобретения соединения также ингибируют сигнальный путь MAPK. В одном варианте осуществления изобретения соединения также ингибируют сигнальный путь ROCK. Соединения, предложенные в настоящем документе, пригодны поэтому в композициях и способах лечения рака, воспалительных заболеваний и фиброзного заболевания.

[00377] В данном документе предложены соединения, которые связываются с ГТФ-связывающим доменом Rho и конкурируют за связывание ГТФ с Rho. В одном варианте осуществления изобретения соединения также ингибируют сигнальный путь MAPK. В одном варианте осуществления изобретения соединения также ингибируют сигнальный путь ROCK. Соединения, предложенные в настоящем документе, пригодны поэтому в композициях и способах лечения рака, воспалительных заболеваний и фиброзного заболевания.

[00378] В одном варианте осуществления изобретения, предложенные в данном документе соединения ингибируют ГТФ-связывание с одним или более членами суперсемейства Ras. В одном варианте осуществления изобретения, предложенные в данном документе соединения ингибируют ГТФ-связывание с Ras. В одном варианте осуществления изобретения, предложенные в данном документе соединения ингибируют ГТФ-связывание с Rho. В одном варианте осуществления изобретения, предложенные в данном документе соединения ингибируют ГТФ-связывание с Rac. В одном варианте осуществления изобретения, предложенные в данном документе соединения ингибируют ГТФ-связывание с Ras и Rho. В одном варианте осуществления изобретения, предложенные в данном документе соединения ингибируют ГТФ-связывание с Ras и Rac. В одном варианте осуществления изобретения, предложенные в данном документе соединения ингибируют ГТФ-связывание с Rho и Rac. В одном варианте осуществления изобретения, предложенные в данном документе соединения ингибируют ГТФ-связывание с Ras, Rho и Rac.

[00379] В определенных вариантах осуществления изобретения, соединения для применения в композициях и способах, предложенных в данном документе, имеют формулу I:



Формула I

[00380] или его фармацевтически приемлемые производные,

[00381] где R^1 и R^2 независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

[00382] R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

[00383] R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

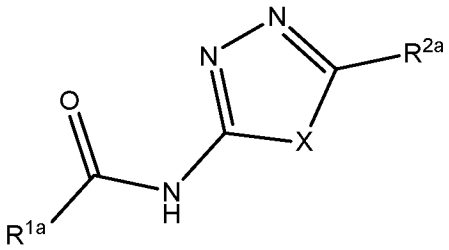
[00384] R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

[00385] R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены;

[00386] p равно 0-2; а также

[00387] X представляет собой O, S или NR^5.

[00388] В другом варианте осуществления соединение формулы I представляет собой соединение формулы Ia:



Формула Ia

[00389] или его фармацевтически приемлемые производные,

[00390] где R^{1a} выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарил, OR^3 и NR^6R^7;

[00391] где R^{2a} выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

[00392] R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

[00393] R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или

-NR^6R^7;

[00394] R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

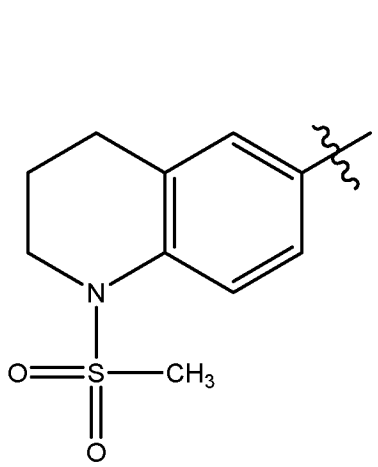
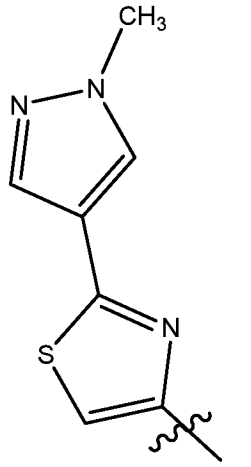
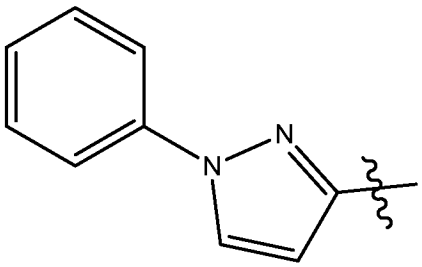
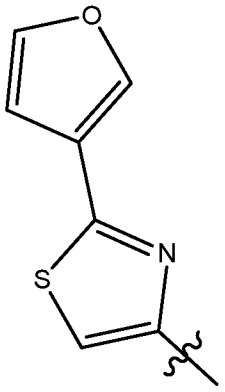
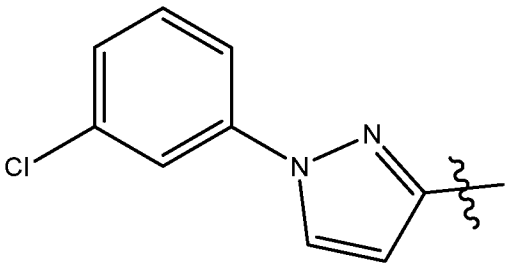
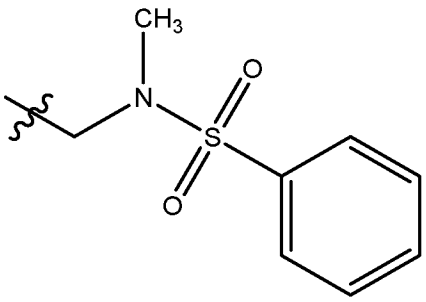
[00395] R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены;

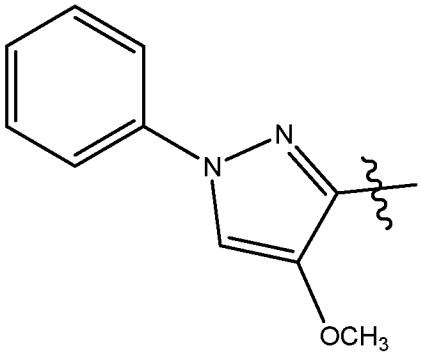
[00396] p равно 0-2; а также

[00397] X представляет собой O, S или NR^5.

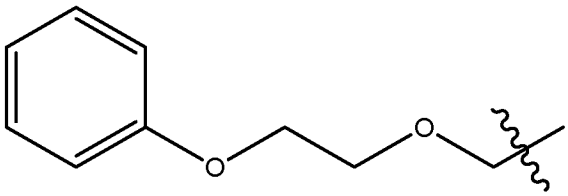
[00398] В другом варианте осуществления соединение формулы I представляет собой соединение формулы Ia или его фармацевтически приемлемые производные, где:

[00399] R^{1a} выбирают из группы, состоящей из H, фенила, пиридинила или из одного из следующих:

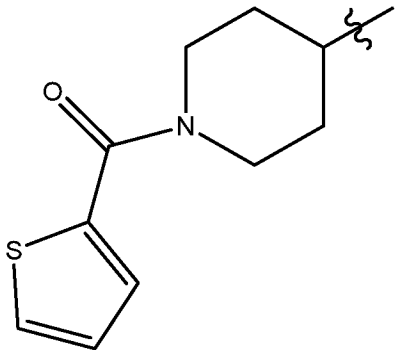

,

,

,

,

,

,


N
N
OCH3

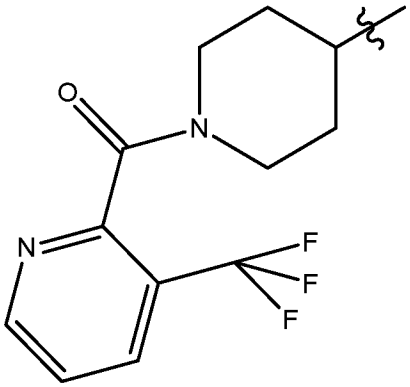
,


O
O

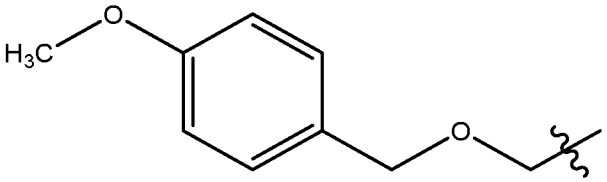
,


O
N
S

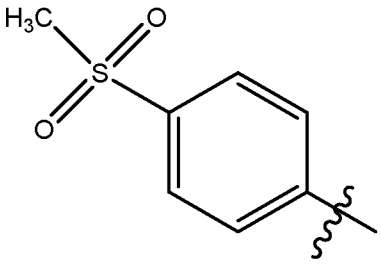
,


O
N
N
F
F
F

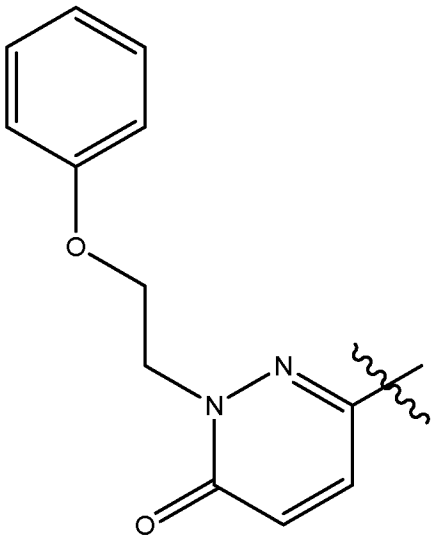
,


H3C
O
O

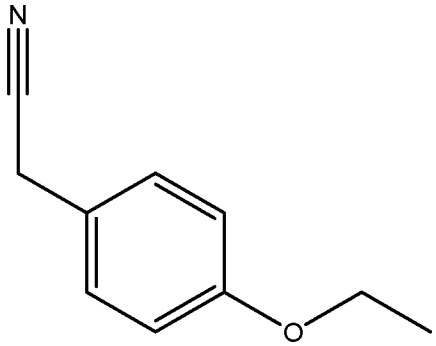
,


H3C
O
O
S

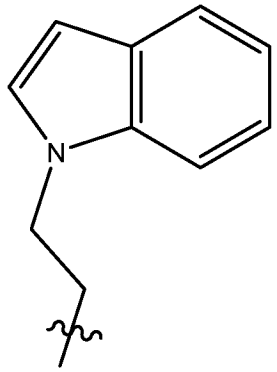
,


O
N
N
O

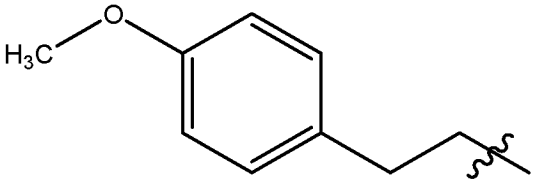
,


N
O

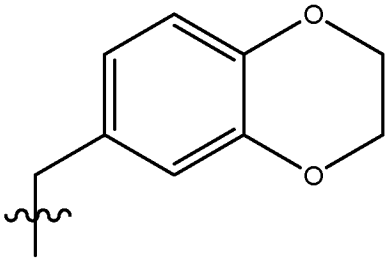
,


N

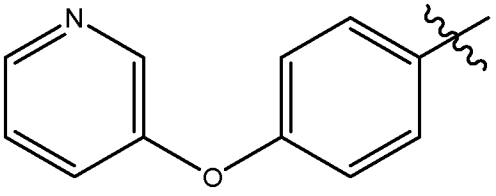
,


H3C
O

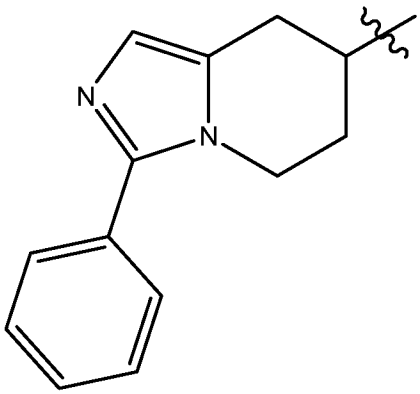
,


O
O

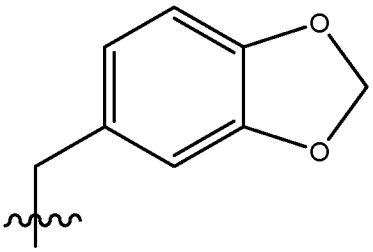
,


N
O

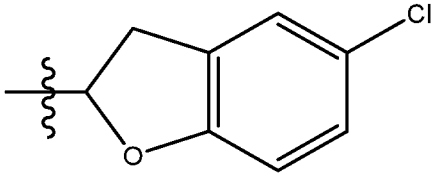
,


N
N

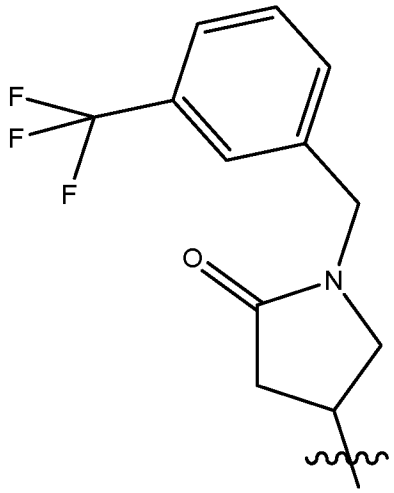
,


O
O

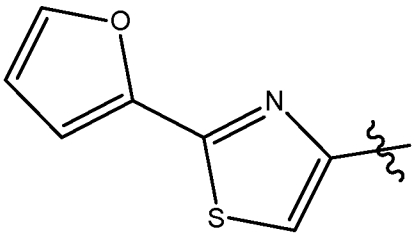
,


Cl
O

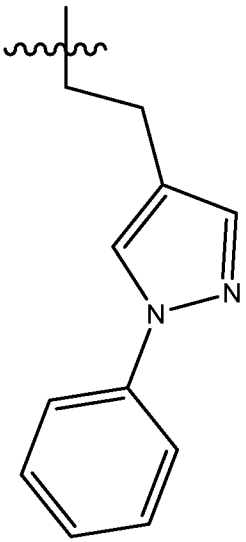
,


F
F
F
O
N

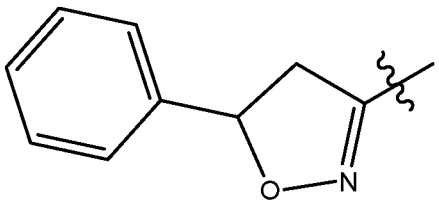
,


O
N
S

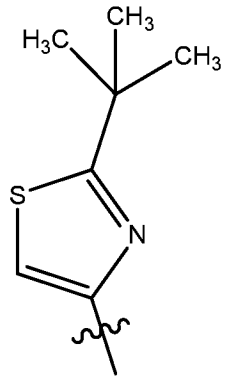
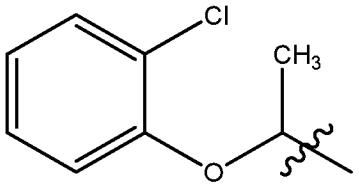
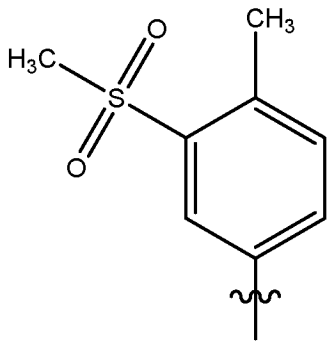
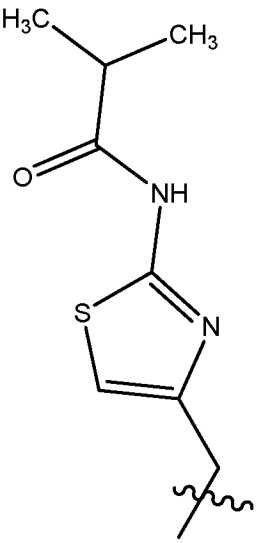
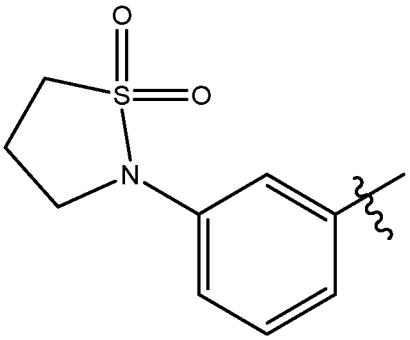
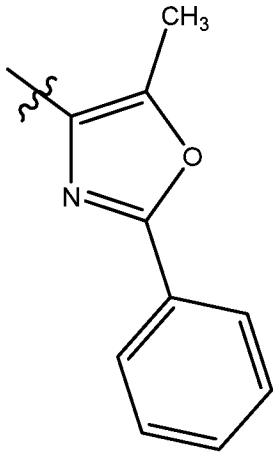
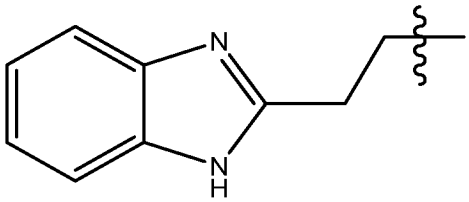
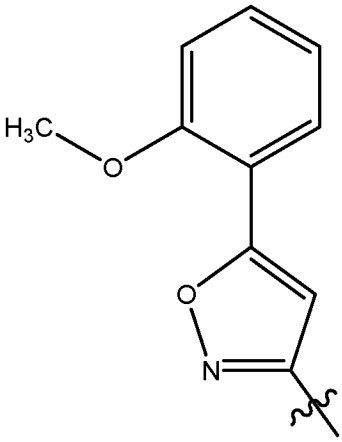
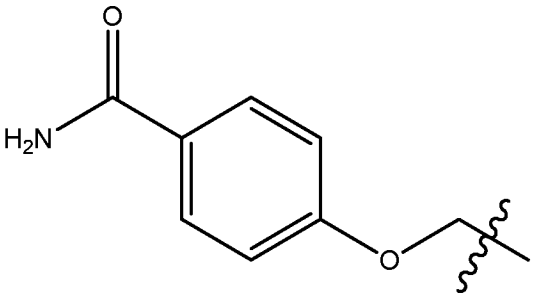
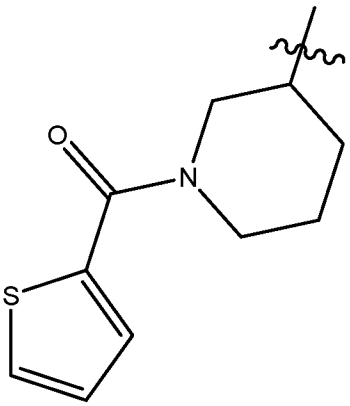
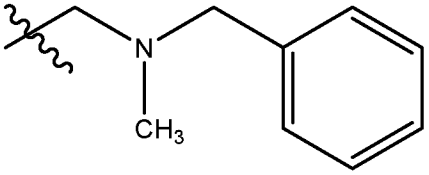
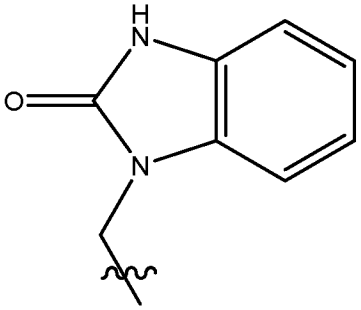
,

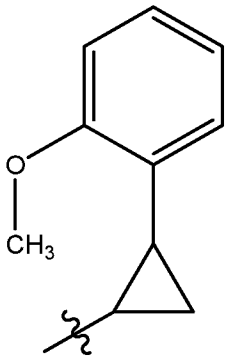

N
N

,

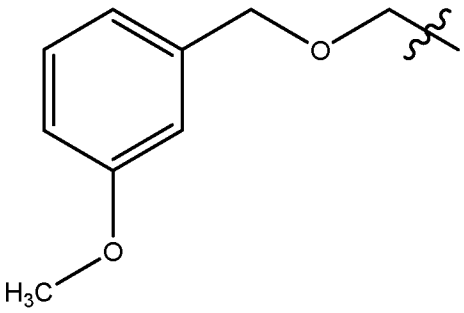

O
N

,

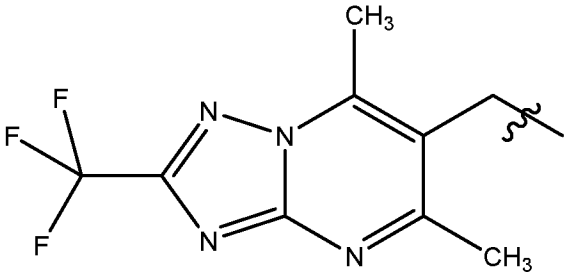

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


O
CH3

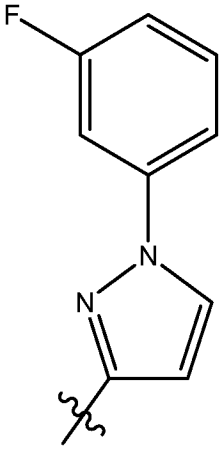
,


O
O
H3C

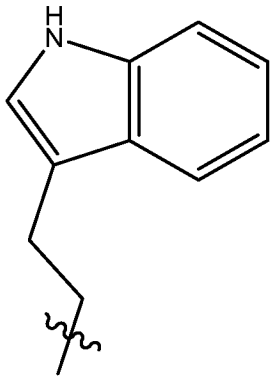
,


CH3
F
F
F
N
N
N
N
CH3

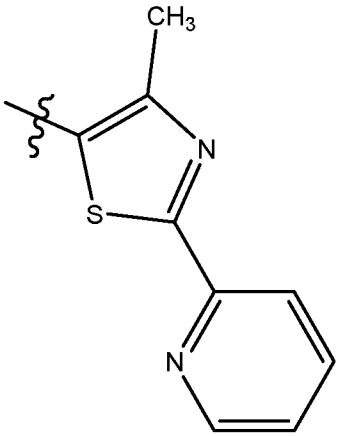
,


F
N
N

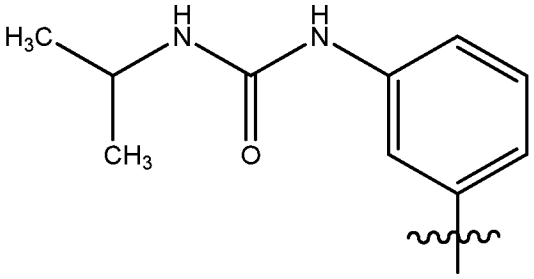
,


H
N

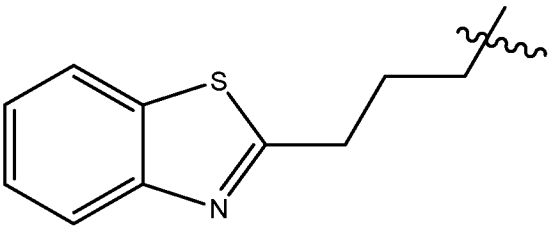
,


CH3
N
S
N

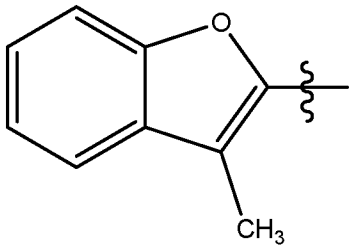
,


H3C
H
N
H
N
CH3
O

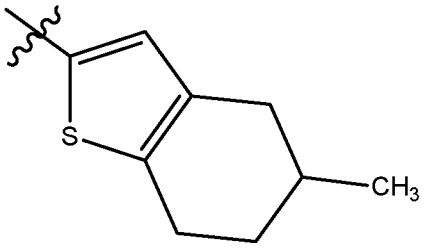
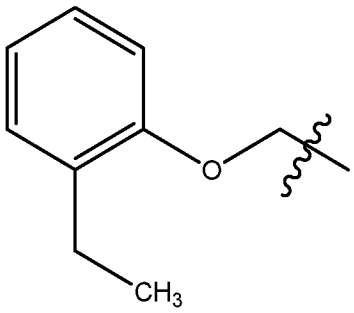
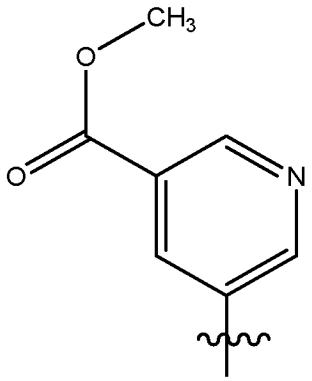
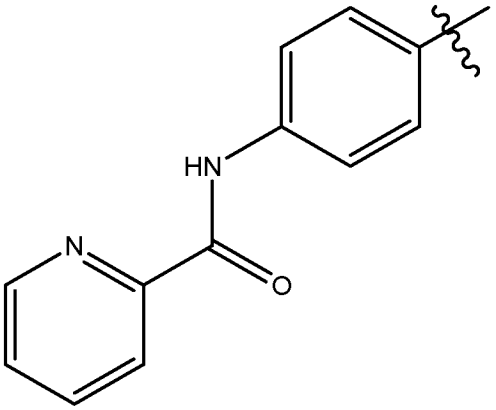
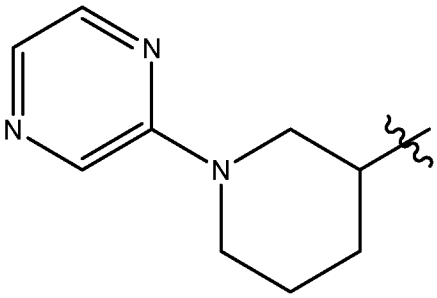
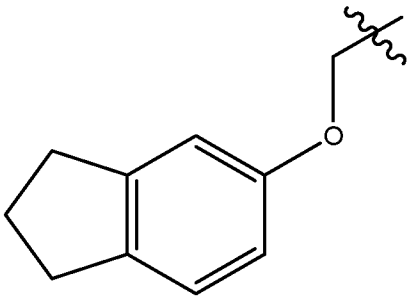
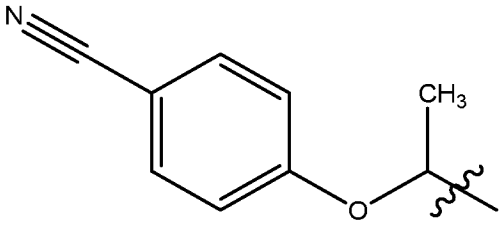
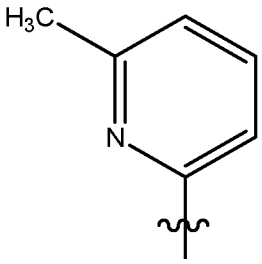
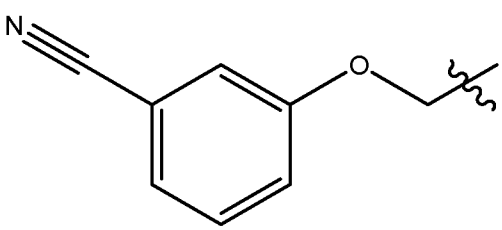
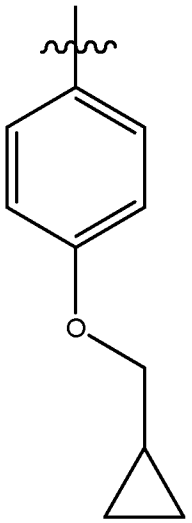
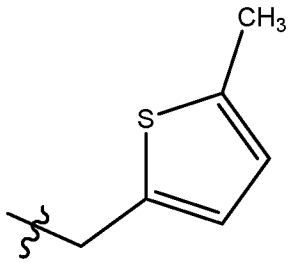
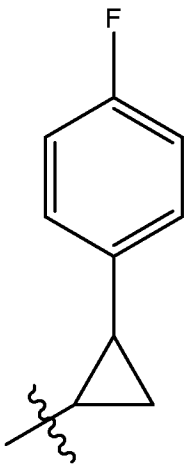
,

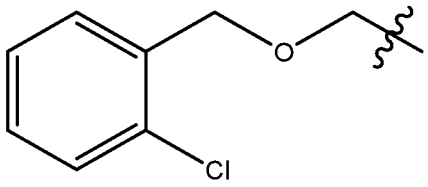

S
N

,

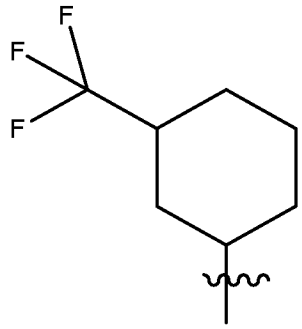

O
CH3

,

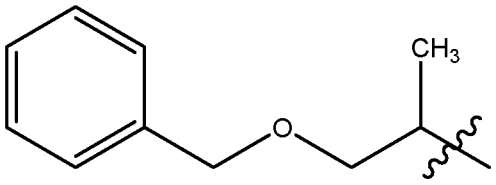














O
Cl

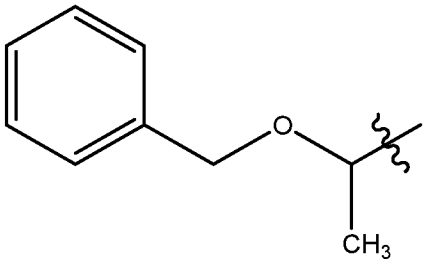
,


F
F
F

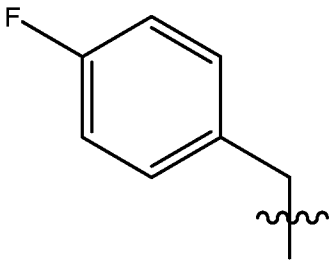
,


CH3
O

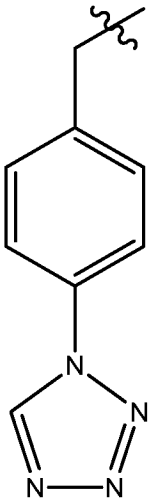
,


O
CH3

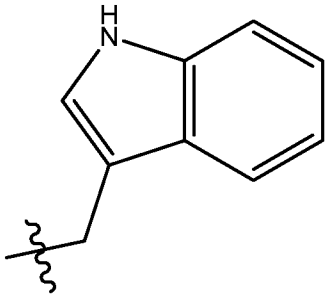
,


F

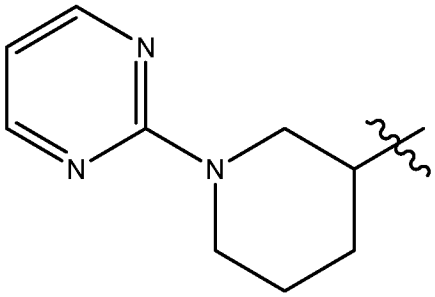
,


N
N
N
N

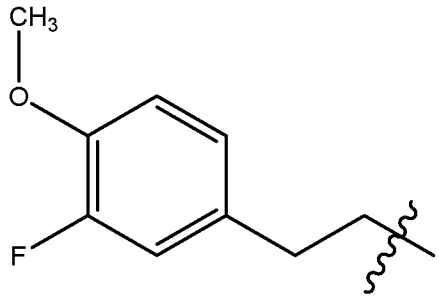
,


H
N

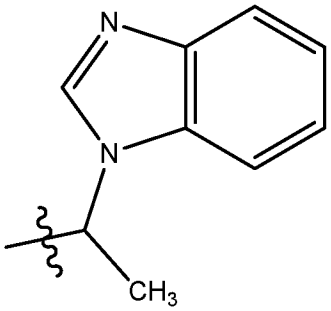
,

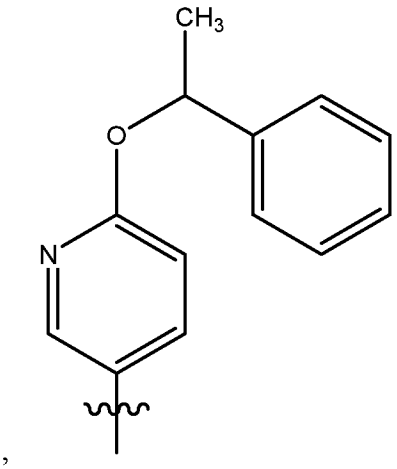
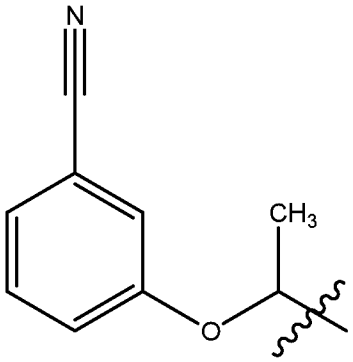
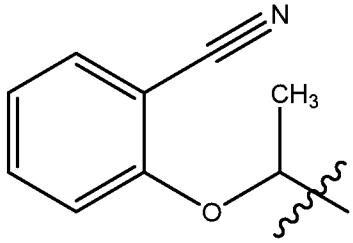
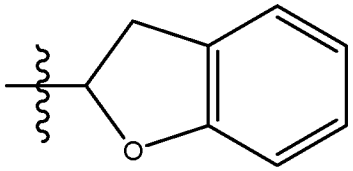
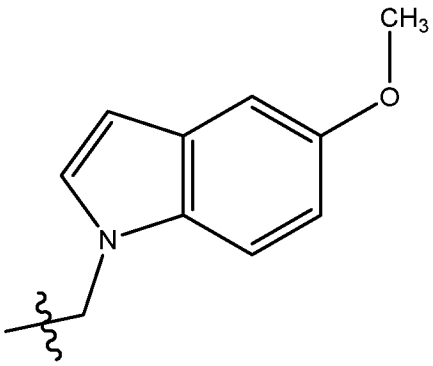
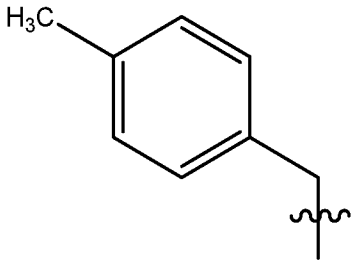
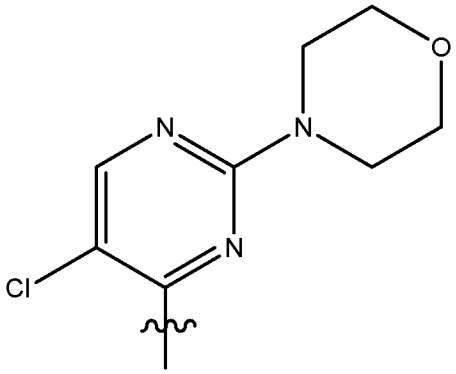
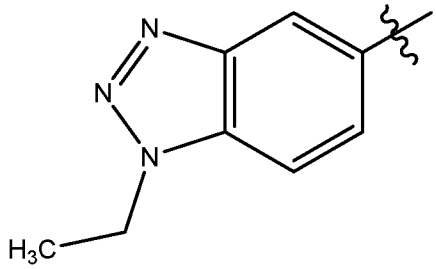
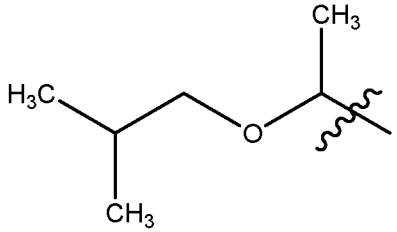
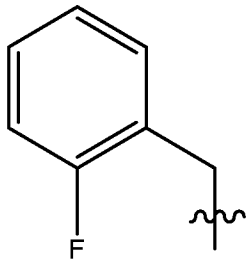
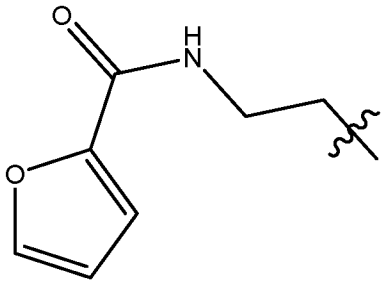
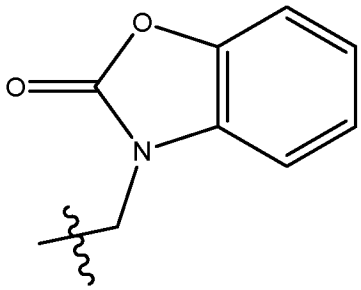
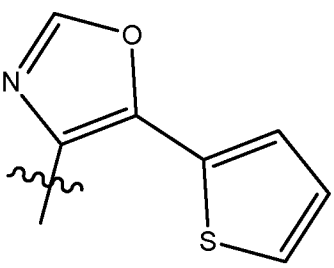
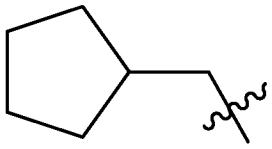

N
N
N

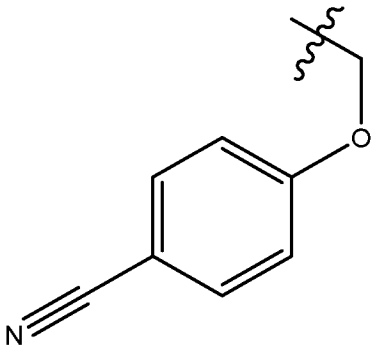
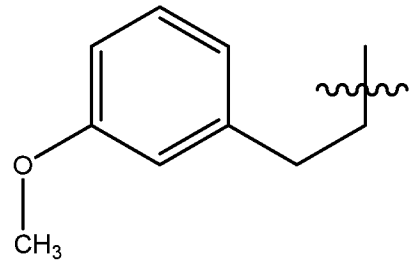
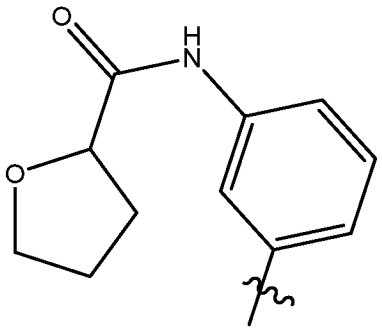
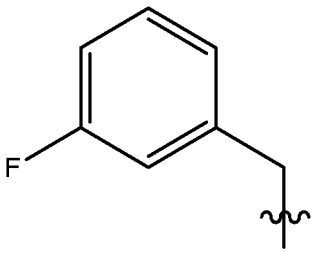
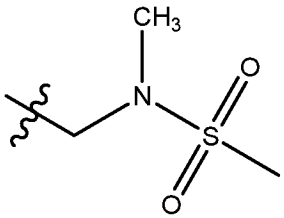
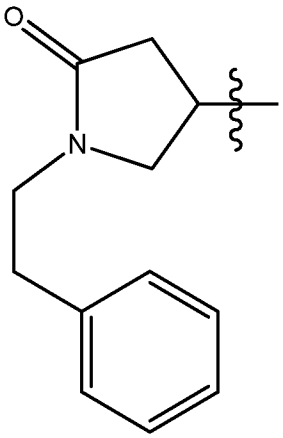
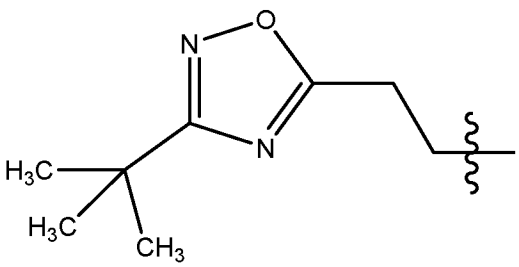
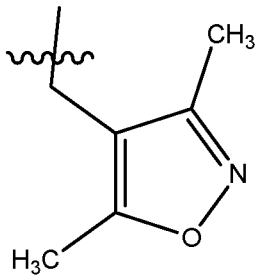
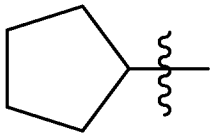
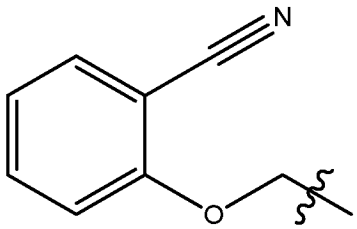
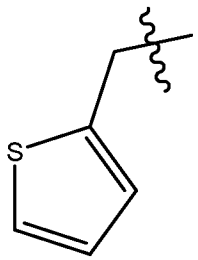
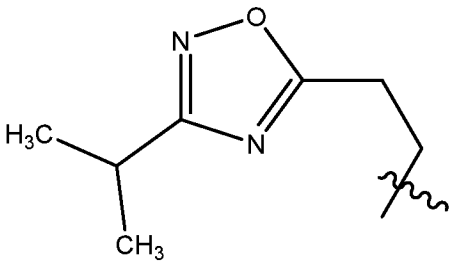
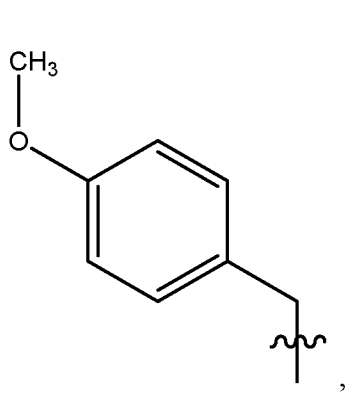
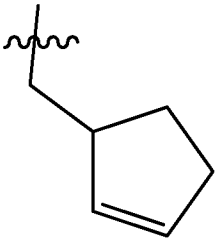
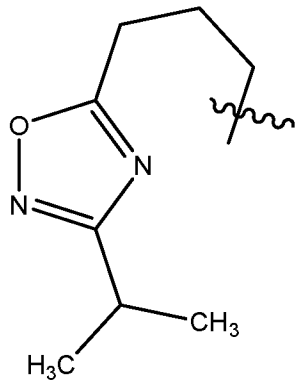
,

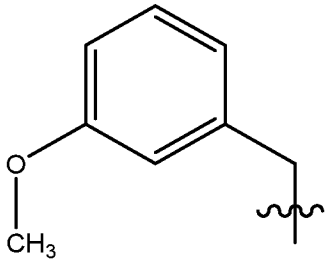

CH3
O
F

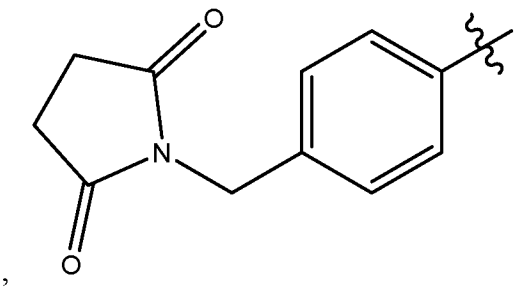
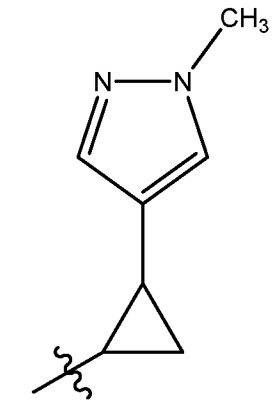
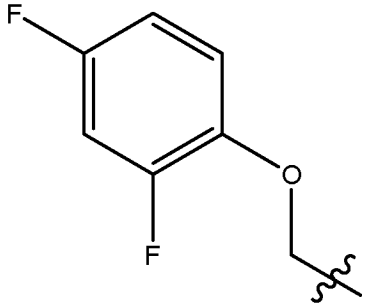
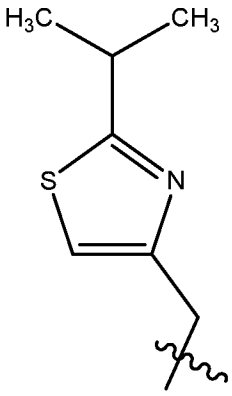
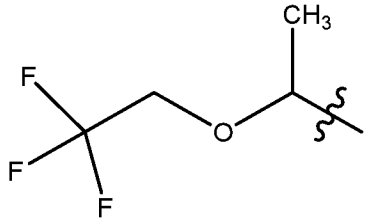
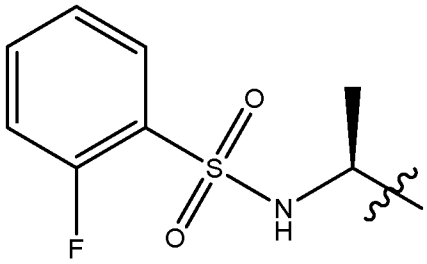
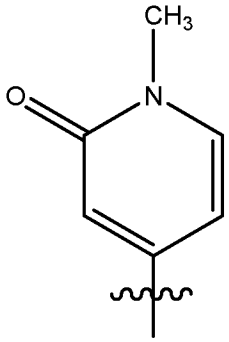
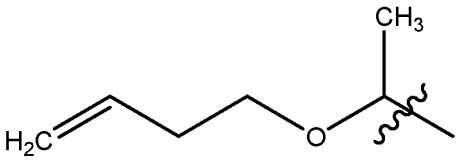
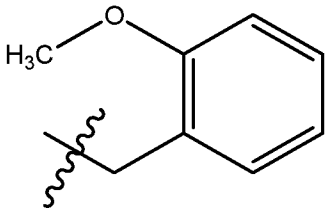
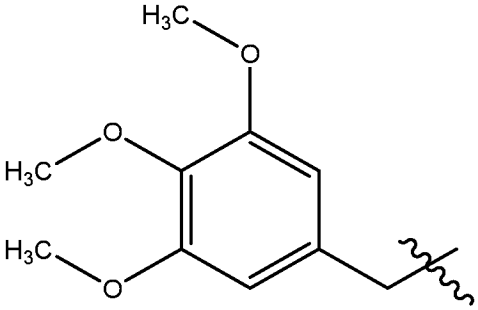
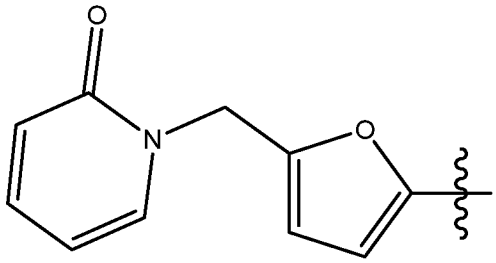
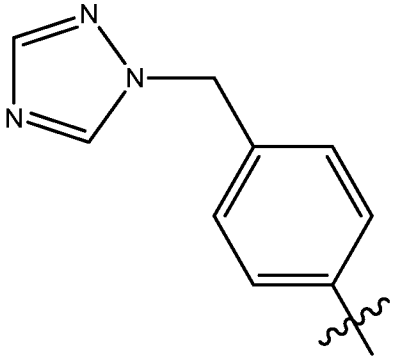
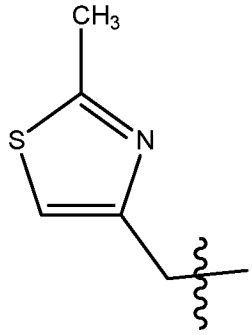
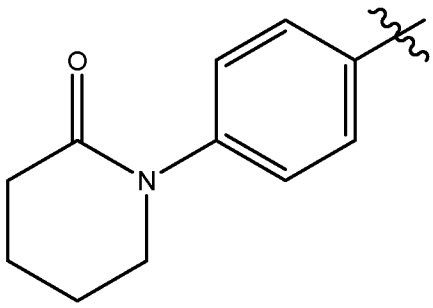
,

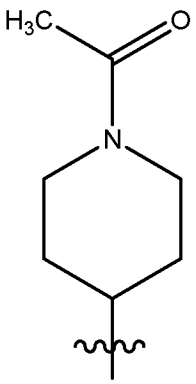
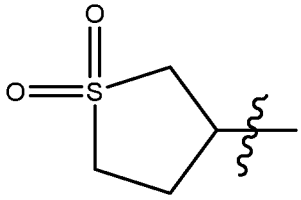
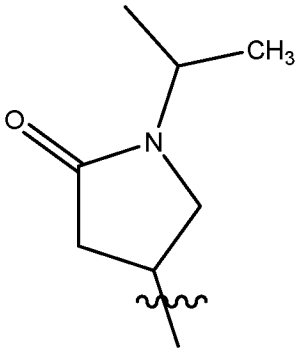
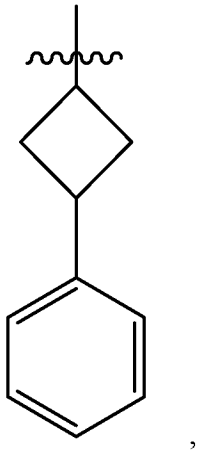
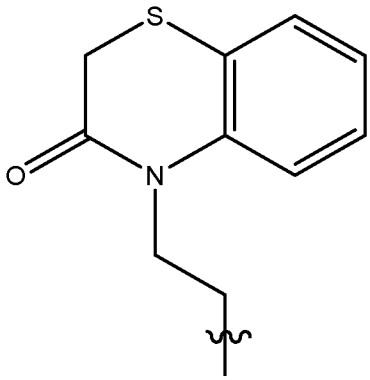
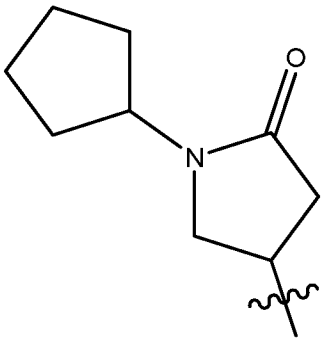
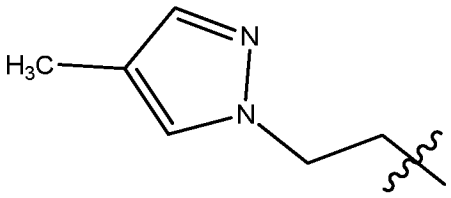
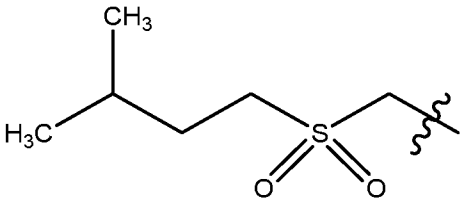
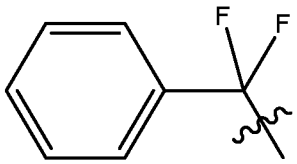
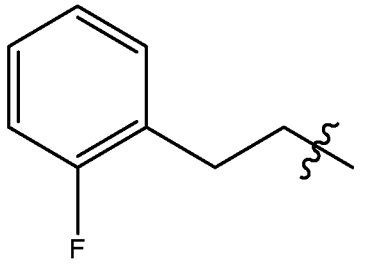
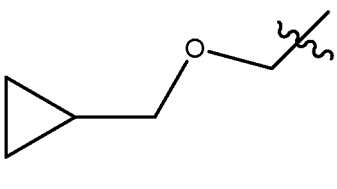
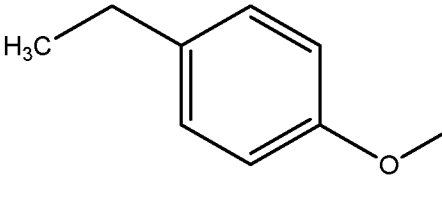

N
N
CH3

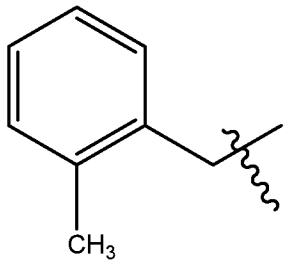


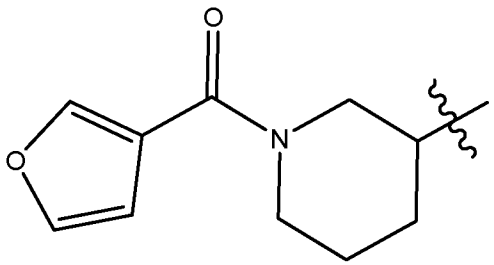
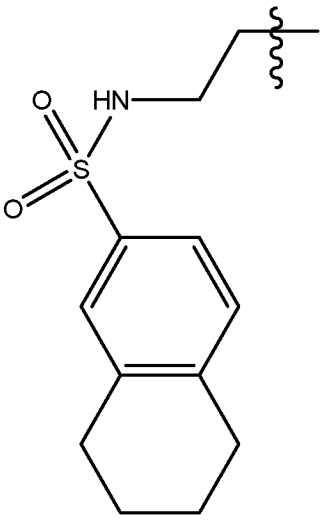
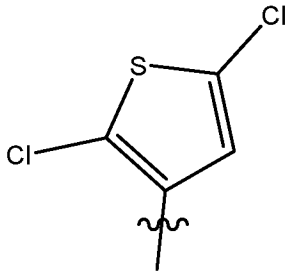
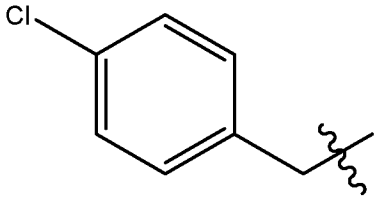
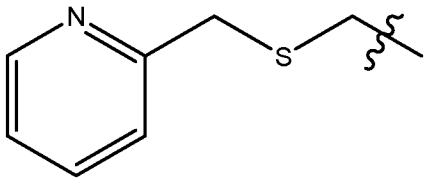
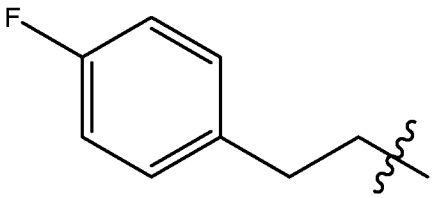
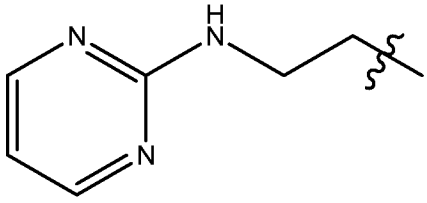
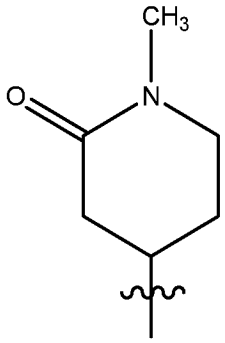
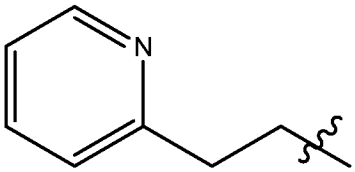
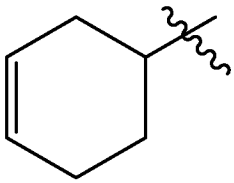
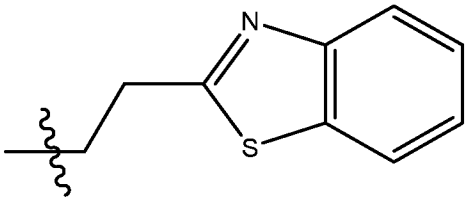
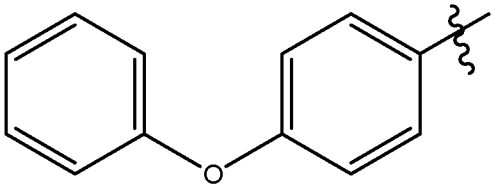
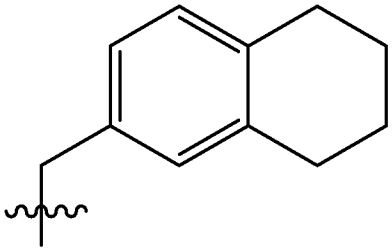
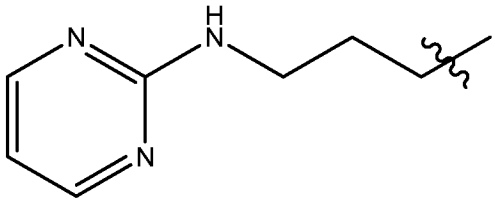

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

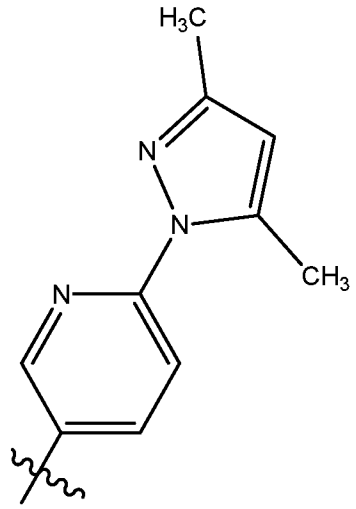
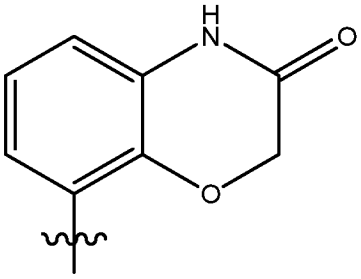
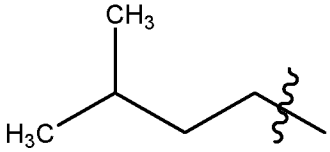
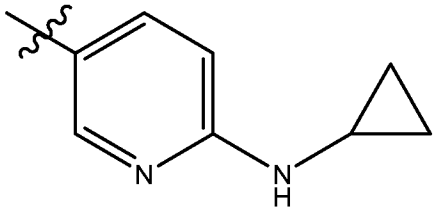
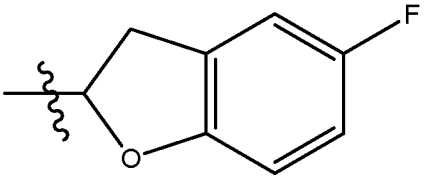
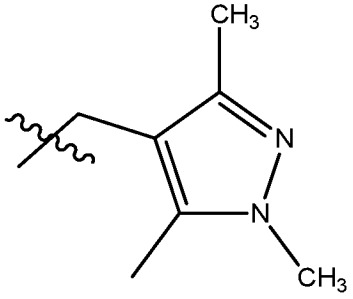
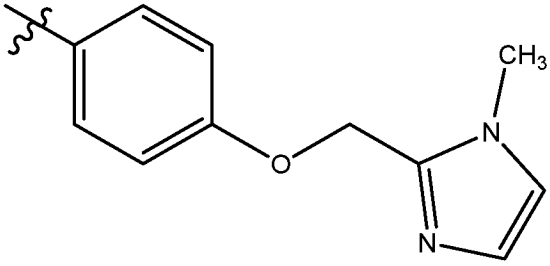
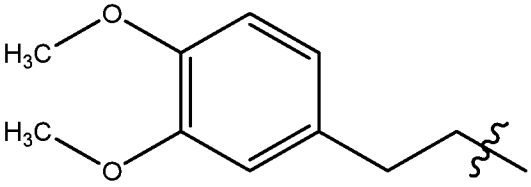
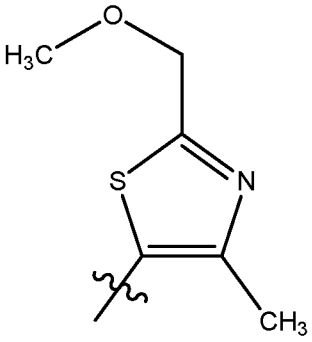

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

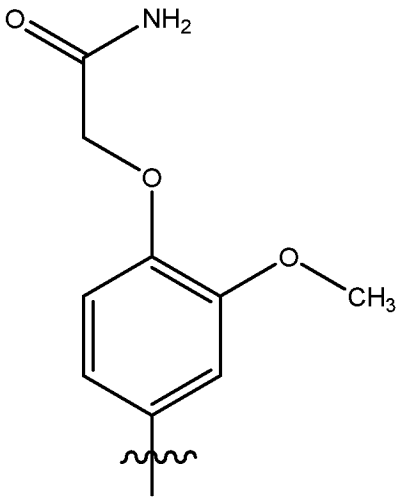
,

,

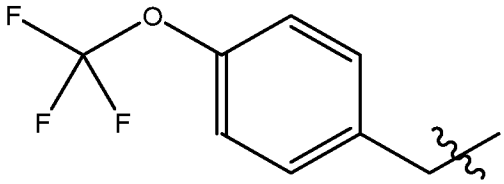
,

,


,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

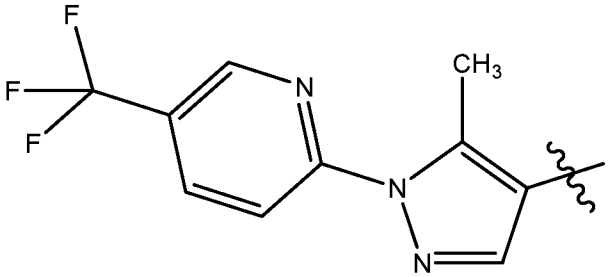

H3C
N
N
CH3
N
,

H
N
O
O
,

CH3
H3C
,

N
N
H
,

F
O
,

CH3
N
N
CH3
,

CH3
O
N
N
,

O
H3C
H3C
O
,

O
H3C
S
N
CH3
,


O
NH2
O
O
CH3

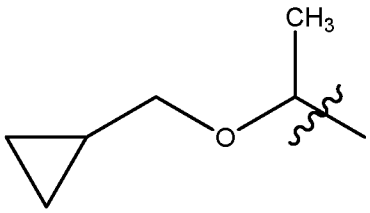
,


F
O
F
F

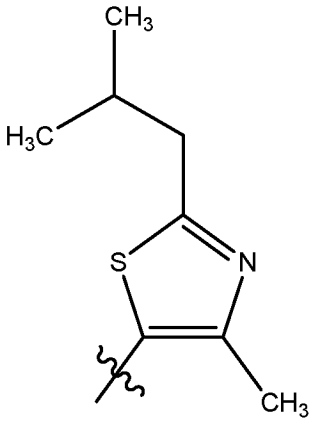
,


F
F
F
N
CH3
N
N

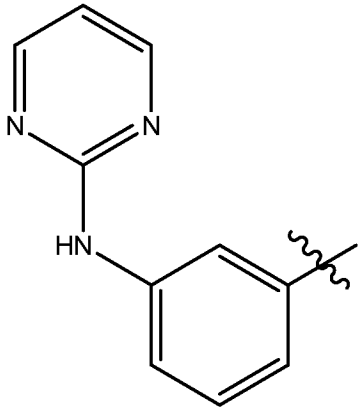
,


CH3
O

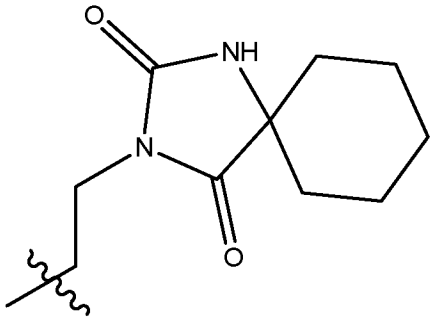
,


CH3
H3C
S
N
CH3

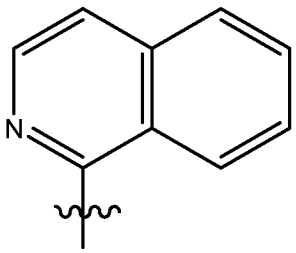
,


N
N
HN

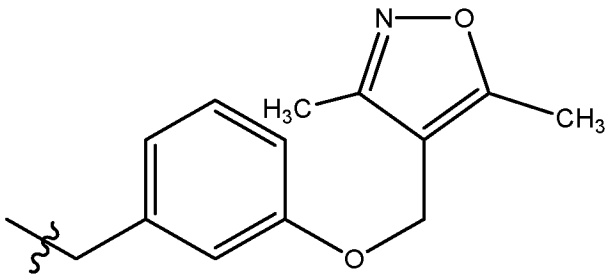
,


O
NH
N
O

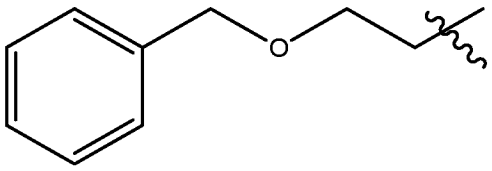
,


N

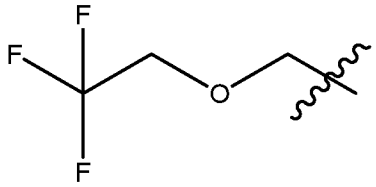
,


N
O
H3C
CH3
O

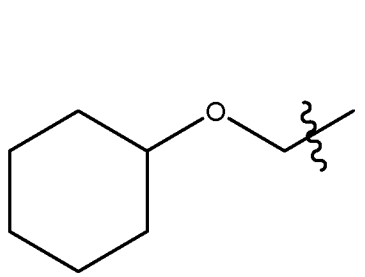
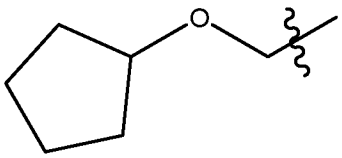
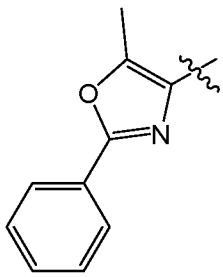
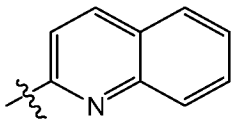
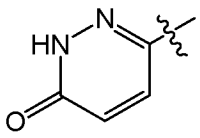
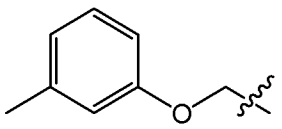
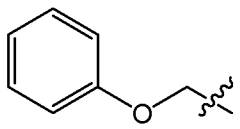
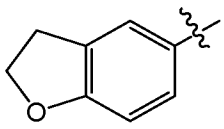
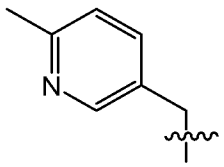
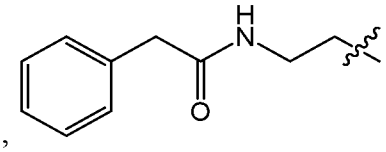
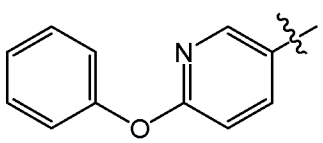
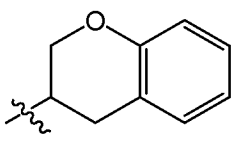
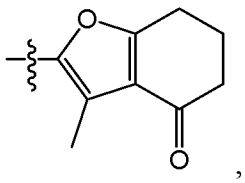
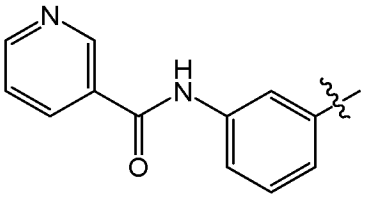
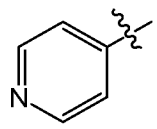
,


O

,

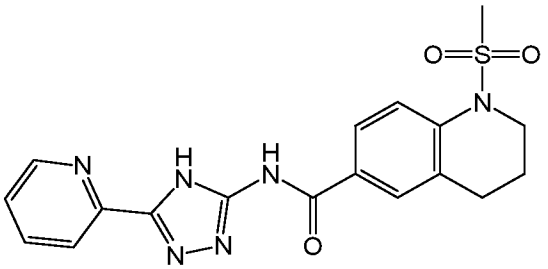

F
F
F
O

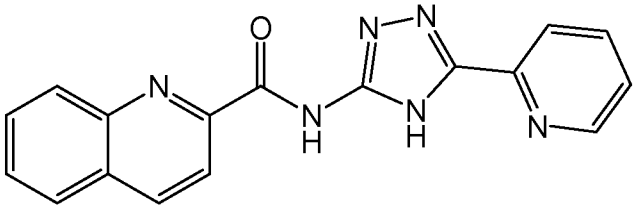
,

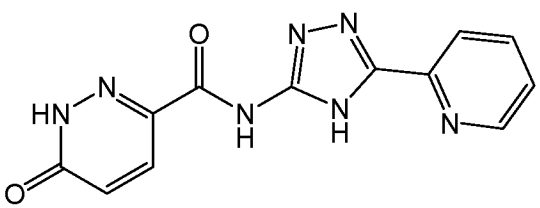

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

и

;

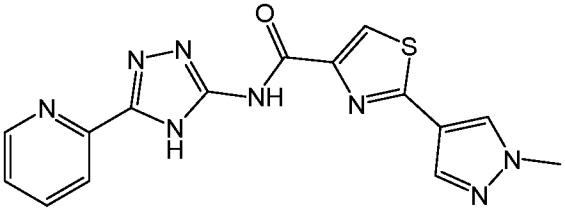
[00400] R^{2a} представляет собой арил или гетероарил; а также X представляет собой NH или S.

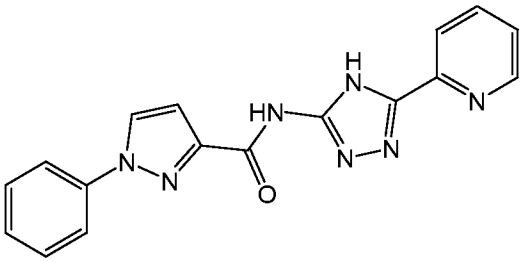
[00401] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы Ia представляет собой:

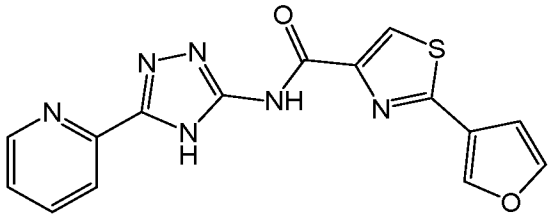


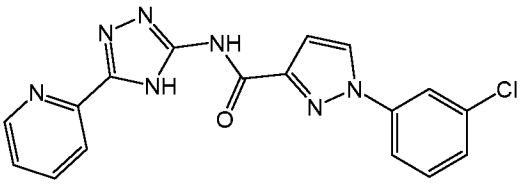


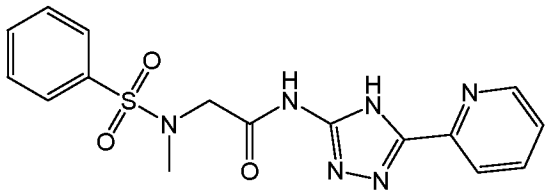


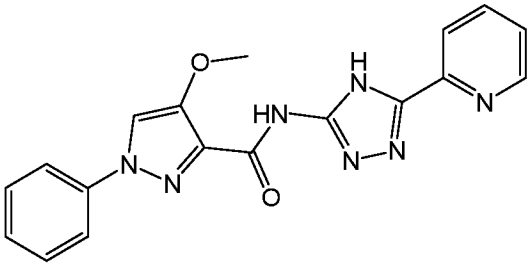


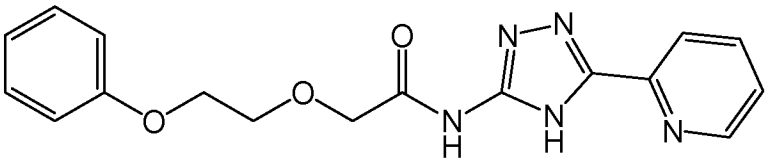


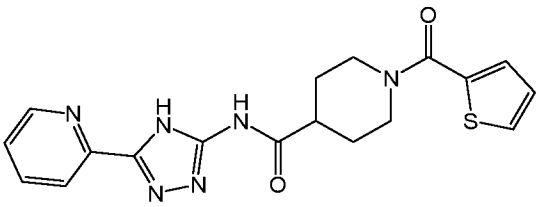


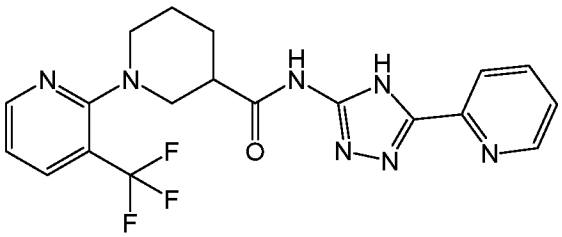


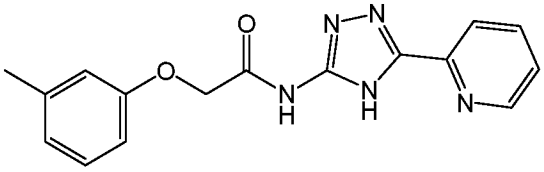


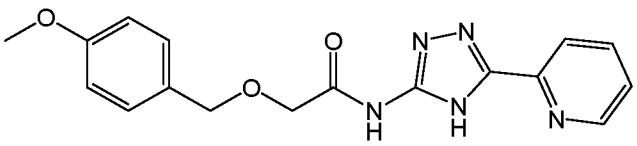


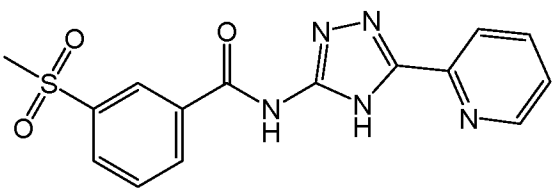


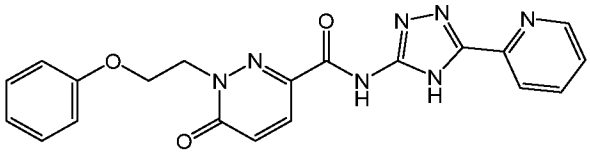


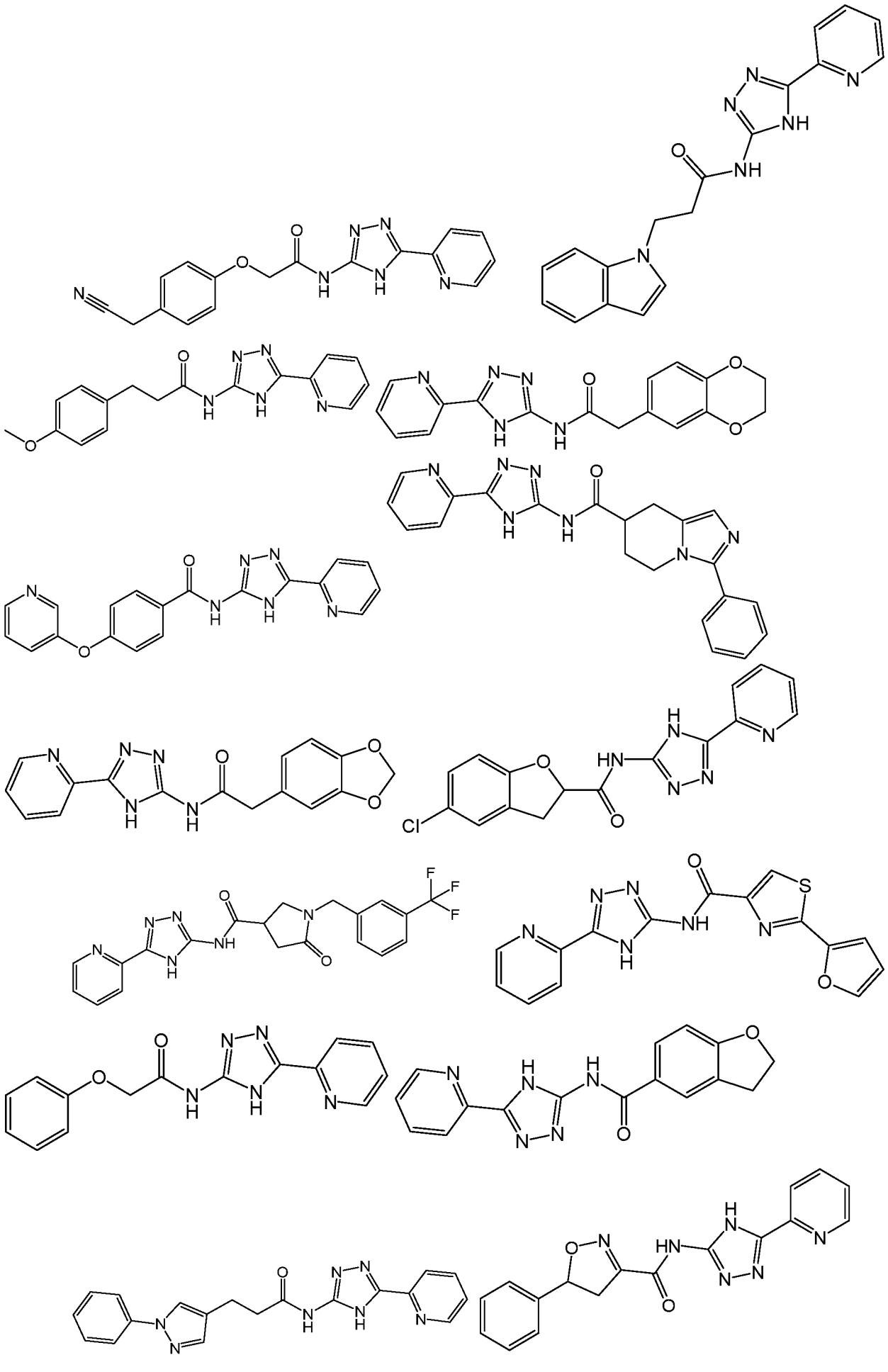


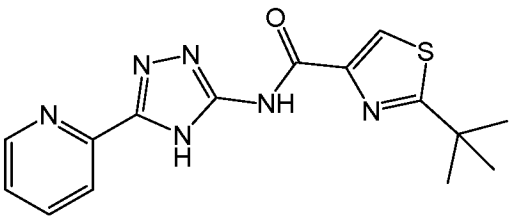


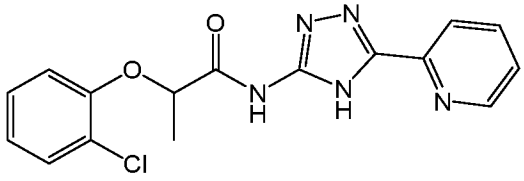


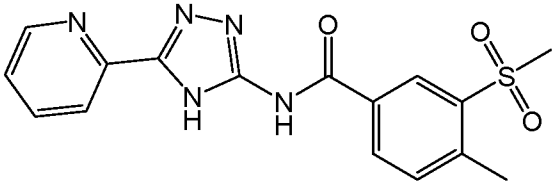


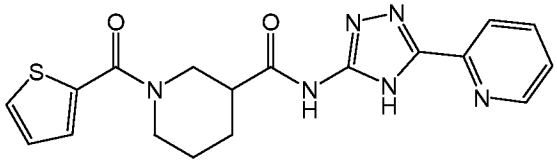


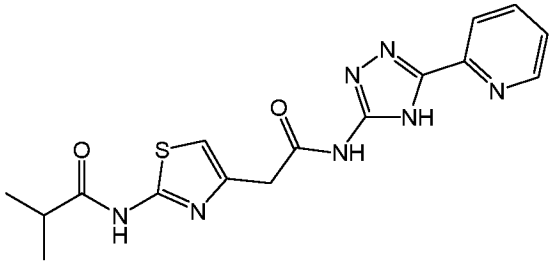


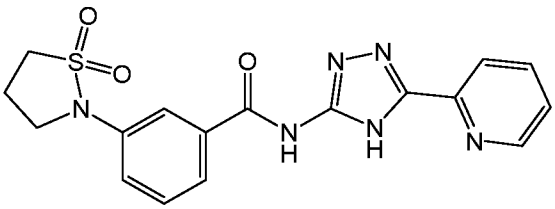


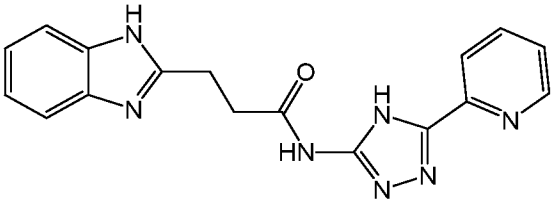


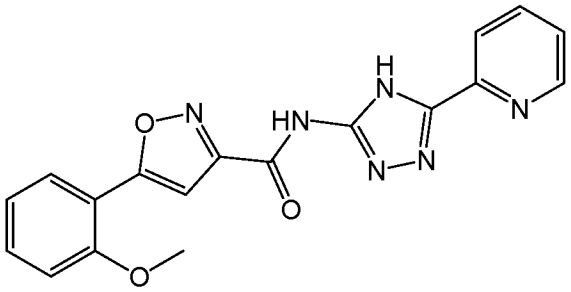


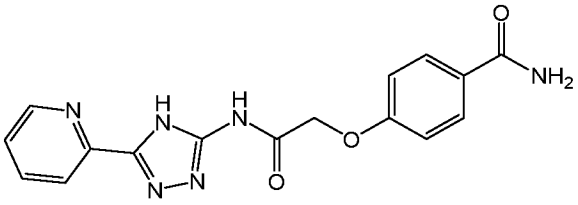


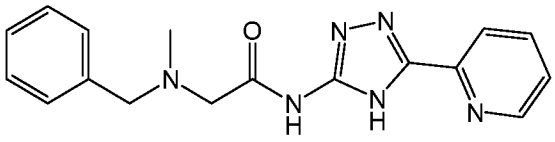


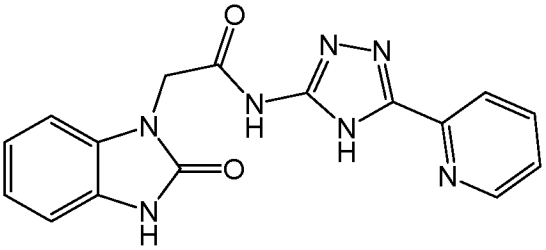


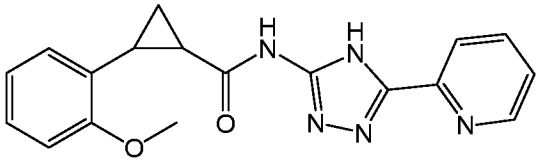


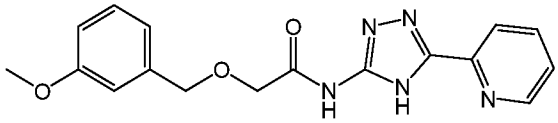


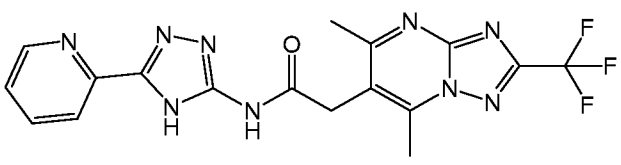


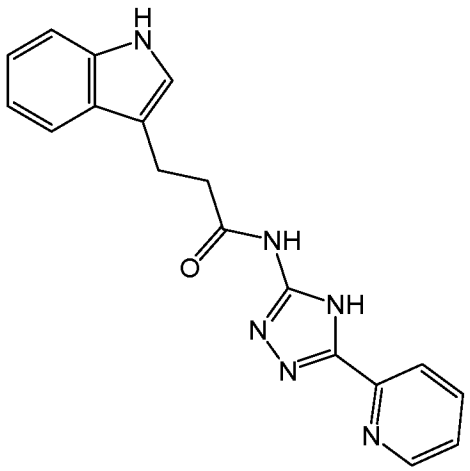


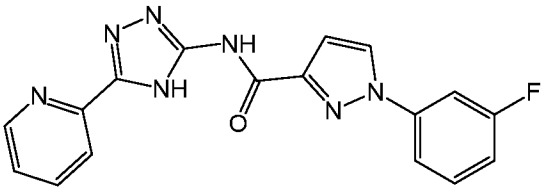


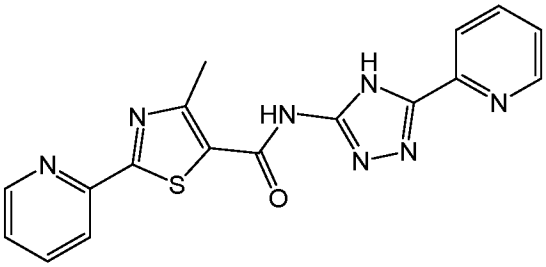


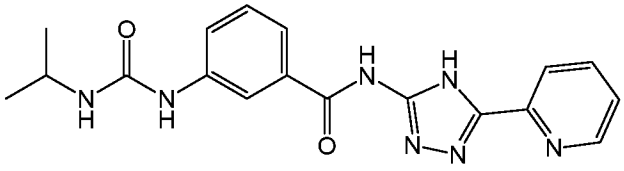


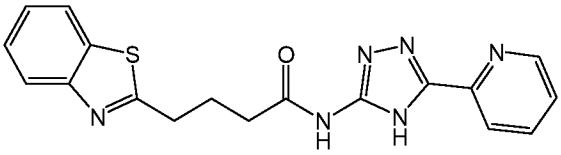


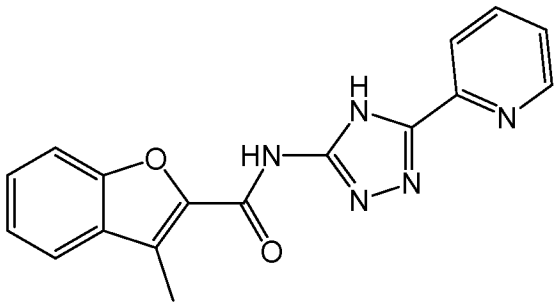


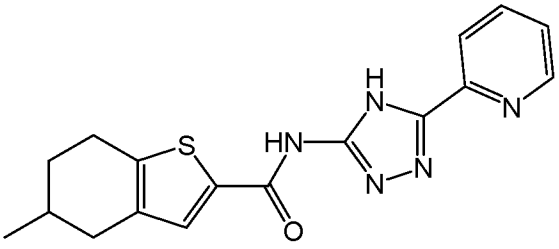


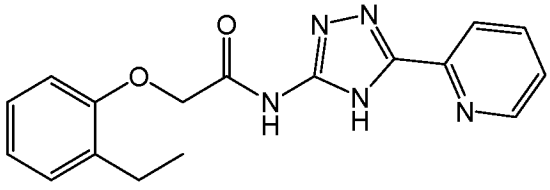


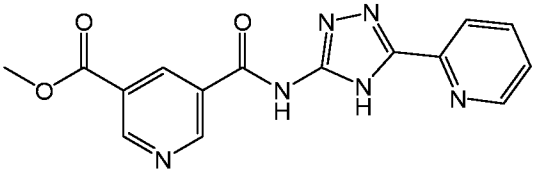


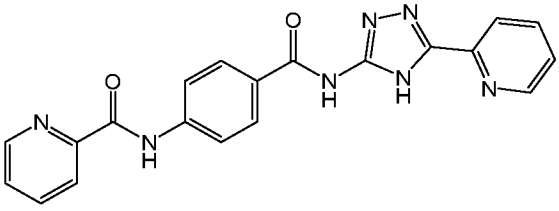


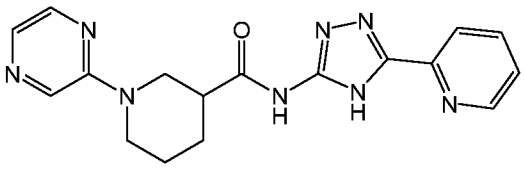


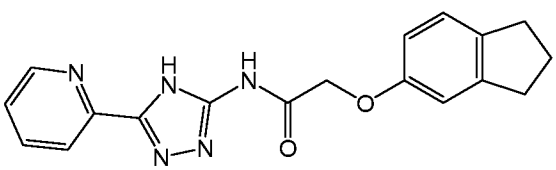


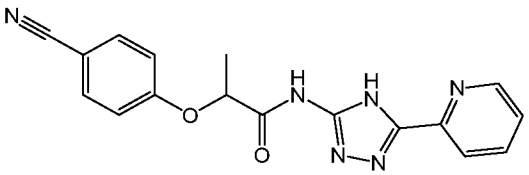


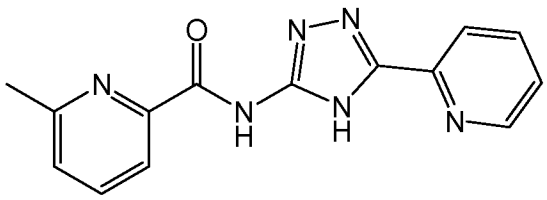


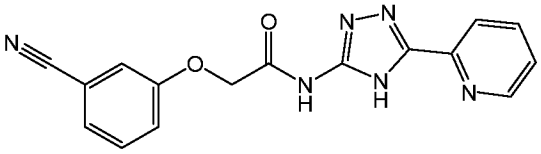


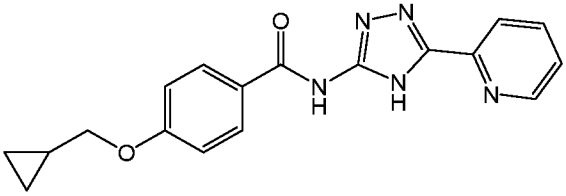


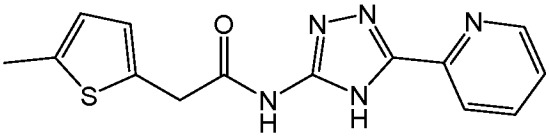


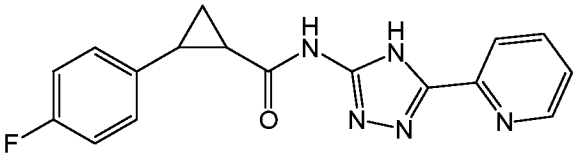


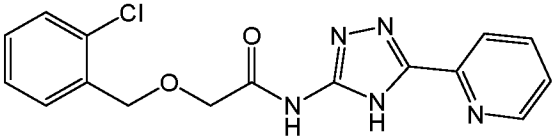


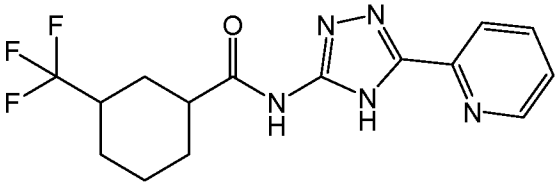


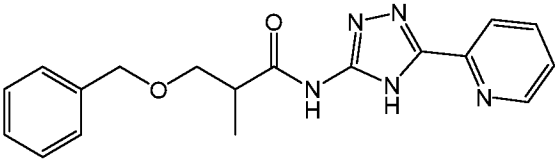


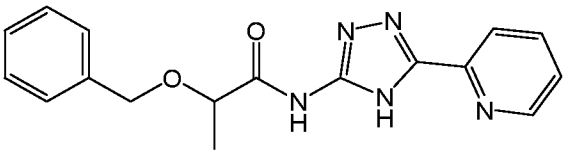


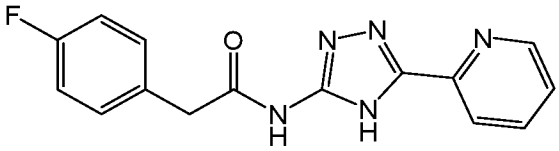


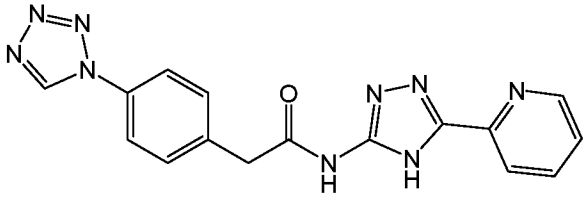


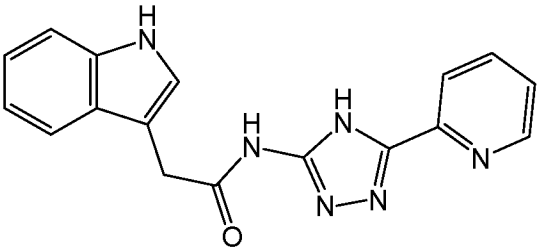


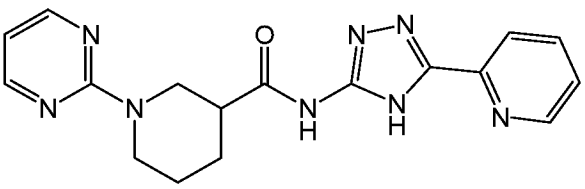


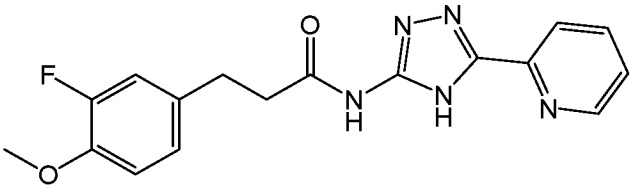


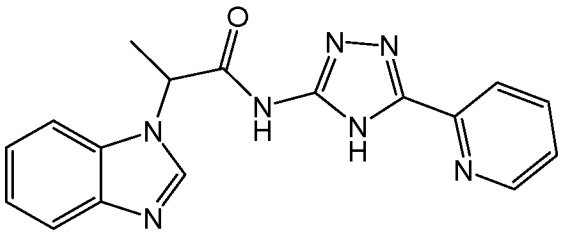


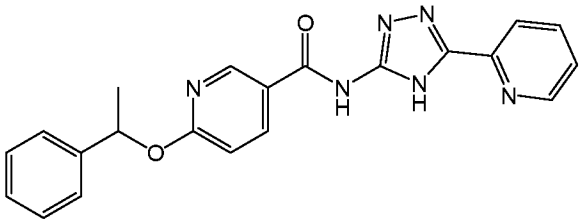


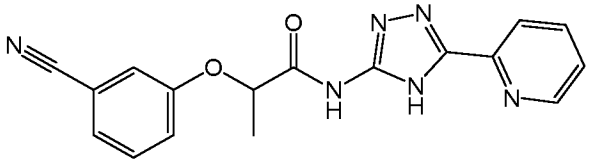


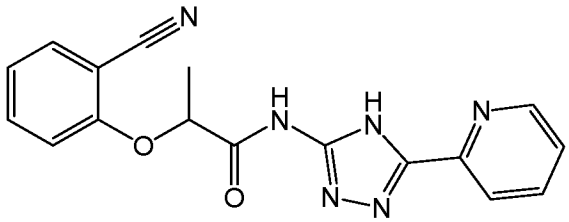


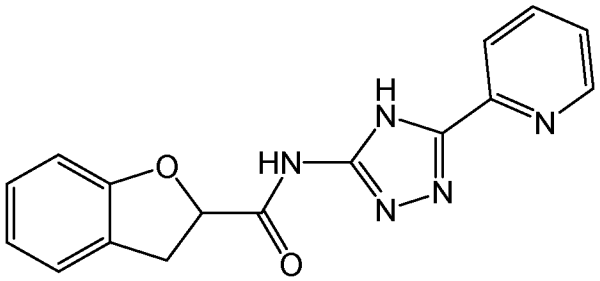


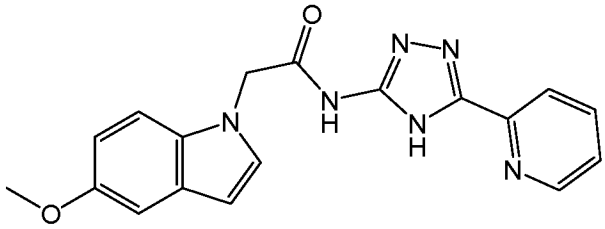


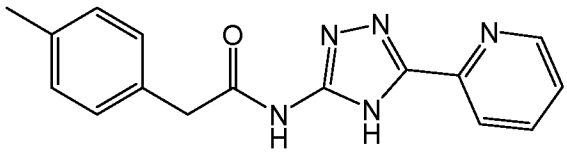


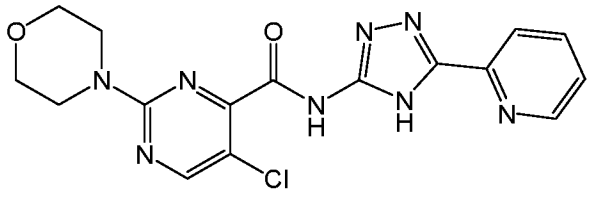


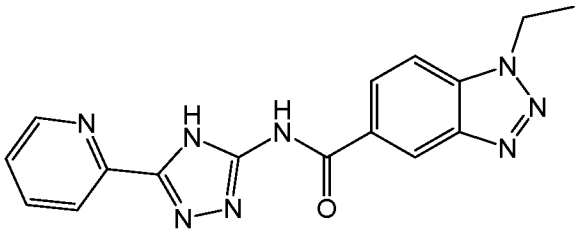


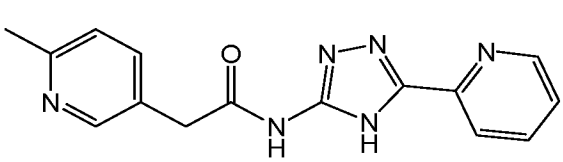


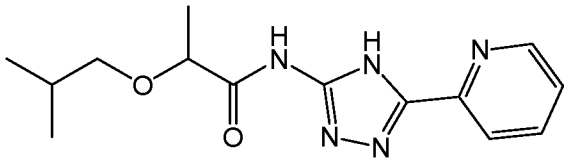


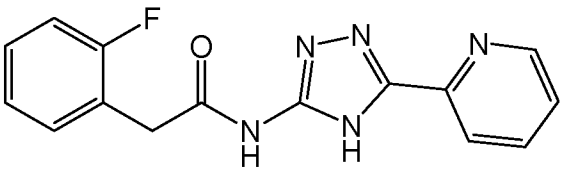


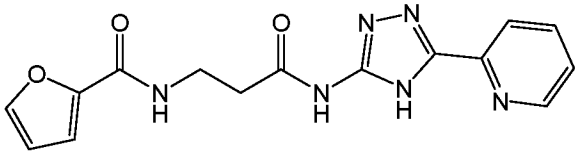


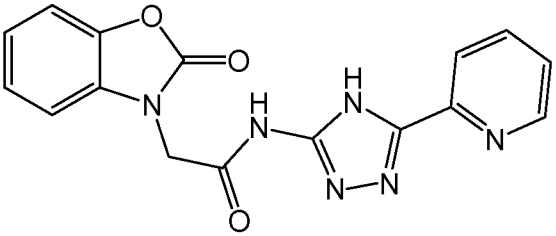


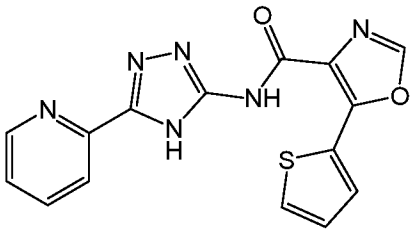


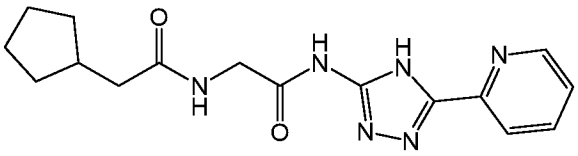


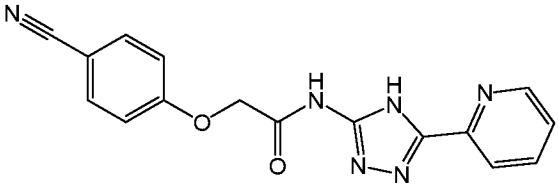


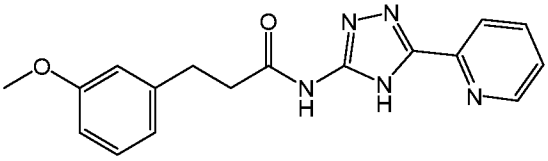


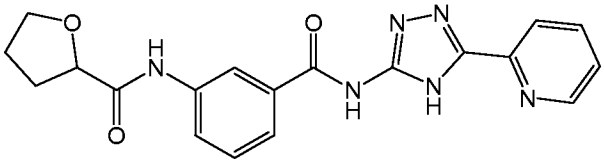


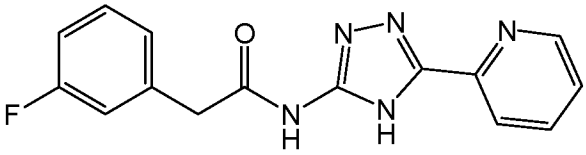


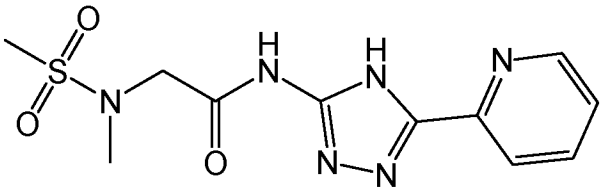


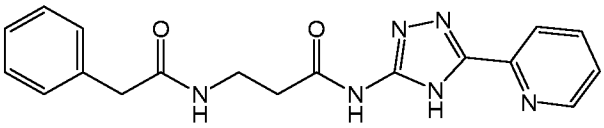


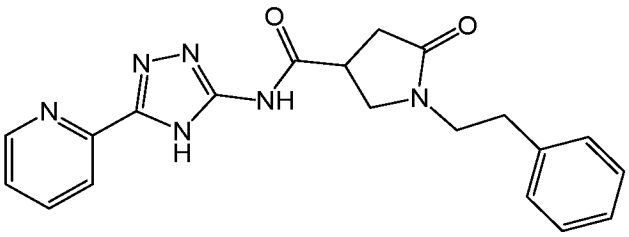


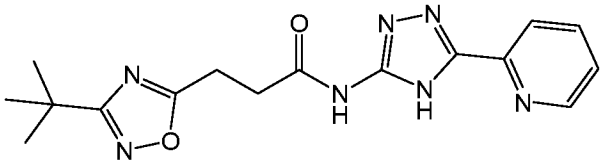


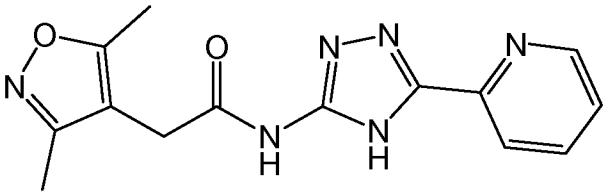


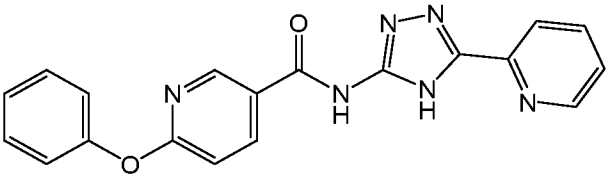


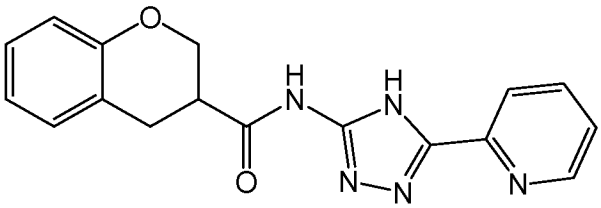


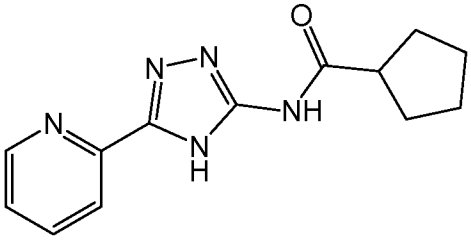


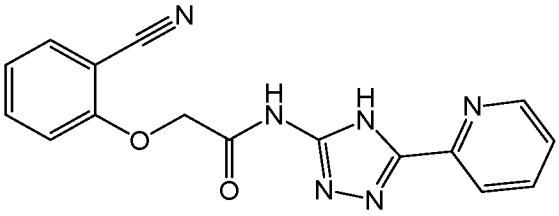


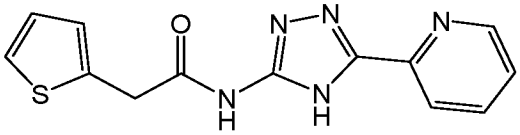


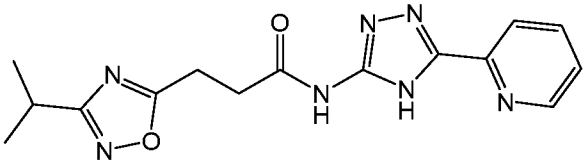


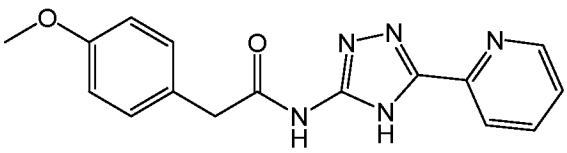


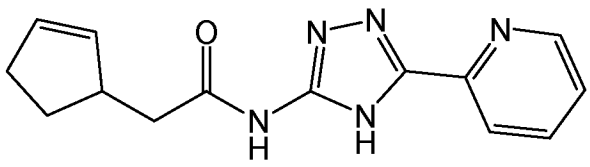


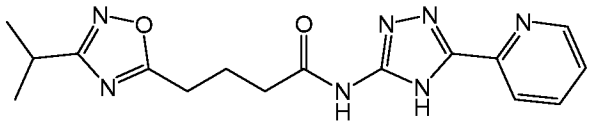


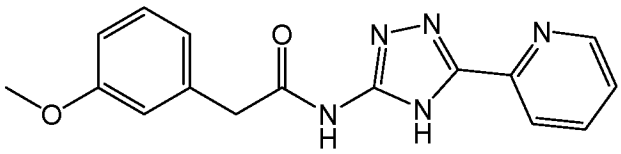


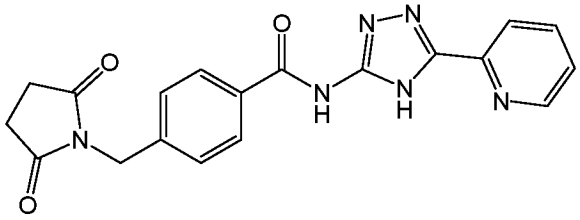


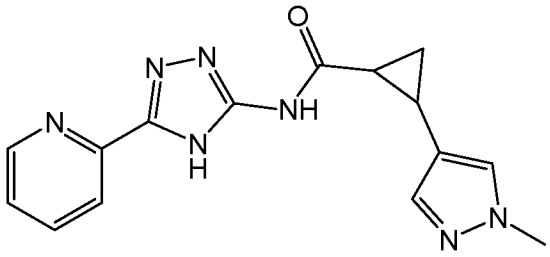


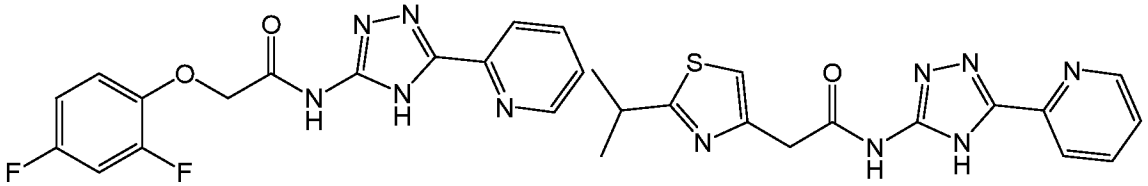


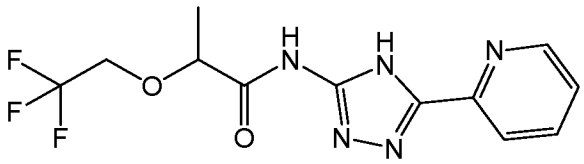


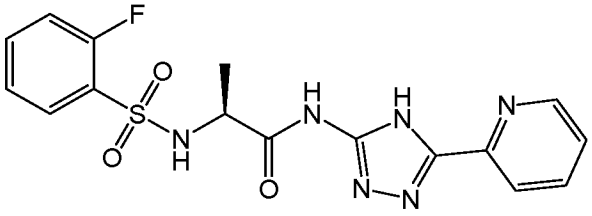


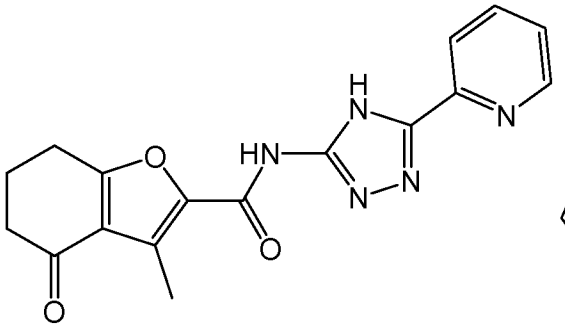


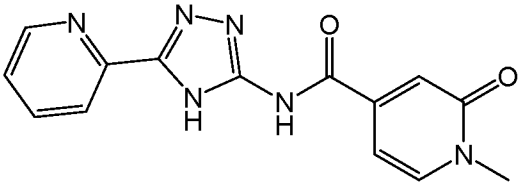


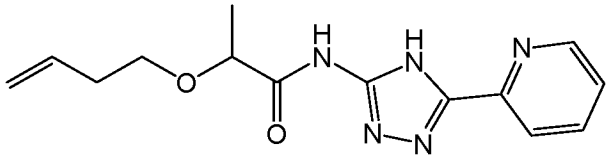


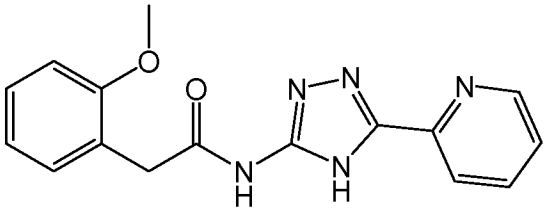


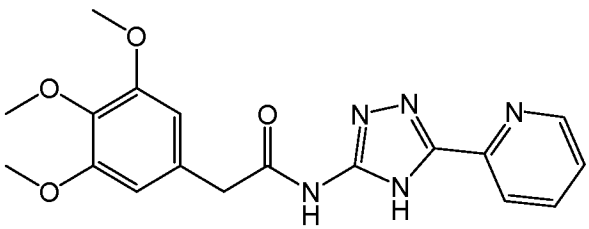


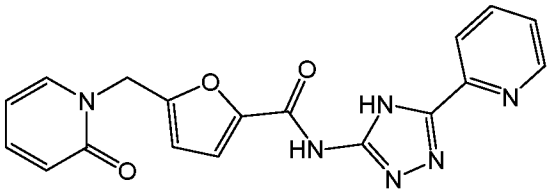


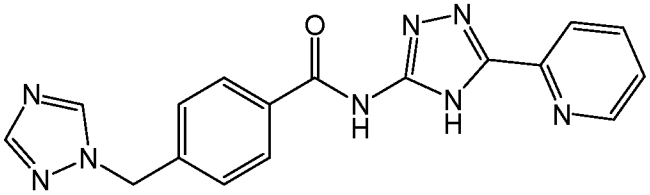


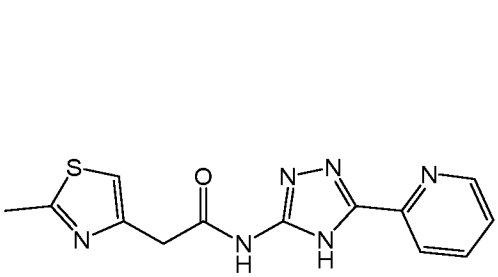


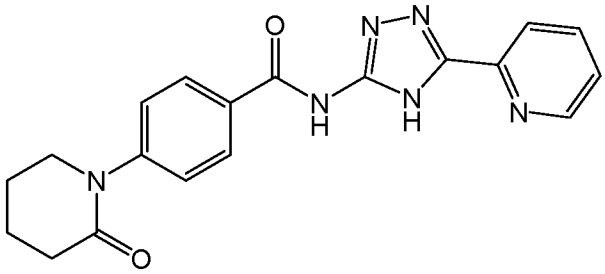


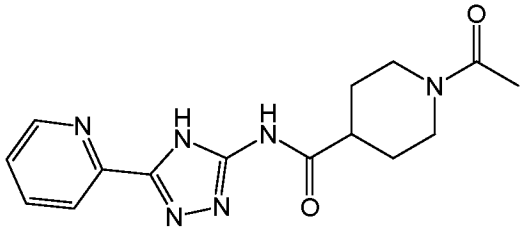


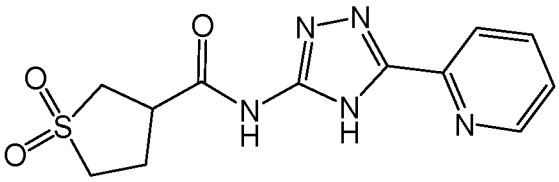


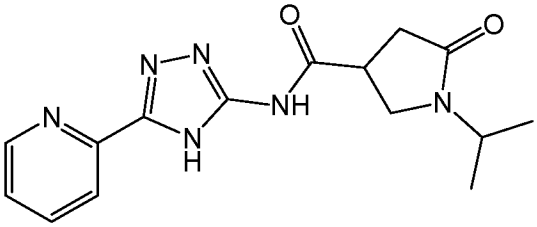


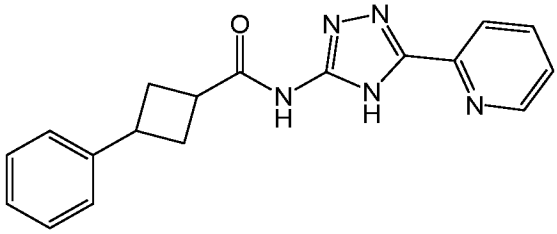


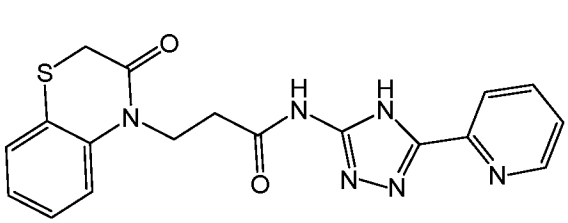


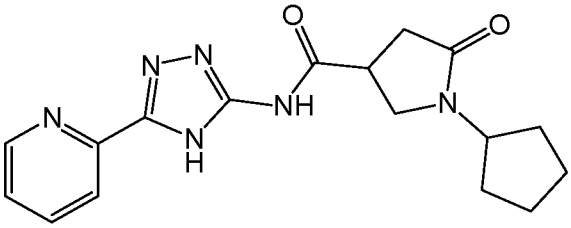


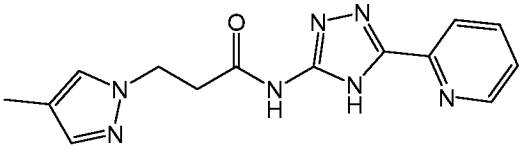


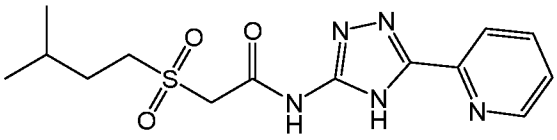


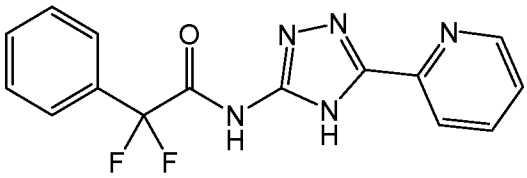


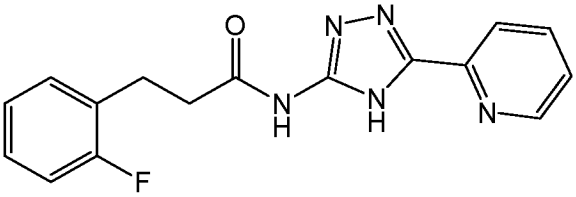


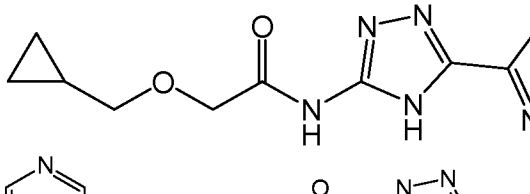


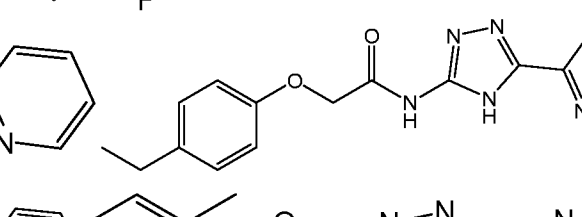


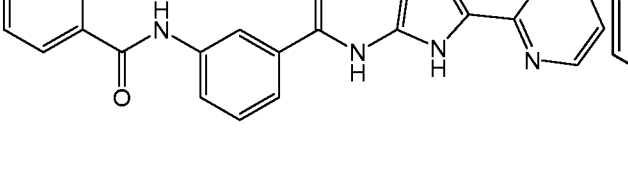


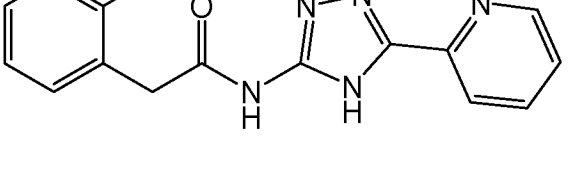


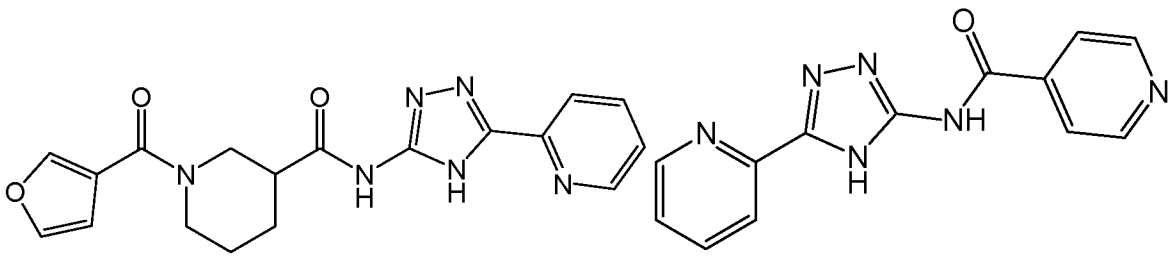


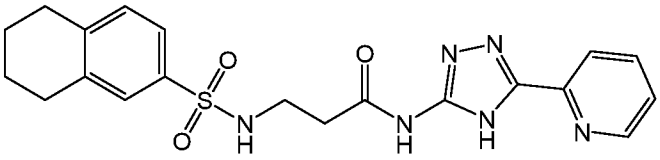


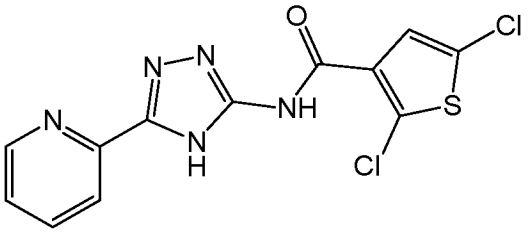


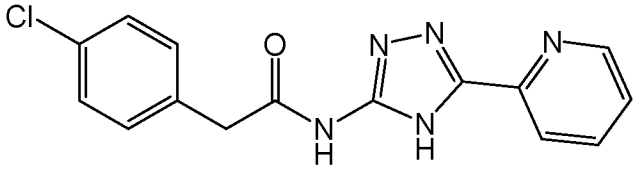


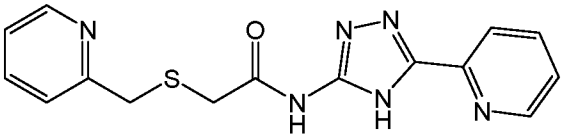


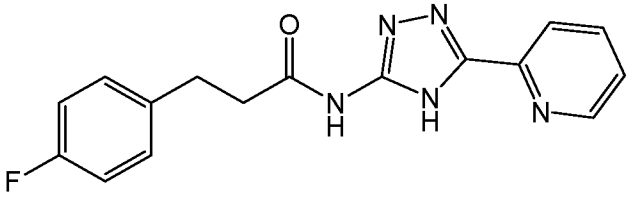


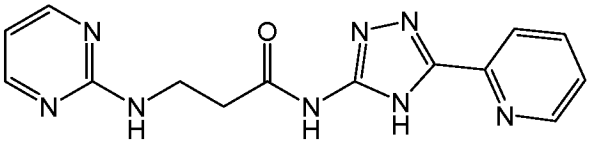


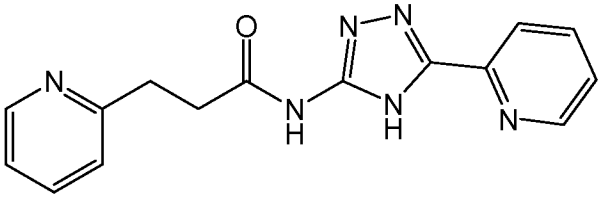


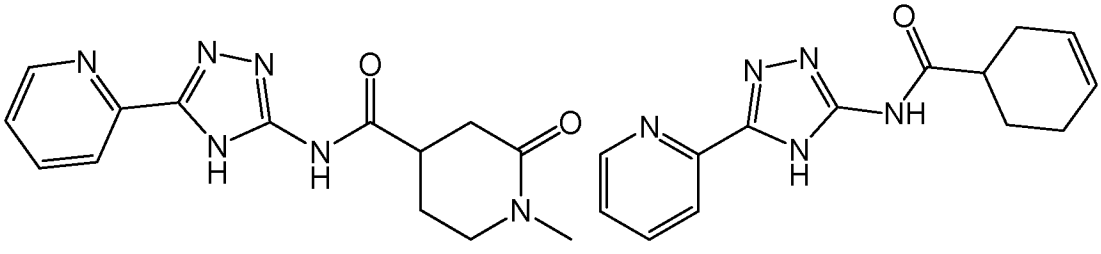


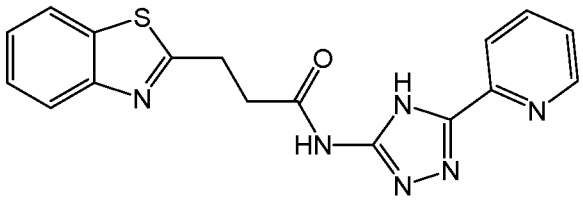


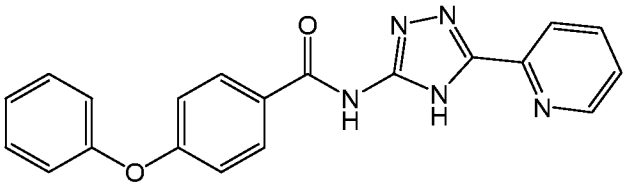


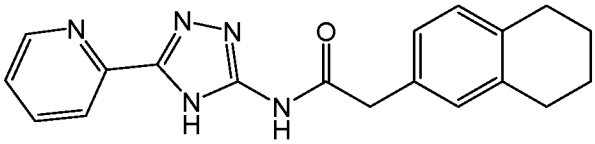


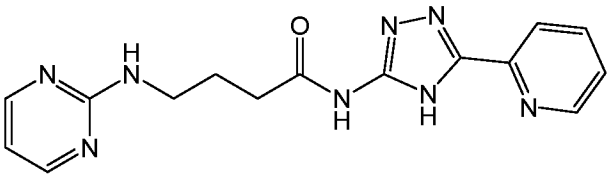


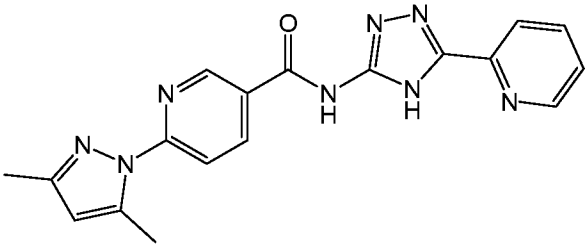


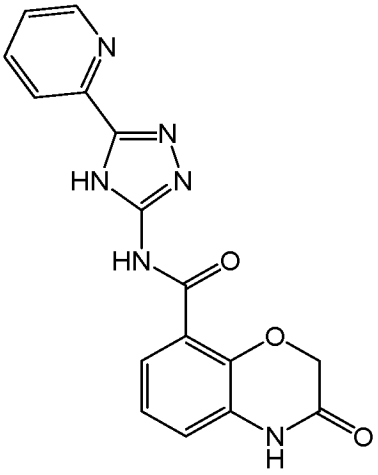


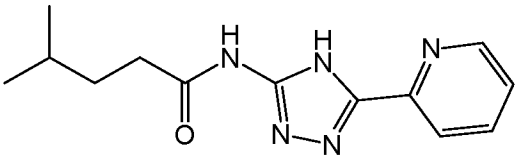


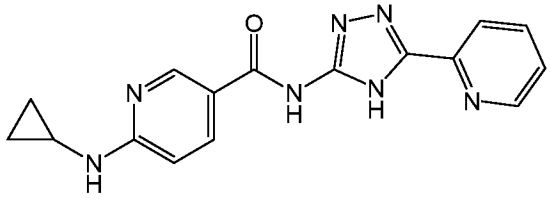


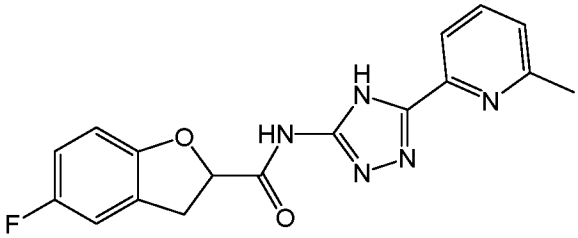


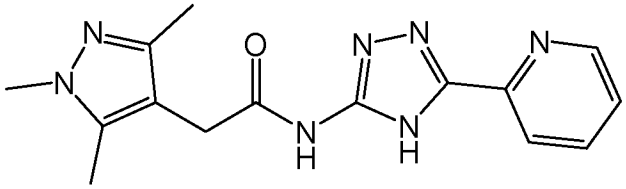


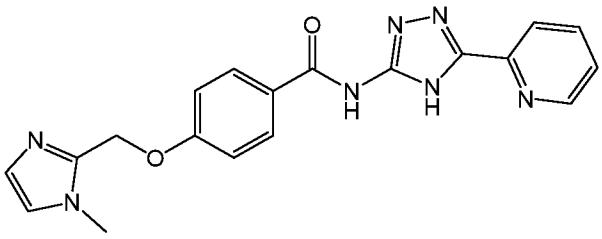


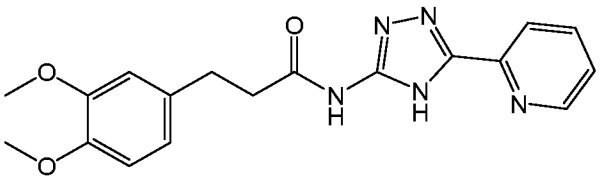


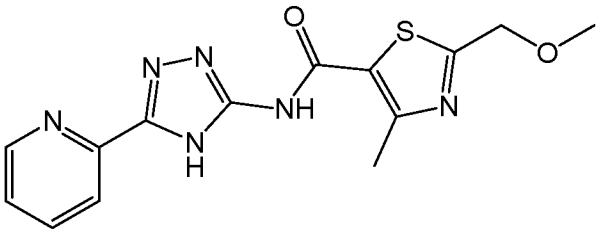


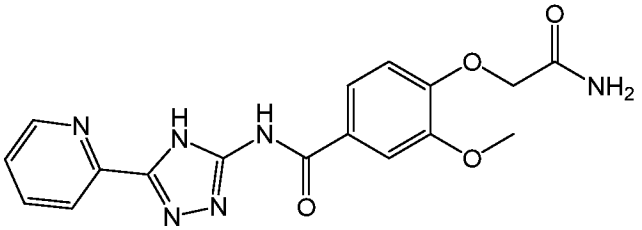


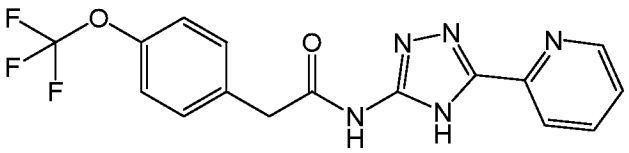


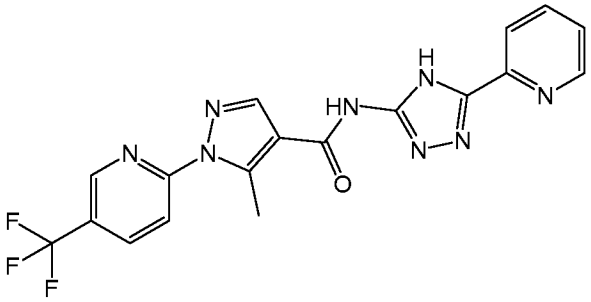


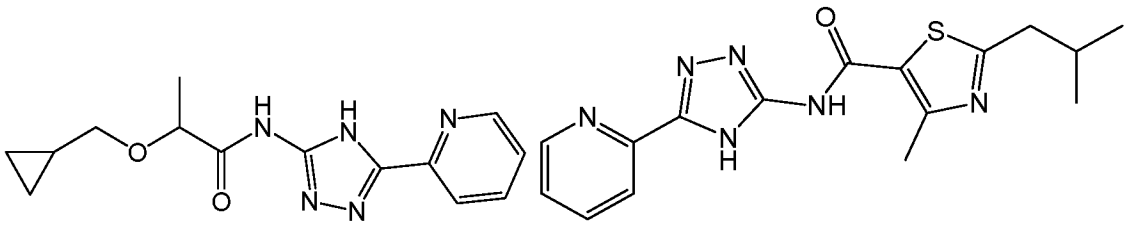


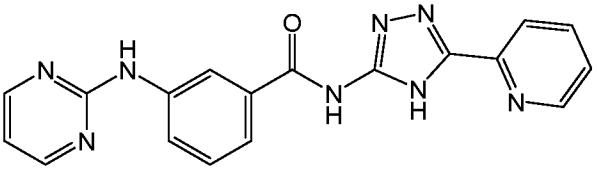


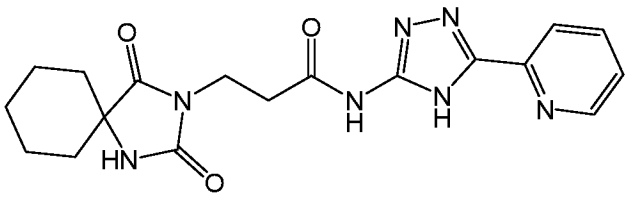


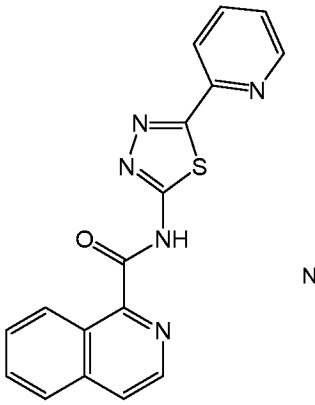


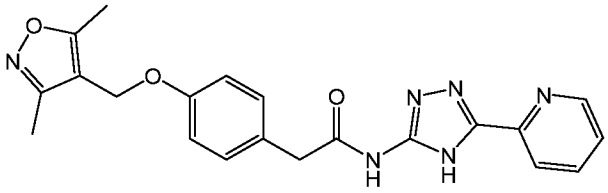


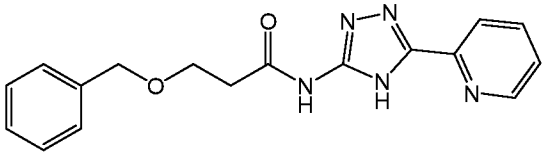


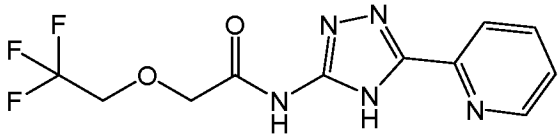


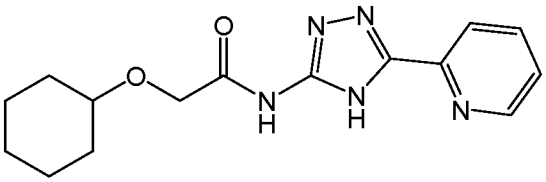


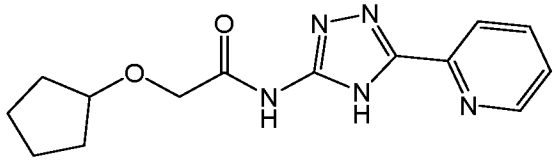


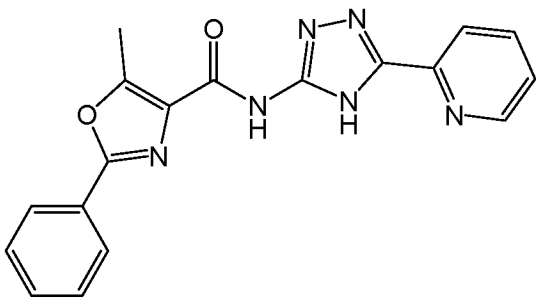




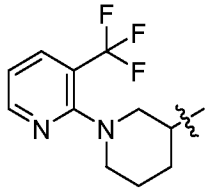






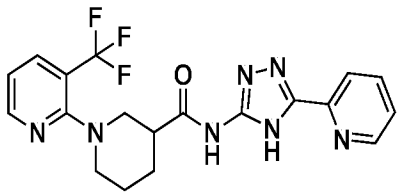
или  .

[00402] В другом варианте осуществления соединение формулы I представляет собой соединение формулы Ia или его фармацевтически приемлемые производные, где:

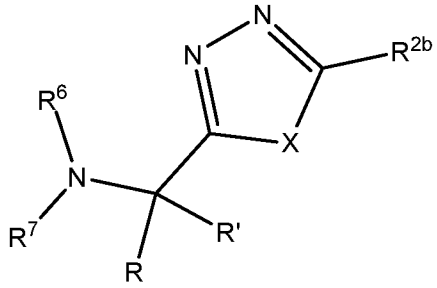
[00403] R^{1a} представляет собой:  ,

[00404] R^{2a} представляет собой гетероарил; а также X представляет собой NH или S.

[00405] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы Ia представляет собой:



[00406] В другом варианте осуществления соединения формулы I имеет формулу Ib:



Формула Ib

[00407] или его фармацевтически приемлемые производные,

[00408] где R^{2b} выбирают из группы, состоящей из алкила, арила, циклоалкила, гетероциклила и гетероарила;

[00409] R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

[00410] R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены;

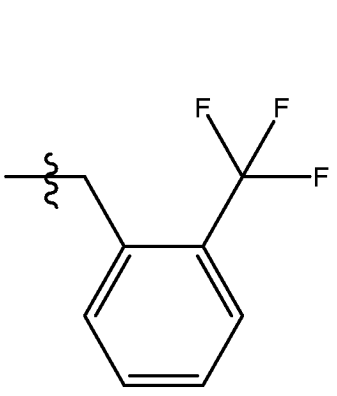
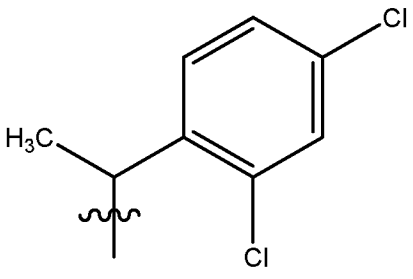
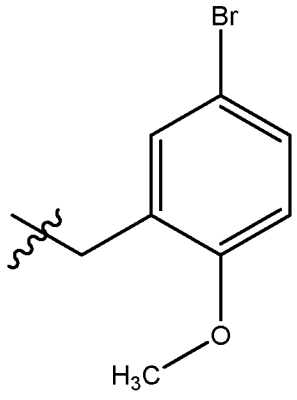
[00411] R и R' независимо выбирают из водорода и алкила, и R и R' объединяют с образованием циклической структуры, включающей атом углерода, к которому они оба присоединены;

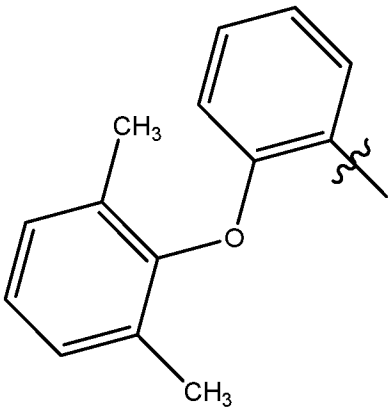
[00412] p равно 0-2; а также

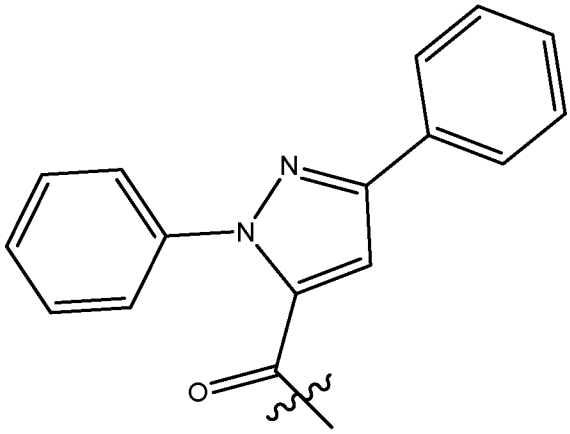
[00413] X представляет собой O или NR^5.

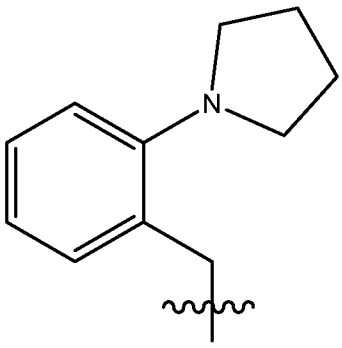
[00414] В другом варианте осуществления соединение формулы I представляет собой соединение формулы Ib или его фармацевтически приемлемые производные, где:

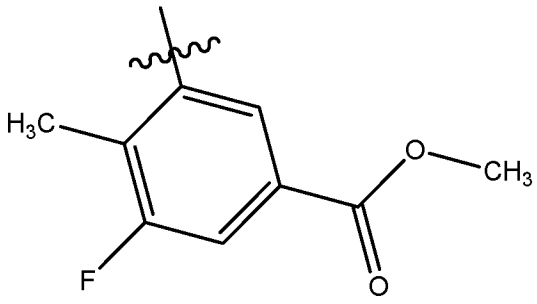
[00415] R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, метила, изопропила, фенила, циклопропила, адамантила или выбирают из одного из следующих:

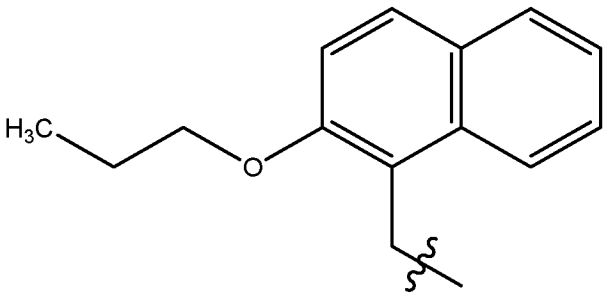

,

,

,

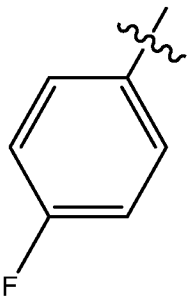


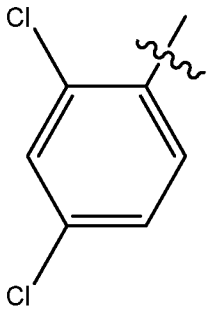
,


,


,


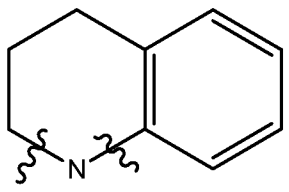
,


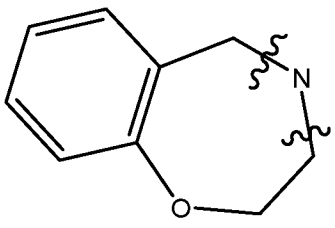
,


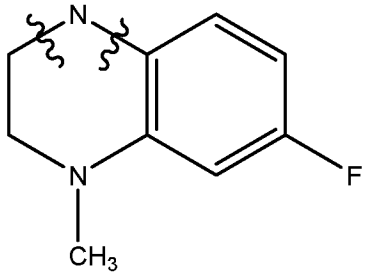


;

[00416] где фенил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых выбран из галогена, и R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены, причем циклическую структуру выбирают из одной из следующих:



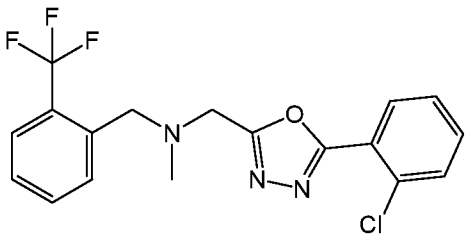
,


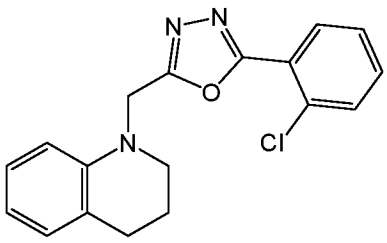
,


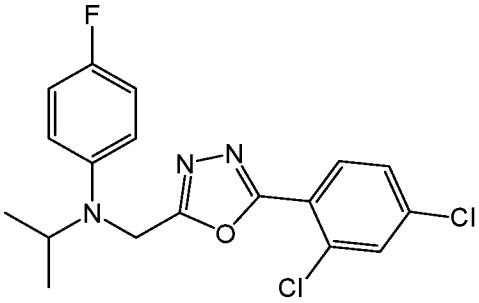
[00417] R и R' независимо выбирают из водорода и метила; а также

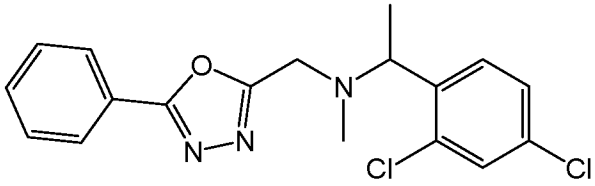
[00418] X представляет собой O или NH.

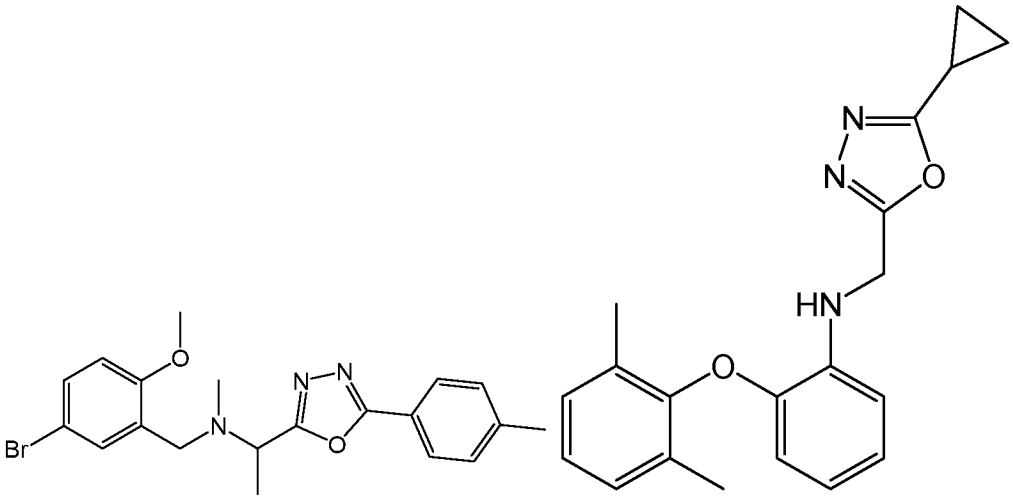
[00419] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы Ib представляет собой:

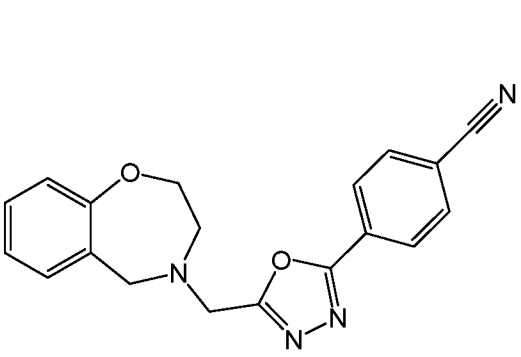


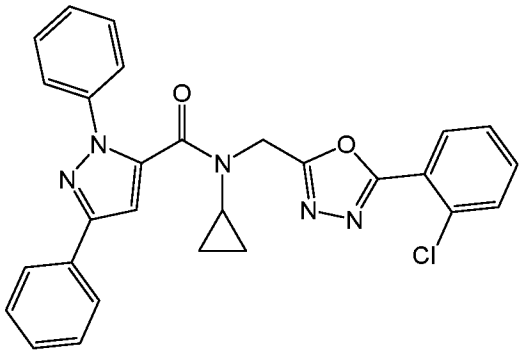


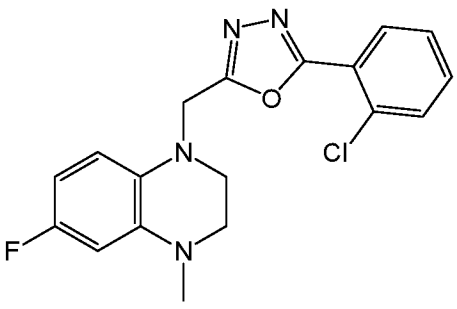


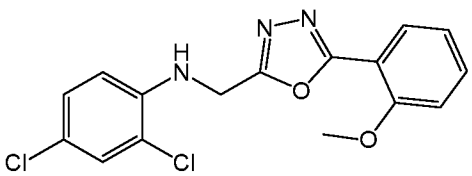


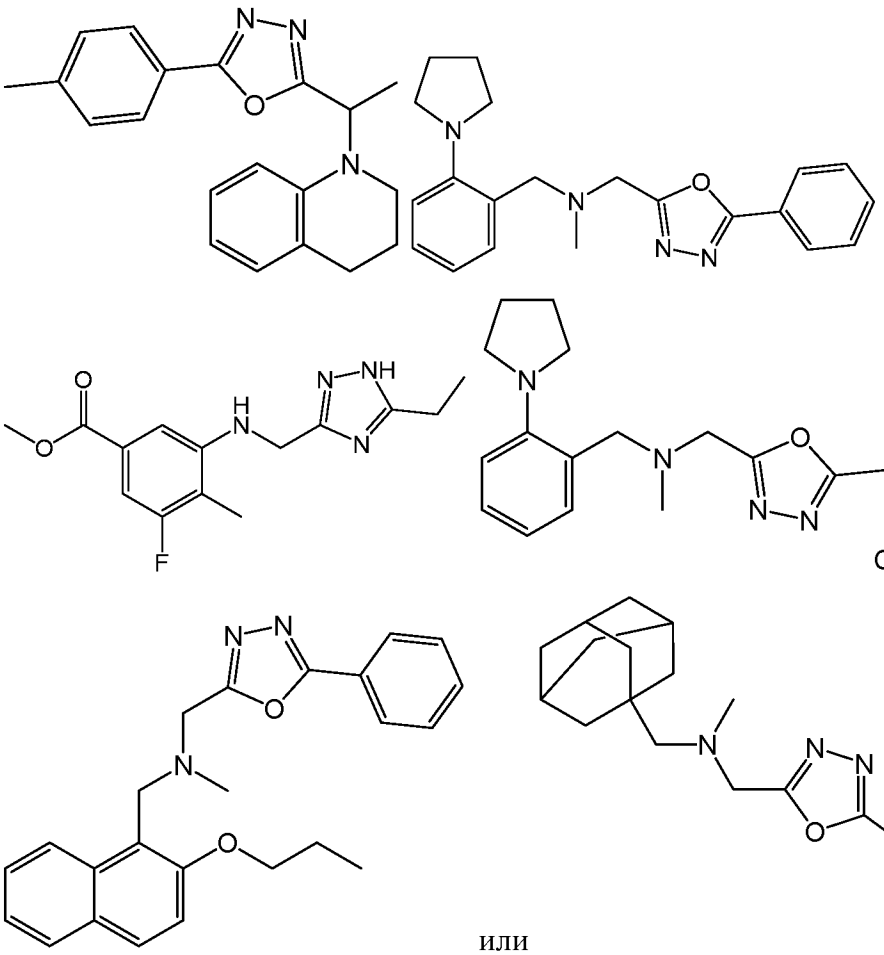






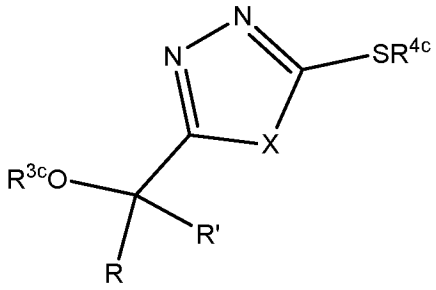






или

[00420] В другом варианте осуществления соединение формулы I представляет собой соединение формулы Ic:



Формула Ic

[00421] или его фармацевтически приемлемые производные,

[00422] R^{3c} представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

[00423] R^{4c} представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

[00424] R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

[00425] R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила,

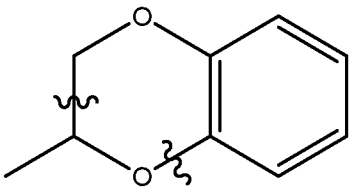
арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены;

[00426] R и R' независимо выбирают из водорода и алкила, и R и R' объединяют с образованием циклической структуры, включающей атом углерода, к которому они оба присоединены;

[00427] p равно 0-2; а также

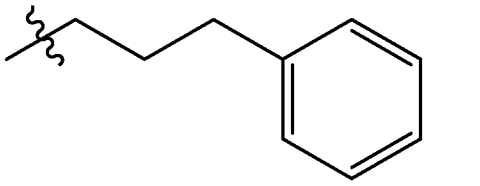
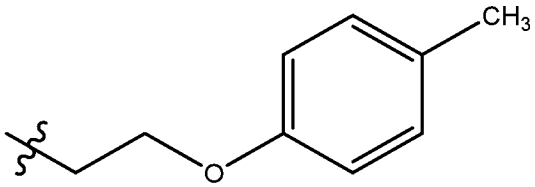
[00428] X представляет собой O или NR^5.

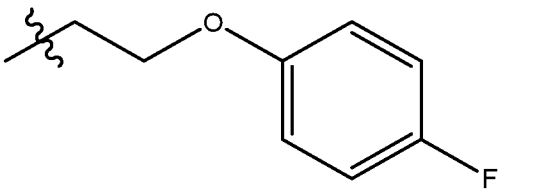
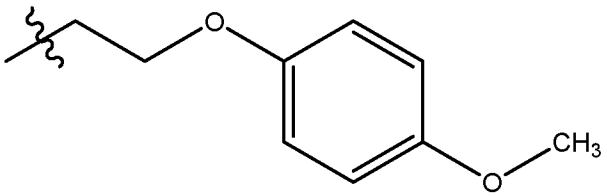
[00429] В другом варианте осуществления соединение формулы Ic представляет собой соединение, где:

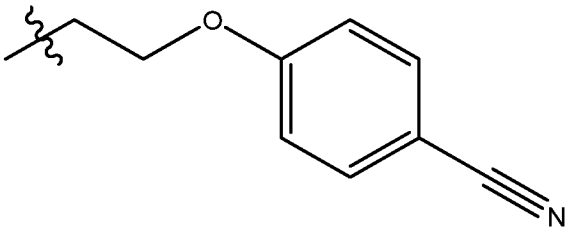
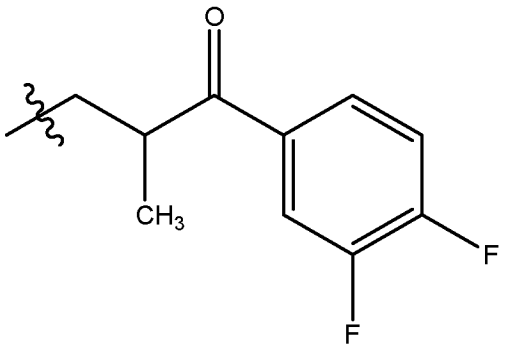
[00430] R^{3c} представляет собой фенил или R^{3c}, R и R' объединяют с образованием циклической структуры, проиллюстрированной ниже 

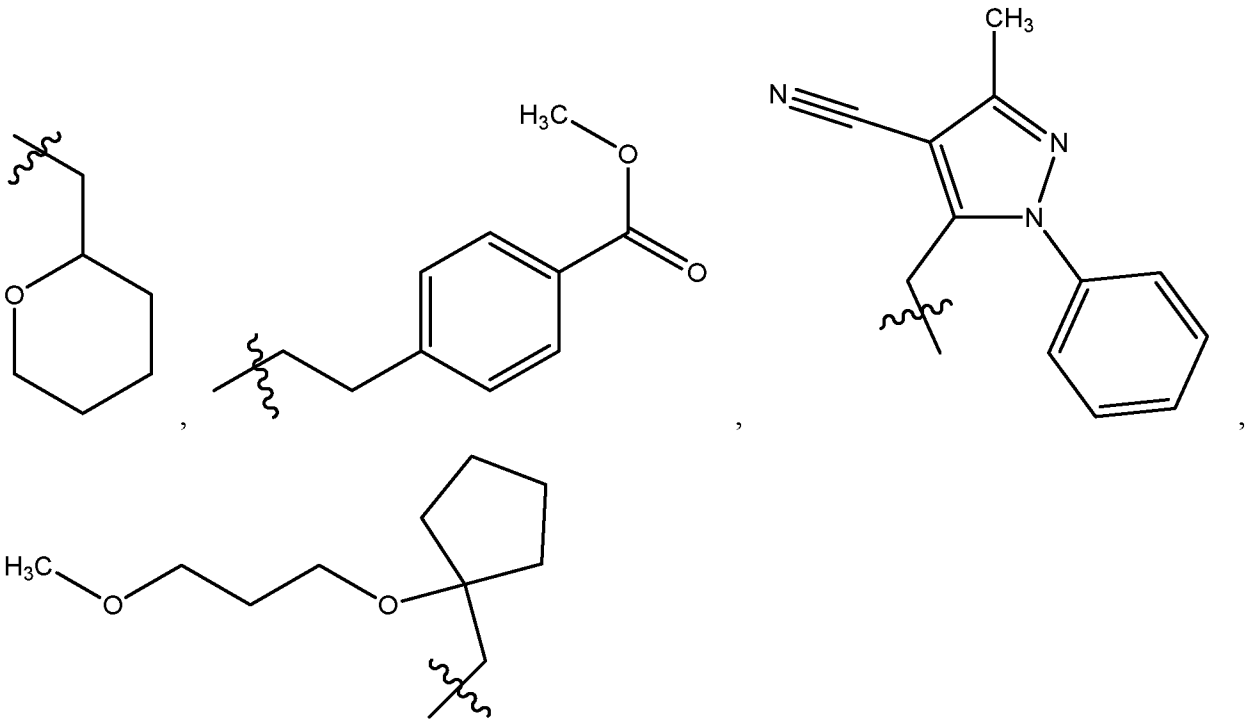
[00431] где фенил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых выбран из галогена, циано и метила;

[00432] R^{4c} выбирают из одного из следующих;

 ,  ,

 ,  ,

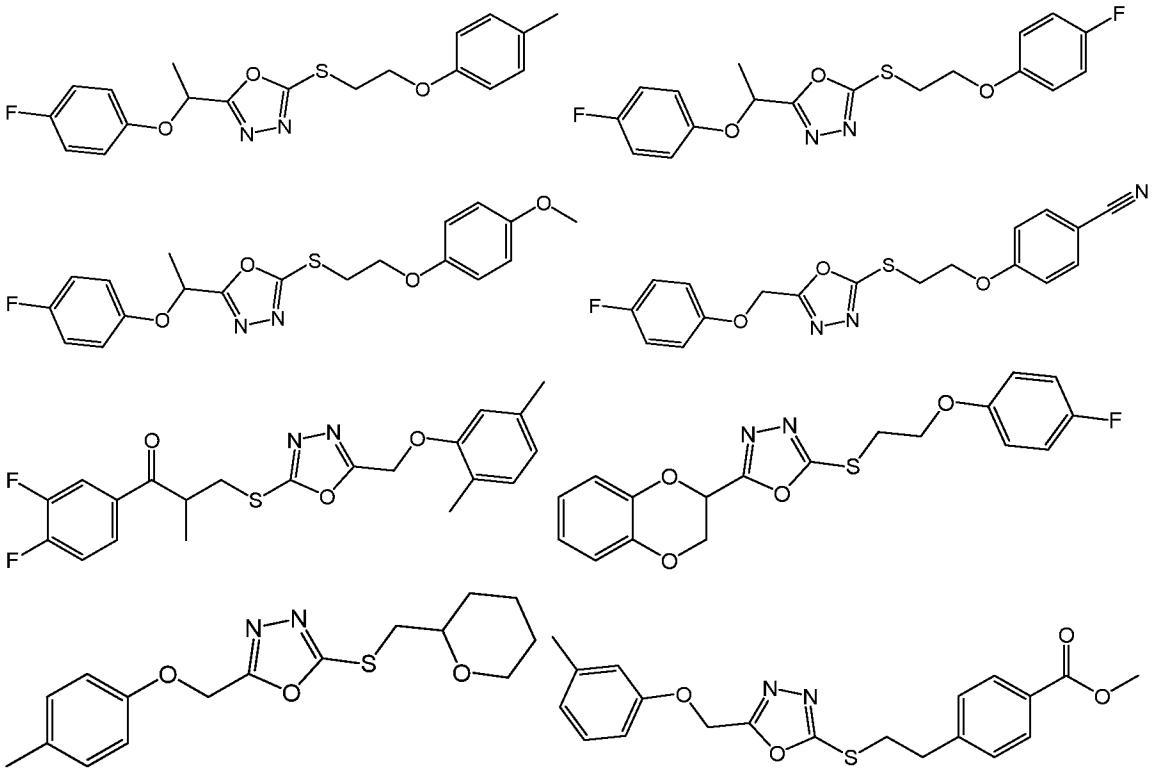
 ,  ,

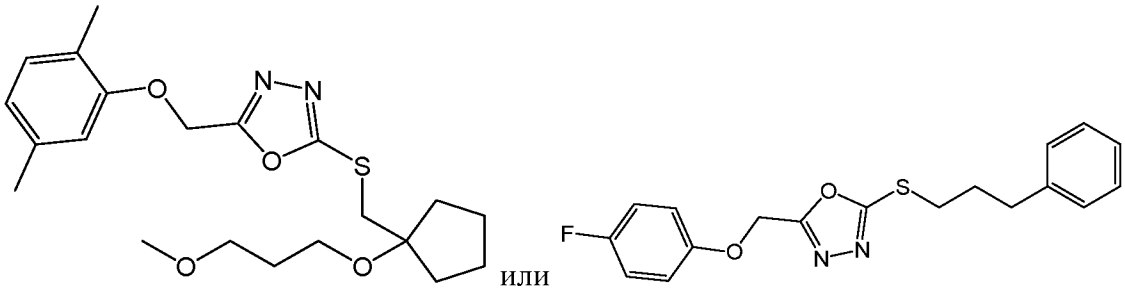


[00433] R и R' независимо выбирают из водорода и метила, или R и R' объединены с образованием циклической структуры, включающей атом углерода, к которому они оба присоединены; а также

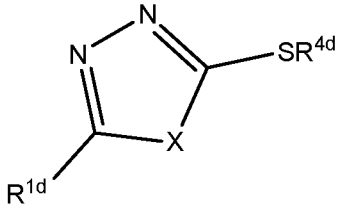
[00434] X представляет собой O или N-фенил.

[00435] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы Ic представляет собой:





[00436] В другом варианте осуществления соединение формулы I представляет собой соединение формулы Id:



Формула Id

[00437] или его фармацевтически приемлемые производные,

[00438] где R^{1d} выбирают из группы, состоящей из алкила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила и SR^4;

[00439] R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

[00440] R^{4d} представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

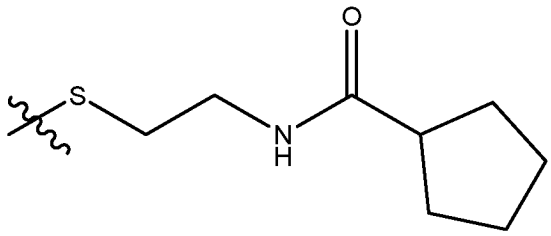
[00441] R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

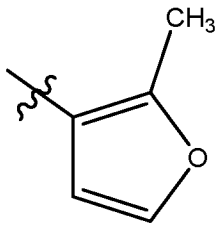
[00442] R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены; а также

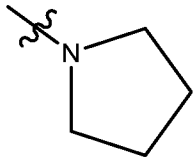
[00443] X представляет собой O, S или NR^5.

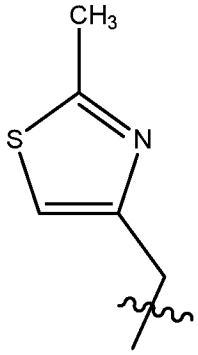
[00444] В другом варианте осуществления соединение формулы I представляет собой соединение формулы Id, где:

[00445] R^{1d} выбирают из одного з следующих:

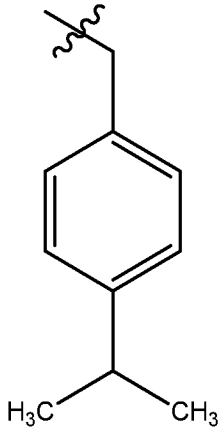


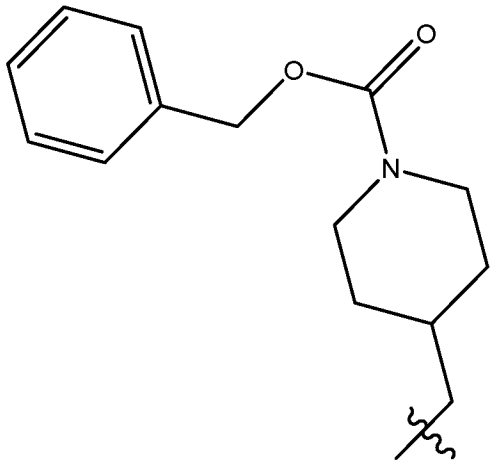
,


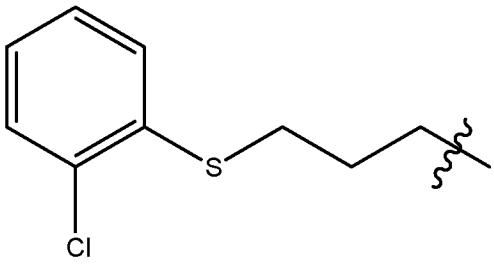
,


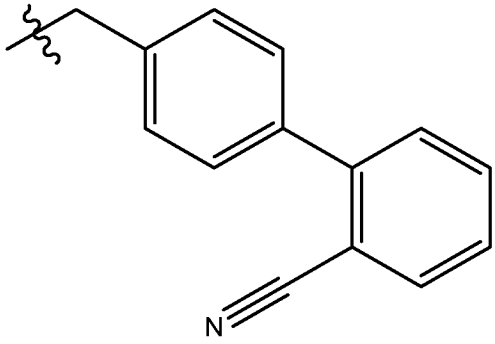
или


[00446] R^{4d} выбирают из одного з следующих:



,


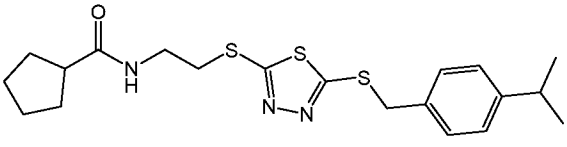
,


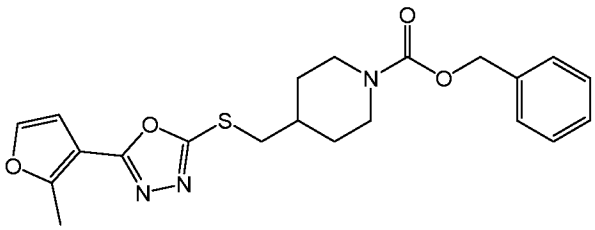
или


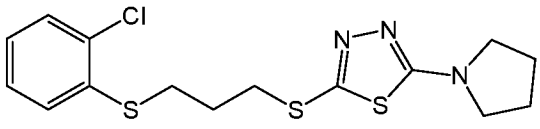
; а также

[00447] X представляет собой O или S.

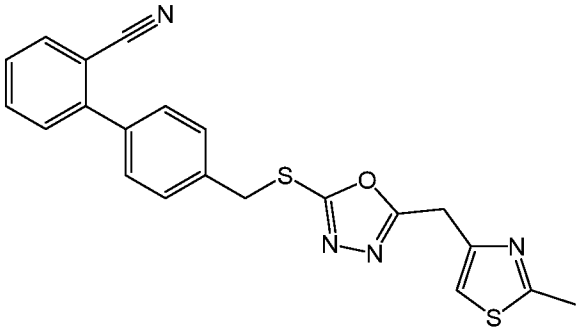
[00448] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы Id представляет собой:



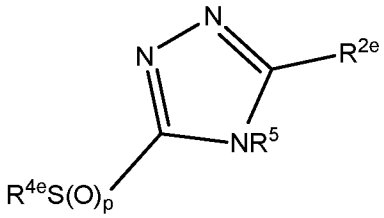




или



[00449] В другом варианте осуществления соединение формулы I представляет собой соединение формулы Ie:



Формула Ie

[00450] или его фармацевтически приемлемые производные, где:

[00451] R^{2e} выбирают из группы, состоящей из арила, гетероарила, арилалкила или гетероарилалкила;

[00452] R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

[00453] R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

[00454] R^{4e} представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

[00455] R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

[00456] R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила,

арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены; а также

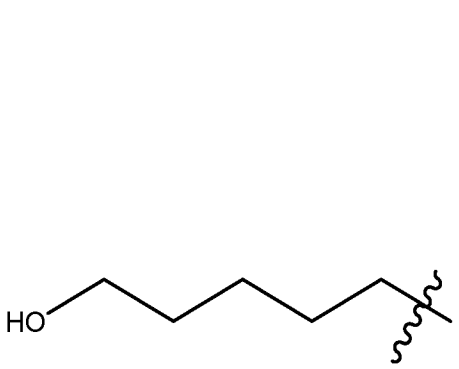
[00457] p равно 0-2.

[00458] В другом варианте осуществления соединения формулы Ie соединение формулы Ie представляет собой соединение, где:

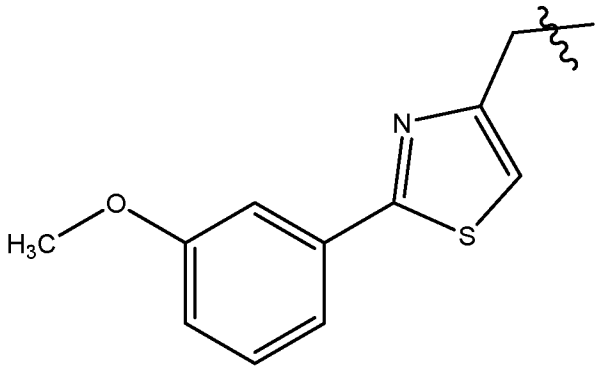
[00459] R^{2e} выбирают из группы, состоящей из фурила, пиридинила, фенила и нафтилметила,

[00460] где фенил замещен метилом;

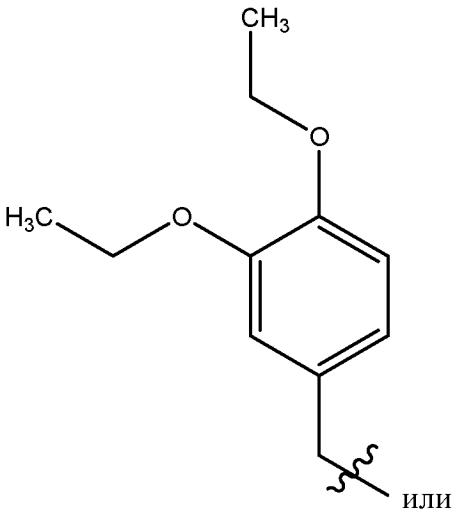
[00461] R^{4e} выбирают из одного з следующих:



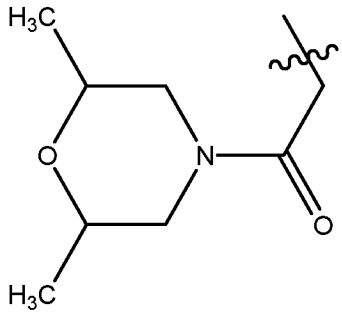
,



,



или

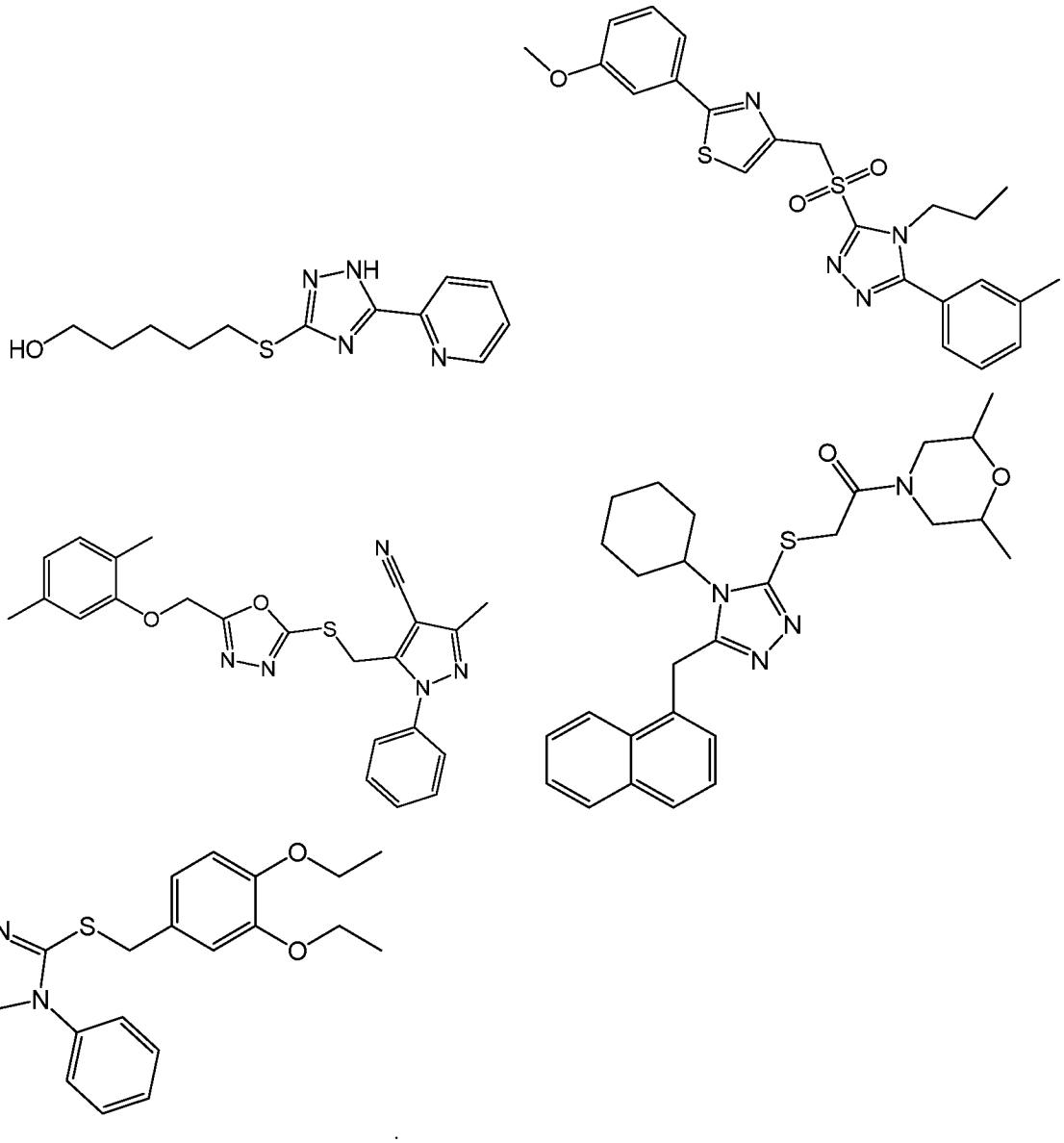


.

[00462] R^5 представляет собой водород, пропил, циклогексил или фенил; а также

[00463] p равно 0-2.

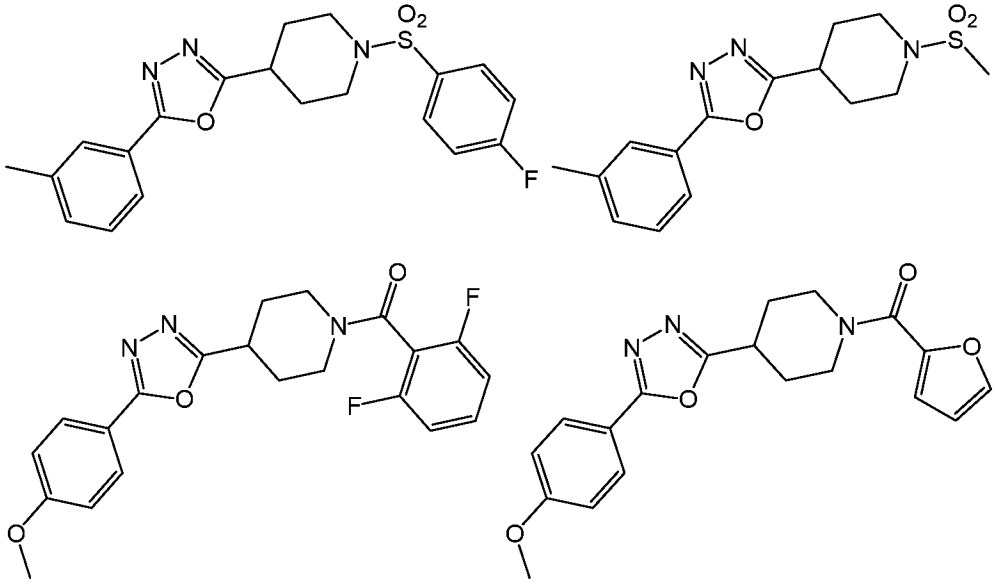
[00464] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы Ie представляет собой:

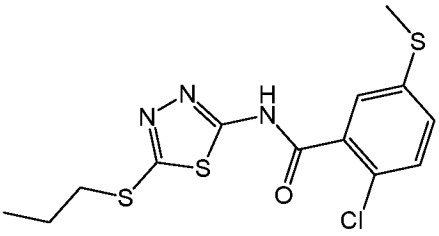


или

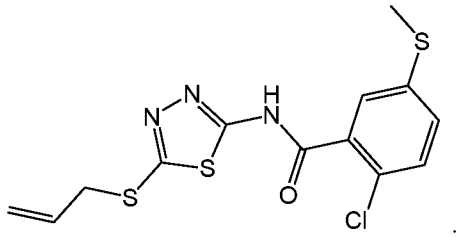
.

[00465] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы I выбирают при условии, что соединение не представляет собой



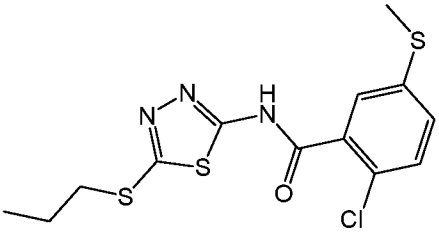


или

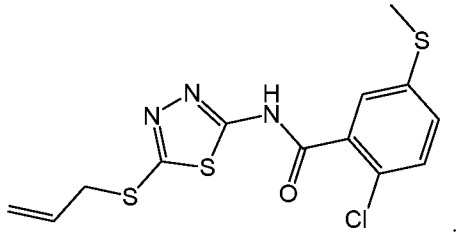


.

[00466] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы Ia выбирают при условии, что соединение не представляет собой



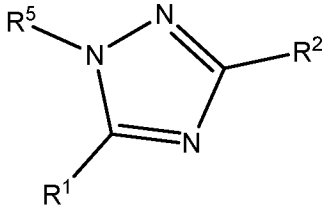
или



.

[00467] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы I выбирают при условии, что если X представляет собой NH и R^1 представляет собой фенил, тогда R^2 не представляет собой пиридил.

[00468] В определенных вариантах осуществления изобретения, соединения для применения в композициях и способах, предложенных в данном документе, имеют формулу II:



Формула II

[00469] или его фармацевтически приемлемые производные,

[00470] где R^1 и R^2 независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

[00471] R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

[00472] R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

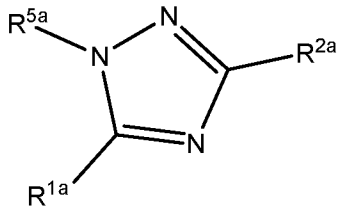
[00473] R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

[00474] R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием

циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены; а также

[00475] p равно 0-2.

[00476] В другом варианте осуществления соединение формулы II представляет собой соединение формулы IIa:



Формула IIa

[00477] или его фармацевтически приемлемые производные,

[00478] где R^{1a} представляет собой гетероциклил или NR^6R^7;

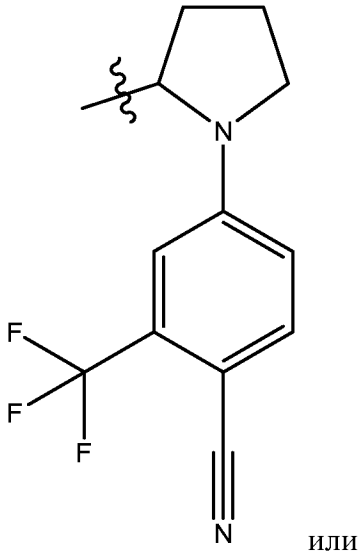
[00479] где R^{2a} представляет собой H, арил или гетероарил;

[00480] R^{5a} представляет собой алкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил; а также

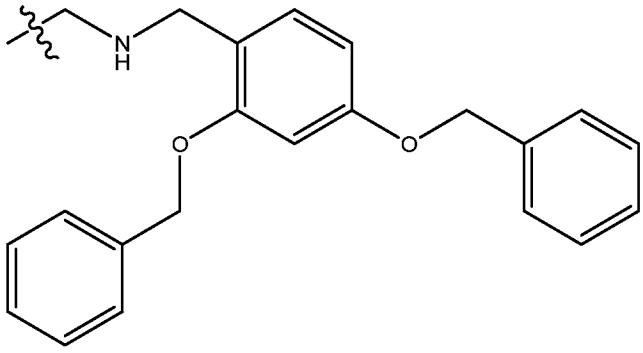
[00481] R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила, или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены.

[00482] В другом варианте осуществления соединения формулы IIa соединение формулы II представляет собой соединение, где:

[00483] R^{1a} представляет собой амино, или как изображено ниже:



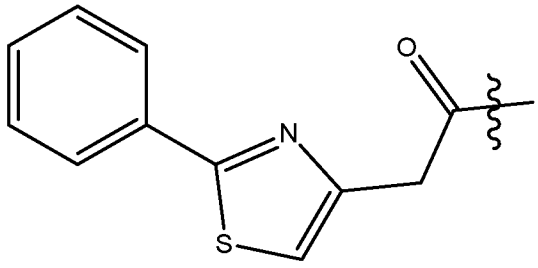
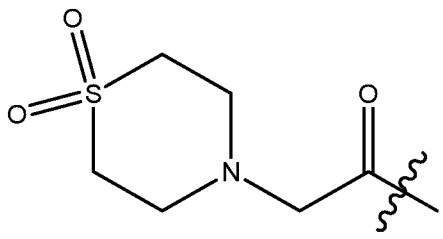
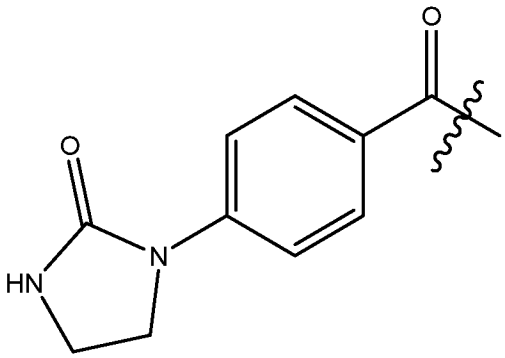
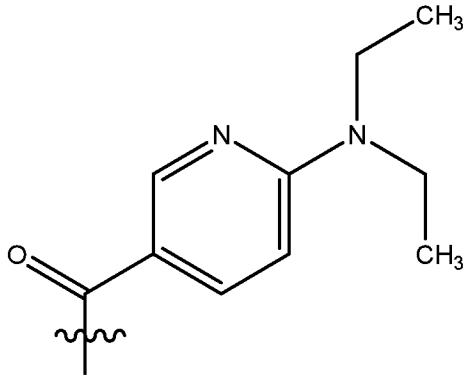
или



;

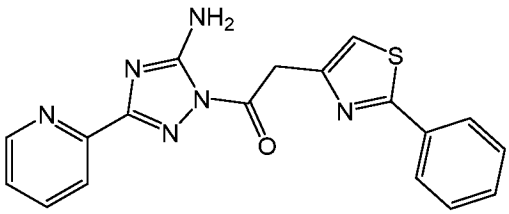
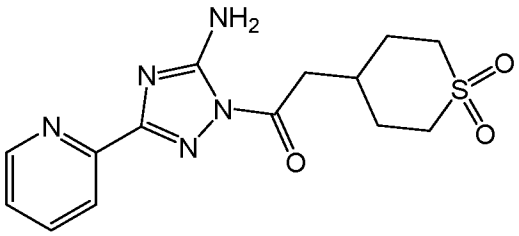
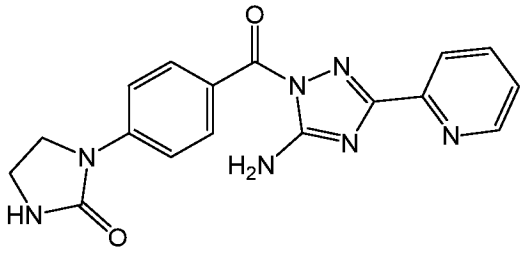
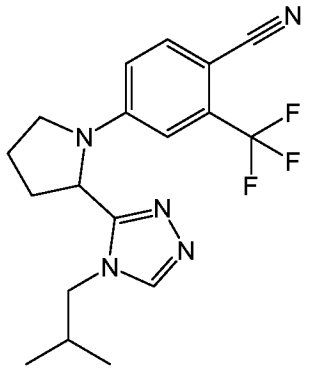
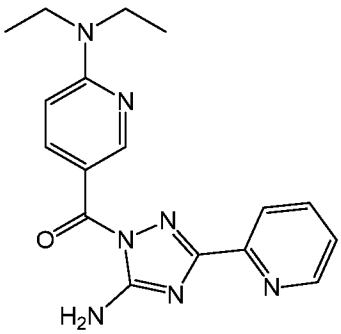
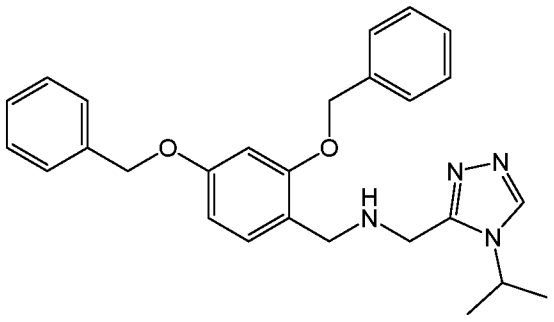
[00484] где R^{2a} представляет собой водород или метил;

[00485] R^{5a} представляет собой изопропил, или как изображено ниже:

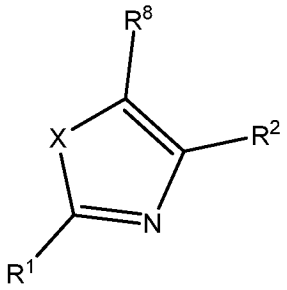
или

[00486] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы IIa представляет собой:

или

[00487] В определенных вариантах осуществления изобретения соединения для применения в композициях и способах, предложенных в данном документе, имеют формулу III:



Формула III

[00488] или его фармацевтически приемлемые производные,

[00489] где R^1, R^2 и R^8 независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

[00490] R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

[00491] R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

[00492] R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

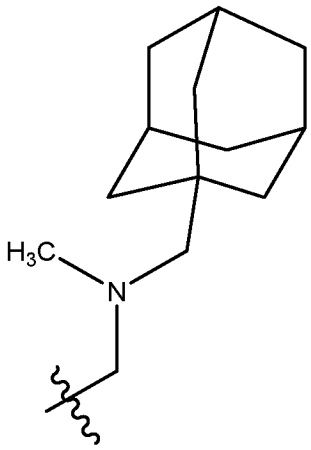
[00493] R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены;

[00494] p равно 0-2; а также

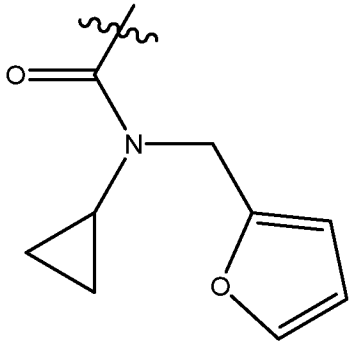
[00495] X представляет собой O или S; или X представляет собой NR, где R образует неароматическое кольцо с одним из атомов углерода, смежным с азотом в пятичленном кольце, к которому он присоединен.

[00496] В другом варианте осуществления соединения формулы III соединение формулы III представляет собой соединение, где

[00497] R^1 представляет собой фенил или как изображено ниже:



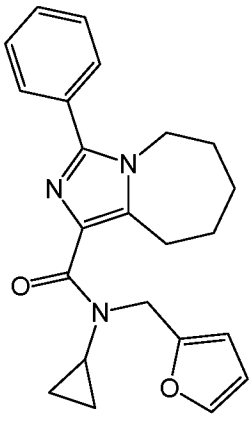
[00498] R^2 представляет собой метил или как изображено ниже:



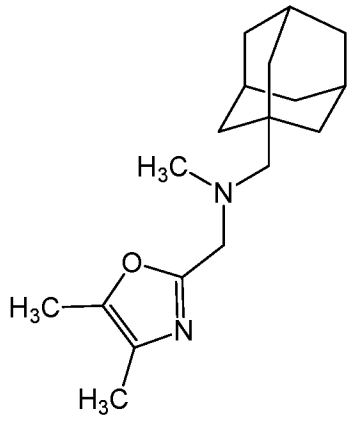
[00499] p равно 0-2; а также

[00500] X представляет собой O; или X представляет собой NR, где R образует семичленное кольцо с одним из атомов углерода, смежным с азотом в пятичленном кольце, к которому он присоединен.

[00501] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы III представляет собой:

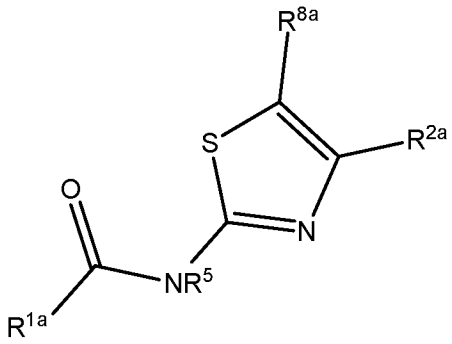


или



.

[00502] В другом варианте осуществления соединение формулы III представляет собой соединение формулы IIIa:



Формула IIIa

[00503] или его фармацевтически приемлемые производные,

[00504] где R^{1a} выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарил, OR^3 и NR^6R^7;

[00505] где R^{2a} представляет собой арил или гетероарил;

[00506] где R^{8a} представляет собой H или алкил;

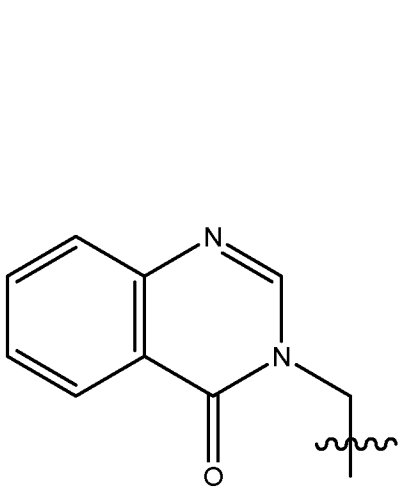
[00507] R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

[00508] R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

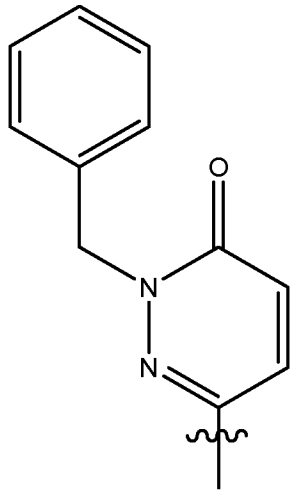
[00509] R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила, или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены.

[00510] В другом варианте осуществления соединения формулы IIIa соединение формулы IIIa представляет собой соединение, где:

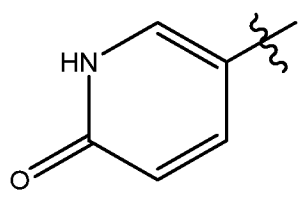
[00511] R^{1a} выбирают из группы, состоящей из пиридинила, изоксазолила, фенила, бензодиоксалила, хиноксалинила, пиролидинонила, аминоалкила, бензимидазолила, бензила, бензофуранила и одного из следующих:



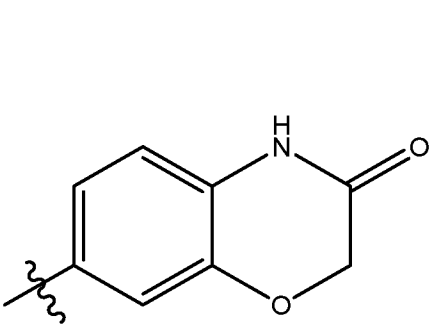
,



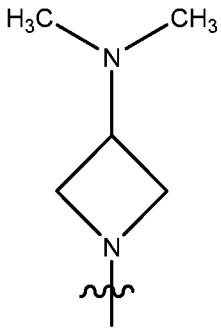
,



,



или



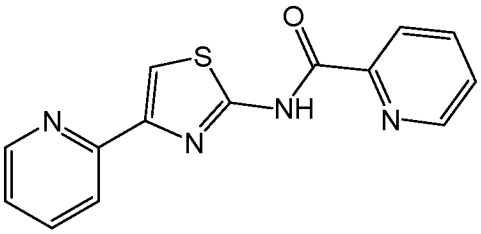
[00512] где пиридинил, изоксазолил, фенил, фуранил и бензил необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых выбран из метила, галогена, метокси, бензодиоксалила, пиридинила, тетразолила;

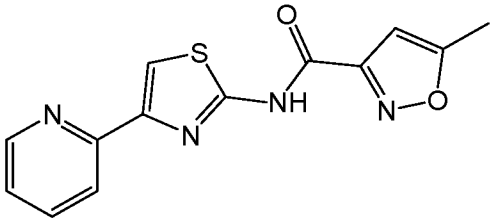
[00513] R^{2a} представляет собой пиридинил;

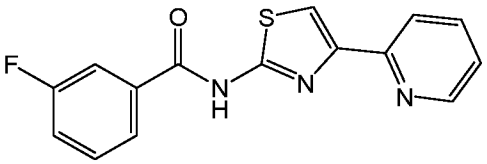
[00514] R^{8a} представляет собой водород; а также

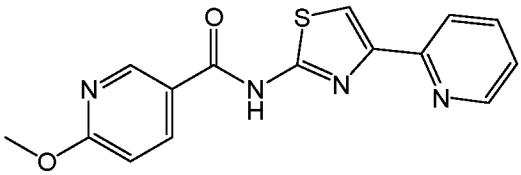
[00515] R^{5} представляет собой водород.

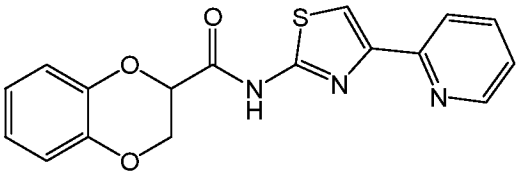
[00516] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы IIIa представляет собой:

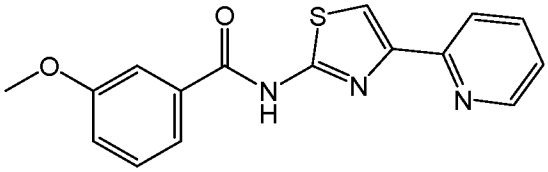


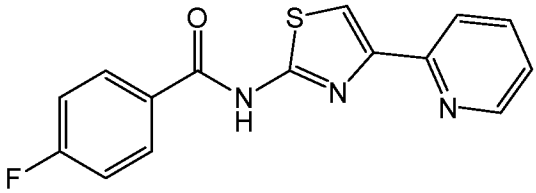


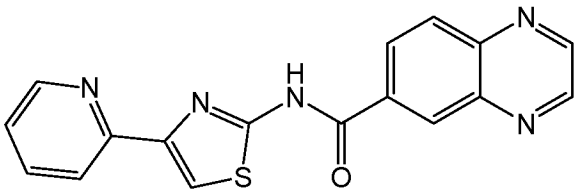


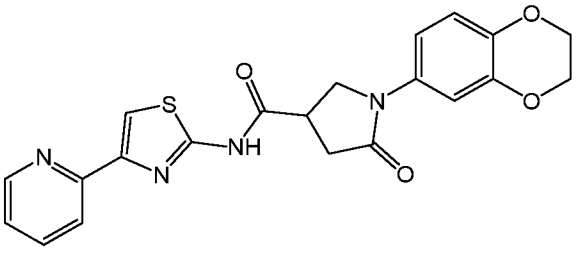


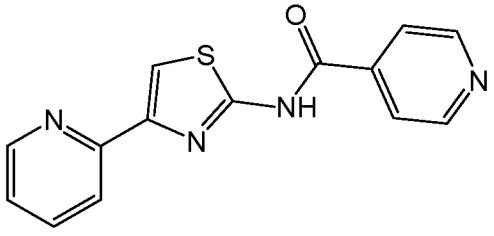


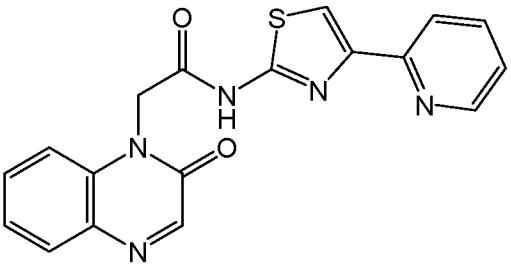


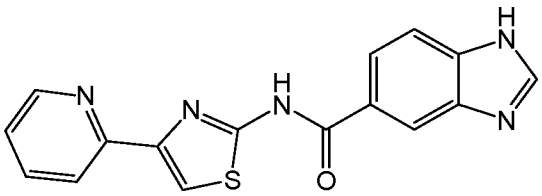


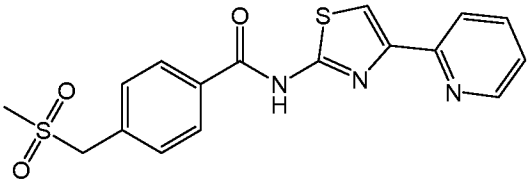


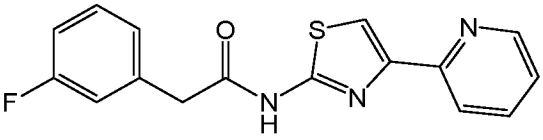


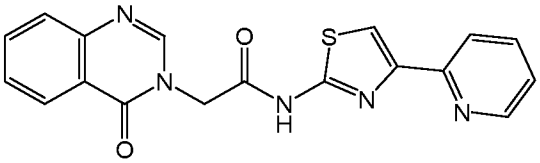


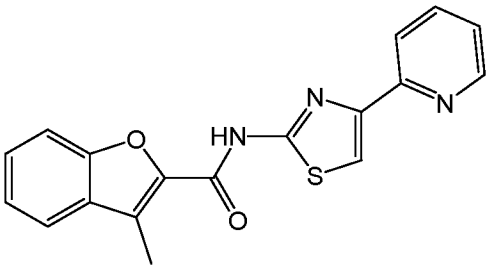


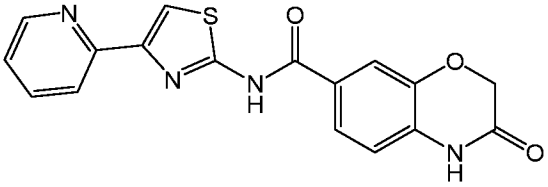


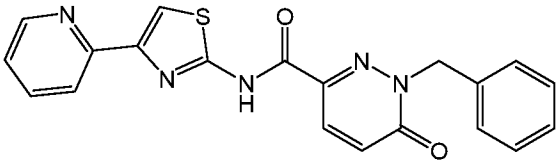


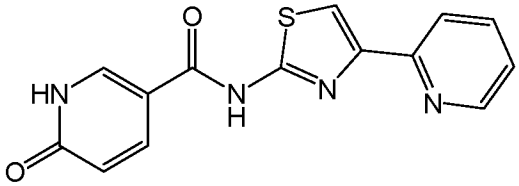


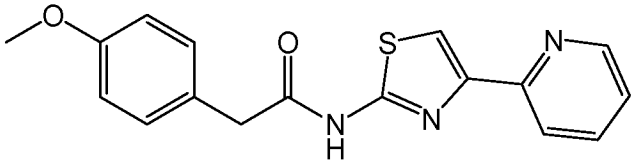


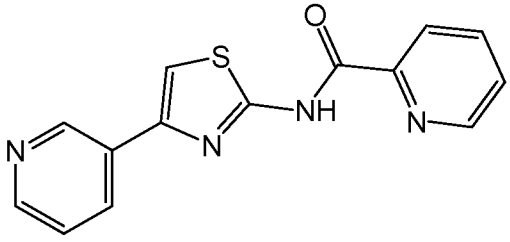


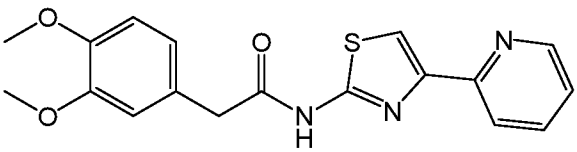


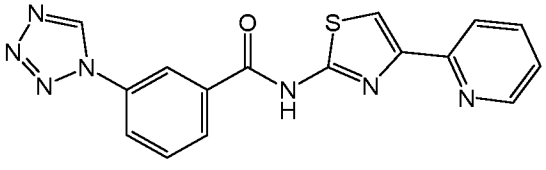


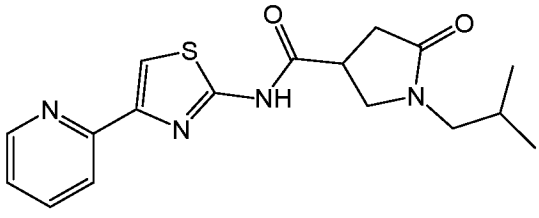


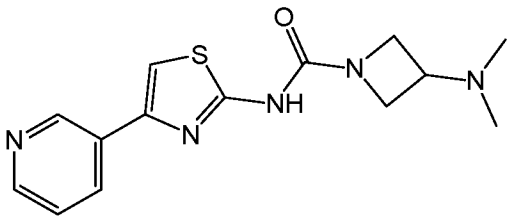
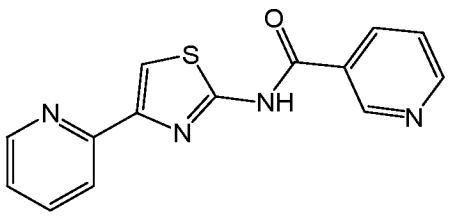








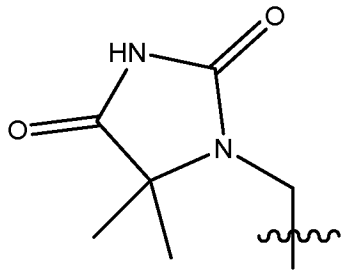
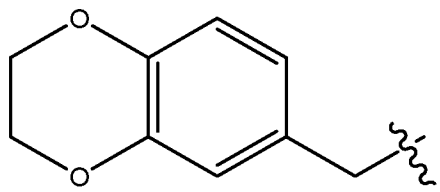
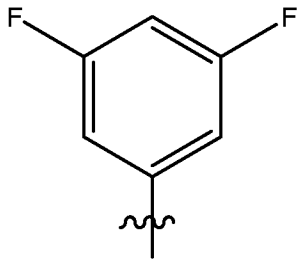


или .

[00517] В другом варианте осуществления соединения формулы IIIa соединение формулы IIIa представляет собой соединение, где:

[00518] R^{1a} выбирают из группы, состоящей из:

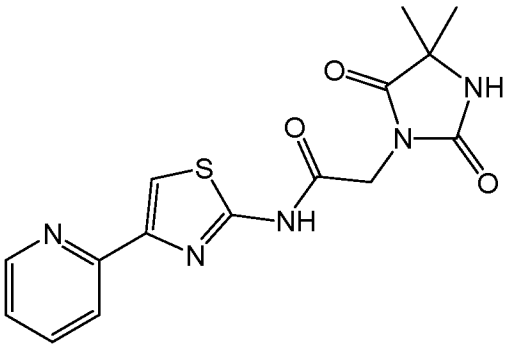
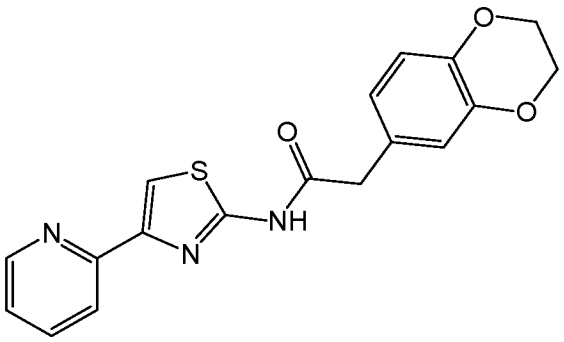
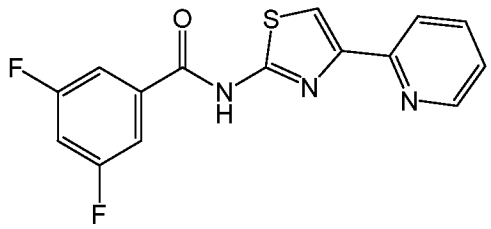
;

[00519] R^{2a} представляет собой пиридинил;

[00520] R^{8a} представляет собой водород; а также

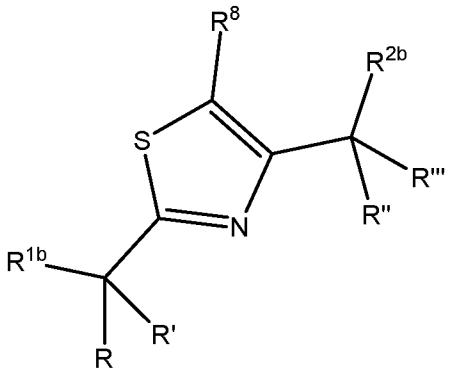
[00521] R^{5} представляет собой водород.

[00522] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы IIIa представляет собой:

или .

[00523] В другом варианте осуществления соединение формулы III представляет собой соединение формулы IIIb:



Формула IIIb

[00524] или его фармацевтически приемлемые производные,

[00525] где R^{1b} представляет собой OR^3, $NR^5C(O)R^4$ или NR^6R^7;

[00526] R^{2b} представляет собой OR^3, арил или гетероарил;

[00527] R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

[00528] R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

[00529] R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

[00530] R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены;

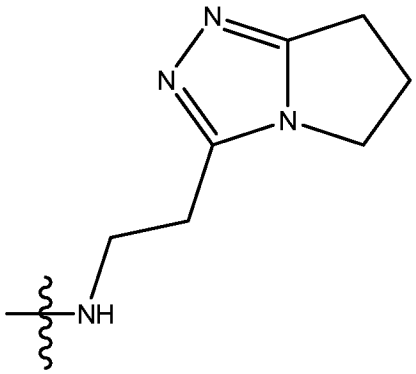
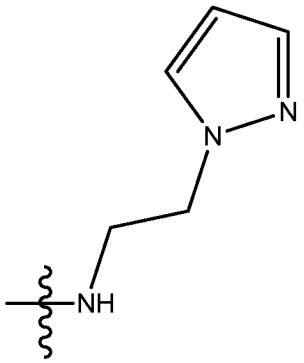
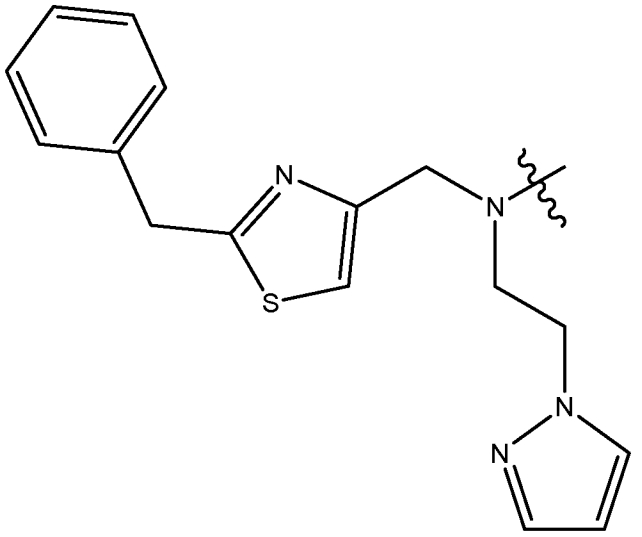
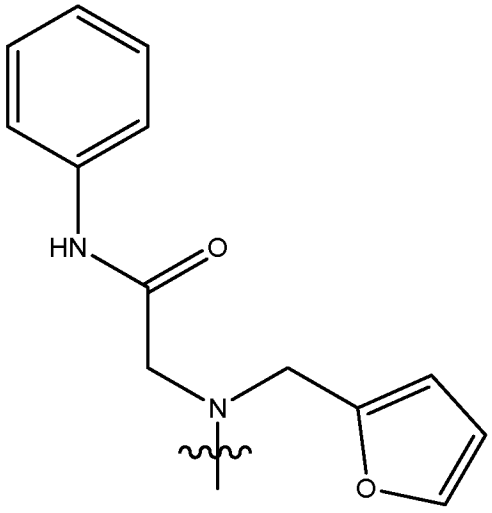
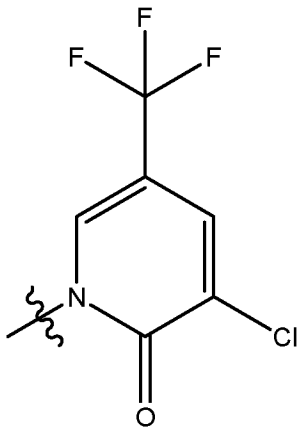
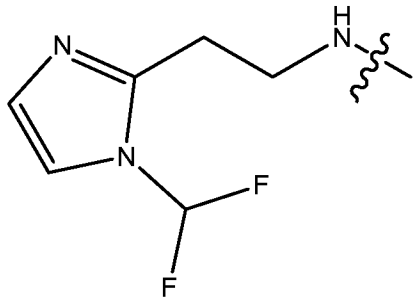
[00531] R и R' независимо выбирают из водорода и алкила, и R и R' объединены с образованием циклической структуры, включающей атом углерода, к которому они оба присоединены; а также

[00532] R'' и R''' независимо выбирают из водорода и алкила, и R'' и R''' объединены с образованием циклической структуры, включающей атом углерода, к которому они оба присоединены.

[00533] В другом варианте осуществления соединения формулы IIIb, соединение формулы IIIb представляет собой соединение, где:

[00534] R^{1b} представляет собой OR^3, или фенил;

[00535] R^{2b} представляет собой OR^3, или как указано ниже:

или

[00536] R^3 представляет собой фенил,

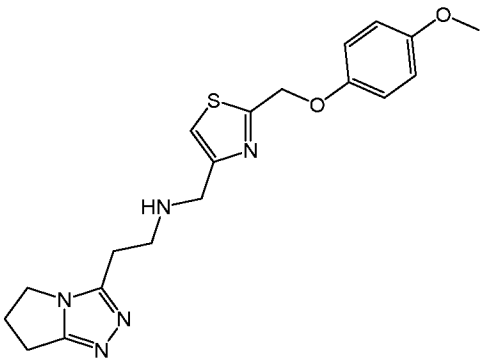
[00537] где фенил необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых выбран из метокси, 1,1,1-трифторпропан-2-ола и галогена

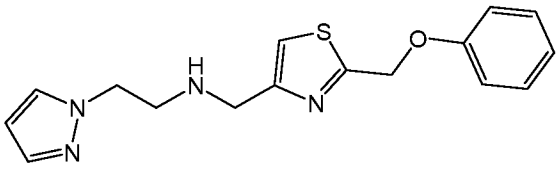
[00538] R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

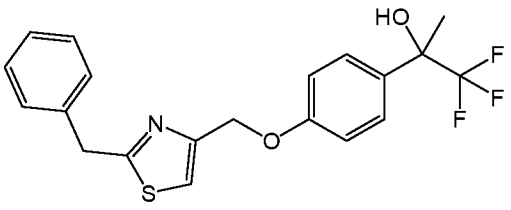
[00539] R^8 представляет собой водород; а также

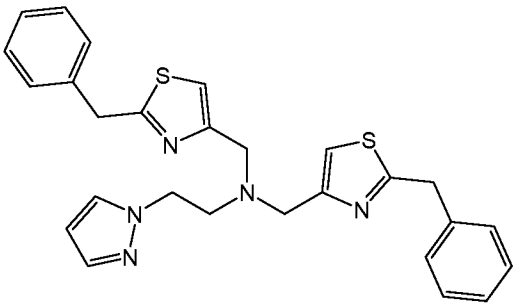
[00540] R и R' представляют собой водород.

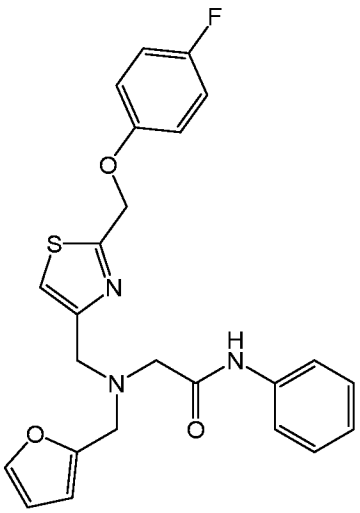
[00541] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы IIIb представляет собой:

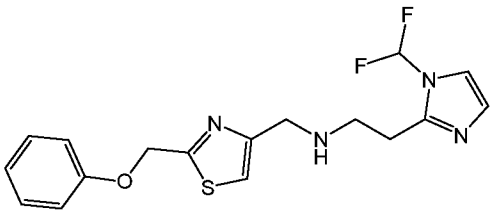


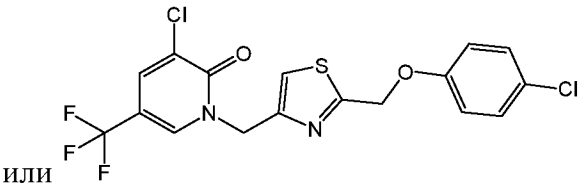






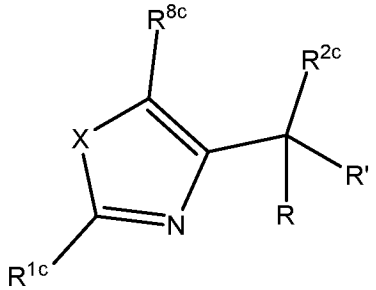






или

[00542] В другом варианте осуществления соединение формулы III представляет собой соединение формулы IIIc:



Формула IIIc

[00543] или его фармацевтически приемлемые производные,

[00544] где R^{1c}представляет собой арил или гетероарил;

[00545] R^{2c} представляет собой SR^4, $NR^5C(O)R^4$ или NR^6R^7;

[00546] R^{8c} представляет собой H или алкил;

[00547] R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

[00548] R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

[00549] R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены;

[00550] R и R' независимо выбирают из водорода и алкила, и R и R' объединены с образованием циклической структуры, включающей атом углерода, к которому они оба присоединены; а также

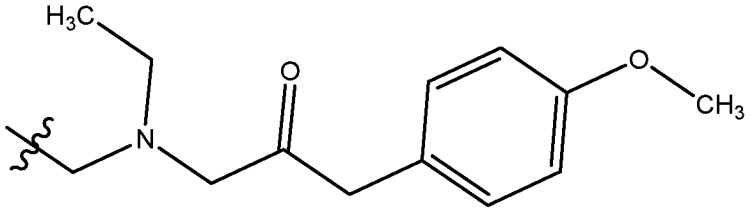
[00551] X представляет собой O или S.

[00552] В другом варианте осуществления соединения формулы III, соединение формулы IIIc представляет собой соединение, где

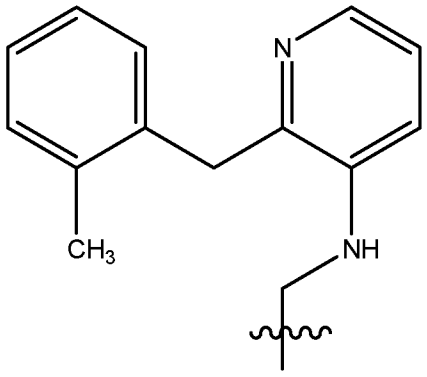
[00553] R^{1c} представляет собой SR^4, фенил или пиридинил, или тиенил;

[00554] где фенил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из метила, метокси, этокси, галогена;

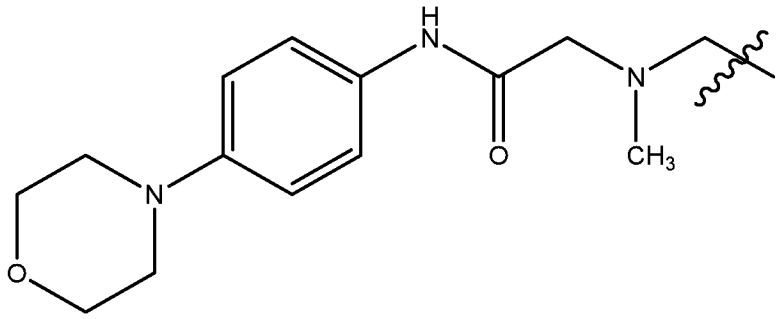
[00555] R^{2c} представляет собой SR^4, CH_2SR^4 или выбран из следующих:



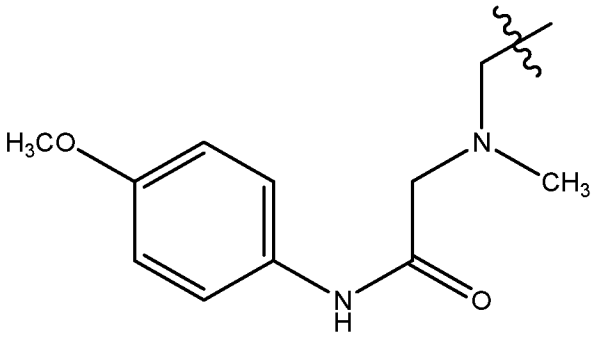
,



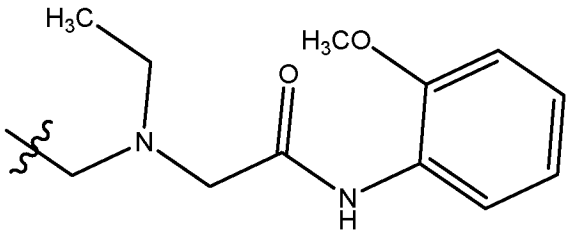
,



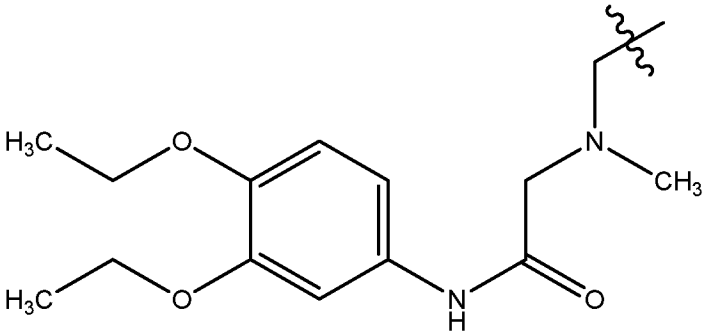
,



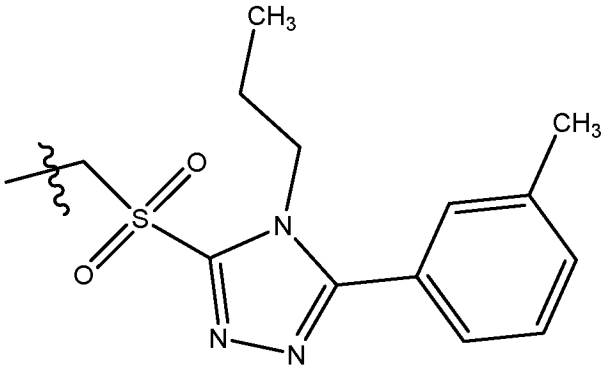
,



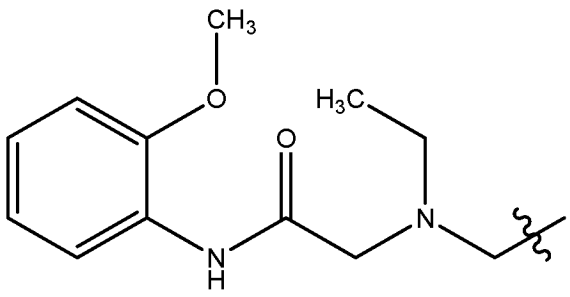
,



,



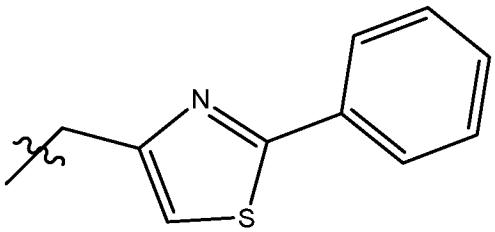
и



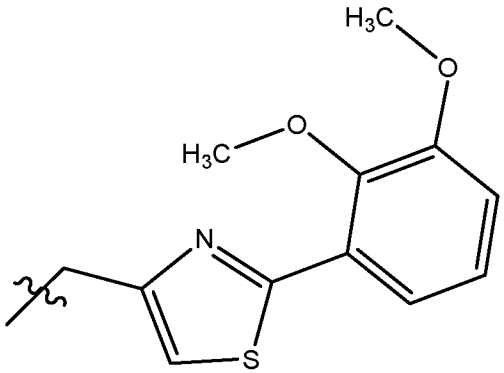
;

[00556] R^{8c} представляет собой H или метил;

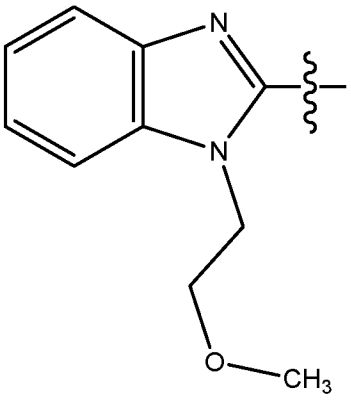
[00557] R^4 выбирают из следующего:


N
S

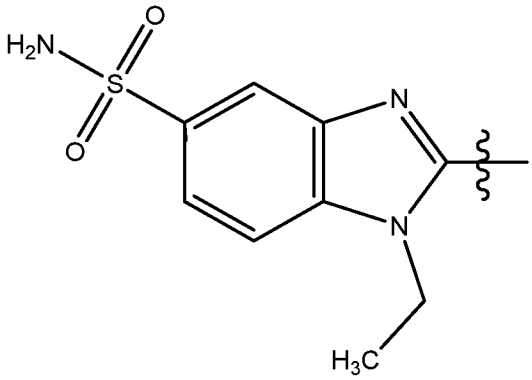
,


H3C
O
H3C
O
N
S

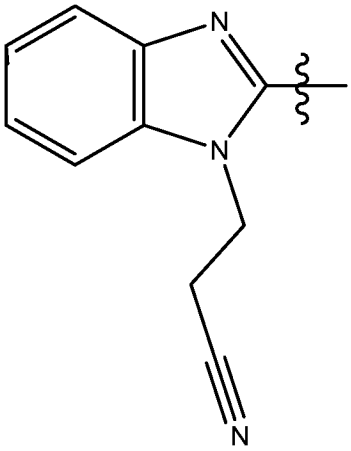
,


N
N
O
CH3

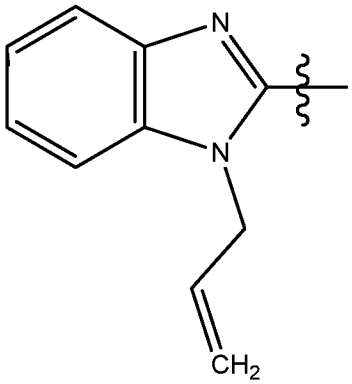
,


H2N
S
O
O
N
N
H3C

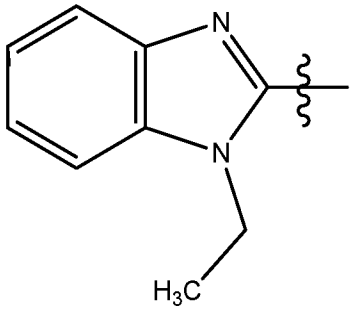
,


N
N
N

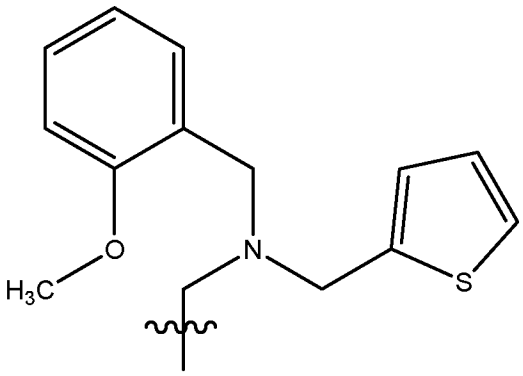
,


N
N
CH2

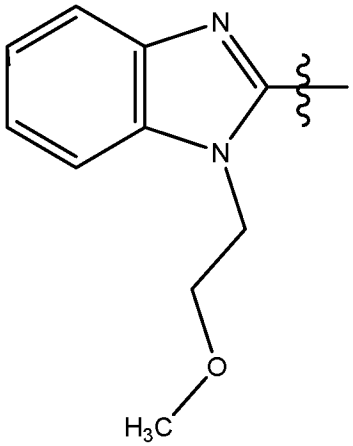
,


N
N
H3C

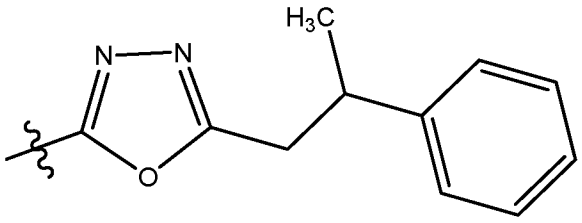
,


O
H3C
N
S

,


N
N
O
H3C

и



;

[00558] R и R’ представляют собой водород; а также

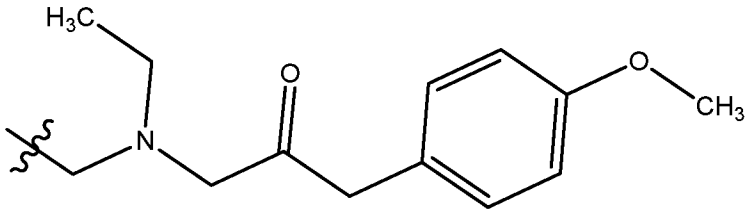
[00559] X представляет собой O или S.

[00560] В другом варианте осуществления соединения формулы III, соединение формулы IIIc представляет собой соединение, где

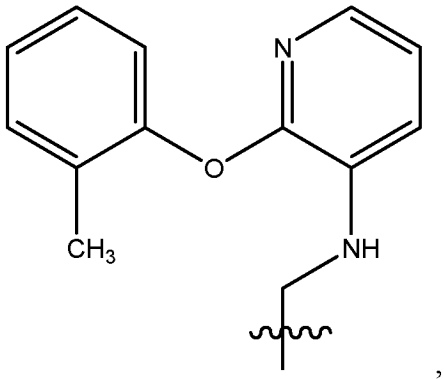
[00561] R^{1c} представляет собой SR^4, фенил или пиридинил, или тиенил;

[00562] где фенил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из метила, метокси, этокси, галогена;

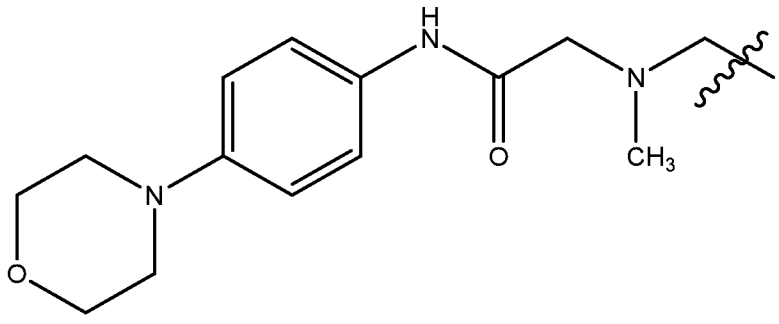
[00563] R^{2c} представляет собой SR^4, CH_2SR^4 или выбран из следующих:



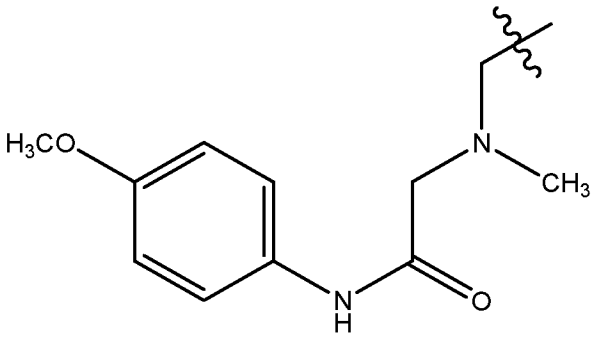
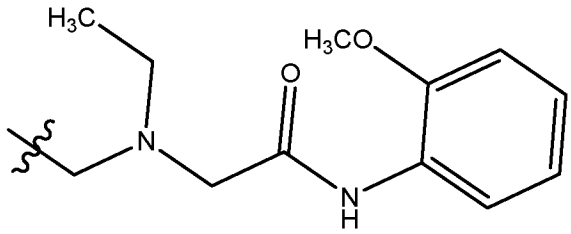
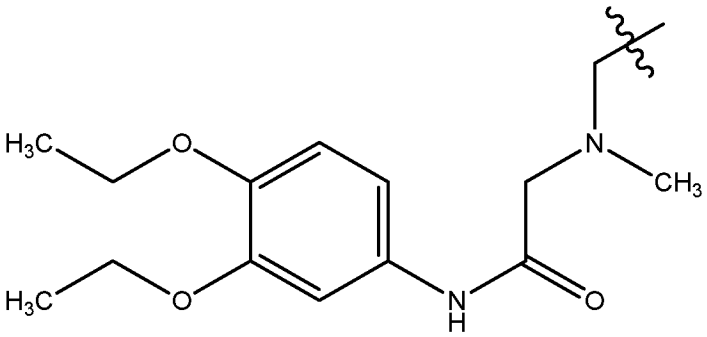
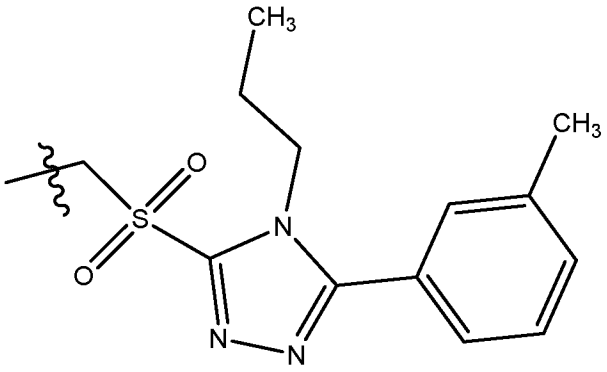
,



,

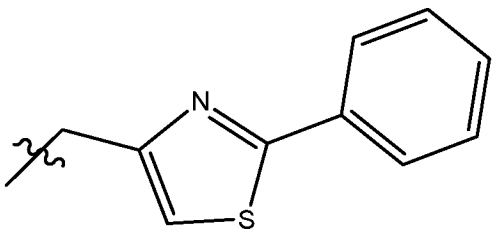
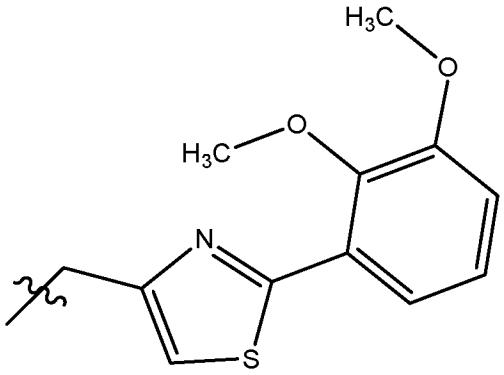


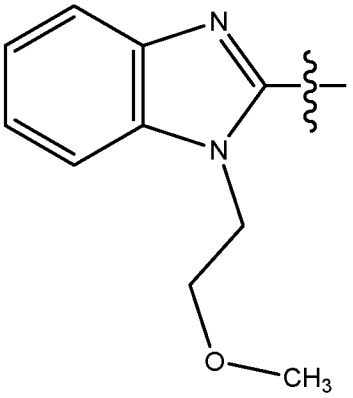
,

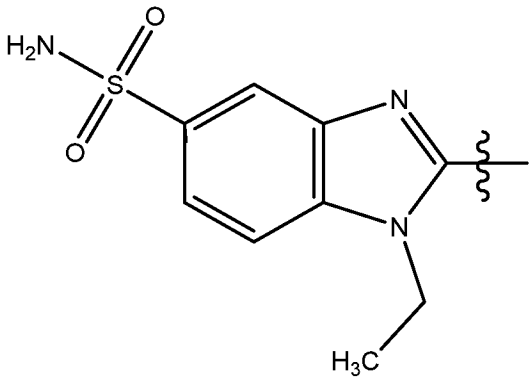

,

,

или

;

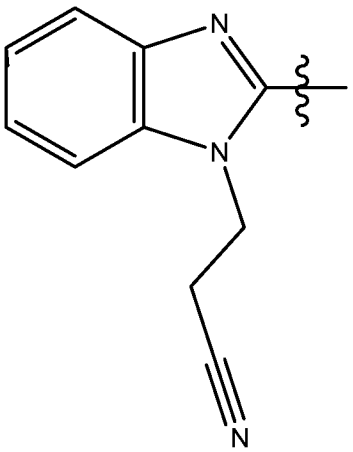
[00564] R^{8c} представляет собой H или метил;

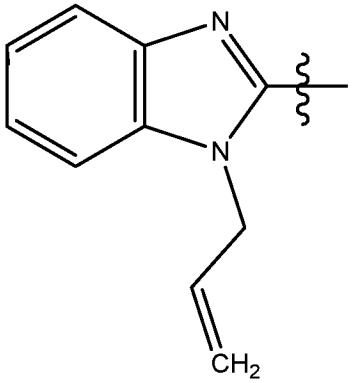
[00565] R^4 выбирают из следующего:

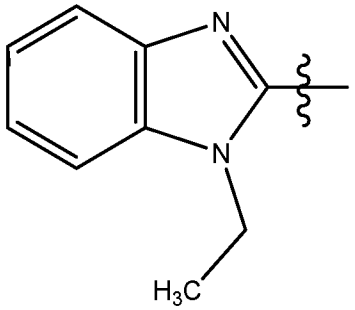

,

,

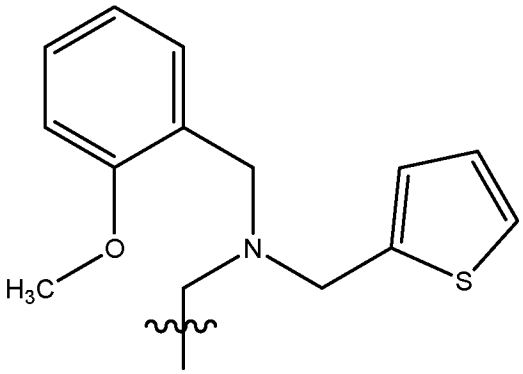


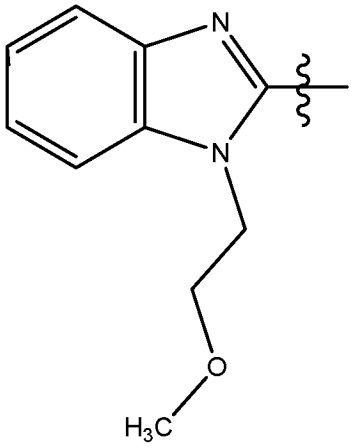
,


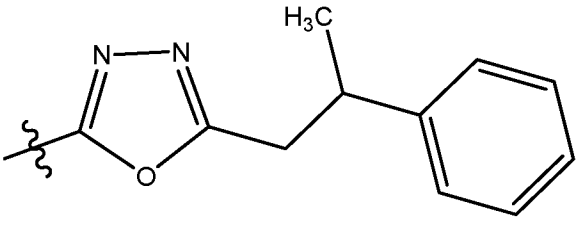
,


,


,


,


,


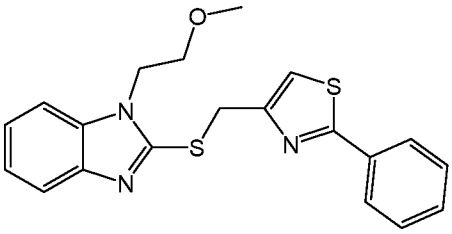
и


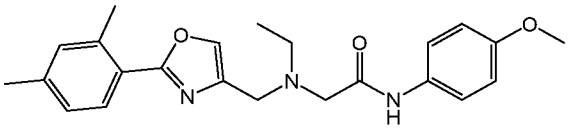
;

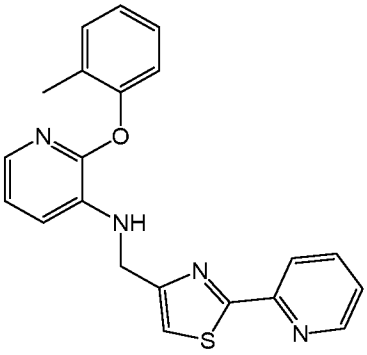
[00566] R и R’ представляют собой водород; а также

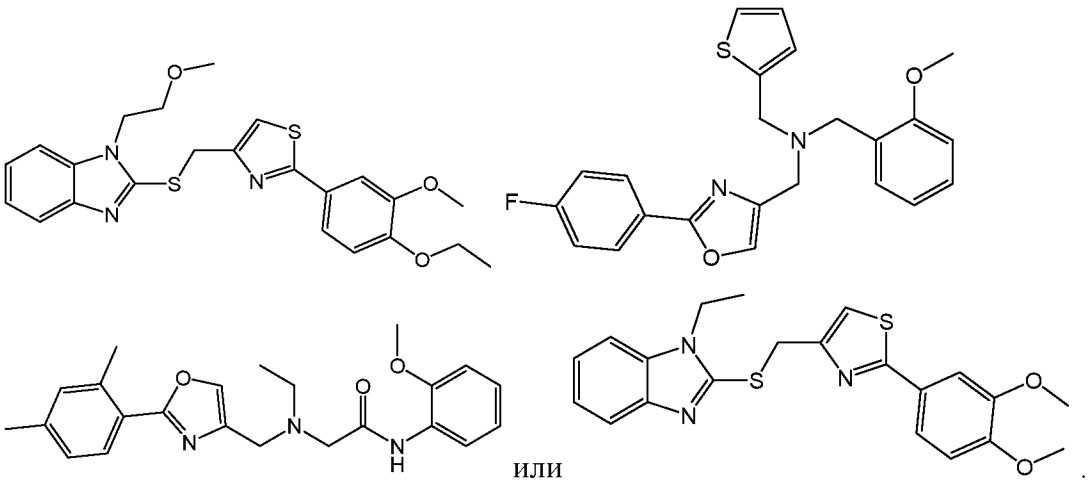
[00567] X представляет собой O или S.

[00568] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы IIIc представляет собой:



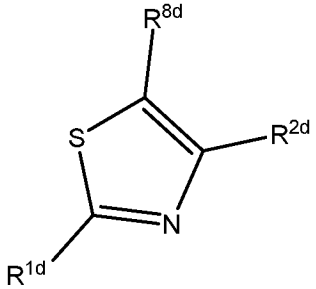






или .

[00569] В другом варианте осуществления соединение формулы III представляет собой соединение формулы IIId:



Формула IIId

[00570] или его фармацевтически приемлемые производные,

[00571] где R^{1d} представляет собой алкил, циклоалкил, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ или NR^6R^7;

[00572] R^{2d} представляет собой арил или гетероарил;

[00573] R^{8d} представляет собой H или алкил;

[00574] R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

[00575] R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил; а также

[00576] R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила, или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены.

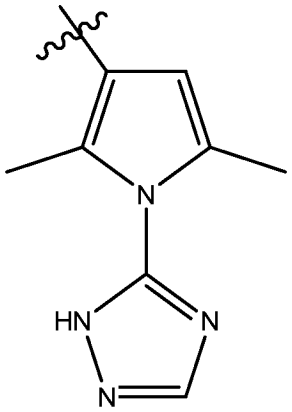
[00577] В другом варианте осуществления соединения формулы IIId, соединение формулы IIId представляет собой соединение, где:

[00578] где R^{1d} представляет собой циклопропил, фенил, $S(O)_2R^4$, $NR^5C(O)R^4$ или

NR^6R^7,

[00579] где фенил необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых выбран из гидроксила и $CONH_2$;

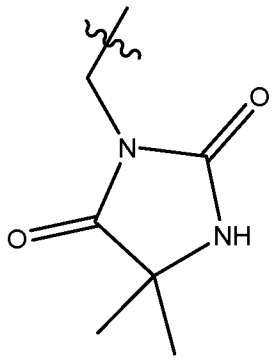
[00580] R^{2d} представляет собой фенил или как изображено ниже:



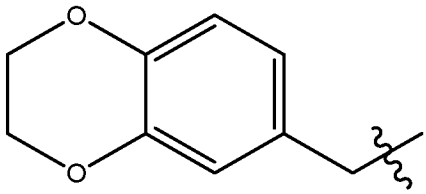
[00581] где фенил необязательно замещен 1-3 заместителями, каждый из которых выбран из метокси, галогена, метила, и гидроксила;

[00582] R^{8d} представляет собой водород, метил или $CH_2CH_2CO_2CH_3$;

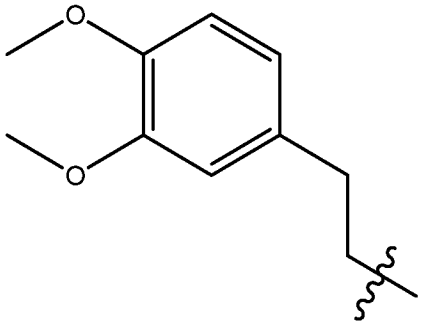
[00583] R^4 представляет собой фенил или выбирают из одного из следующих:



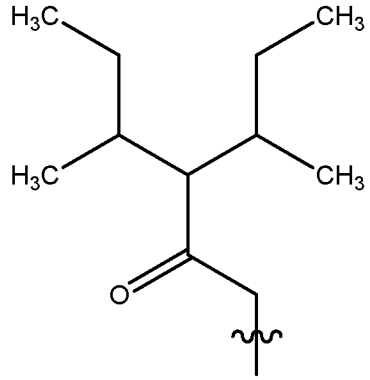
,



,



,



или

[00584] где фенил необязательно замещен двумя галогенами;

[00585] R^5 представляет собой водород; а также

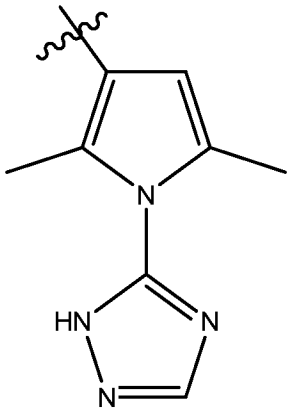
[00586] R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, циклогексила, и R^6 и R^7 объединены с образованием шестичленной циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены.

[00587] В другом варианте осуществления соединения формулы IIId, соединение формулы IIId представляет собой соединение, где:

[00588] где R^{1d} представляет собой циклопропил, фенил, $S(O)_2R^4$, $NR^5C(O)R^4$ или NR^6R^7,

[00589] где фенил необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых выбран из гидроксила и $CONH_2$;

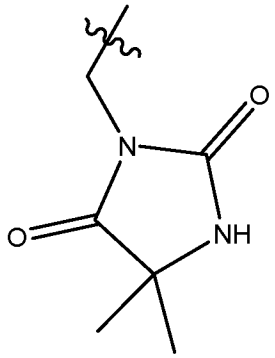
[00590] R^{2d} представляет собой фенил или как изображено ниже:



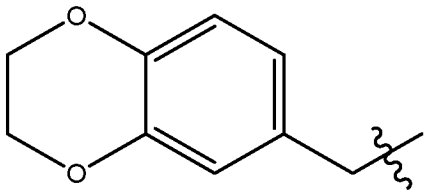
[00591] где фенил необязательно замещен 1-3 заместителями, каждый из которых выбран из метокси, галогена, метила, и гидроксила;

[00592] R^{8d} представляет собой водород, метил или $CH_2CH_2CO_2CH_3$;

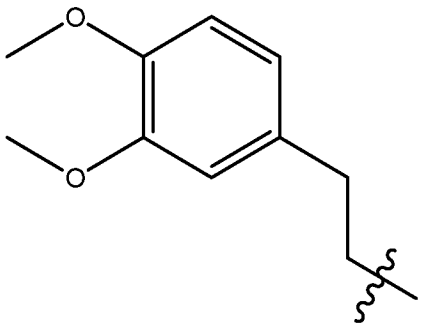
[00593] R^4 представляет собой фенил или выбирают из одного из следующих:



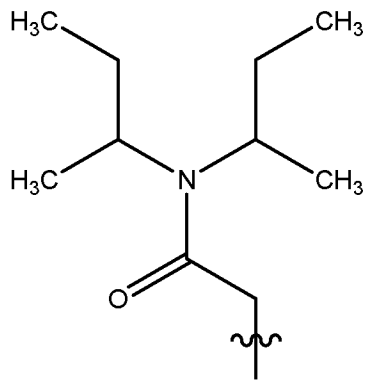
,



,



,



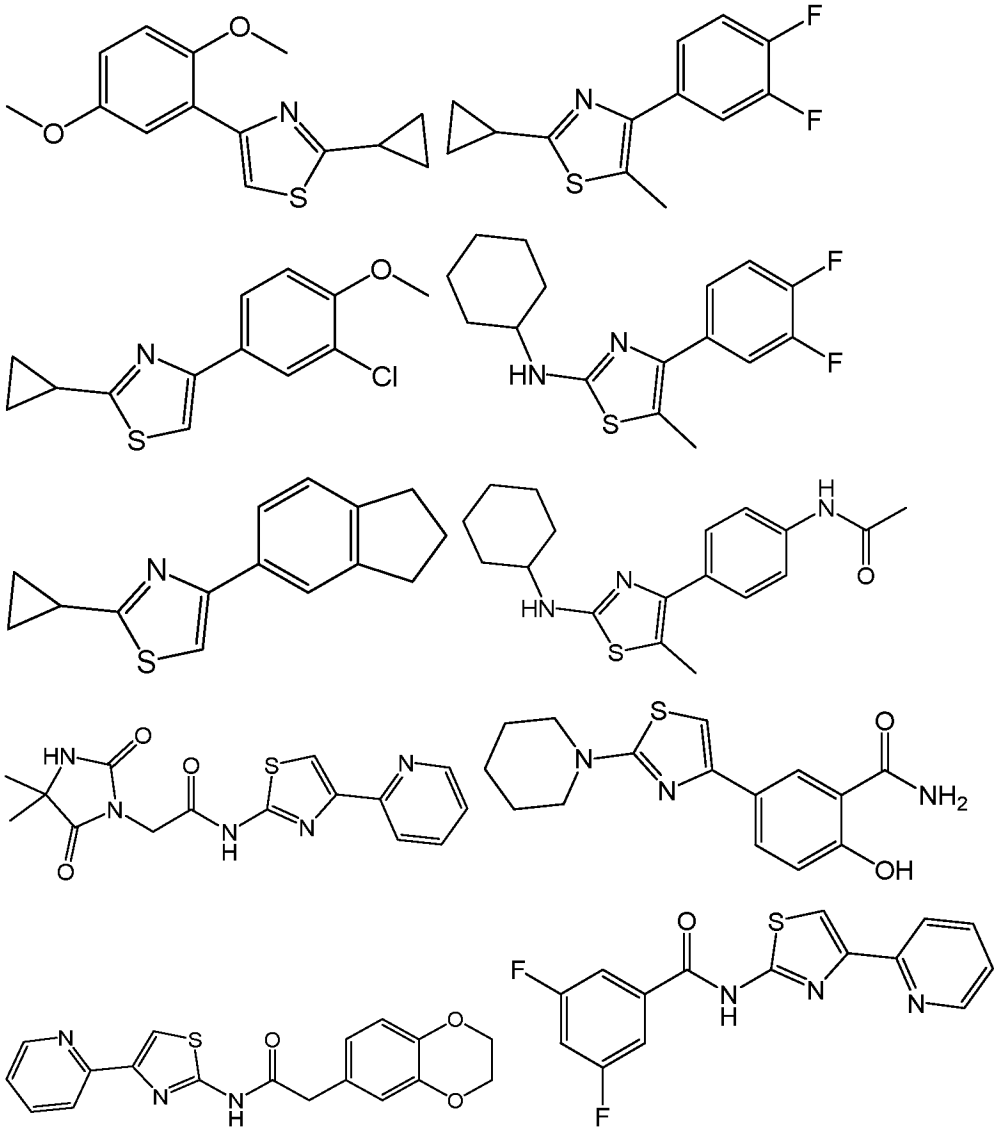
или

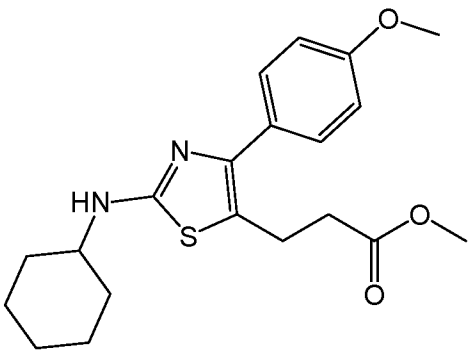
[00594] где фенил необязательно замещен двумя галогенами;

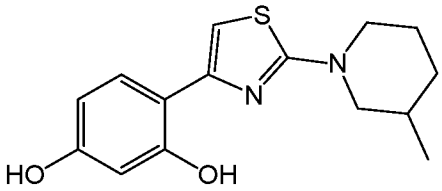
[00595] R^5 представляет собой водород; а также

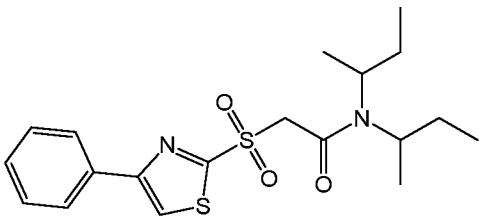
[00596] R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, циклогексила, и R^6 и R^7 объединены с образованием шестичленной циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены.

[00597] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы IIId представляет собой:

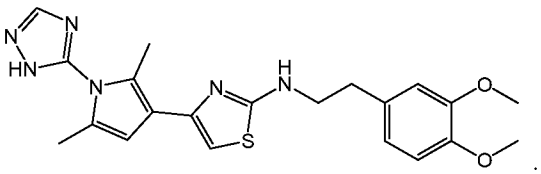




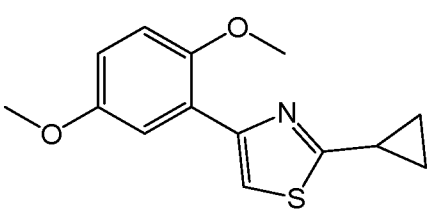


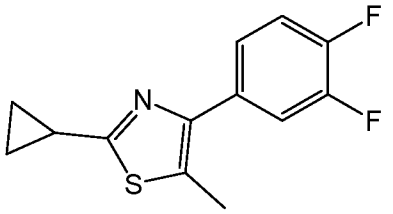


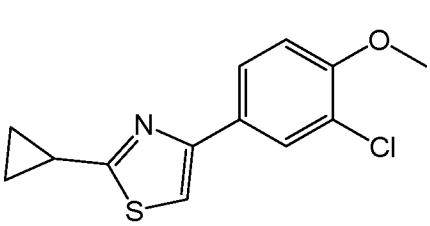
или

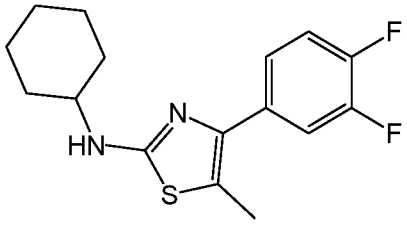


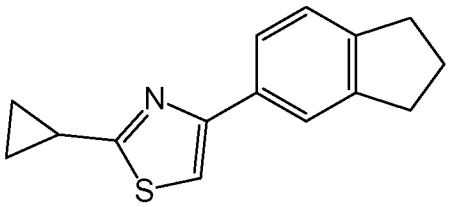
[00598] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы IIId представляет собой:

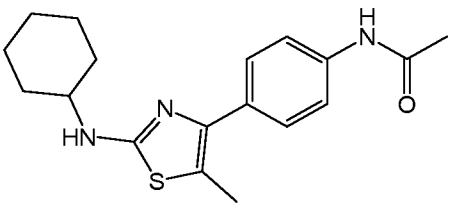


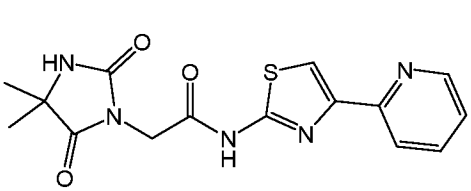


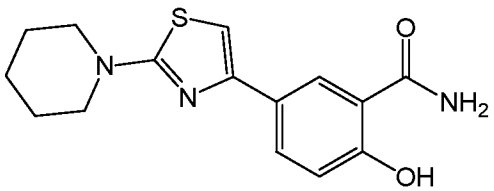


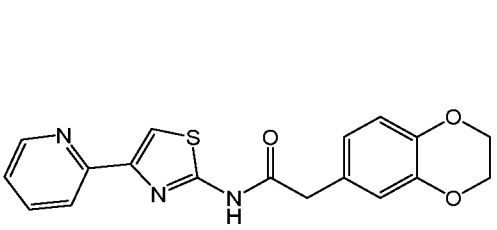


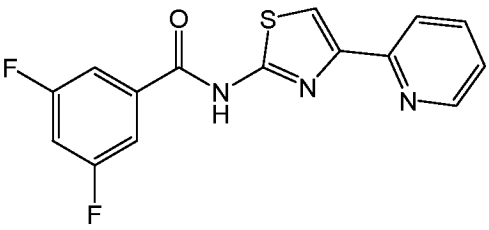


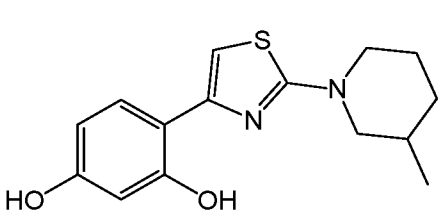
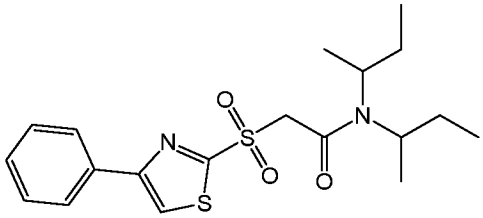
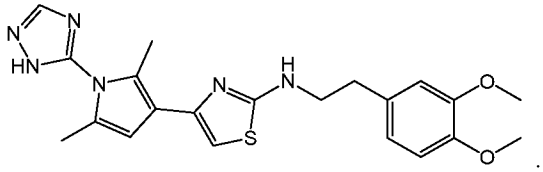




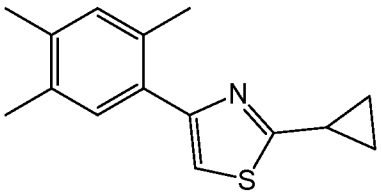




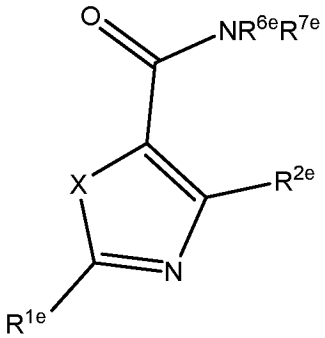




или


[00599] В другом варианте осуществления соединение формулы IIId представляет собой:



[00600] В другом варианте осуществления соединение формулы III представляет собой соединение формулы IIIe:



Формула IIIe

[00601] или его фармацевтически приемлемые производные,

[00602] где R^{1e} представляет собой арил или гетероарил;

[00603] R^{2e} представляет собой H или алкил;

[00604] R^{6e} и R^{7e} независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила, или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены; а также

[00605] X представляет собой O или S.

[00606] В другом варианте осуществления соединения формулы IIIe, соединение формулы IIIe представляет собой соединение, где:

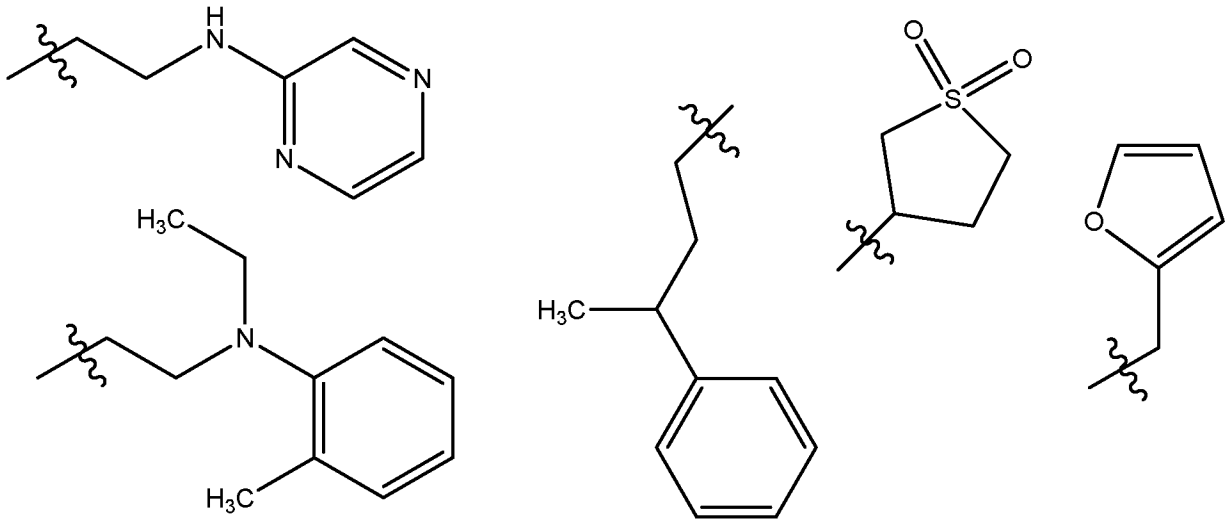
[00607] R^{1e} представляет собой пиридинил, фенил;

[00608] где фенил необязательно замещен одним заместителем, выбранным из

галогена и этила;

[00609] R^{2e} представляет собой метил или водород;

[00610] R^{6e} и R^{7e} независимо выбирают из водорода или одного из следующих



и R^{6e} и R^{7e} объединены с образованием пиперидина, включающего атом азота, к которому они оба присоединены, и данное пиперидинильное кольцо замещено фенилом; а также

[00611] X представляет собой O или S.

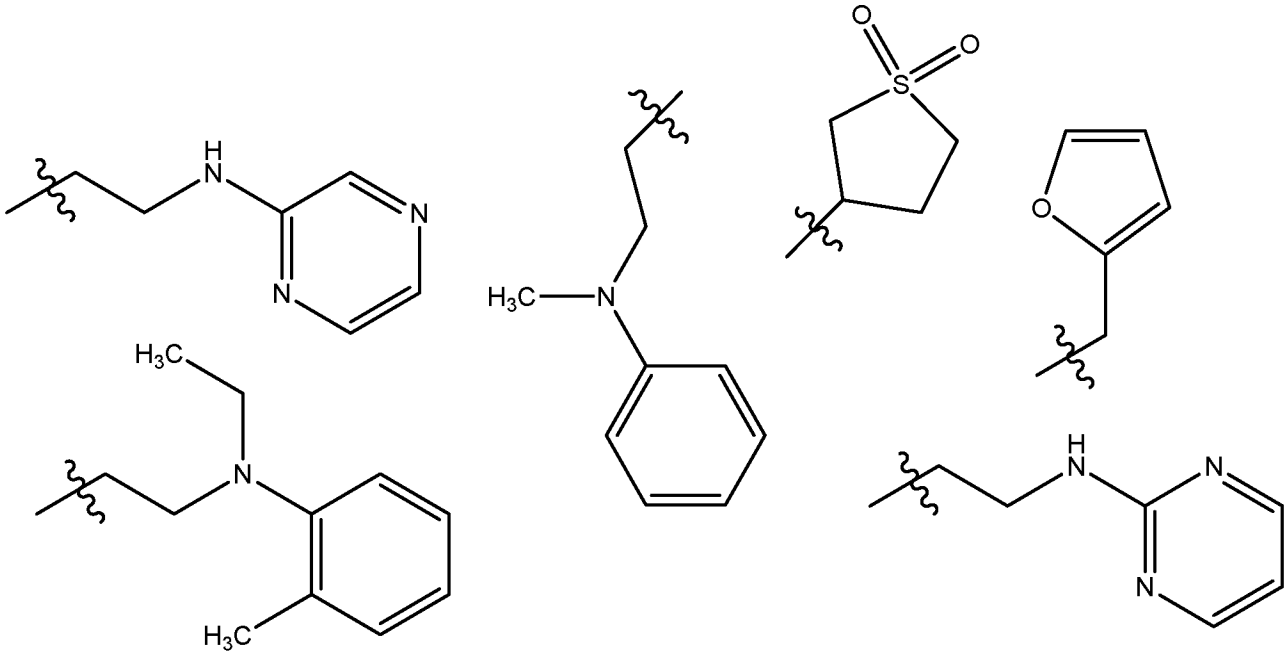
[00612] В другом варианте осуществления соединения формулы IIIe, соединение формулы IIIe представляет собой соединение, где:

[00613] R^{1e} представляет собой пиридинил, фенил;

[00614] где фенил необязательно замещен одним заместителем, выбранным из галогена и этила;

[00615] R^{2e} представляет собой метил или водород;

[00616] R^{6e} и R^{7e} независимо выбирают из водорода или одного из следующих

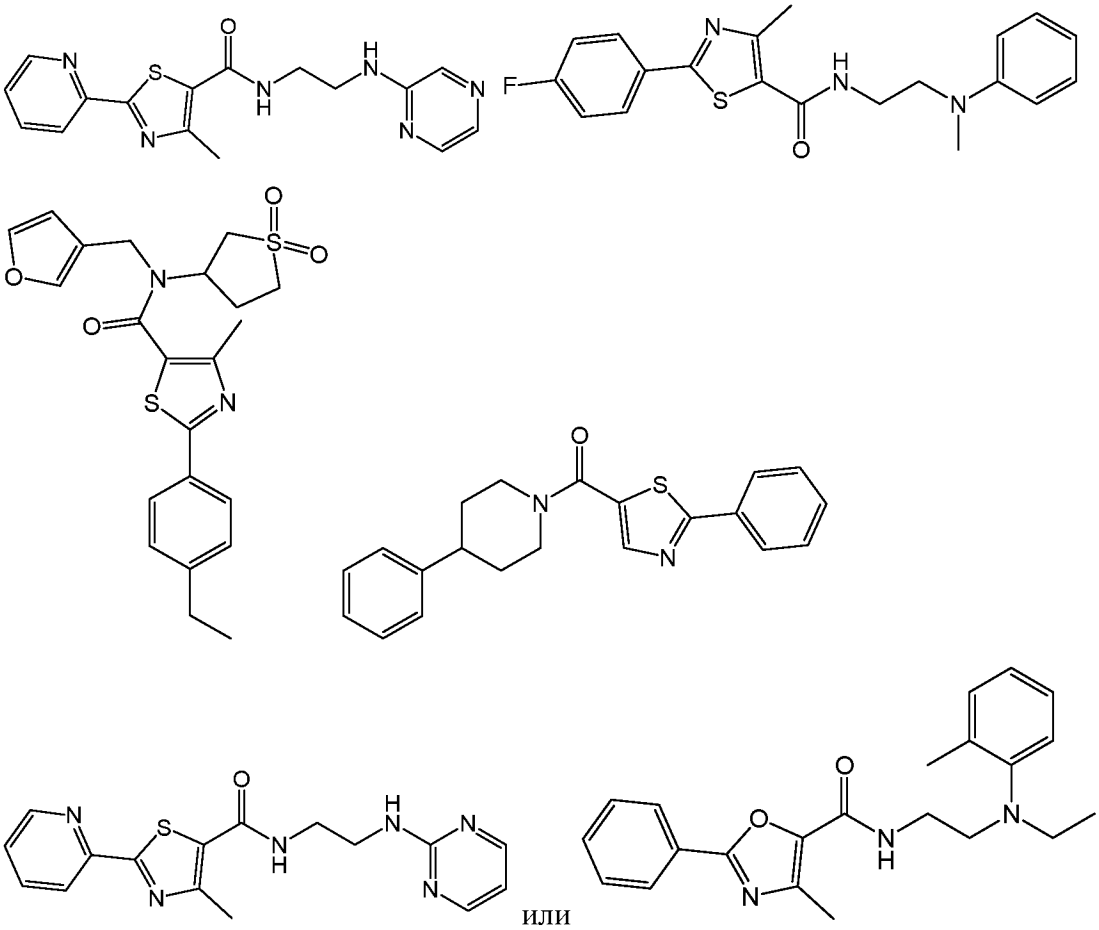


и R^{6e} и R^{7e} объединены с образованием пиперидина, включающего атом азота, к которому

они оба присоединены, и данное пиперидинильное кольцо замещено фенилом; а также

[00617] X представляет собой O или S.

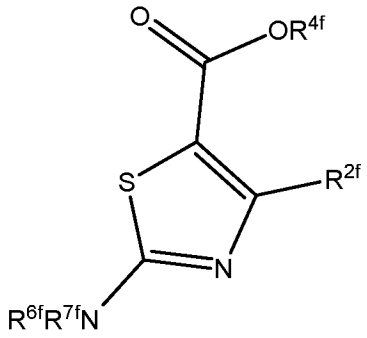
[00618] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы IIIe представляет собой:



или

.

[00619] В другом варианте осуществления соединение формулы III представляет собой соединение формулы IIIf:



Формула IIIf

[00620] или его фармацевтически приемлемые производные,

[00621] где R^{2f} представляет собой водород или алкил;

[00622] R^{4f} представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

[00623] R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены; а также

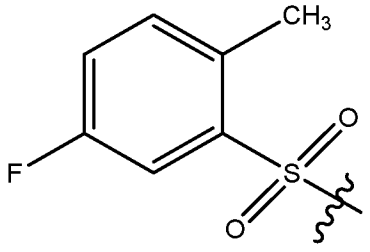
[00624] R^{6f} и R^{7f} независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила, или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены.

[00625] В другом варианте осуществления соединения формулы IIIf, соединение формулы IIIf представляет собой соединение, где

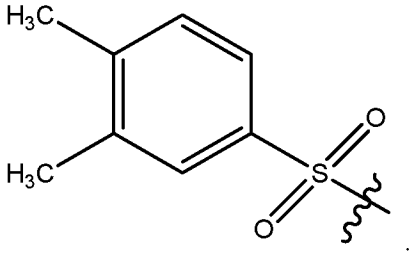
[00626] R^{2f} представляет собой H или метил;

[00627] R^{4f} представляет собой метил или этил; а также

[00628] R^{6f} и R^{7f} независимо выбирают из циклопропила, этила или одного из следующих

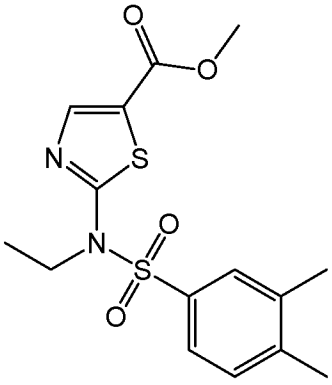


или

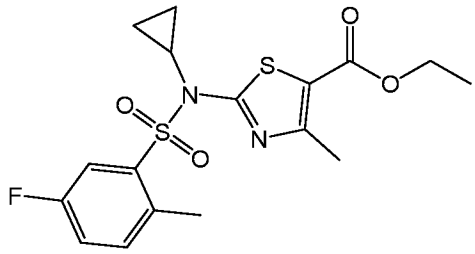


.

[00629] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы IIIf представляет собой:

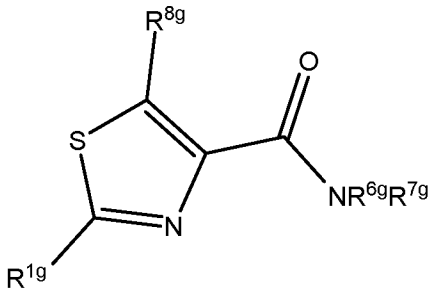


или



.

[00630] В другом варианте осуществления соединение формулы III представляет собой соединение формулы IIIg:



Формула IIIg

[00631] или его фармацевтически приемлемые производные,

[00632] где R^{1g} представляет собой арил или гетероарил;

[00633] R^{6g} и R^{7g} независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила, или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены; а также

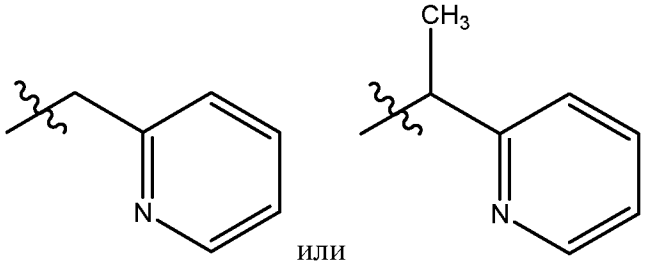
[00634] R^{8g} представляет собой H или алкил.

[00635] В другом варианте осуществления соединения формулы IIIg, соединение формулы IIIg представляет собой соединение, где:

[00636] R^{1g} представляет собой фенил или пиримидинил;

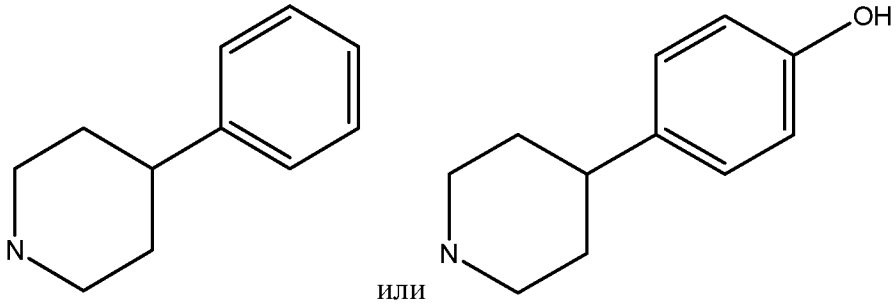
[00637] где фенил необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых выбран из метокси, галогена или пропила;

[00638] R^{6g} и R^{7g} независимо выбирают из водорода или одного из следующих:



или

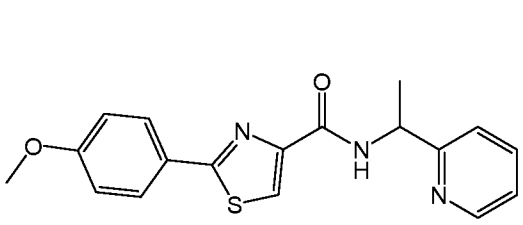
[00639] R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены, как изображено ниже:

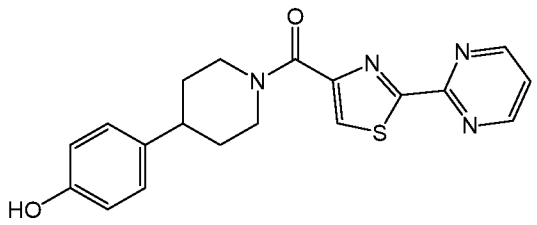


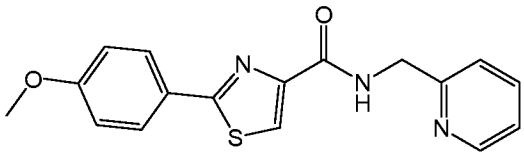
или ; а также

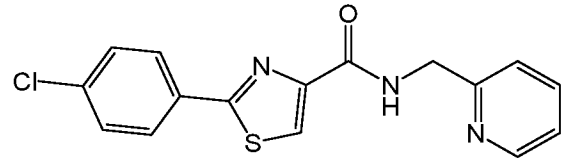
[00640] R^{8g} представляет собой H.

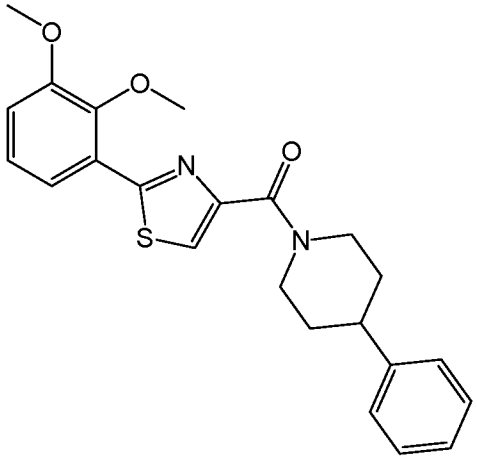
[00641] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы IIIg представляет собой:

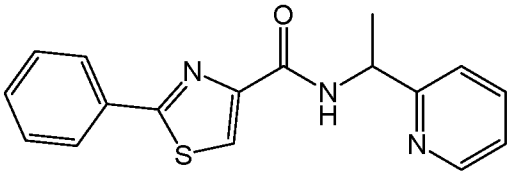


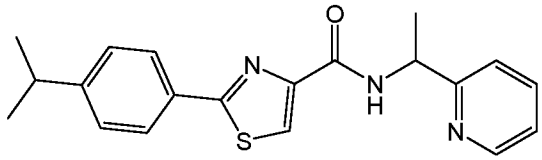




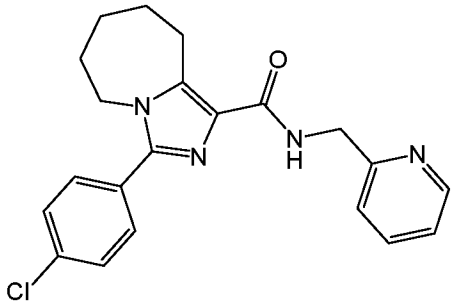


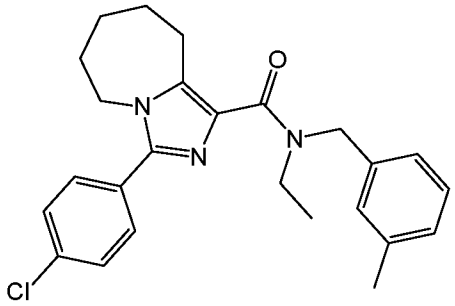


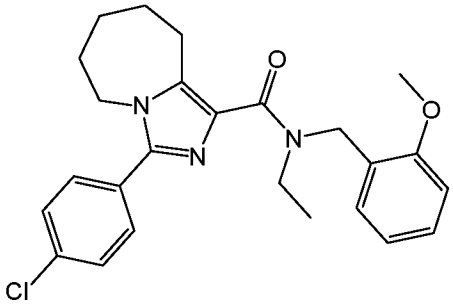


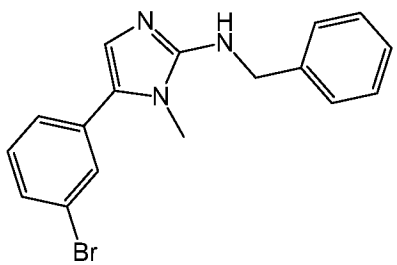
или 

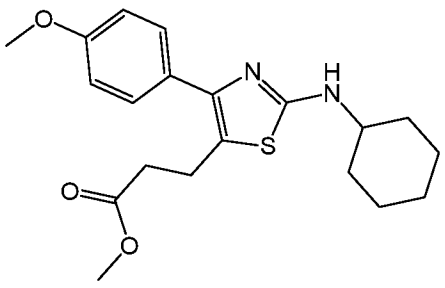
[00642] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы III выбирают при условии, что соединение не представляет собой





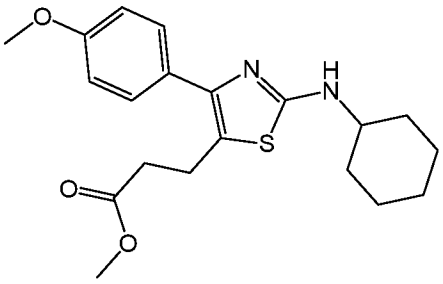






или .

[00643] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы IIId выбирают при условии, что соединение не представляет собой



.

[00644] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы III выбирают при условии, что если X представляет собой S, тогда R^1 представляет собой необязательно замещенный морфолино, тиоморфолино, пиперонил, индолил, пиридил, тиенил, аминофенил, фенил, метоксифенил, хлорметил, амидо, имадазотиазолил, пиперизинил, пирролидино, тиазолил, имидазолил или пиразолил.

[00645] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы IIId выбирают при условии, что R^{1d} представляет собой необязательно замещенный морфолино, тиоморфолино, пиперонил, индолил, аминофенил, хлорометил, амидо, имадазотиазолил, пиперизинил, пирролидино, имидазолил или пиразолил.

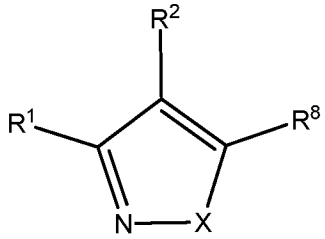
[00646] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы III выбирают при условии, что если X представляет собой S, тогда R^2 не представляет собой нафтил или тетрагидронафтил.

[00647] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы III выбирают при условии, что если X представляет собой O и R^1 представляет собой фенил или тиенил, тогда R^8 не представляет собой морфолино.

[00648] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы III выбирают при условии, что если X представляет собой NH и R^1 представляет собой гетероарил, тогда R^8 не представляет собой морфолино.

[00649] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы IIId выбирают при условии, что R^{2d} не представляет собой нафтил или тетрагидронафтил.

[00650] В определенных вариантах осуществления изобретения, соединения для применения в композициях и способах, предложенных в данном документе, имеют формулу IV:



Формула IV

[00651] или его фармацевтически приемлемые производные,

[00652] где $R^{1,}$ R^2 и R^8 независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

[00653] R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

[00654] R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

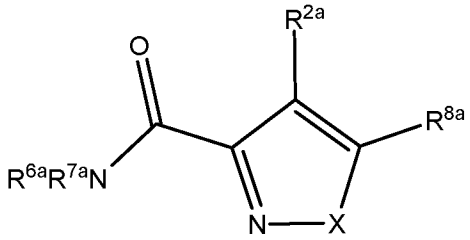
[00655] R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

[00656] R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены;

[00657] p равно 0-2; а также

[00658] X представляет собой O или NR^5.

[00659] В другом варианте осуществления соединение формулы IV представляет собой соединение формулы IVa:



Формула IVa

[00660] или его фармацевтически приемлемые производные,

[00661] где R^{2a} представляет собой H или алкил;

[00662] R^{8a} представляет собой арил или гетероарил;

[00663] R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

[00664] R^{6a} и R^{7a} независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила,

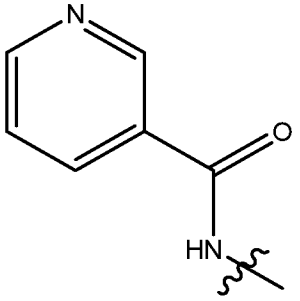
арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила, или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены; а также

[00665] X представляет собой O или NR^5.

[00666] В другом варианте осуществления соединение формулы IVa представляет собой соединение, где

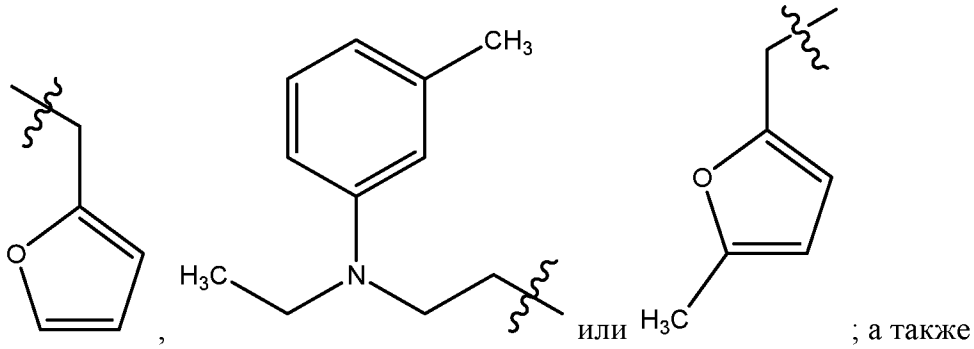
[00667] R^{2a} представляет собой H;

[00668] R^{8a} представляет собой фенил, пиридинил или как проиллюстрировано ниже



[00669] где фенил необязательно замещен галогеном;

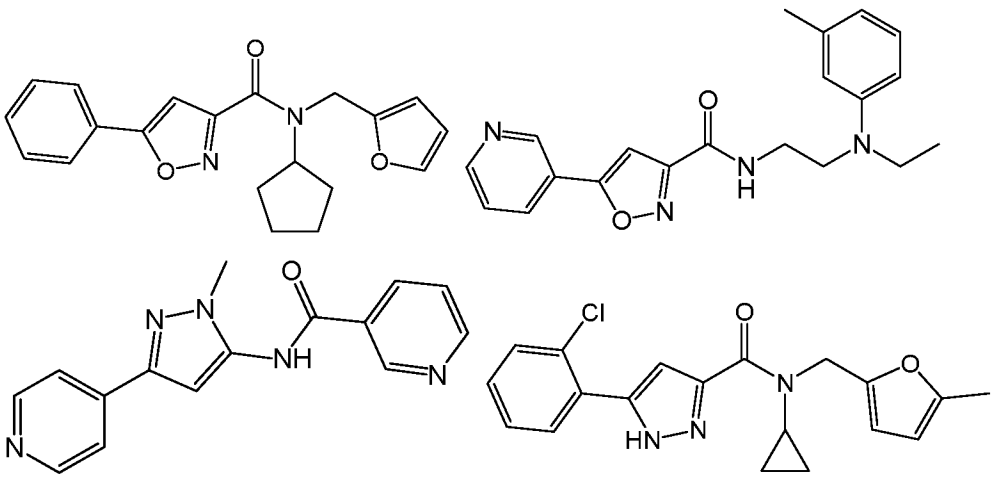
[00670] R^{6a} и R^{7a} независимо выбирают из H, пиридинила, циклопропила, циклопентила или одного из следующих:

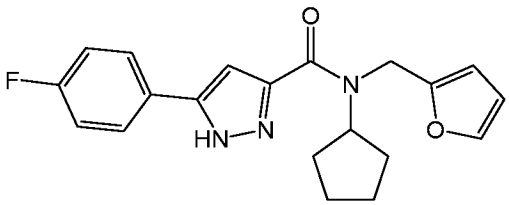


; а также

[00671] X представляет собой O или NH или NCH_3.

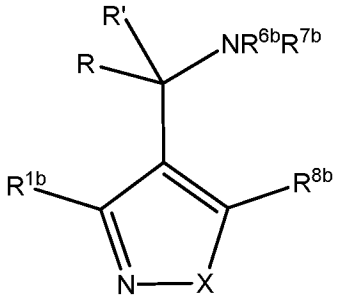
[00672] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы IVa представляет собой:





или .

[00673] В другом варианте осуществления соединение формулы IV представляет собой соединение формулы IVb:



Формула IVb

[00674] или его фармацевтически приемлемые производные,

[00675] где R^{1b} представляет собой водород или алкил;

[00676] R^{8b} представляет собой H или алкил;

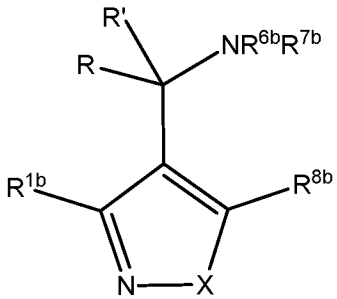
[00677] R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

[00678] R^{6b} и R^{7b} независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^{6b} и R^{7b} объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены; а также

[00679] R и R' независимо выбирают из водорода и алкила, и R и R' объединены с образованием циклической структуры, включающей атом углерода, к которому они оба присоединены; а также

[00680] X представляет собой O или NR^5.

[00681] В другом варианте осуществления соединения для , Формула IVb представляет собой:



Формула IVb

[00682] или его фармацевтически приемлемые производные,

[00683] где R^{1b} представляет собой водород или алкил;

[00684] R^{8b} представляет собой H или алкил;

[00685] R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

[00686] R^{6b} и R^{7b} независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^{6b} и R^{7b} объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены; а также

[00687] R и R' независимо выбирают из водорода и алкила, и R и R' объединены с образованием циклической структуры, включающей атом углерода, к которому они оба присоединены; а также

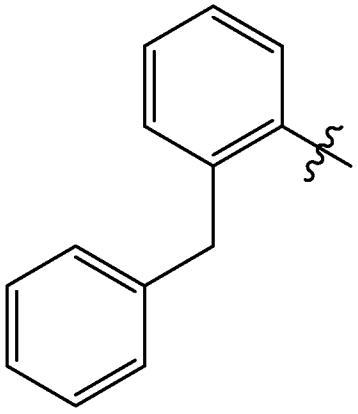
[00688] X представляет собой O или NR^5.

[00689] В другом варианте осуществления соединения формулы IVb, соединение формулы IVb представляет собой соединение, где

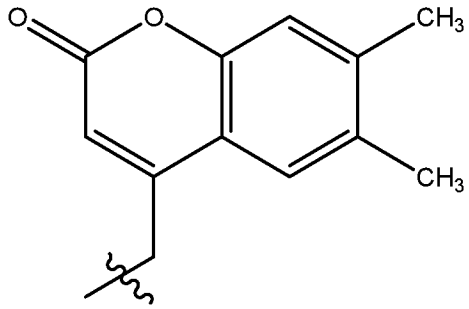
[00690] R^{1b} представляет собой метил;

[00691] R^{8b} представляет собой метил;

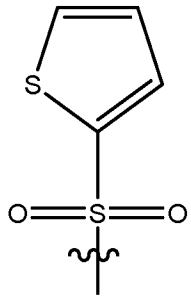
[00692] R^{6b} и R^{7b} независимо выбирают из водорода, метила или одного из следующих:



,



или



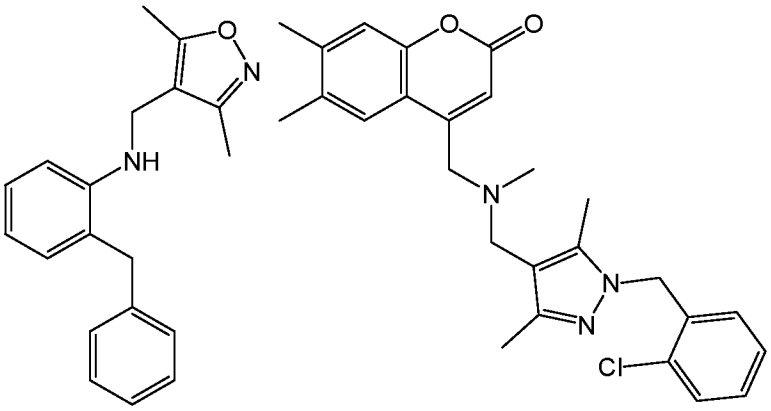
[00693] R и R' представляют собой водород,

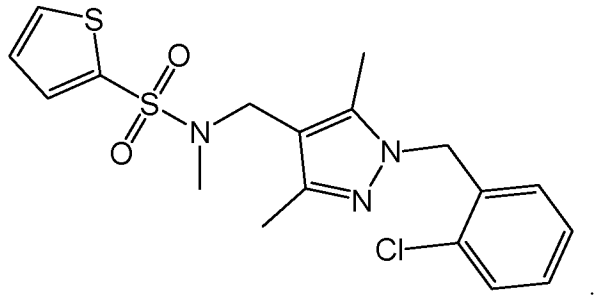
[00694] X представляет собой O или NR^5; а также

[00695] R^5 представляет собой бензил

[00696] где бензил замещен галогеном.

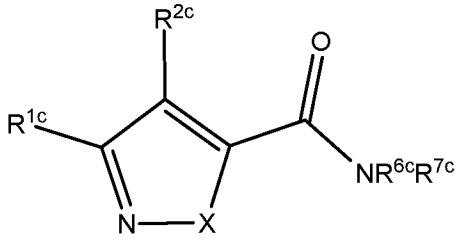
[00697] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы IVb представляет собой:





или .

[00698] В другом варианте осуществления соединение формулы IV представляет собой соединение формулы IVc:



Формула IVc

[00699] или его фармацевтически приемлемые производные,

[00700] где R^{1c} представляет собой арил или гетероарил;

[00701] R^{2c} представляет собой H, галоген или алкил;

[00702] R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

[00703] R^{6c} и R^{7c} независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^{6c} и R^{7c} объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены; а также

[00704] X представляет собой O или NR^5.

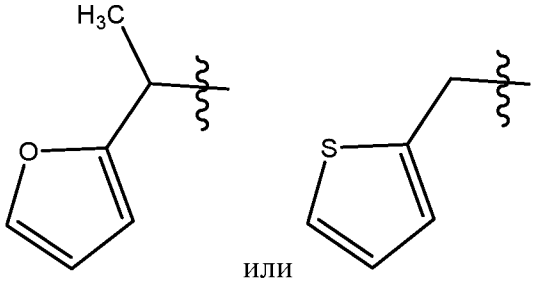
[00705] В другом варианте осуществления соединения формулы IVc, соединение формулы IVc представляет собой соединение, где

[00706] R^{1c} представляет собой фенил

[00707] где фенил необязательно замещен метилом;

[00708] R^{2c} представляет собой H или галоген;

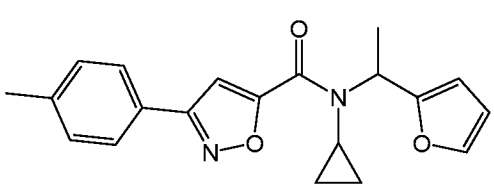
[00709] R^{6c} и R^{7c} независимо выбирают из циклопропила или одного из следующих:



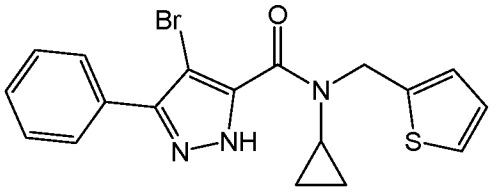
или ; а также

[00710] X представляет собой O или NH.

[00711] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы IVc представляет собой:

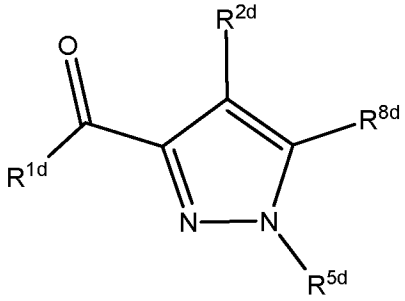


или



.

[00712] В другом варианте осуществления соединение формулы IV представляет собой соединение формулы IVd:



Формула IVd

[00713] или его фармацевтически приемлемые производные,

[00714] где R^{1d} представляет собой OR^{3a} или $NR^{6d}R^{7d}$;

[00715] R^{2d} представляет собой H, алкил или галоген;

[00716] R^{3d} представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил или циклоалкил;

[00717] R^{5d} представляет собой арил, гетероарил, арилалкил или гетероарилалкил;

[00718] R^{6d} и R^{7d} независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила, или R^{6d} и R^{7d} объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены;

[00719] R^{8d} представляет собой H или алкил.

[00720] В другом варианте осуществления соединения формулы IVd, соединение формулы IVd представляет собой соединение, где

[00721] R^{1d} представляет собой OR^{3d} или $NR^{6d}R^{7d}$;

[00722] R^{2d} представляет собой H, алкил или галоген;

[00723] R^{3d} представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил или циклоалкил;

[00724] R^{5d} представляет собой арил, гетероарил, арилалкил или гетероарилалкил;

[00725] R^{6d} и R^{7d} независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила, или R^{6d} и R^{7d} объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены;

[00726] R^{8d} представляет собой H или алкил.

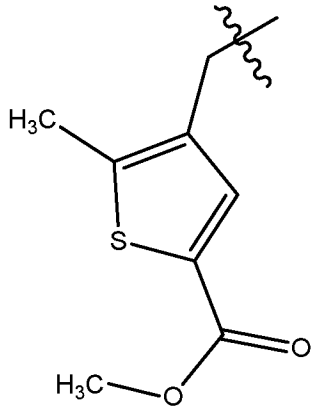
[00727] В другом варианте осуществления соединения формулы IVd, соединение формулы IVd представляет собой соединение, где

[00728] R^{1d} представляет собой OR^{3d} или $NR^{6d}R^{7d}$;

[00729] R^{2d} представляет собой H или Br;

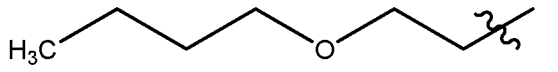
[00730] R^{3d} представляет собой метил;

[00731] R^{5d} представляет собой фенил или как изображено ниже



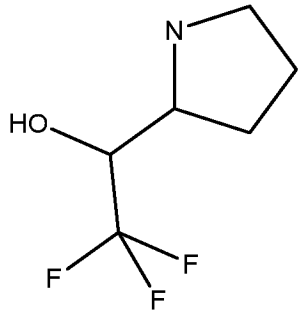
[00732] где фенил необязательно замещен одним или более заместителями каждый из которых выбирают из галогена, метила или метокси;

[00733] R^{6d} и R^{7d} независимо выбирают из водорода, пиридинилметила, бромфенила или как изображено ниже:



,

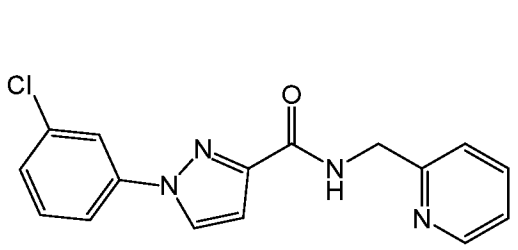
или R^{6d} и R^{7d} объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены, как проиллюстрировано ниже

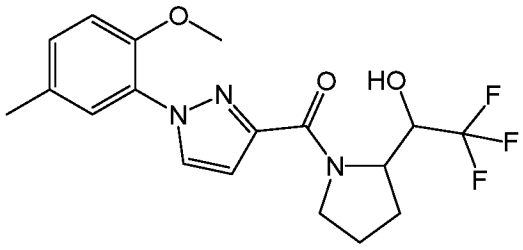


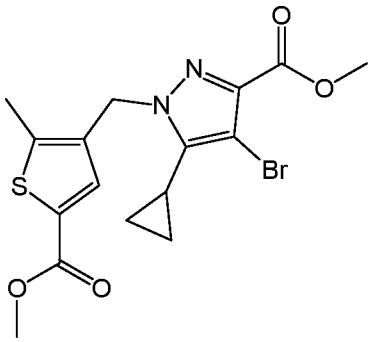
; и

[00734] R^{8d} представляет собой H или циклопропил.

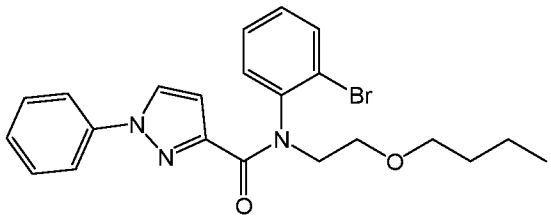
[00735] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы IVd представляет собой:





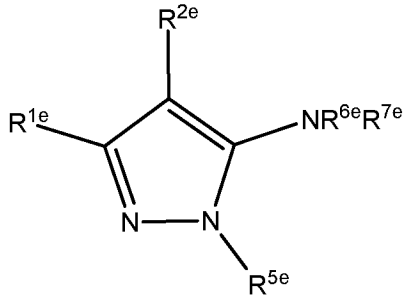


или



.

[00736] В другом варианте осуществления соединение формулы IV представляет собой соединение формулы IVe:



Формула IVe

[00737] или его фармацевтически приемлемые производные,

[00738] где R^{1e} представляет собой арил или гетероарил;

[00739] R^{2e} представляет собой H или алкил;

[00740] R^{5e} представляет собой H или алкил; а также

[00741] R^{6e} и R^{7e} независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила, или R^{6e} и R^{7e} объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены.

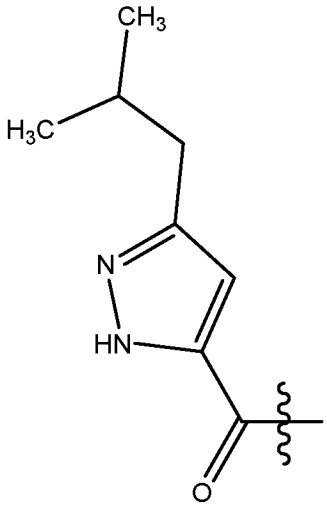
[00742] В другом варианте осуществления соединения формулы IV, соединение формулы IVe представляет собой соединение, где

[00743] R^{1e} представляет собой пиридинил;

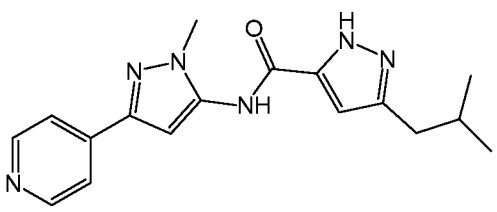
[00744] R^{2e} представляет собой H;

[00745] R^{5e} представляет собой H или метил; а также

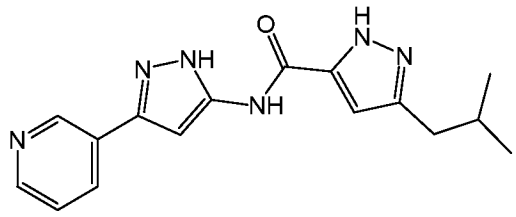
[00746] R^{6e} и R^{7e} независимо выбирают из водорода или заместителя, как изображено ниже:



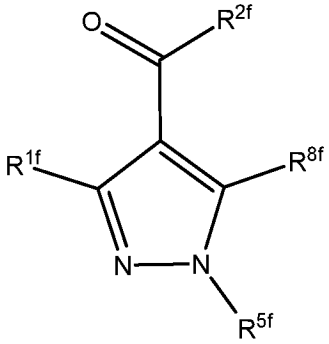
[00747] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы IVe представляет собой:



или



[00748] В другом варианте осуществления соединение формулы IV представляет собой соединение формулы IVf:



Формула IVf

[00749] или его фармацевтически приемлемые производные,

[00750] где R^{1f} представляет собой водород или алкил;

[00751] R^{2f} представляет собой арил, гетероарил или $NR^{6f}R^{7f}$;

[00752] R^{5f} представляет собой арил или гетероарил;

[00753] R^{8f} представляет собой H или алкил;

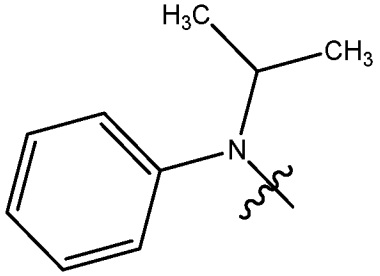
[00754] R^{6f} и R^{7f} независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила, или R^{6f} и R^{7f} объединены с образованием

циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены.

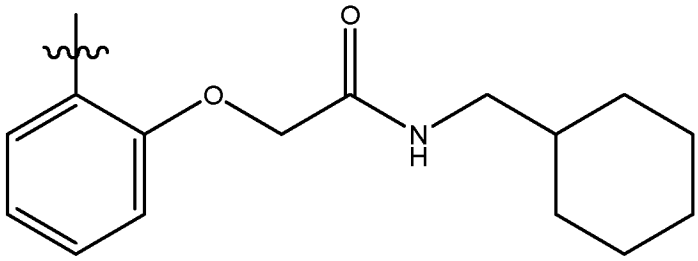
[00755] В другом варианте осуществления соединения формулы IVf, соединение формулы IVf представляет собой соединение, где:

[00756] R^{1f} представляет собой H;

[00757] R^{2f} выбирают из одного из следующих:



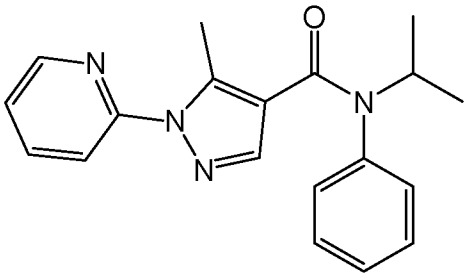
или



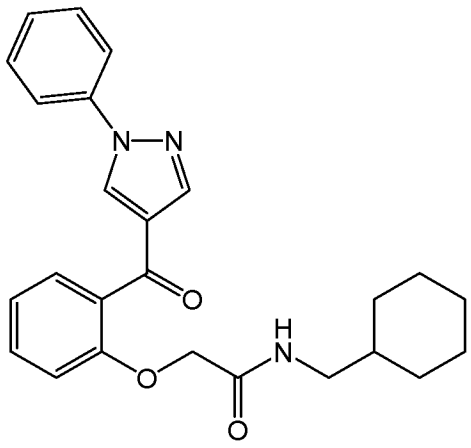
[00758] R^{5f} представляет собой фенил или пиридинил; а также

[00759] R^{8f} представляет собой H или метил.

[00760] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы IVf представляет собой:

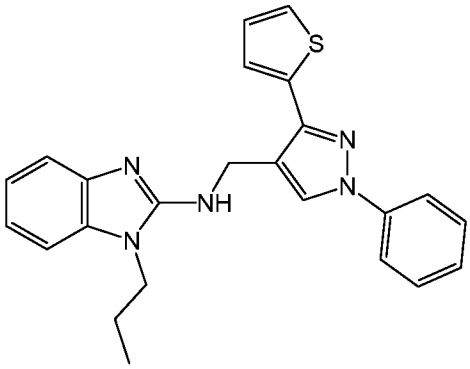


или

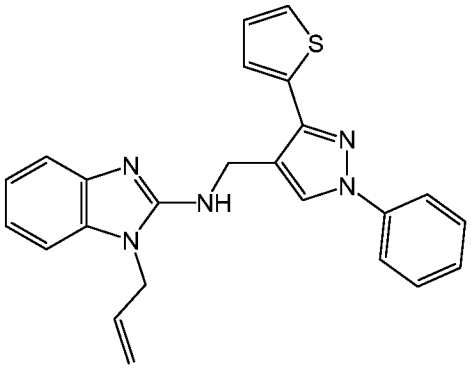


.

[00761] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы IV выбирают при условии, что соединение не представляет собой

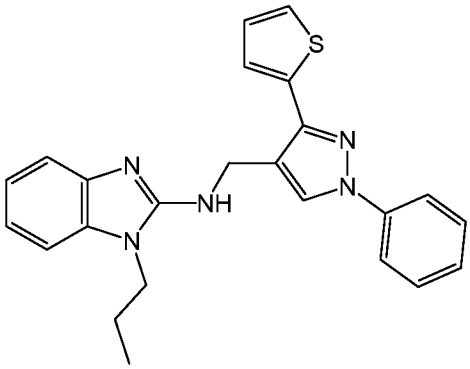


или

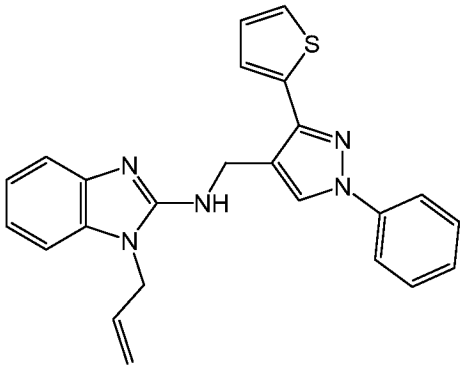


.

[00762] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы IVa выбирают при условии, что соединение не представляет собой



или

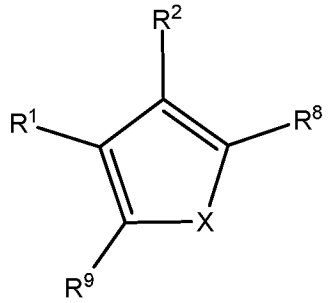


.

[00763] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы IV выбирают при условии, что если X представляет собой O, тогда R^8 представляет собой необязательно замещенный морфолино.

[00764] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы IV выбирают при условии, что если X представляет собой N-арил, тогда R^2 не представляет собой гетероарил.

[00765] В определенных вариантах осуществления изобретения, соединения для применения в композициях и способах, предложенных в данном документе, имеют формулу V:



Формула V

[00766] или его фармацевтически приемлемые производные,

[00767] где R^1, R^2, R^8 и R^9 независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7; где R^2 и R^8 объединены с образованием циклической структуры, включающей атомы углерода, к которым они присоединены в пятичленном кольце;

[00768] R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

[00769] R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

[00770] R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

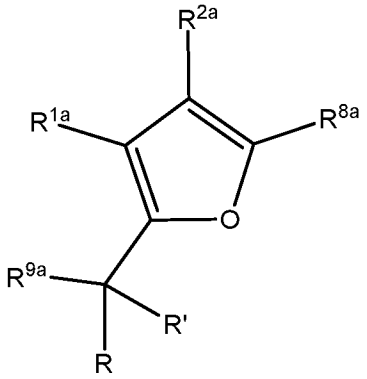
[00771] R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила,

арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены;

[00772] p равно 0-2; а также

[00773] X представляет собой O, S или NR^5.

[00774] В другом варианте осуществления соединение формулы V представляет собой соединение формулы Va:



Формула Va

[00775] или его фармацевтически приемлемые производные,

[00776] где R^{1a} представляет собой H или алкил;

[00777] R^{2a} представляет собой H или алкил;

[00778] R^{8a} представляет собой арил, гетероарил, $C(O)R^4$ или $S(O)_pR^4$;

[00779] R^{9a} представляет собой OR^3, $NR^5C(O)R^4$ или NR^6R^7;

[00780] R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

[00781] R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

[00782] R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

[00783] R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены;

[00784] R и R’ независимо выбирают из водорода и алкила, и R и R’ объединены с образованием циклической структуры, включающей атом углерода, к которому они оба присоединены; а также

[00785] p равно 0-2.

[00786] В другом варианте осуществления соединения формулы V, соединение

формулы Va представляет собой соединение, где

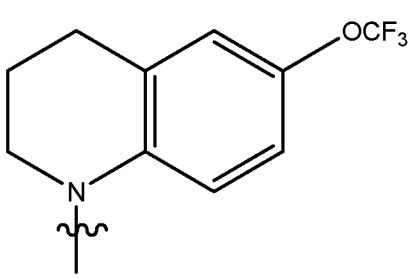
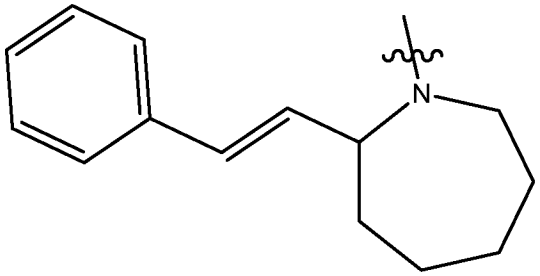
[00787] R^{1a} представляет собой H;

[00788] R^{2a} представляет собой H;

[00789] R^{8a} представляет собой фенил, $C(O)R^4$ или $S(O)_pR^4$;

[00790] где фенил замещен галогеном;

[00791] R^{9a} представляет собой OR^3, NR^6R^7, или выбирают из одного из следующих

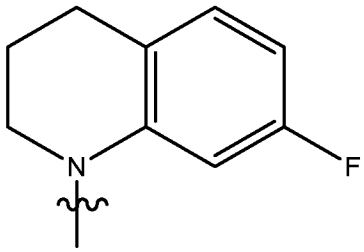
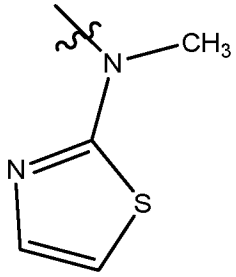
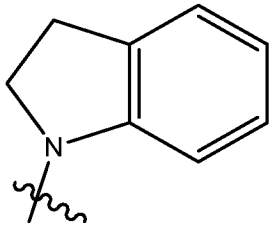
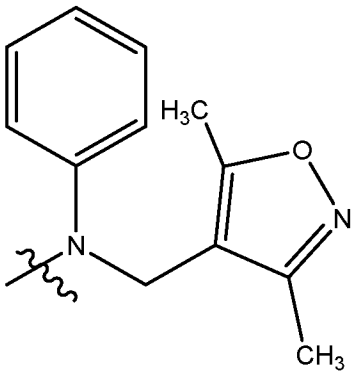
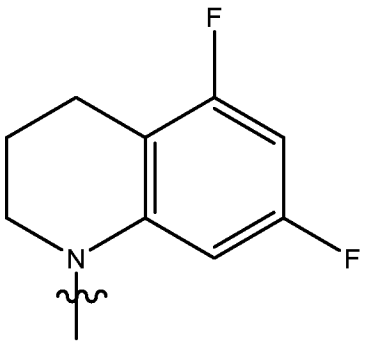
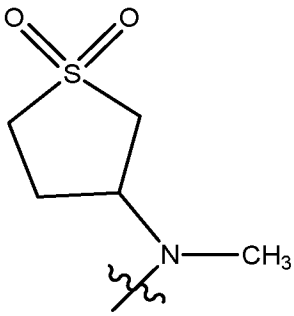
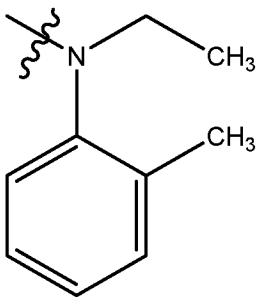
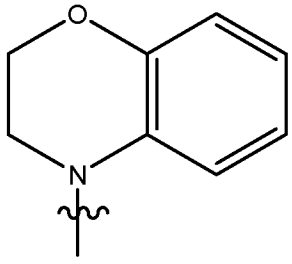
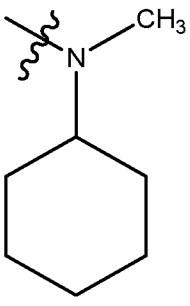



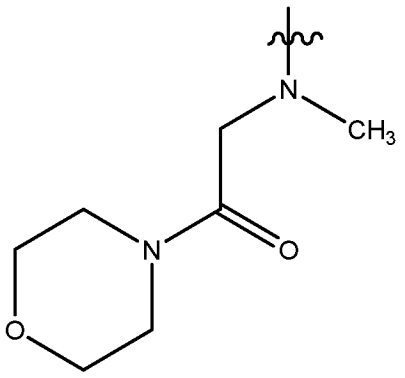
или ;

[00792] R^3 представляет собой фенил,

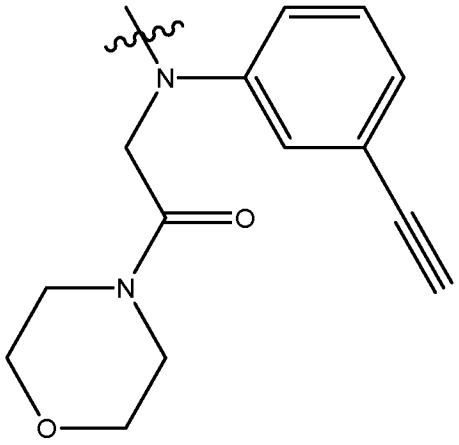
[00793] где фенил необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых выбран из галогена, метокси и метила;

[00794] R^4 выбирают из следующего:

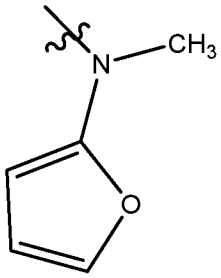












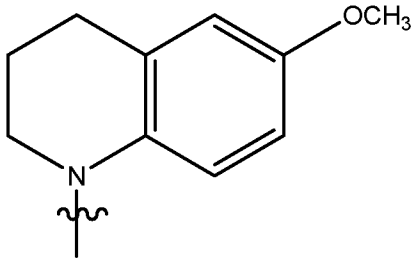
,



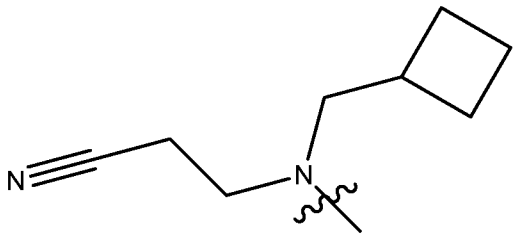
,

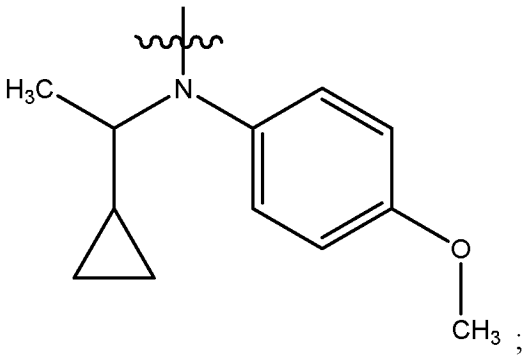


,



,





И

;

[00795] R^6 и R^7 независимо выбирают из этила, фенила или бифенила;

[00796] R и R' представляют собой H; а также

[00797] p равно 2.

[00798] В другом варианте осуществления соединения формулы V, соединение формулы Va представляет собой соединение, где

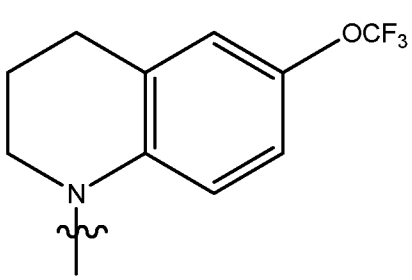
[00799] R^{1a} представляет собой H;

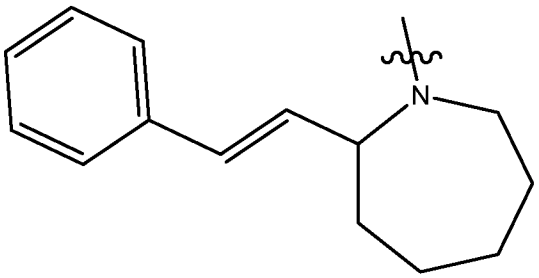
[00800] R^{2a} представляет собой H;

[00801] R^{8a} представляет собой фенил, $C(O)R^4$ или $S(O)_pR^4$;

[00802] где фенил замещен галогеном;

[00803] R^{9a} представляет собой OR^3, NR^6R^7, или выбирают из одного из следующих



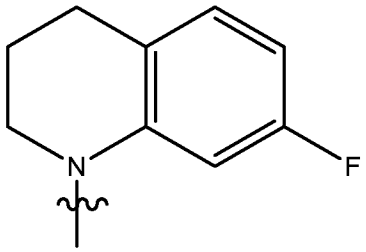
или 

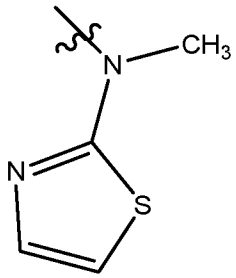
;

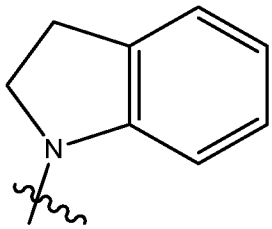
[00804] R^3 представляет собой фенил,

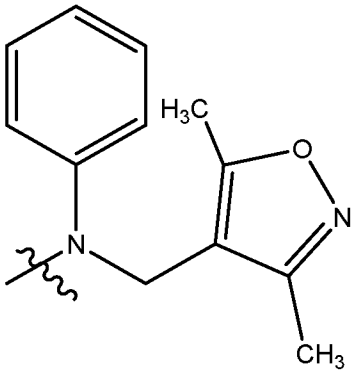
[00805] где фенил необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых выбран из галогена, метокси и метила;

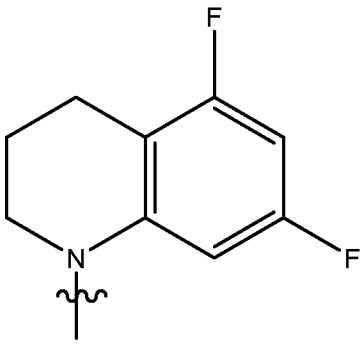
[00806] R^4 выбирают из следующего:

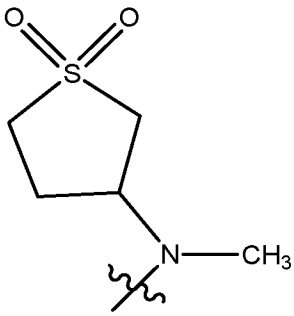


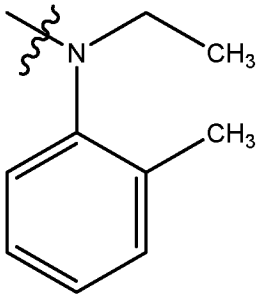
,


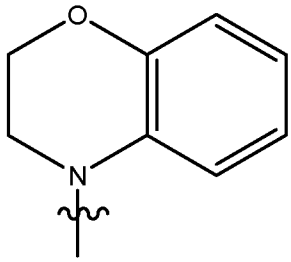
,


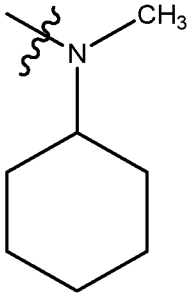
,


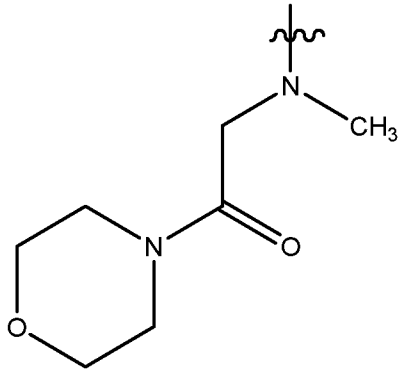
,


,


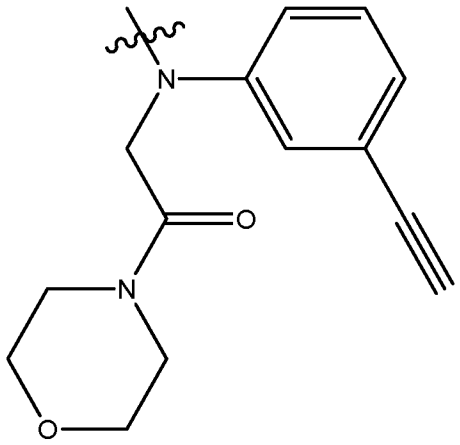
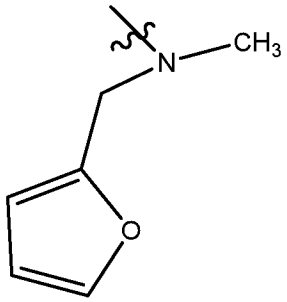
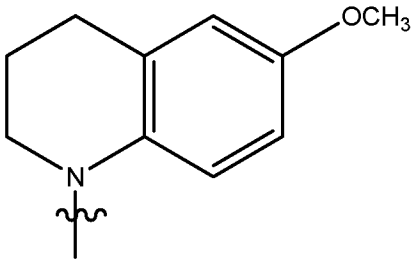
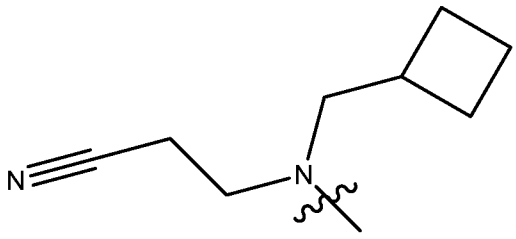
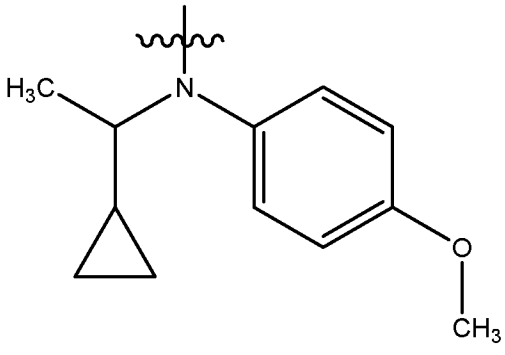
,


,


,


,


,

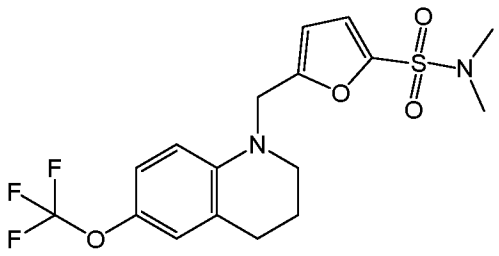
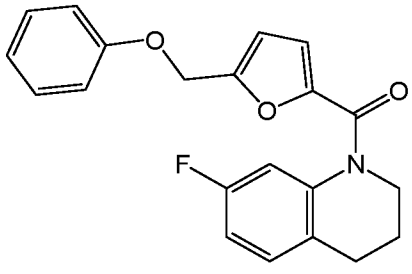






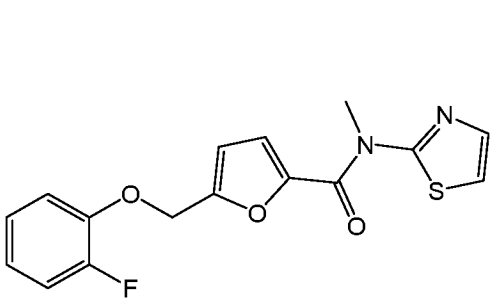
[00807] R^6 и R^7 независимо выбирают из этила, фенила или бифенила;

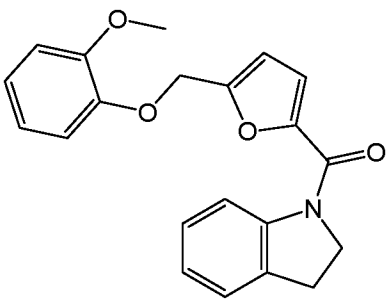
[00808] R и R' представляют собой H; а также

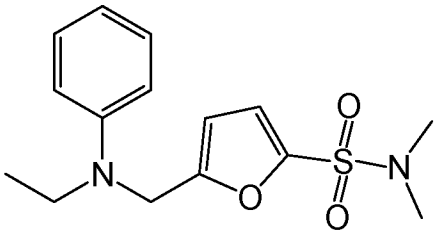
[00809] p равно 2.

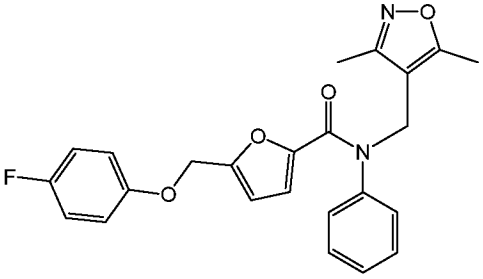
[00810] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы Va представляют собой:

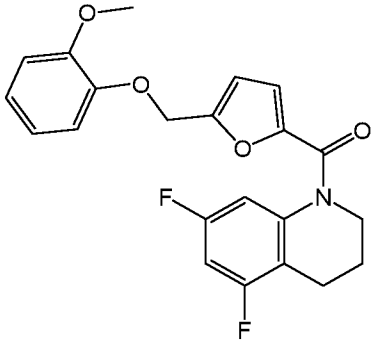



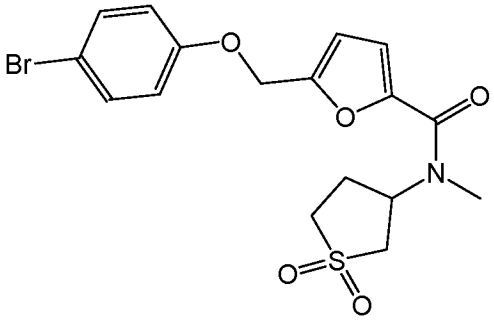


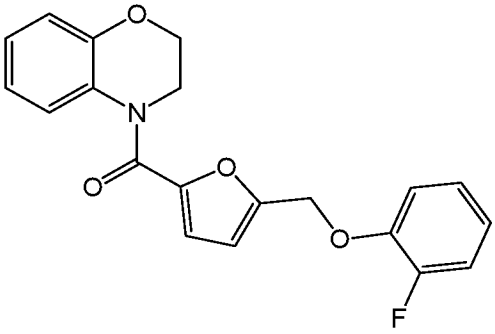


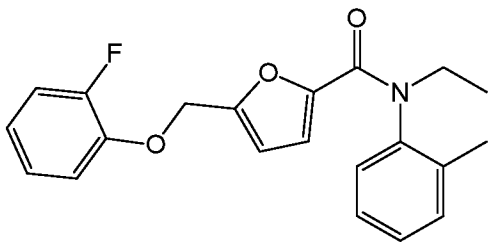


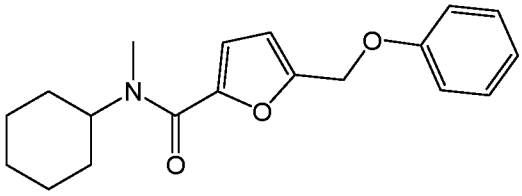


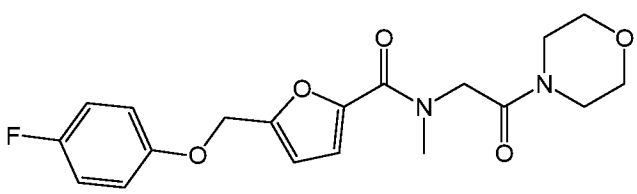


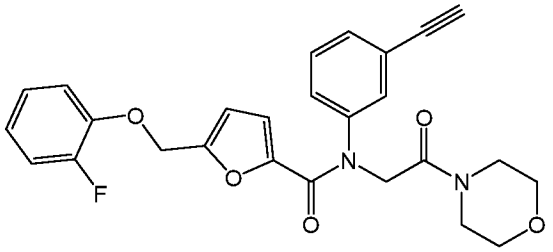


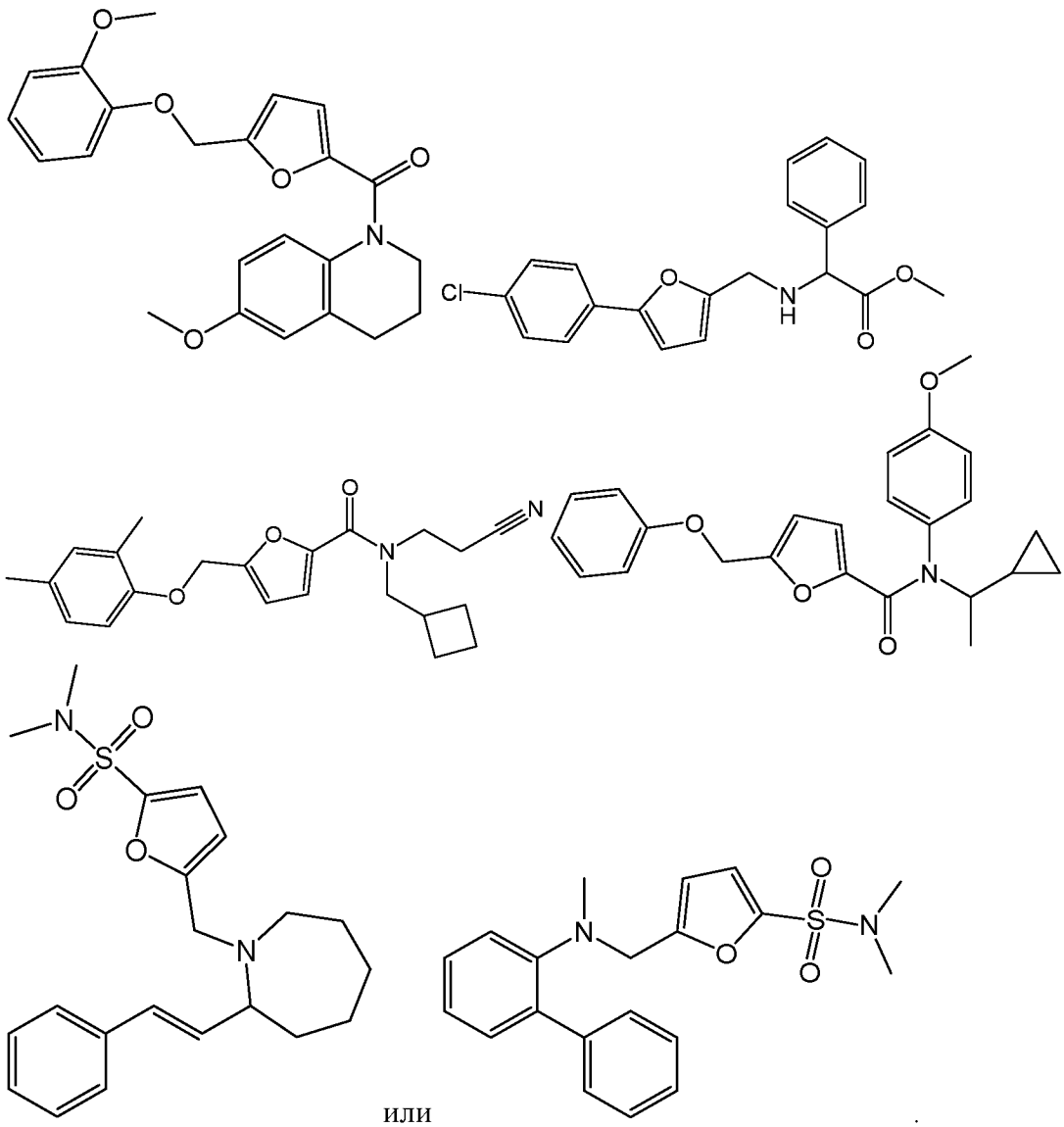






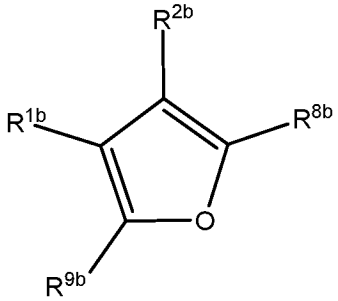






или .

[00811] В другом варианте осуществления соединение формулы V представляет собой соединение формулы Vb:



Формула Vb

[00812] или его фармацевтически приемлемые производные,

[00813] где R^{1b} представляет собой водород или алкил;

[00814] R^{2b} представляет собой H или алкил;

[00815] R^{8b} представляет собой $C(O)R^4$ или $S(O)_pR^4$;

[00816] R^{9b} представляет собой арил, гетероарил, галоген или $C(O)R^4$;

[00817] R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил,

алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

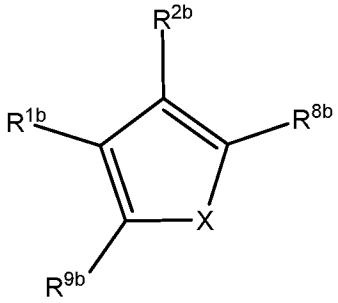
[00818] R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

[00819] R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены;

[00820] X представляет собой O или NR^5; а также

[00821] p равно 0-2.

[00822] В другом варианте осуществления соединение Формулы Vb представляет собой:



Формула Vb

[00823] или его фармацевтически приемлемые производные,

[00824] где R^{1b} представляет собой водород или алкил;

[00825] R^{2b} представляет собой H или алкил;

[00826] R^{8b} представляет собой $C(O)R^4$ или $S(O)_pR^4$;

[00827] R^{9b} представляет собой арил, гетероарил, галоген или $C(O)R^4$;

[00828] R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

[00829] R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

[00830] R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены;

[00831] X представляет собой O, S или NR^5; а также

[00832] p равно 0-2.

[00833] В другом варианте осуществления соединения формулы Vb, соединение формулы Vb представляет собой соединение, где

[00834] R^{1b} представляет собой H, галоген, или $COCH_3$;

[00835] R^{2b} представляет собой H, галоген, или $COCH_3$;

[00836] R^{8b} представляет собой $C(O)R^4$;

[00837] R^{9b} представляет собой H, галоген, фенил или $C(O)R^4$;

[00838] где фенил необязательно замещен галогеном;

[00839] R^4 представляет собой NR^6R^7;

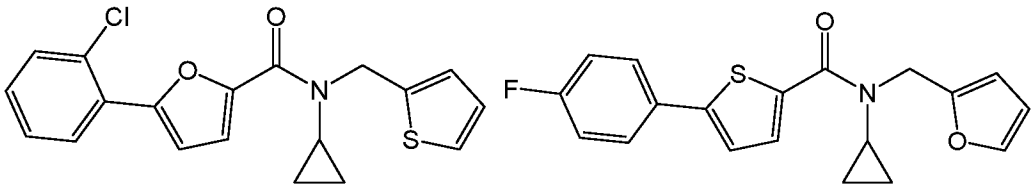
[00840] R^6 и R^7 независимо выбирают из H, циклопропила, тиенилметила, фуранилметила, циклопентила, метила и бензила;

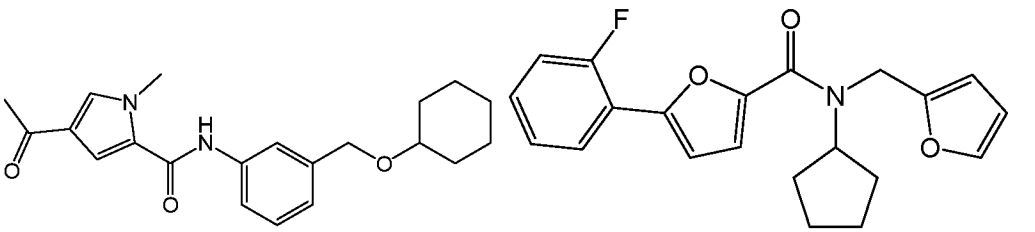
[00841] где бензил замещен двумя метокси заместителями;

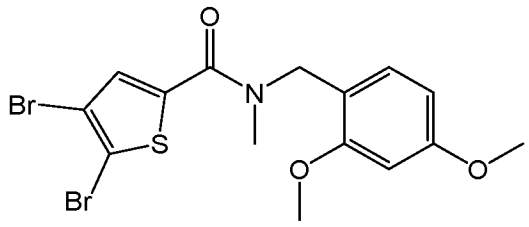
[00842] X представляет собой O, S или NCH_3; а также

[00843] p равно 2.

[00844] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы Vb представляет собой:

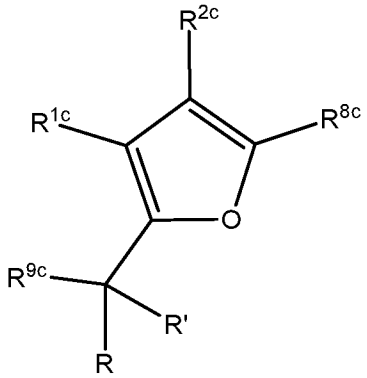






или .

[00845] В другом варианте осуществления соединение формулы V представляет собой соединение формулы Vc:



Формула Vc

[00846] или его фармацевтически приемлемые производные,

[00847] где R^{1c} представляет собой H, алкил или $C(O)R^4$;

[00848] R^{2c} представляет собой H, алкил или $C(O)R^4$;

[00849] R^{8c} представляет собой H или алкил;

[00850] R^{9c} представляет собой OR^3, $NR^5C(O)R^4$ или NR^6R^7;

[00851] R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

[00852] R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

[00853] R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

[00854] R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены; а также

[00855] R и R’ независимо выбирают из водорода и алкила, и R и R’ объединены с образованием циклической структуры, включающей атом углерода, к которому они оба присоединены.

[00856] В другом варианте осуществления соединения формулы Vc, соединение формулы Vc представляет собой соединение, где

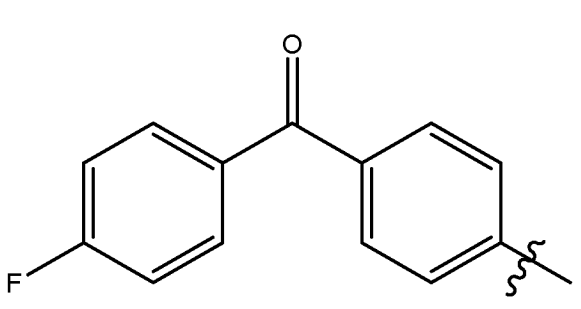
[00857] R^{1c} представляет собой H или $C(O)R^4$;

[00858] R^{2c} представляет собой H или $C(O)R^4$;

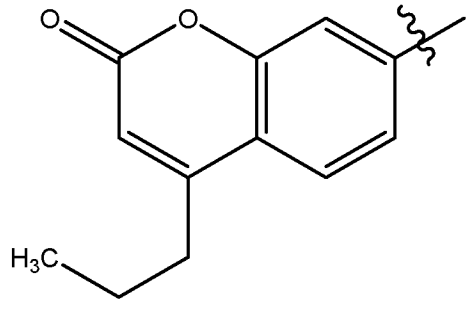
[00859] R^{8c} представляет собой H или метил;

[00860] R^{9c} представляет собой OR^3;

[00861] R^3 выбирают из одного из следующих:



или

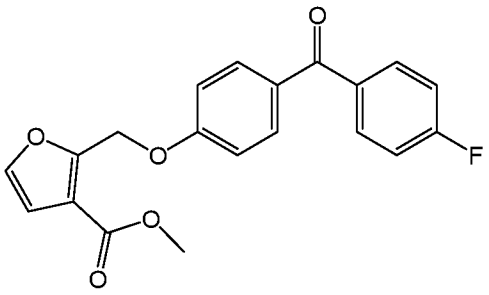


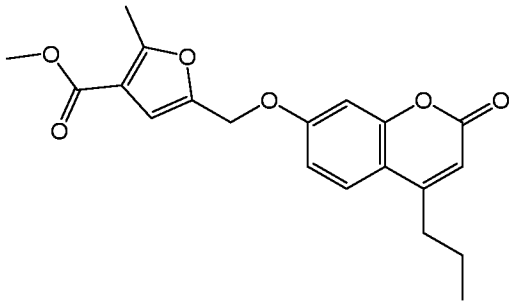
[00862] R^4 представляет собой метил; а также

[00863] R и R’ представляют собой H.

[00864] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы Vc

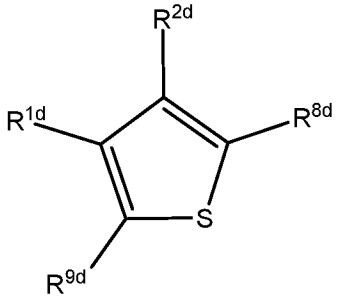
представляет собой:





.

[00865] В другом варианте осуществления соединение формулы V представляет собой соединение формулы Vd:



Формула Vd

[00866] или его фармацевтически приемлемые производные,

[00867] где R^{1d} представляет собой H, алкил, арил или гетероарил;

[00868] R^{2d} представляет собой $C(O)R^4$;

[00869] R^{8d} представляет собой $NR^5C(O)R^4$ или $N=C(R)NR^6R^7$;

[00870] R^{9d} представляет собой H, алкил, арилалкил или гетероарилалкил; где R^{1d} и R^{9d} объединены с образованием циклической структуры, включающей атомы углерода, к которым они присоединены в пятичленном кольце;

[00871] R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

[00872] R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

[00873] R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены; а также

[00874] R и R’ независимо выбирают из водорода и алкила, или R и R’ объединены с образованием циклической структуры, включающей атом углерода, к которому они оба присоединены.

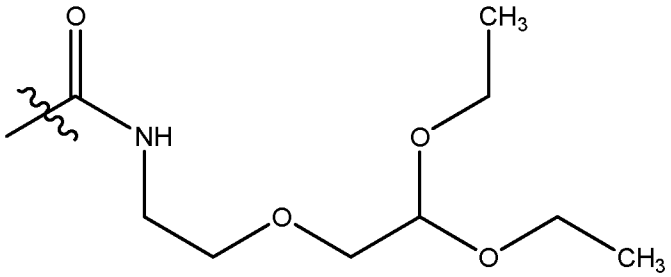
[00875] В другом варианте осуществления соединения формулы Vd, соединение

формулы Vd представляет собой соединение, где

[00876] где R^{1d} представляет собой H, метил или фенил,

[00877] где фенил необязательно замещен метилом или галогеном;

[00878] R^{2d} представляет собой $C(O)R^4$ или как изображено ниже

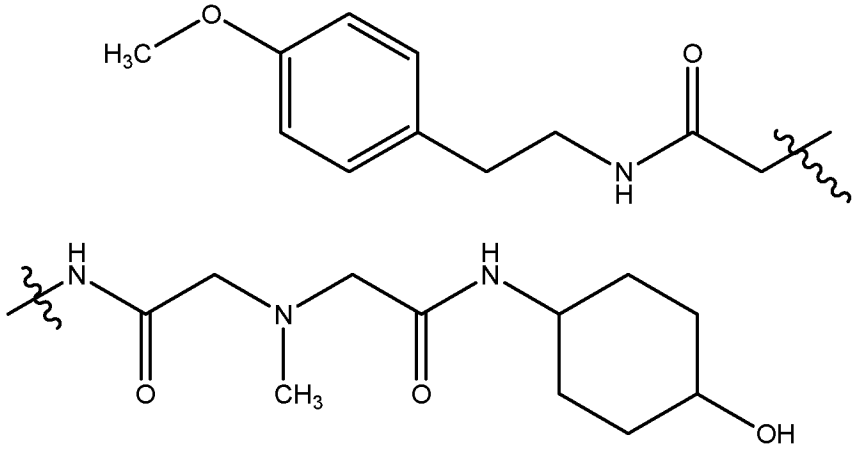


[00879] R^{8d} представляет собой фенил или $NR^5C(O)R^4$,

[00880] где фенил замещен пропилом;

[00881] R^{9d} представляет собой H, метил, бензодиоксилфенилметил, и где R^{1d} и R^{9d} объединены с образованием семичленной циклической структуры, включающей атомы углерода, к которым они присоединены в пятичленном кольце;

[00882] R^4 представляет собой этил, метил, *трет*-бутил, бензил или как изображено ниже



,

[00883] где бензил необязательно замещен 1-3 заместителями, каждый из которых выбран из метокси

[00884] R^5 представляет собой H; а также

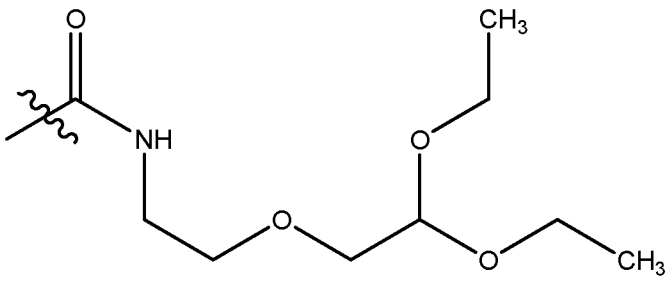
[00885] R и R' представляют собой H.

[00886] В другом варианте осуществления соединения формулы Vd, соединение формулы Vd представляет собой соединение, где

[00887] где R^{1d} представляет собой H, метил или фенил,

[00888] где фенил необязательно замещен метилом или галогеном;

[00889] R^{2d} представляет собой $C(O)R^4$ или как изображено ниже

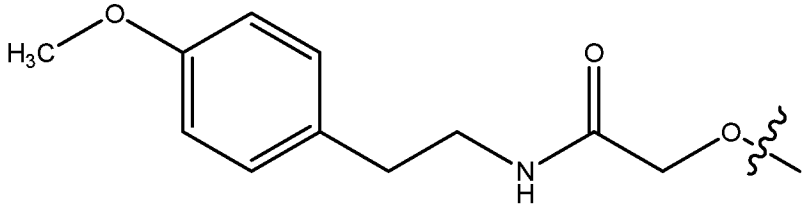


[00890] R^{8d} представляет собой фенил или $NR^5C(O)R^4$,

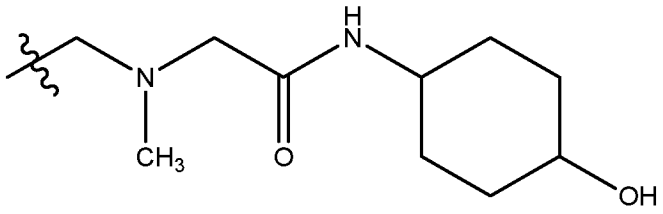
[00891] где фенил замещен пропилом;

[00892] R^{9d} представляет собой H, метил, бензодиоксилфенилметил, и где R^{1d} и R^{9d} объединены с образованием семичленной циклической структуры, включающей атомы углерода, к которым они присоединены в пятичленном кольце;

[00893] R^4 представляет собой этил, метил, *трет*-бутил, бензил, *n*-изопропилфенил или как изображено ниже



,

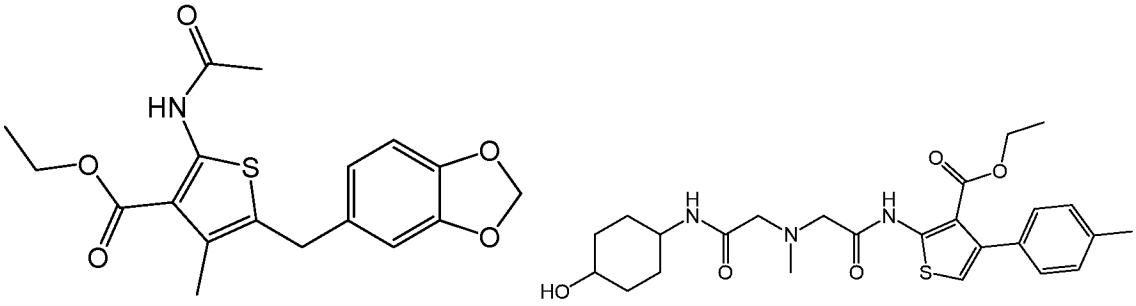


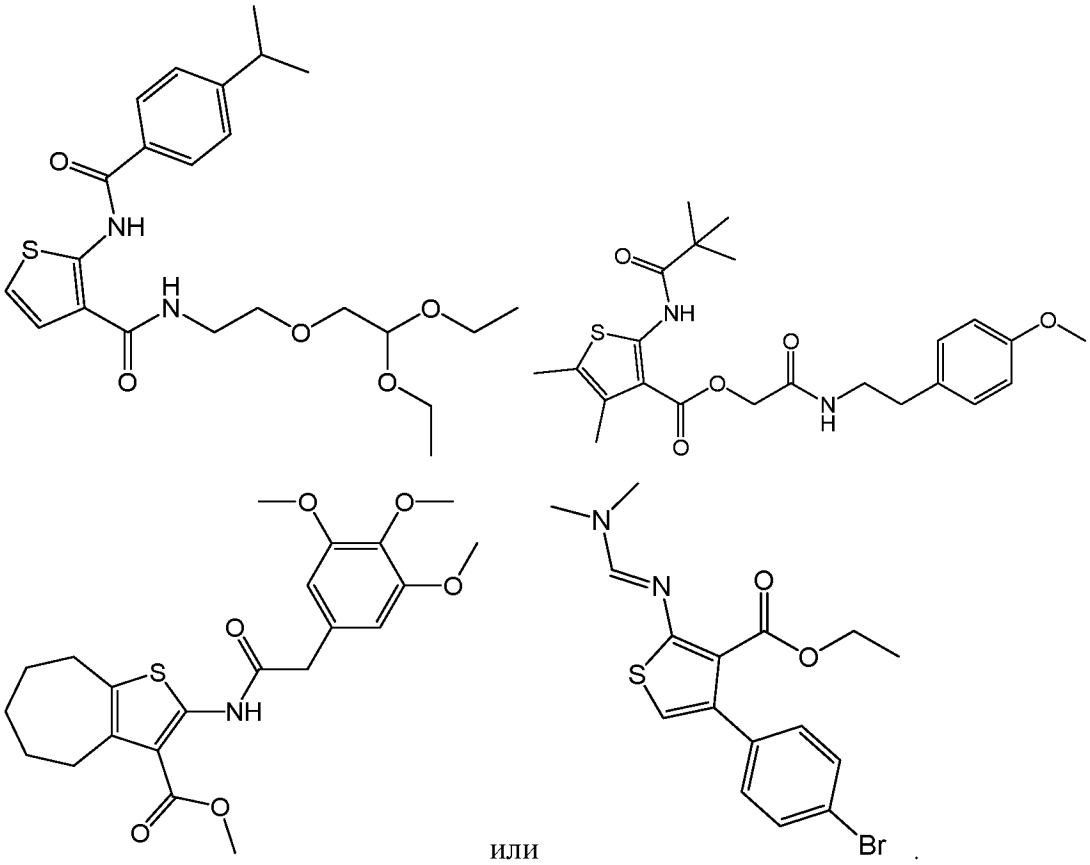
[00894] где бензил необязательно замещен 1-3 заместителями, каждый из которых выбран из метокси

[00895] R^5 представляет собой H; а также

[00896] R и R' представляют собой H.

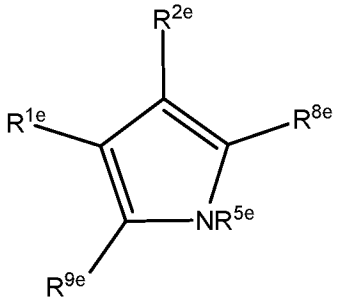
[00897] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы Vd представляют собой:





или .

[00898] В другом варианте осуществления соединение формулы V представляет собой соединение формулы Ve:



Формула Ve

[00899] или его фармацевтически приемлемые производные,

[00900] где R^{1e} представляет собой водород или алкил;

[00901] R^{2e} представляет собой $C(O)R^4$;

[00902] R^{8e} представляет собой H или алкил;

[00903] R^{9e} представляет собой H или алкил;

[00904] R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

[00905] R^{5e} представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил; а также

[00906] R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила, или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены.

[00907] В другом варианте осуществления соединения формулы Ve, соединение формулы Ve представляет собой соединение, где

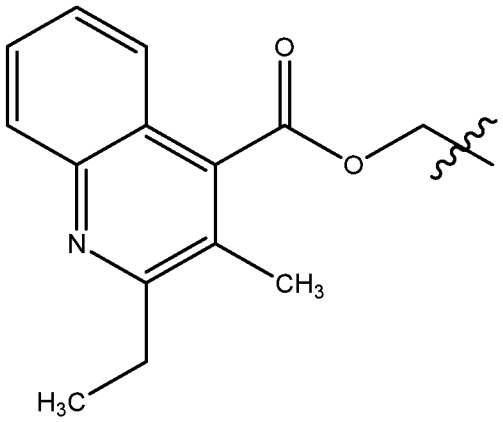
[00908] R^{1e} представляет собой H;

[00909] R^{2e} представляет собой $C(O)R^4$;

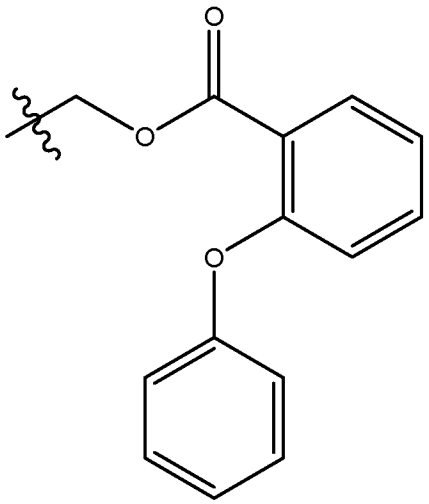
[00910] R^{8e} представляет собой H или алкил;

[00911] R^{9e} представляет собой H или алкил;

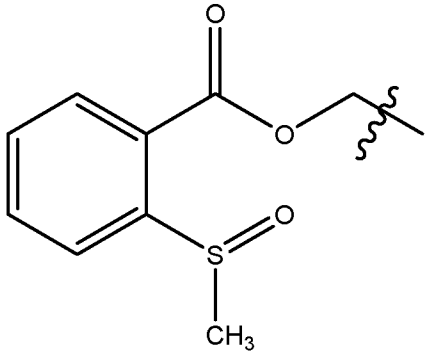
[00912] R^4 выбирают из следующего:



,



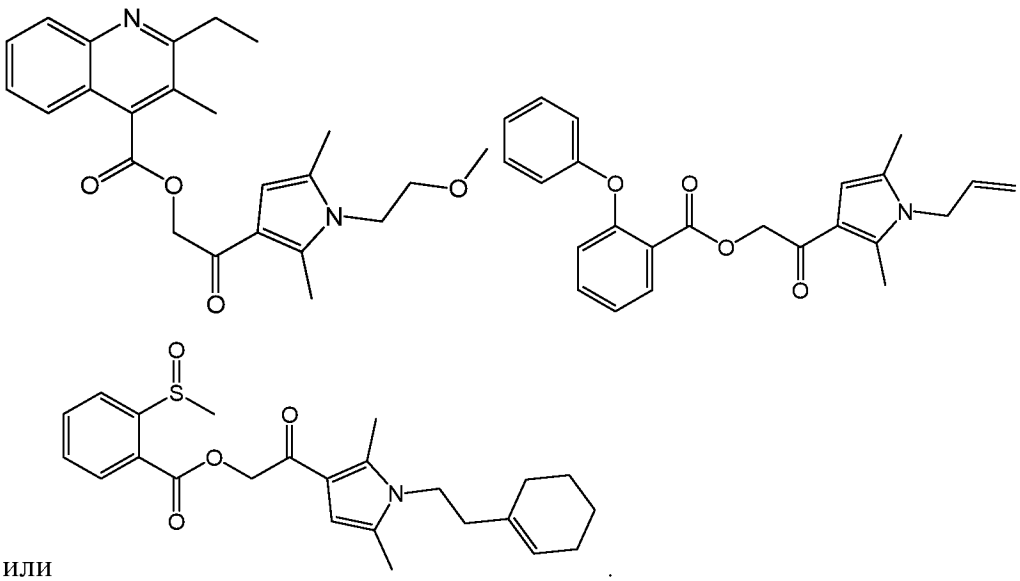
или



;

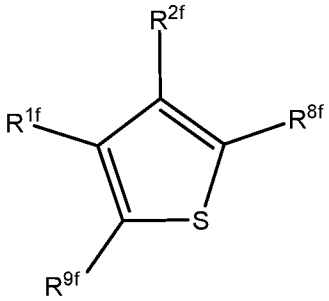
[00913] R^{5e} представляет собой метоксиэтил, пропенил или циклогексенилпропил.

[00914] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы Ve представляет собой:



или

[00915] В другом варианте осуществления соединение формулы V представляет собой соединение формулы Vf:



Формула Vf

[00916] или его фармацевтически приемлемые производные,

[00917] где R^{1f} представляет собой водород или алкил;

[00918] R^{2f} представляет собой $S(O)_pR^4$;

[00919] R^{8f} представляет собой $C(O)R^4$;

[00920] R^{9f} представляет собой арил, H или алкил;

[00921] R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

[00922] R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены; а также

[00923] p равно 0-2.

[00924] В другом варианте осуществления соединения формулы Vf, соединение формулы Vf представляет собой соединение, где

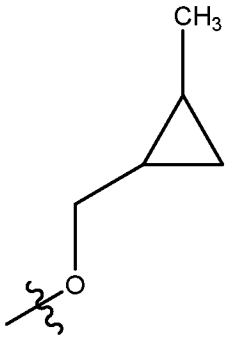
[00925] R^{1f} представляет собой H;

[00926] R^{2f} представляет собой $S(O)_pR^4$;

[00927] R^{8f} представляет собой $C(O)R^4$;

[00928] R^{9f} представляет собой арил, H или алкил;

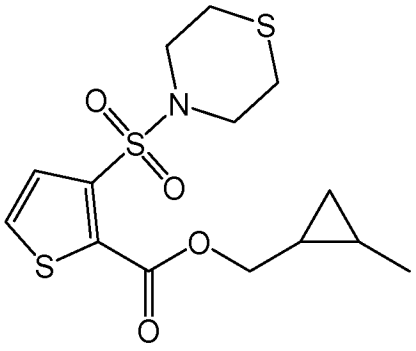
[00929] R^4 представляет собой тиоморфолинил или как изображено ниже



; и

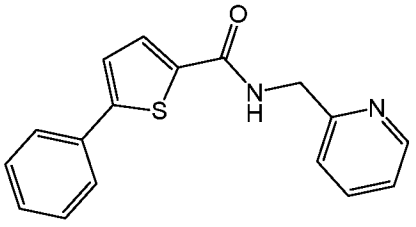
[00930] p равно 2.

[00931] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы Vf представляет собой:

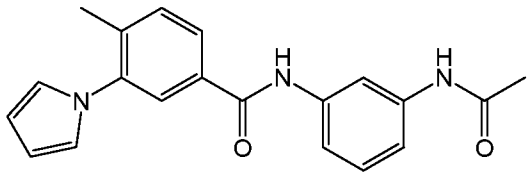


.

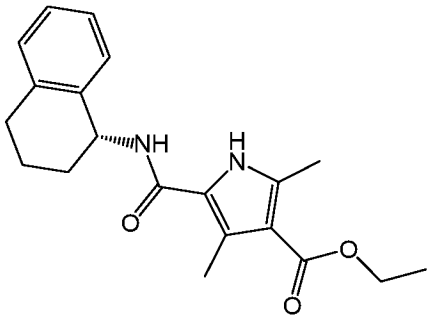
[00932] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы V выбирают при условии, что соединение не представляет собой



,



или



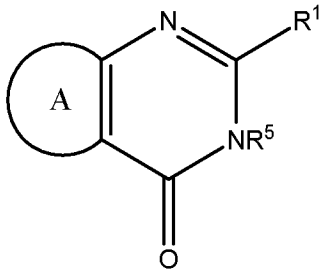
.

[00933] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы V выбирают при условии, что если X представляет собой S и R^9 представляет собой арил,

тогда ни R^8, ни R^2 не представляет собой морфолино.

[00934] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы V выбирают при условии, что если X представляет собой S и R^9 представляет собой арил, гетероарил, оксазолидинонил, арилкарбонил, тогда R^8 не представляет собой морфолино, ацил или сложный эфир.

[00935] В определенных вариантах осуществления изобретения, соединения для применения в композициях и способах, предложенных в данном документе, имеют формулу VI:



Формула VI

[00936] или его фармацевтически приемлемые производные,

[00937] где R^1 независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

[00938] R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

[00939] R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

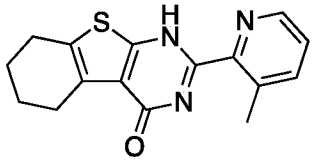
[00940] R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

[00941] R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены;

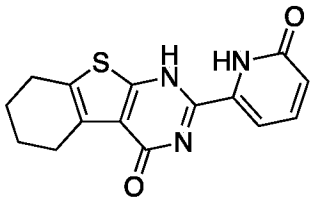
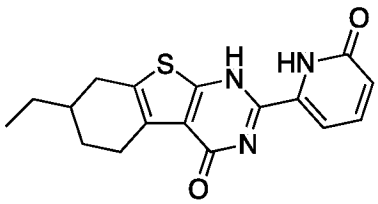
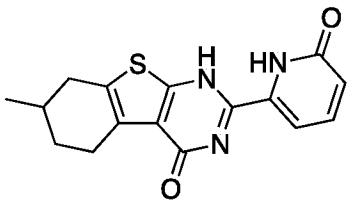
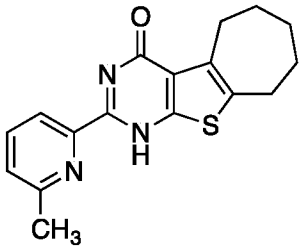
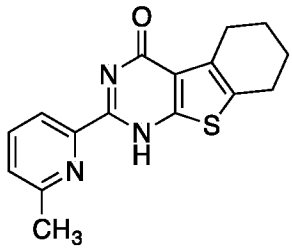
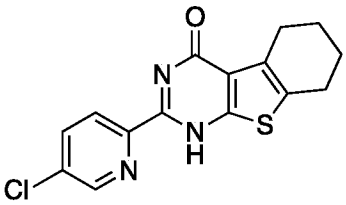
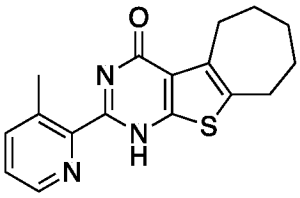
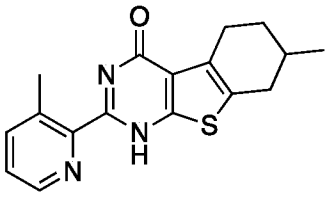
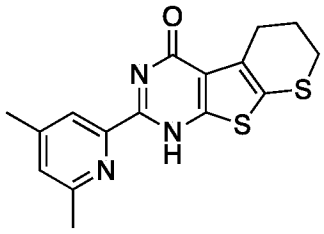
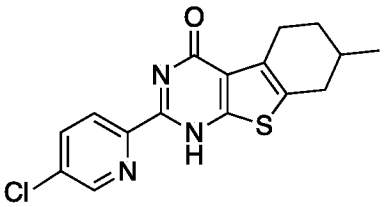
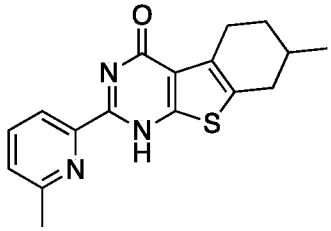
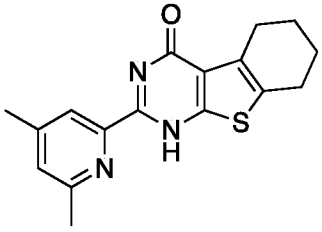
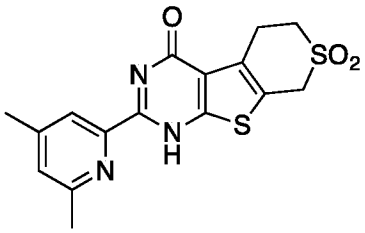
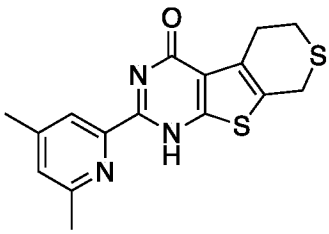
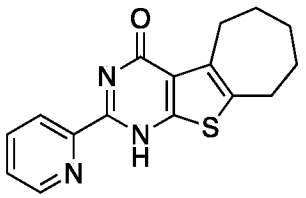
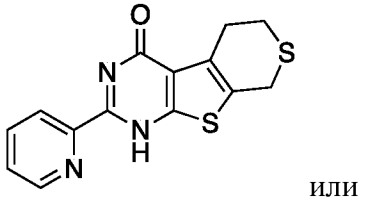
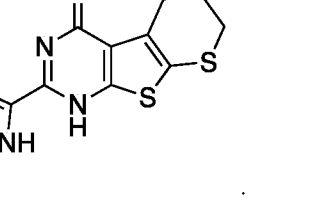
[00942] p равно 0-2; а также

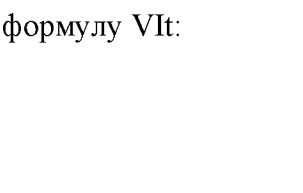
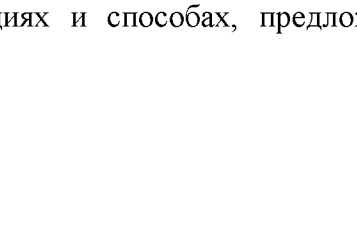
[00943] A представляет собой замещенное или незамещенное 5 или 6 членное арильное, гетероарильное, карбоциклическое или гетероциклическое кольцо.

[00944] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы VI выбирают при условии, что соединение не представляет собой



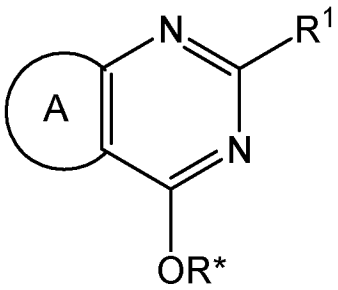
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

или

.

[00945]

[00946] В определенных вариантах осуществления изобретения, соединения для применения в композициях и способах, предложенных в данном документе, имеют формулу VIt:



Формула VIt

[00947] или его фармацевтически приемлемые производные,

[00948] где R^1 независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

[00949] R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

[00950] R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

[00951] R^* представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

[00952] R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены;

[00953] p равно 0-2; а также

[00954] A представляет собой замещенное или незамещенное 5 или 6 членное арильное, гетероарильное, карбоциклическое или гетероциклическое кольцо.

[00955] В одном варианте осуществления соединения формулы VIt,

[00956] R^1 представляет собой арил или гетероарил;

[00957] R^* представляет собой алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил или циклоалкил;

[00958] A представляет собой замещенное или незамещенное 5 или 6 членное арильное, гетероарильное, карбоциклическое или гетероциклическое кольцо.

[00959] В одном варианте осуществления соединения формулы VIt,

[00960] R^1 представляет собой 2-пиридил;

[00961] R^* представляет собой метил;

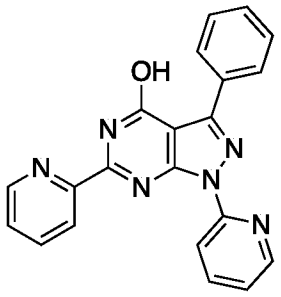
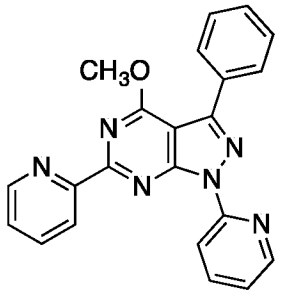
[00962] A представляет собой замещенное или незамещенное тиенильное кольцо.

[00963] В одном варианте осуществления соединения формулы VIt,

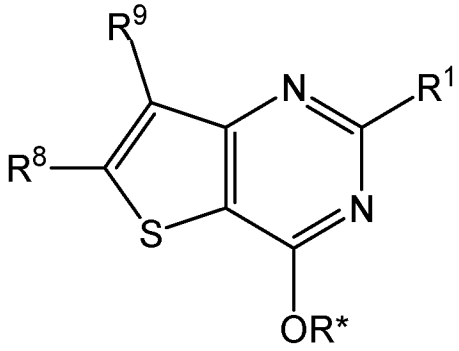
[00964] R^1 представляет собой 2-пиридил;

[00965] R^* представляет собой H или метил;

[00966] A представляет собой замещенное или незамещенное пиразольное кольцо.

[00967] В одном варианте осуществления соединения формулы VIt, соединение представляет собой  или  .

[00968] В другом варианте осуществления соединения формулы VIt, соединение формулы VIt представляет собой соединение формулы VIt1:



Формула VIt1

[00969] или его фармацевтически приемлемые производные,

[00970] где R^1 независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

[00971] R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

[00972] R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

[00973] R^* представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

[00974] R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены;

[00975] R^8 представляет собой H, галоген, $C(O)R^4$ или алкил;

[00976] R^9 представляет собой H, алкил, арил, циклоалкил, гетероарил, гетероциклил, галоген, псевдогалоген, $C(O)R^4$, или $S(O)_pR^4$; R^8 и R^9 могут быть объединены с образованием циклической структуры, включающей атомы углерода, к которым они оба

присоединены, причем циклическая структура представляет собой циклоалкил или гетероциклоалкил;

[00977] p равно 0-2.

[00978] В одном варианте осуществления соединения формулы VIt1,

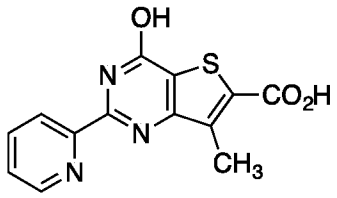
[00979] R^1 представляет собой арил или гетероарил;

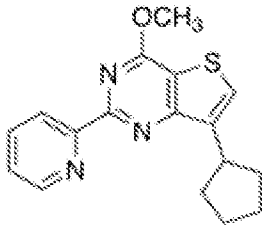
[00980] R^* представляет собой H или алкил.

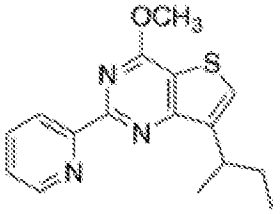
[00981] R^8 представляет собой H или $C(O)R^4$;

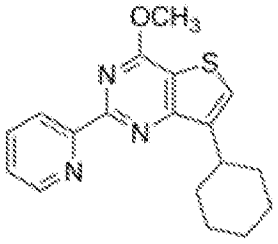
[00982] R^9 выбирают из группы, состоящей из метила, бут-2-ила, циклопропила, циклобутила, циклопентила и циклогексила.

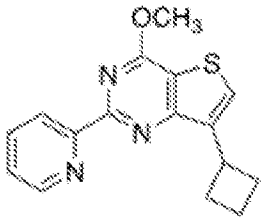
[00983] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы VIt1 представляет собой:

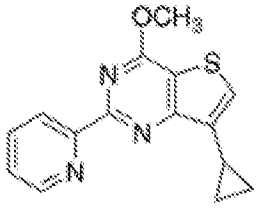


,


,


,


,


или


.

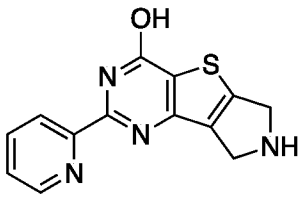
[00984] В одном варианте осуществления соединения формулы VIt1,

[00985] R^1 представляет собой арил или гетероарил;

[00986] R^* представляет собой водород или алкил.

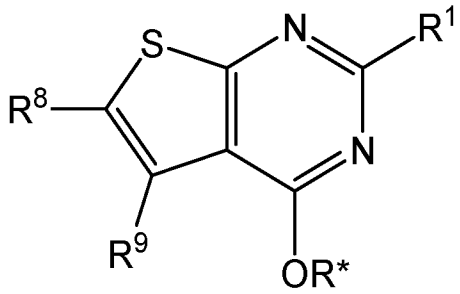
[00987] R^8 и R^9 объединены с образованием циклической структуры, включающей атомы углерода, к которым они оба присоединены, причем циклическая структура представляет собой циклоалкил или гетероциклоалкил.

[00988] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы VIt1 представляет собой:



.

[00989] В другом варианте осуществления соединения формулы VIt, соединение формулы VIt представляет собой соединение формулы VIt2:



Формула VIt2

[00990] или его фармацевтически приемлемые производные,

[00991] где R^1 независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

[00992] R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

[00993] R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

[00994] R^* представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

[00995] R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены;

[00996] R^8 представляет собой H, галоген, $C(O)R^4$ или алкил;

[00997] R^9 представляет собой H, алкил, арил, циклоалкил, гетероарил, гетероциклил, галоген, псевдогалоген, $C(O)R^4$, или $S(O)_pR^4$; R^8 и R^9 могут быть объединены с образованием циклической структуры, включающей атомы углерода, к которым они оба присоединены, причем циклическая структура представляет собой циклоалкил или гетероциклоалкил;

[00998] p равно 0-2.

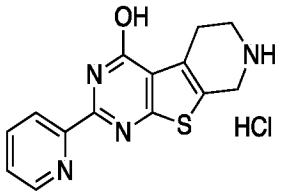
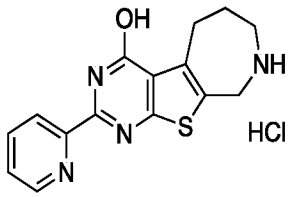
[00999] В одном варианте осуществления соединения формулы VIt2,

[001000] R^1 представляет собой арил или гетероарил;

[001001] R^* представляет собой водород или алкил.

[001002] R^8 и R^9 объединены с образованием циклической структуры, включающей атомы углерода, к которым они оба присоединены, причем циклическая структура представляет собой циклоалкил или гетероциклоалкил.

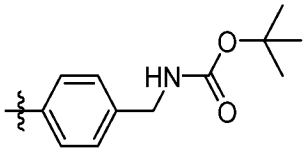
[001003] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы VIt2 представляет собой:

или .

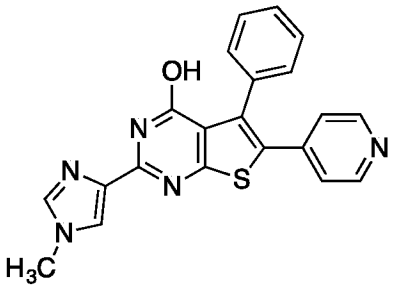
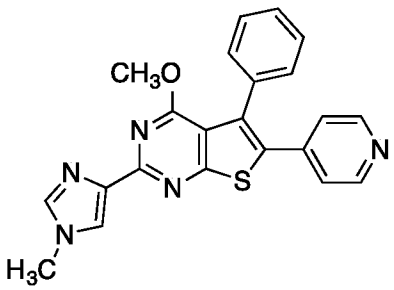
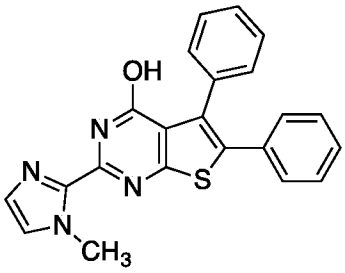
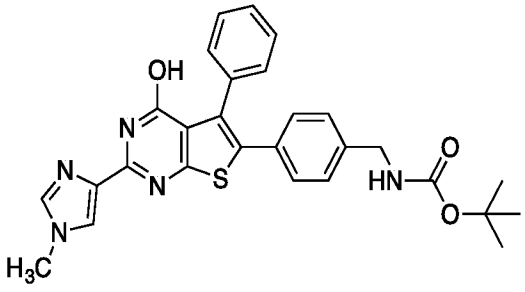
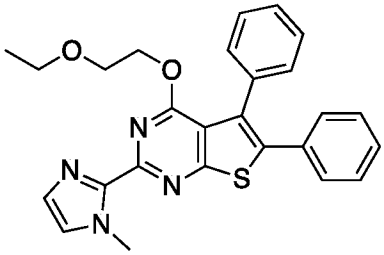
[001004] В другом варианте осуществления соединения формулы VIt2, соединение формулы VIt2 представляет собой соединение, где

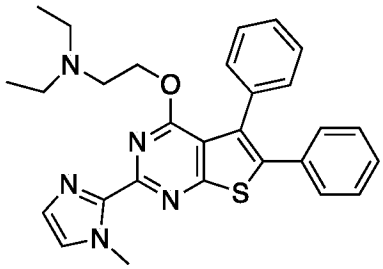
[001005] R^1 представляет собой N-метил-имидазолил,

[001006] R^8 представляет собой пиридил, фенил или  ;

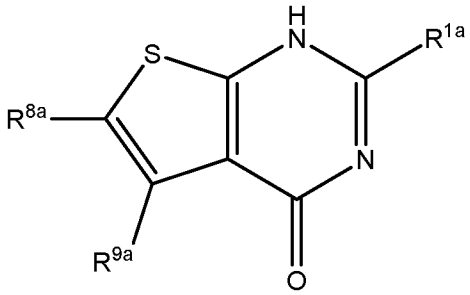
[001007] R^9 представляет собой фенил;

[001008] R* представляет собой H, CH_3, $-CH_2CH_2OEt$ или $-CH_2CH_2NEt_2$.

[001009] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы VIt2 представляет собой:  ,  ,  ,  , 

или  .

[001010] В другом варианте осуществления соединение формулы VI представляет собой соединение формулы VIa:



Формула VIa

[001011] или его фармацевтически приемлемые производные,

[001012] где R^{1a} представляет собой арил или гетероарил;

[001013] R^{8a} представляет собой H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ или NR^6R^7;

[001014] R^{9a} представляет собой H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ или NR^6R^7;

[001015] R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

[001016] R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

[001017] R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

[001018] R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены; а также

[001019] p равно 0-2.

[001020] В одном варианте осуществления соединения формулы VIa, соединение формулы VIa представляет собой соединение, где

[001021] R^{1a} представляет собой арил или гетероарил;

[001022] R^{8a} представляет собой H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ или NR^6R^7;

[001023] R^{9a} представляет собой H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ или NR^6R^7;

[001024] R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

[001025] R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

[001026] R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

[001027] R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены; а также

[001028] p равно 0-2.

[001029] В другом варианте осуществления соединения формулы VIa, соединение формулы VIa представляет собой соединение, где

[001030] R^{1a} представляет собой пиридинил,

[001031] где пиридинил необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых выбран из OR^3;

[001032] R^3 представляет собой дифторэтил;

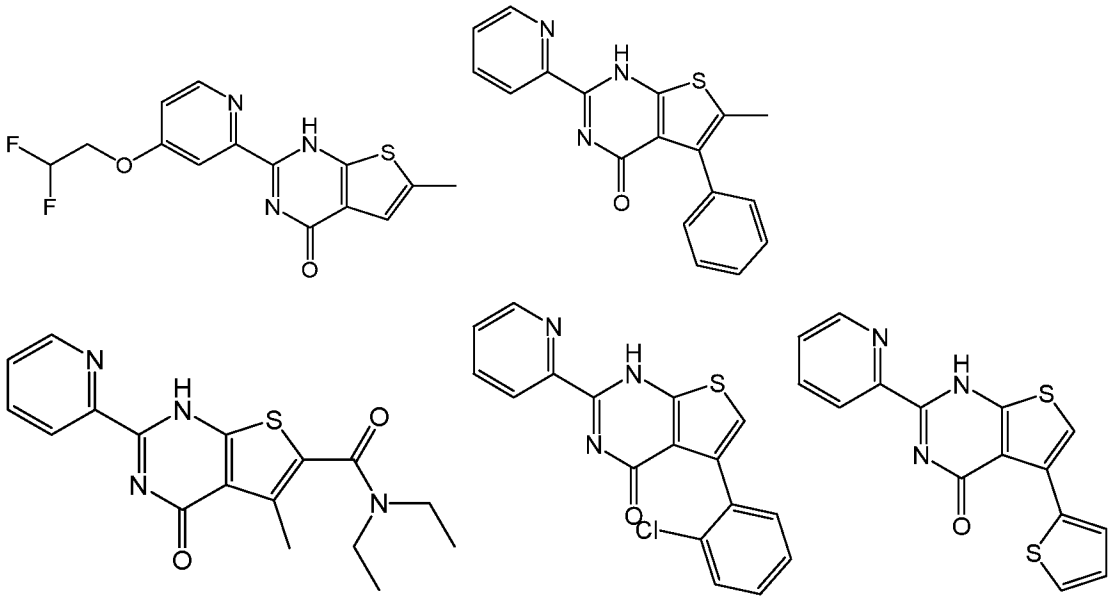
[001033] R^{8a} представляет собой H, метил, фенил, $C(O)R^4$;

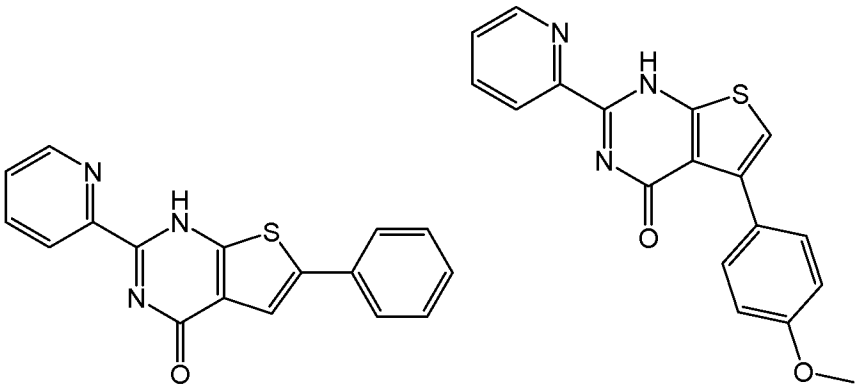
[001034] R^{9a} представляет собой H, фенил, метил, тиенил, этил, фуранил, или бутил, где фенил необязательно замещен заместителем, выбранным из галогена или метокси;

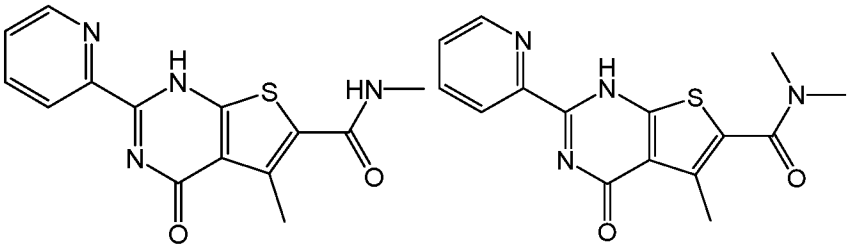
[001035] R^4 представляет собой $-NR^6R^7$; а также

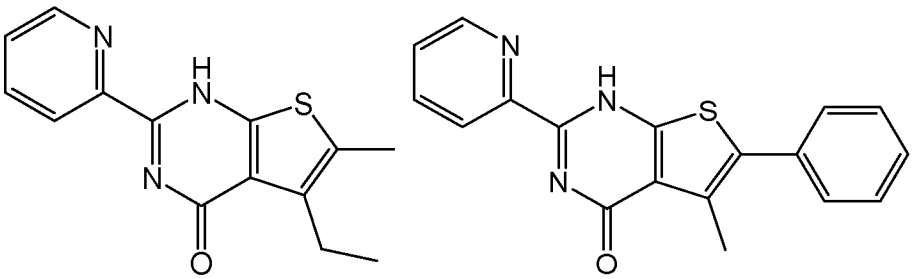
[001036] R^6 и R^7 независимо выбирают из H, метила и этила.

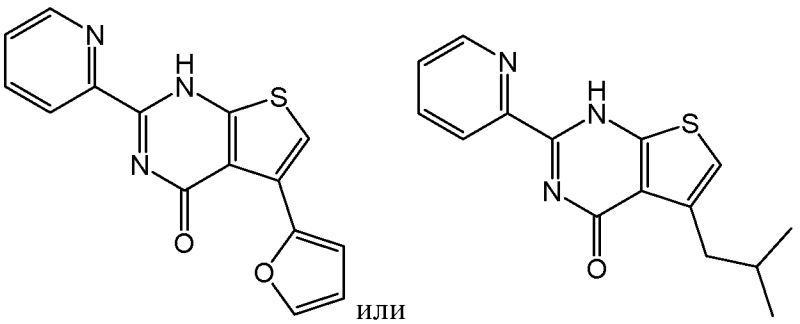
[001037] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы VIa представляет собой:





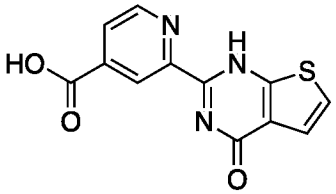




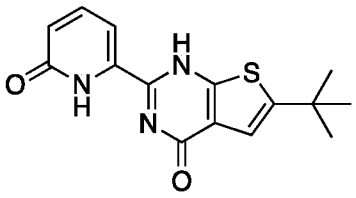


или

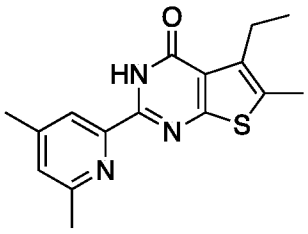
[001038] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы VIa



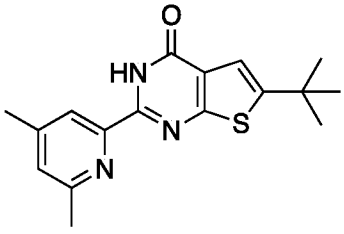
выбирают при условии, что соединение не представляет собой



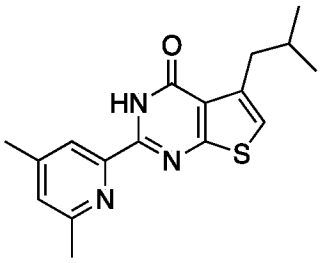
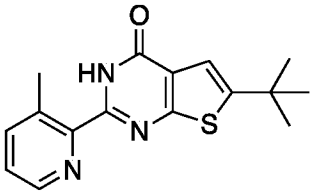
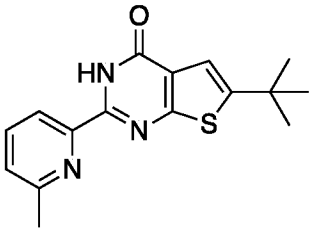
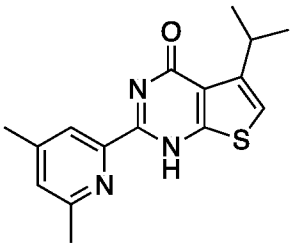
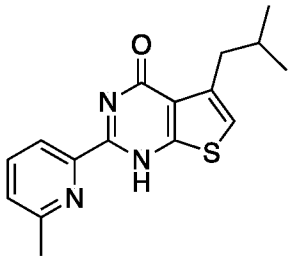
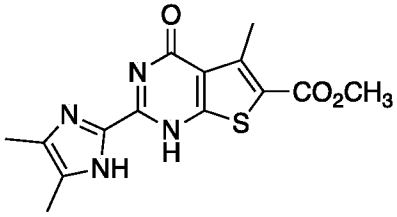
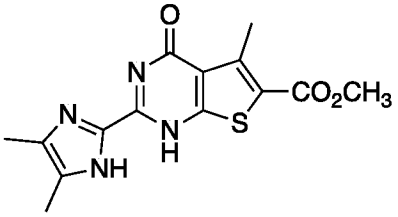
,



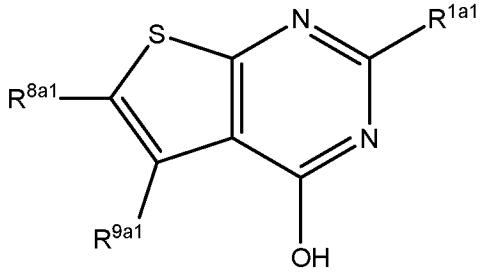
,



,


,

,

,

,

,

или

.

[001039] В другом варианте осуществления соединение формулы VI представляет собой соединение формулы VIa1:



Формула VIa1

[001040] или его фармацевтически приемлемые производные,

[001041] где R^{1a1} представляет собой арил, гетероарил или NR^6R^7;

[001042] R^{8a1} представляет собой H или алкил;

[001043] R^{9a1} представляет собой H, алкил, алкенил, карбоциклический, галоген, псевдогалоген, трифторметил, циано или $C(O)NR^6R^7$; а также

[001044] R^6 и R^7 независимо выбирают из H, метила и этила.

[001045] В другом варианте осуществления соединения формулы VIa1, соединение формулы VIa1 представляет собой соединение, где

[001046] R^{1a1} представляет собой арил, гетероарил или NR^6R^7;

[001047] R^{8a1} представляет собой H, арил, или алкил;

[001048] R^{9a1} представляет собой H, алкил, алкенил, галоген или псевдогалоген; а также

[001049] R^6 и R^7 независимо выбирают из H, метила и этила.

[001050] В другом варианте осуществления соединения формулы VIa1, соединение

формулы VIa1 представляет собой соединение, где

[001051] R^{1a1} представляет собой арил, гетероарил или NR^6R^7;

[001052] R^{8a1} представляет собой H или алкил;

[001053] R^{9a1} представляет собой алкил, алкенил, галоген или псевдогалоген, причем алкильная группа не представляет собой CH_3; а также

[001054] R^6 и R^7 независимо выбирают из H, метила и этила.

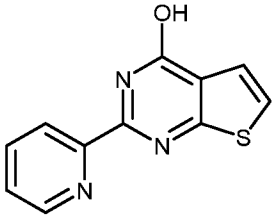
[001055] В другом варианте осуществления соединения формулы VIa1, соединение формулы VIa1 представляет собой соединение, где

[001056] R^{1a1} представляет собой пиридинил или NH_2,

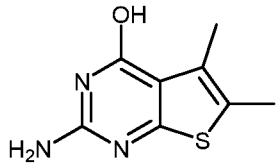
[001057] R^{8a1} представляет собой H или метил;

[001058] R^{9a1} представляет собой H или метил.

[001059] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы VIa1 представляет собой:

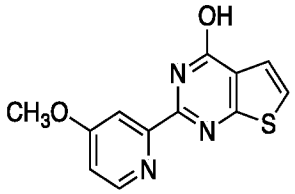


или



.

[001060] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы VIa1 представляет собой:



.

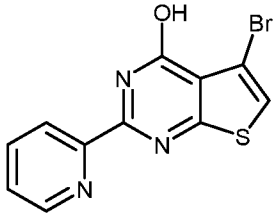
[001061] В другом варианте осуществления соединения формулы VIa1, соединение формулы VIa1 представляет собой соединение, где

[001062] R^{1a1} представляет собой пиридинил,

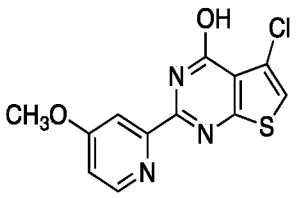
[001063] R^{8a1} представляет собой H или метил;

[001064] R^{9a1} представляет собой фтор, бром, хлор или иод.

[001065] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы VIa1 представляет собой:



[001066] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы VIa1 представляет собой:



[001067] В другом варианте осуществления соединения формулы VIa1, соединение формулы VIa1 представляет собой соединение, где

[001068] R^{1a1} представляет собой 2-пиридинил.

[001069] В другом варианте осуществления соединения формулы VIa1, соединение формулы VIa1 представляет собой соединение где R^{1a1} представляет собой метоксипиридинил.

[001070] В другом варианте осуществления соединения формулы VIa1, соединение формулы VIa1 представляет собой соединение, где

[001071] R^{1a1} представляет собой 2-пиридил;

[001072] R^{8a1} представляет собой H или Ph;

[001073] R^{9a1} представляет собой карбоцикл, галоген, трифторметил, циано или $C(O)NR^6R^7$;

[001074] R^6 представляет собой H или алкил;

[001075] и R^7 представляет собой алкил.

[001076] В другом варианте осуществления соединения формулы VIa1, соединение формулы VIa1 представляет собой соединение, где

[001077] R^{1a1} представляет собой 2-пиридил;

[001078] R^{8a1} представляет собой H или метил;

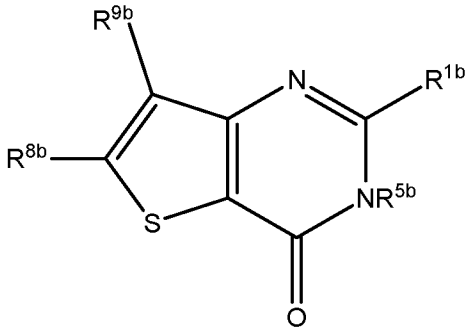
[001079] R^{9a1} представляет собой карбоцикл, галоген, трифторметил, циано или $C(O)NR^6R^7$;

[001080] R^6 представляет собой H или алкил;

[001081] и R^7 представляет собой алкил.

[001082]

В другом варианте осуществления соединение формулы VI представляет собой соединение формулы VIb:



Формула VIb

[001083] или его фармацевтически приемлемые производные,

[001084] где R^{1b} представляет собой алкил, арил, гетероарил, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$

или NR^6R^7;

[001085] R^{8b} представляет собой H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ или NR^6R^7;

[001086] R^{9b} представляет собой H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ или NR^6R^7; или R^{8b} и R^{9b} объединены с образованием циклической структуры, включающей атомы углерода, к которым они присоединены в пятичленном кольце;

[001087] R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

[001088] R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

[001089] R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

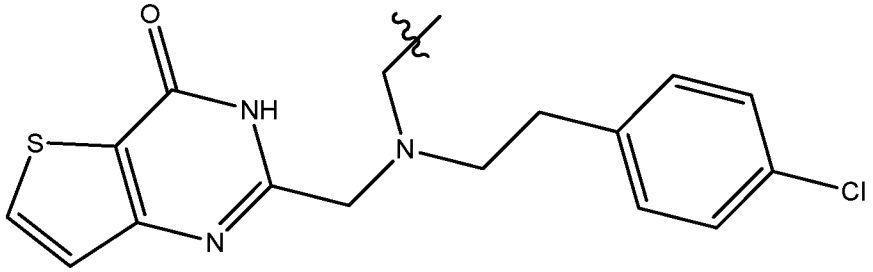
[001090] R^{5b} представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

[001091] R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены; а также

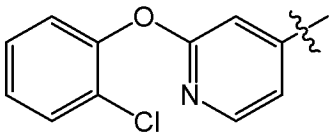
[001092] p равно 0-2.

[001093] В другом варианте осуществления соединения формулы VIb, соединение формулы VIb представляет собой соединение, где

[001094] R^{1b} представляет собой пиридинил, $S(O)_pR^4$,



или



;

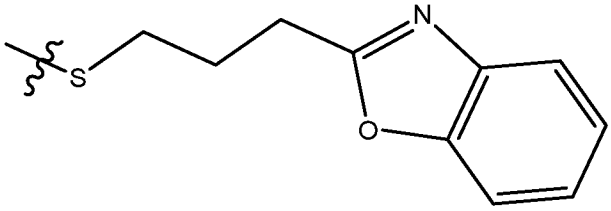
[001095] R^{8b} представляет собой H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$

или NR^6R^7;

[001096] R^{9b} представляет собой H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ или NR^6R^7; где R^{8b} и R^{9b} объединены с образованием циклической структуры, включающей атомы углерода, к которым они присоединены в пятичленном кольце;

[001097] R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

[001098] R^4 изображен ниже

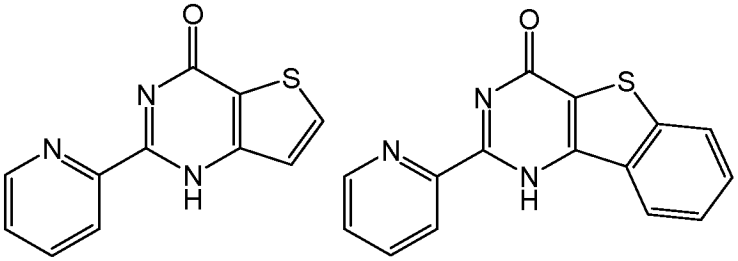


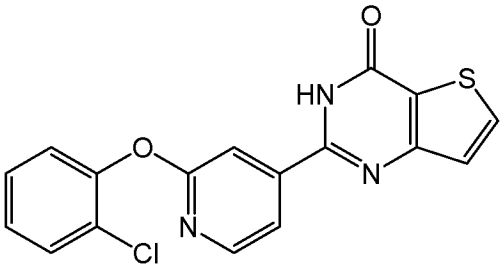
;

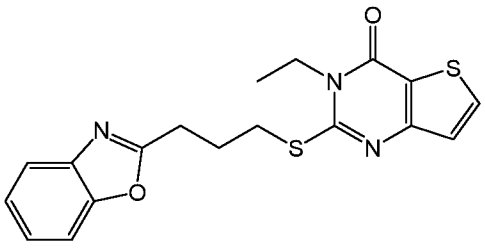
[001099] R^{5b} представляет собой водород или этил;

[001100] p равно 0.

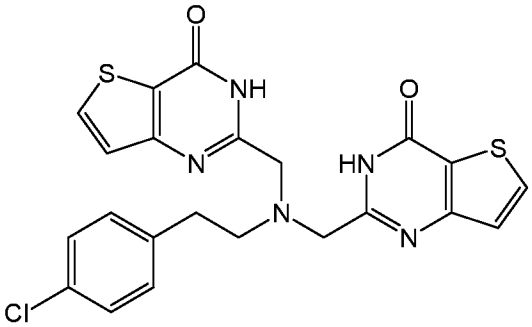
[001101] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы VIb представляет собой:







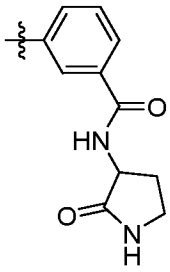
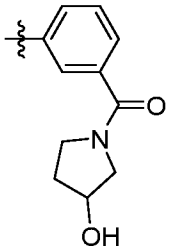
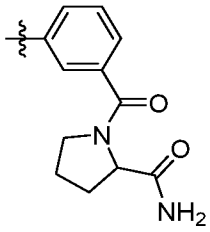
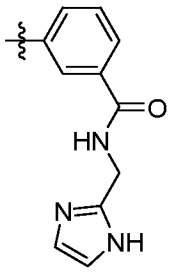
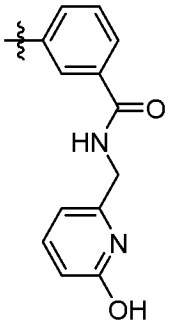
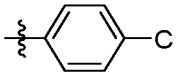
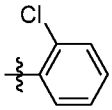
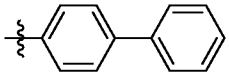
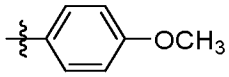
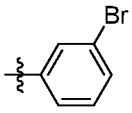
или

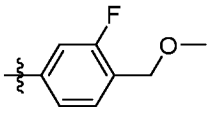
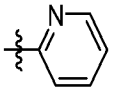
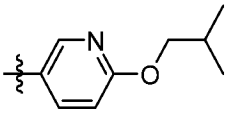
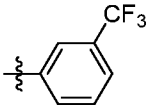
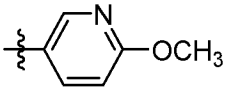
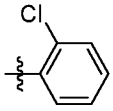
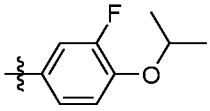


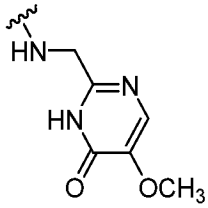
.

[001102] В другом варианте осуществления соединения формулы VIb, соединение формулы VIb представляет собой соединение, где

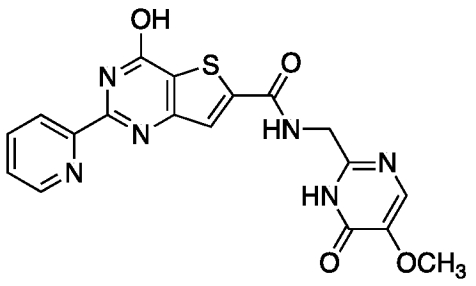
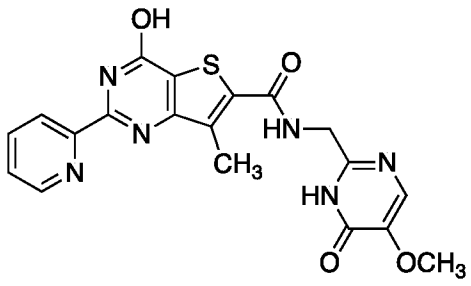
[001103] R^{1b} представляет собой пиридил, N-метил-имидазолил или NH_2;

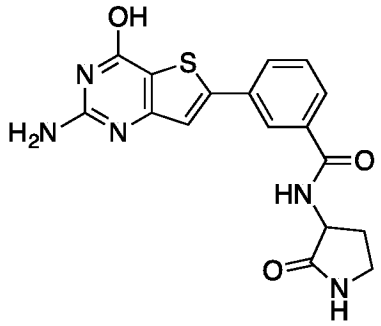
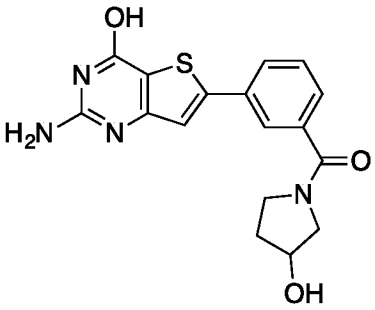
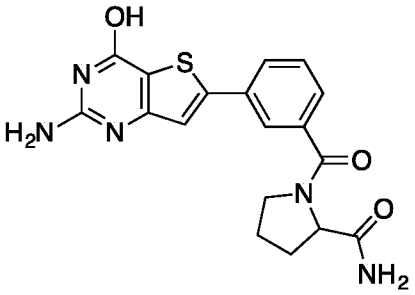
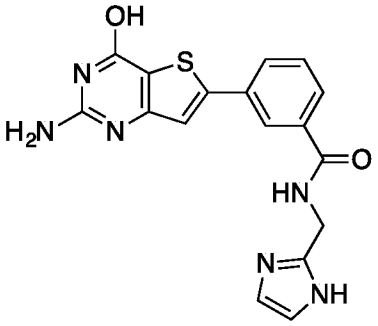
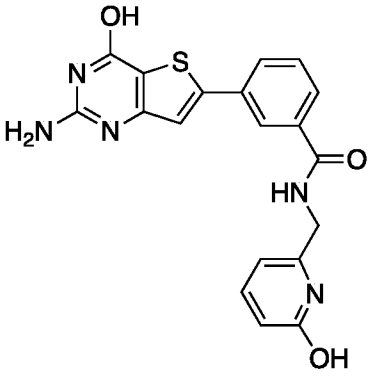
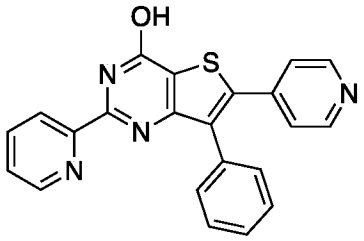
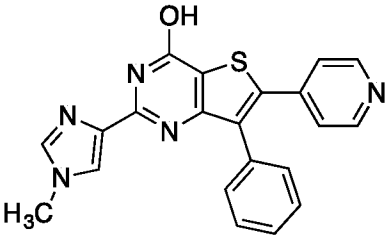
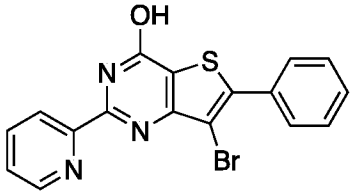
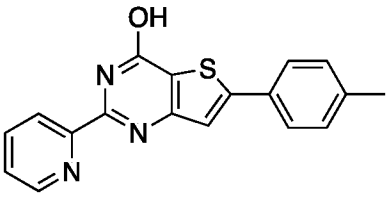
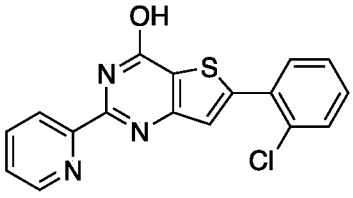
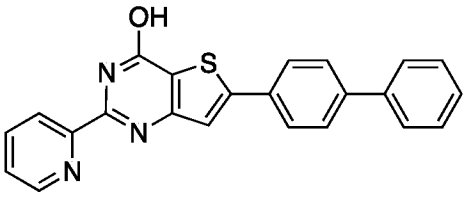
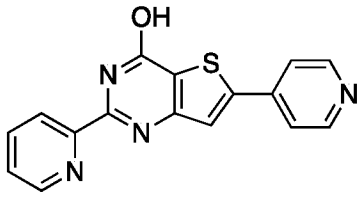
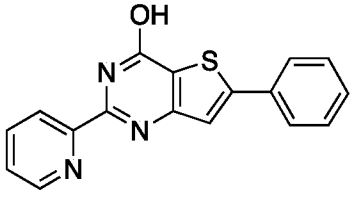
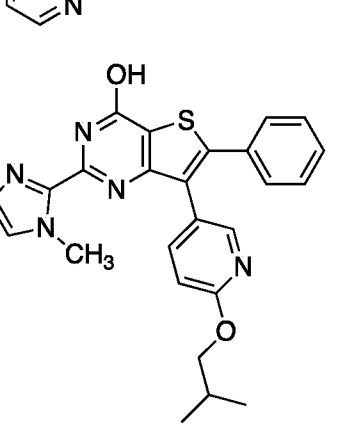
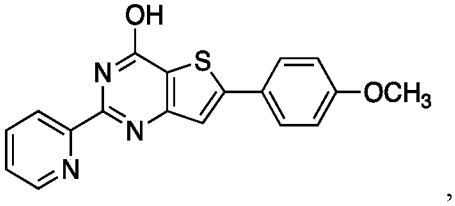
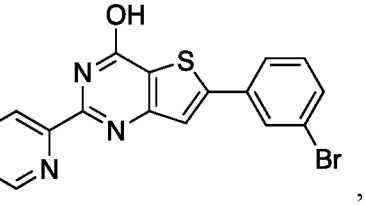
[001104] R^{8b} представляет собой фенил, пиридил, $C(O)R^4$,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , или  .

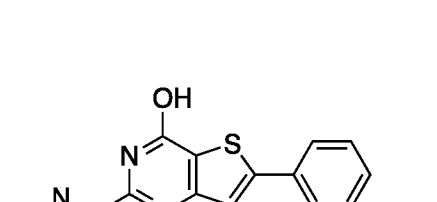
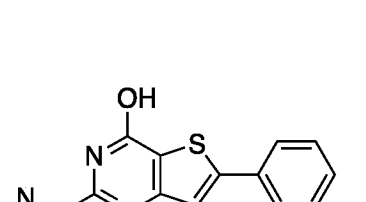
[001105] R^{9b} представляет собой H, Br, фенил, CH_3,  ,  ,  ,  ,  ,  , или  ;

[001106] R^4 представляет собой  ; а также

[001107] R^{5b} представляет собой водород.

[001108] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы VIb представляет собой:  , 

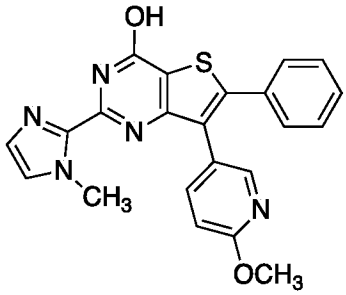
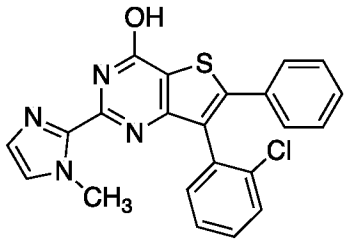
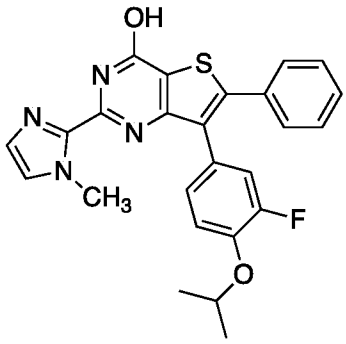

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

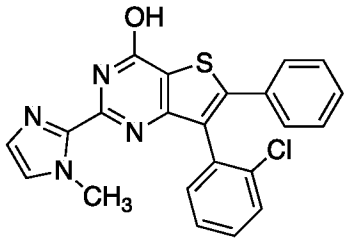
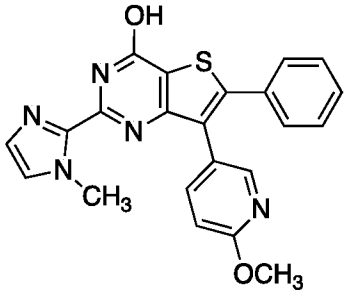
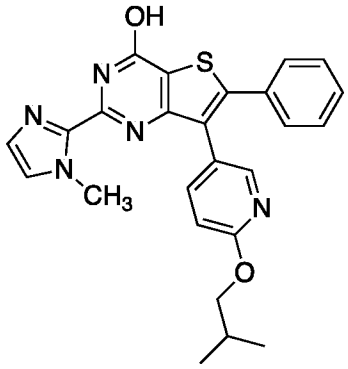
,

,

,

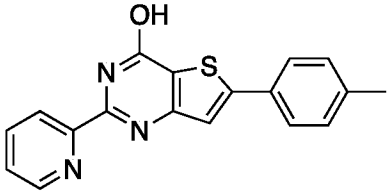


или


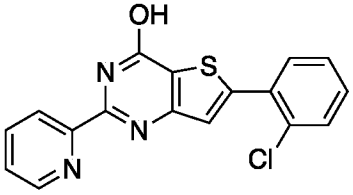
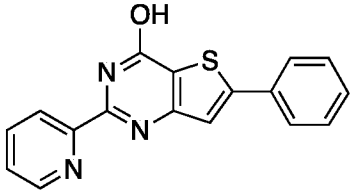
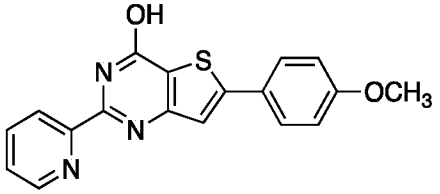
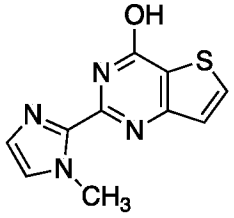
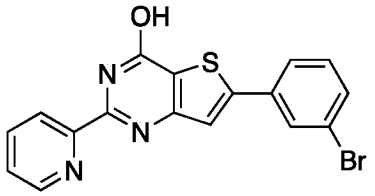
[001109] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы VIb представляет собой:



или


.

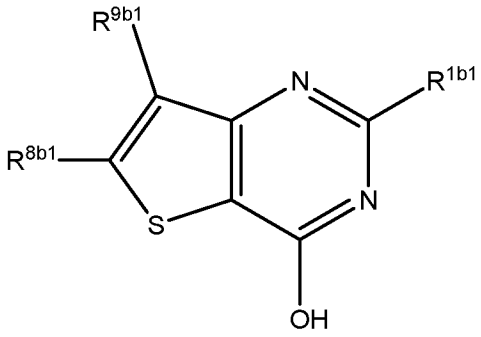
[001110] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы VIb выбирают при условии, что соединение не представляет собой







или


.

[001111] В другом варианте осуществления изобретения соединение формулы VIb представляет собой соединение формулы VIb1:



Формула VIb1

[001112] или его фармацевтически приемлемые производные,

[001113] где R^{1b1} представляет собой алкил, арил, гетероарил или NR^6R^7;

[001114] R^{8b1} представляет собой H или алкил;

[001115] R^{9b1} представляет собой арил, гетероарил, гетероциклил, галоген, псевдогалоген, $C(O)R^4$ или $S(O)_pR^4$;

[001116] R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

[001117] R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены; а также

[001118] p равно 0-2.

[001119] В другом варианте осуществления соединения формулы VIb1,

[001120] R^{1b1} представляет собой арил, гетероарил или NR^6R^7;

[001121] R^{8b1} представляет собой $C(O)R^4$;

[001122] R^{9b1} представляет собой арил, гетероарил, гетероциклил, галоген, псевдогалоген, $C(O)R^4$ или $S(O)_pR^4$;

[001123] R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

[001124] R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены; а также

[001125] p равно 0-2.

[001126] В другом варианте осуществления соединения формулы VIb1, соединение формулы VIb1 представляет собой соединение, где

[001127] R^{1b1} представляет собой пиридил;

[001128] R^{8b1} представляет собой H или алкил;

[001129] R^{9b1} представляет собой замещенный фенил, гетероарил, гетероциклил, фтор, хлор, иод, $C(O)R^4$ или $S(O)_pR^4$, где гетероарильная группа не представляет собой замещенный пиразол;

[001130] R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

[001131] R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены; а также

[001132] p равно 0-2.

[001133] В другом варианте осуществления соединения формулы VIb1, соединение формулы VIb1 представляет собой соединение, где

[001134] R^{1b1} представляет собой пиридинил или NH_2;

[001135] R^{8b1} представляет собой H;

[001136] R^{9b1} представляет собой арил, гетероарил, галоген, гетероциклил или $C(O)R^4$;

[001137] R^4 представляет собой $-NR^6R^7$; а также

[001138] R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила, или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены.

[001139] В другом варианте осуществления соединения формулы VIb1, соединение формулы VIb1 представляет собой соединение, где

[001140] R^{1b1} представляет собой 2-пиридил;

[001141] R^{8b1} представляет собой H или метил;

[001142] R^{9b1} представляет собой замещенный фенил, гетероарил, гетероциклил, $C(O)NR^6R^7$, где гетероарильная группа не представляет собой замещенный пиразол; а также

[001143] R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, гетероциклоалкила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены.

[001144] В другом варианте осуществления соединения формулы VIb1, соединение формулы VIb1 представляет собой соединение, где

[001145] R^{1b1} представляет собой 2-пиридил;

[001146] R^{8b1} представляет собой H;

[001147] R^{9b1} представляет собой замещенный фенил, гетероарил, гетероциклил, $C(O)NR^6R^7$, где гетероарильная группа не представляет собой замещенный пиразол; а также

[001148] R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, гетероциклоалкила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены.

[001149] В другом варианте осуществления соединения формулы VIb1, R^{1b1} представляет собой алкил, арил, гетероарил или NR^6R^7;

[001150] R^{8b1} представляет собой H или алкил;

[001151] R^{9b1} представляет собой алкил или циклоалкил;

[001152] R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

[001153] R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены; а также

[001154] p равно 0-2.

[001155] В другом варианте осуществления соединения формулы VIb1,

[001156] R^{1b1} представляет собой арил, гетероарил или NR^6R^7;

[001157] R^{8b1} представляет собой $C(O)R^4$;

[001158] R^{9b1} представляет собой алкил или циклоалкил;

[001159] R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

[001160] R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены; а также

[001161] p равно 0-2.

[001162] В другом варианте осуществления соединения формулы VIb1, соединение формулы VIb1 представляет собой соединение, где

[001163] R^{1b1} представляет собой пиридил;

[001164] R^{8b1} представляет собой H или алкил;

[001165] R^{9b1} представляет собой алкил или циклоалкил;

[001166] R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

[001167] R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены; а также

[001168] p равно 0-2.

[001169] В другом варианте осуществления соединения формулы VIb1, соединение формулы VIb1 представляет собой соединение, где

[001170] R^{1b1} представляет собой пиридинил или NH_2;

[001171] R^{8b1} представляет собой H;

[001172] R^{9b1} представляет собой алкил или циклоалкил;

[001173] R^4 представляет собой $-NR^6R^7$; а также

[001174] R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила, или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены.

[001175] В другом варианте осуществления соединения формулы VIb1, соединение формулы VIb1 представляет собой соединение, где

[001176] R^{1b1} представляет собой 2-пиридил;

[001177] R^{8b1} представляет собой H или метил;

[001178] R^{9b1} представляет собой замещенный фенил, гетероарил, гетероциклил, $C(O)NR^6R^7$, где гетероарильная группа не представляет собой замещенный пиразол; а также

[001179] R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, гетероциклоалкила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены.

[001180] В другом варианте осуществления соединения формулы VIb1, соединение формулы VIb1 представляет собой соединение, где

[001181] R^{1b1} представляет собой 2-пиридил;

[001182] R^{8b1} представляет собой H;

[001183] R^{9b1} представляет собой алкил или циклоалкил; а также

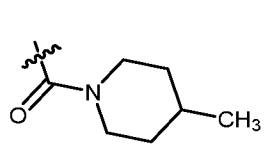
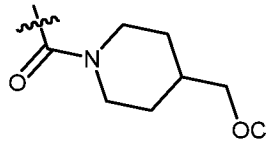
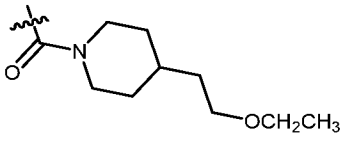
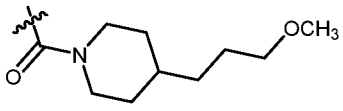
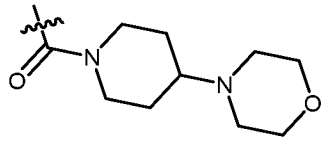
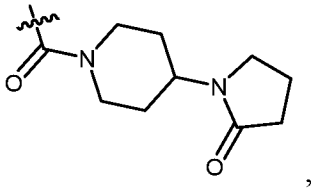
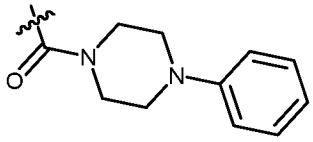
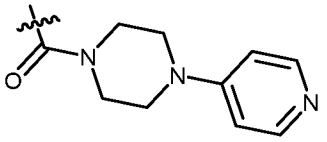
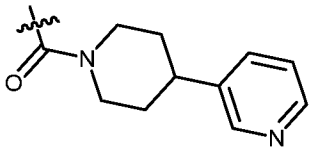
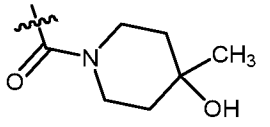
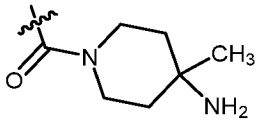
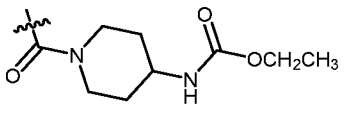
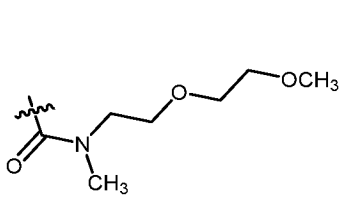
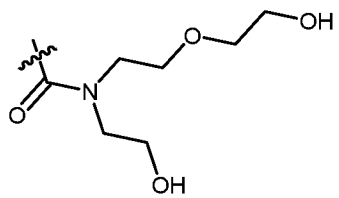
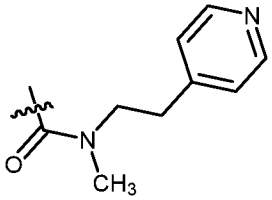
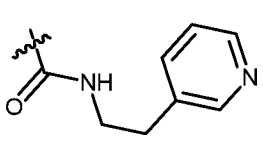
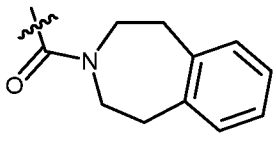
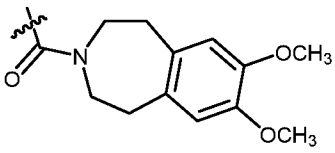
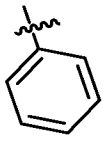
[001184] R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, гетероциклоалкила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены.

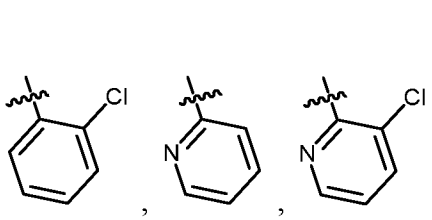
[001185]

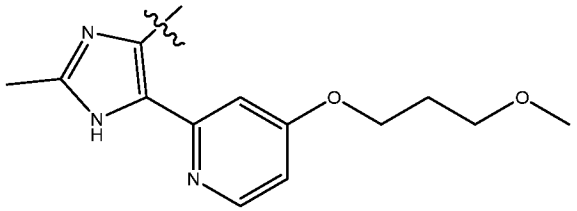
[001186] В другом варианте осуществления соединения формулы VIb1, соединение формулы VIb1 представляет собой соединение, где

[001187] R^{1b1} представляет собой NH_2;

[001188] R^{8b1} представляет собой H;

[001189] R^{9b1} представляет собой Br,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  .

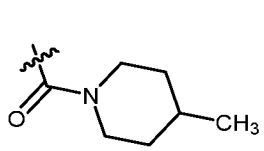
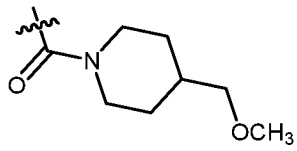
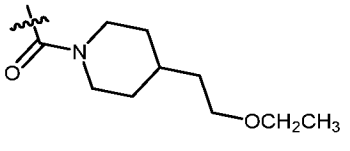
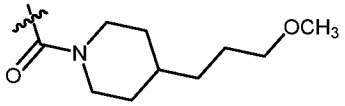
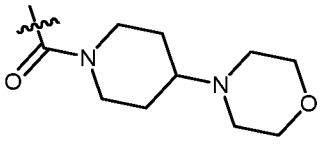
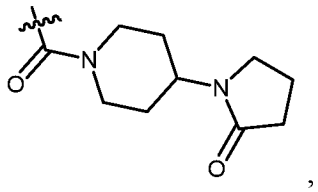
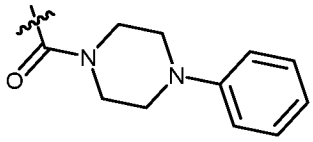
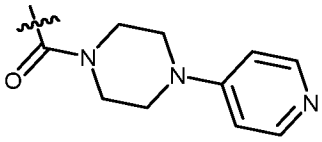
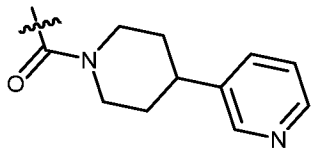
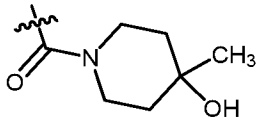
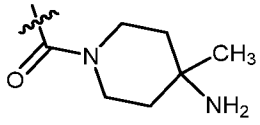
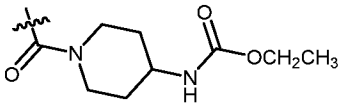
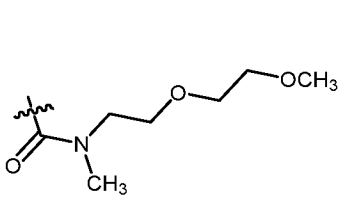
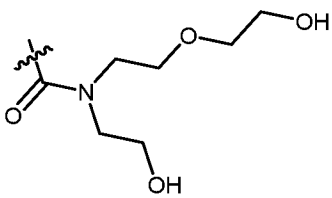
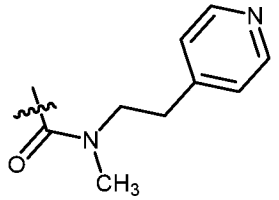
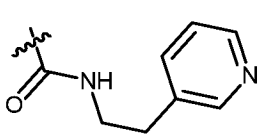
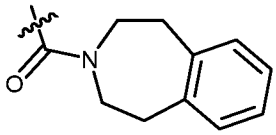
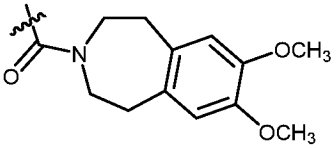
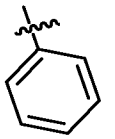
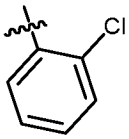
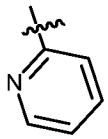
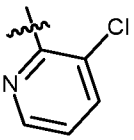


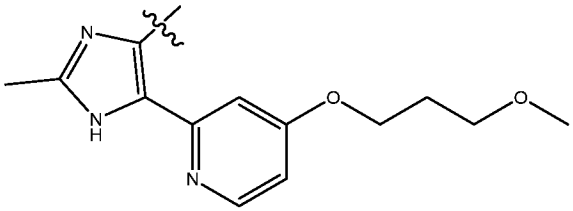
или

.

[001190] В другом варианте осуществления соединения формулы VIb1, соединение формулы VIb1 представляет собой соединение, где

[001191] R^{1b1} представляет собой пиридинил;

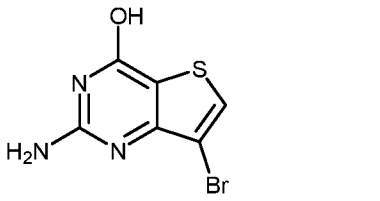
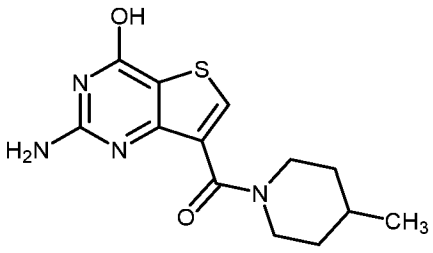
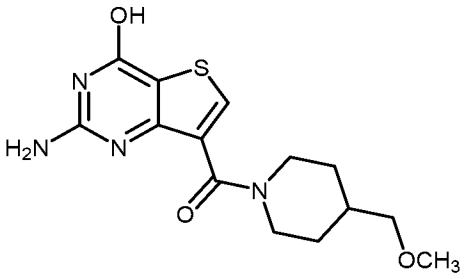
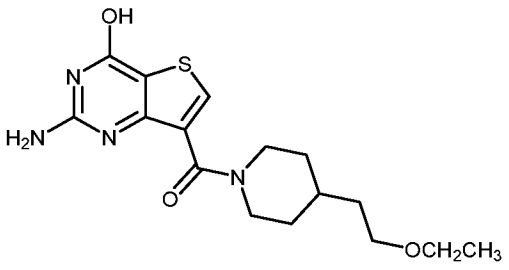
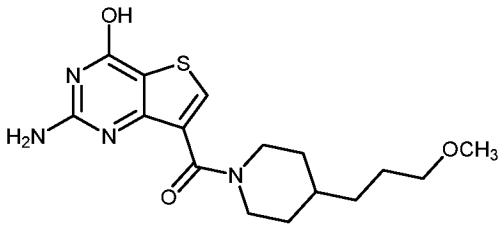
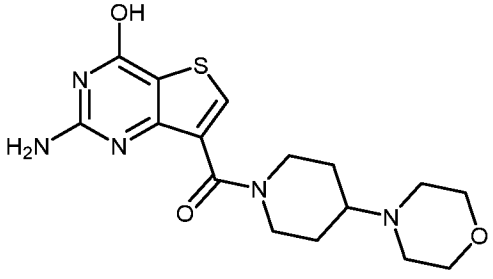
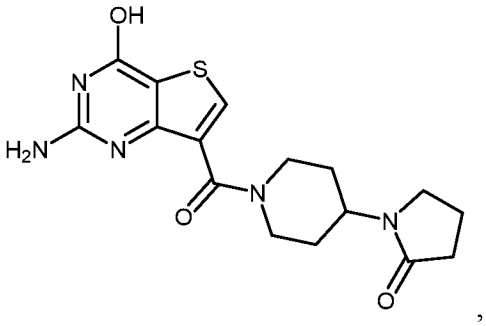
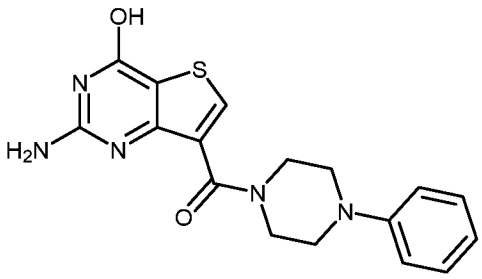
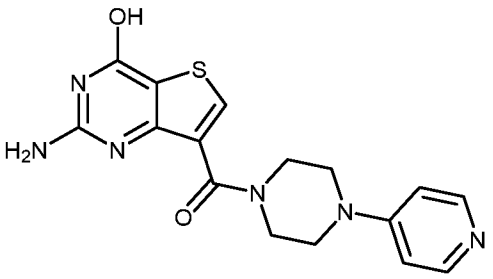
[001192] R^{8b1} представляет собой H;

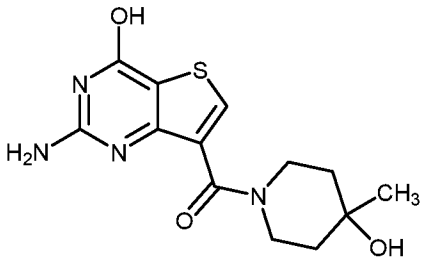
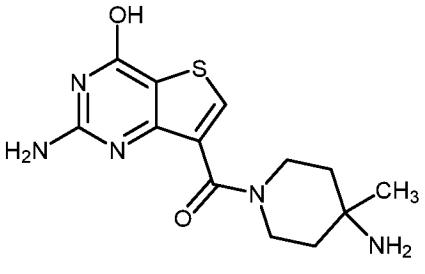
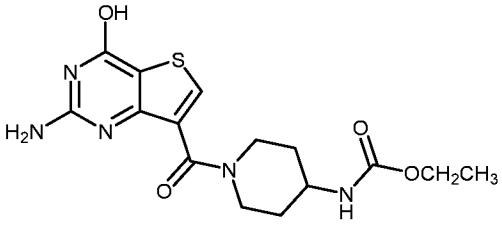
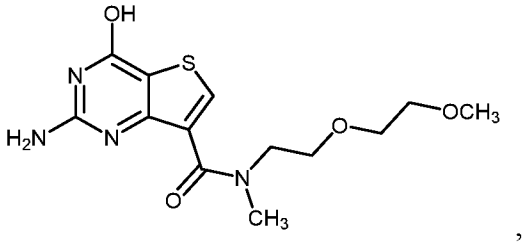
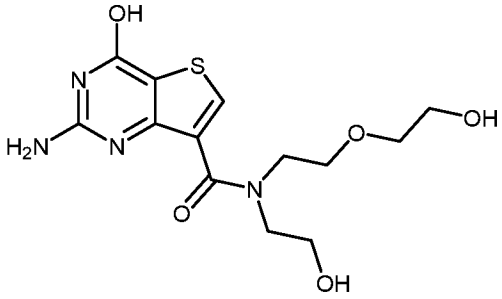
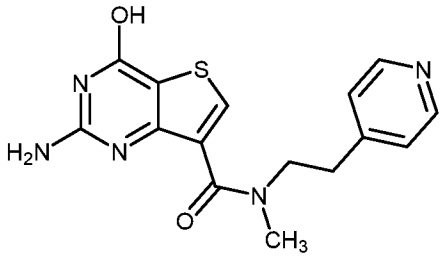
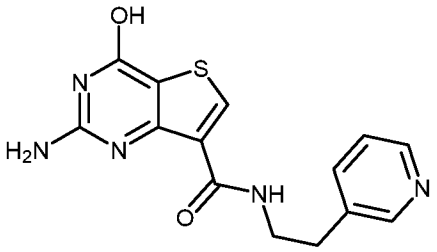
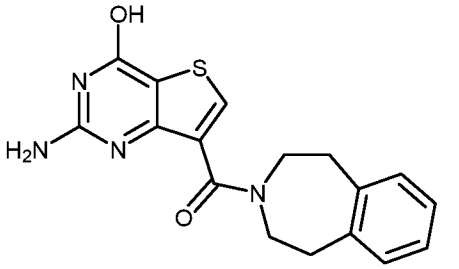
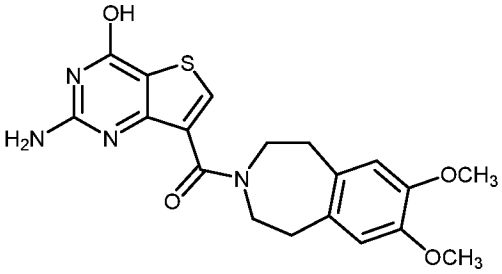
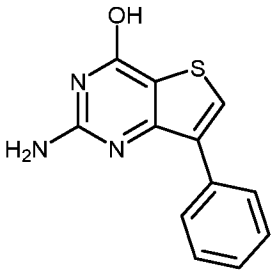
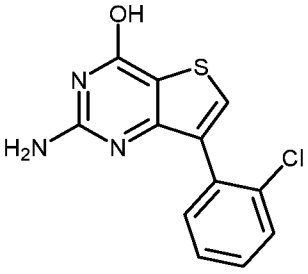
[001193] R^{9b1} представляет собой Br,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

или



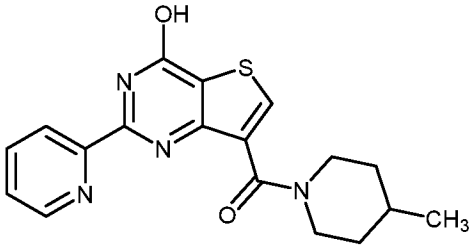
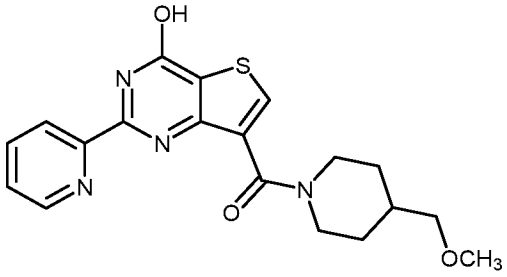
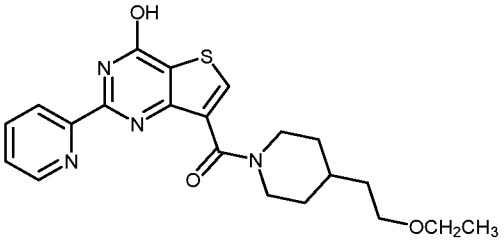
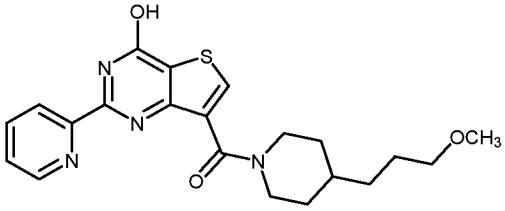
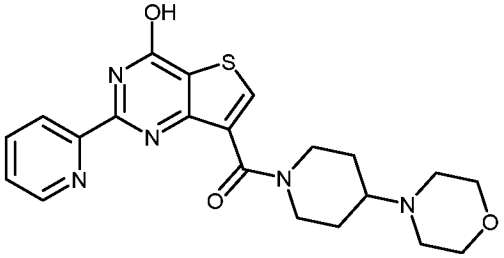
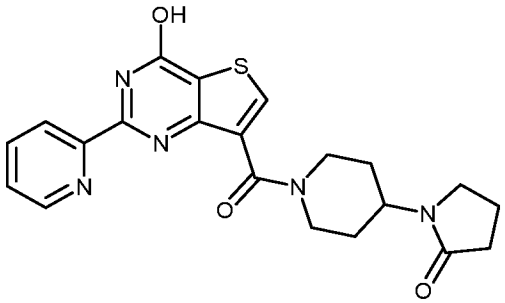
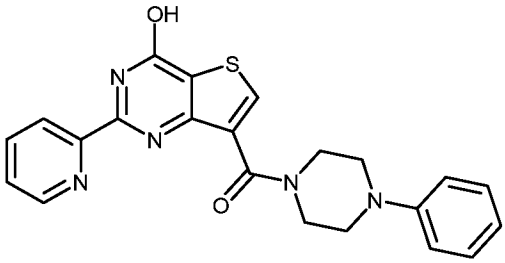
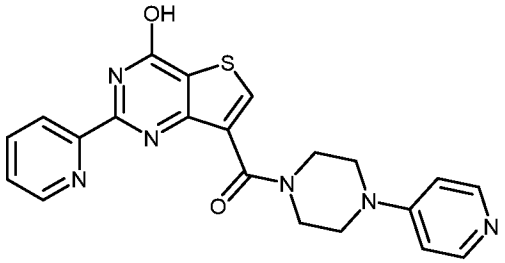
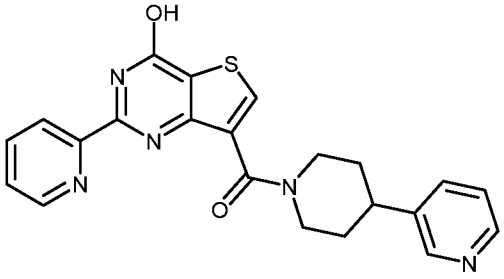
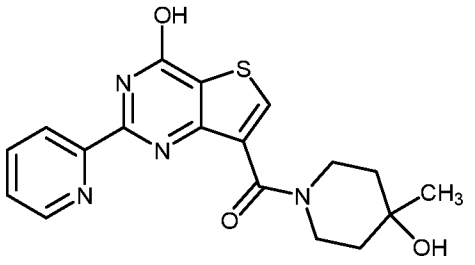
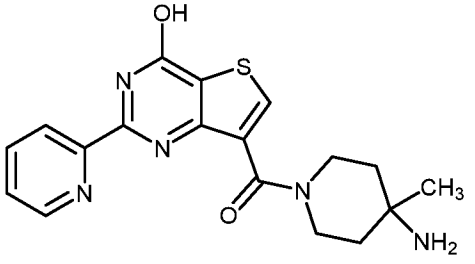
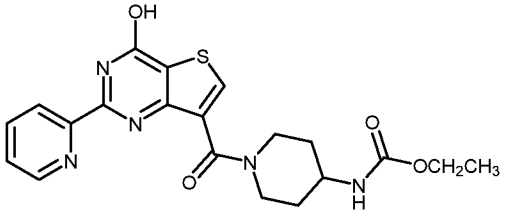
[001194] В другом варианте осуществления соединения формулы VIb1, соединение формулы VIb1 представляет собой соединение, где R^{1b1} представляет собой 2-пиридил.

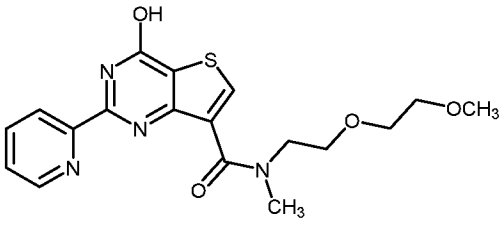
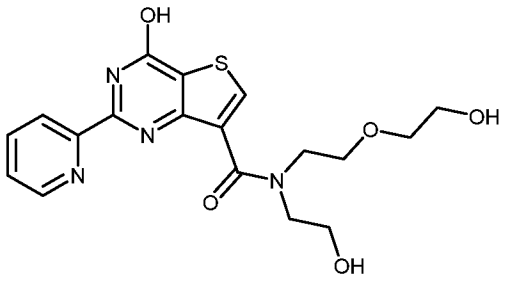
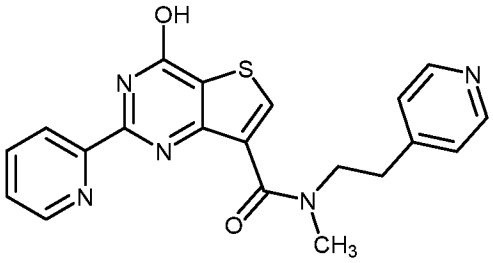
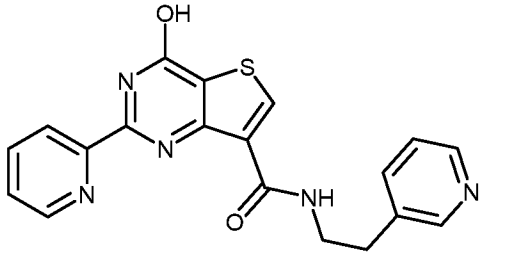
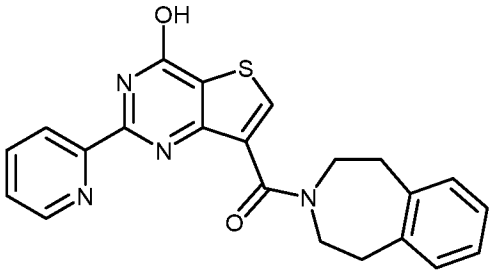
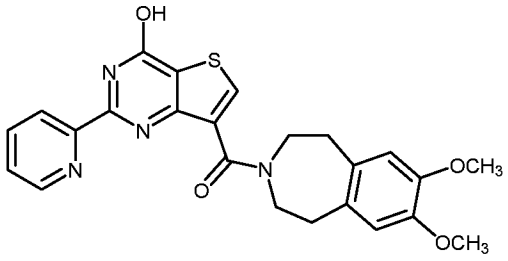
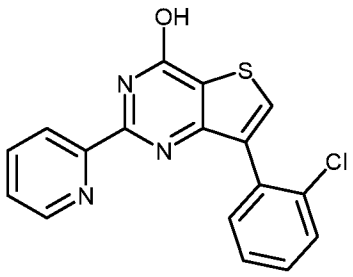
[001195] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы VIb1 представляет собой:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

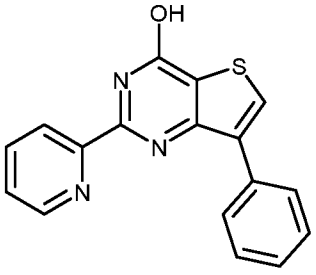
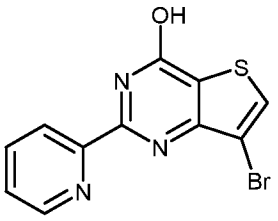

,

,

,

,

,

,

,

,

,

или

.

[001196] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы VIb1 представляет собой:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

или .

[001197] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы VIb1 представляет собой:

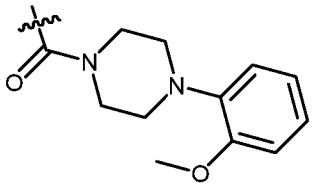
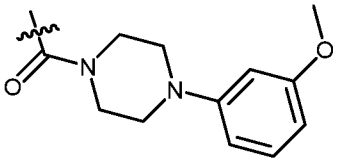
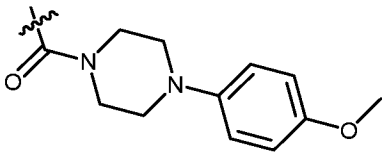
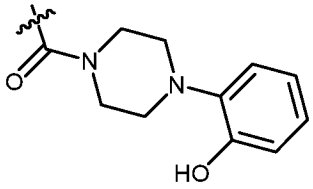
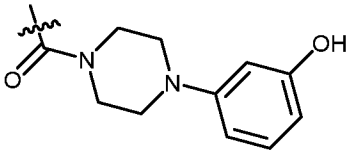
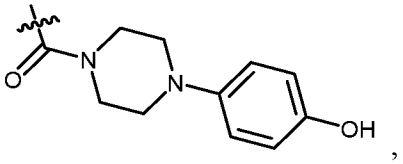
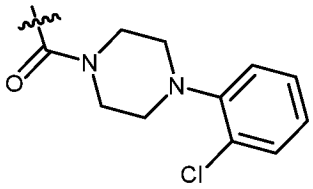
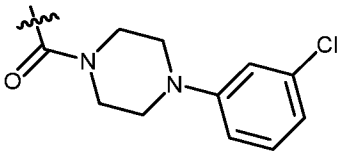
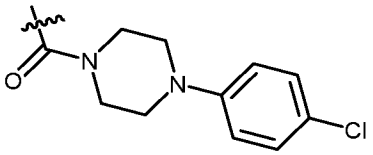
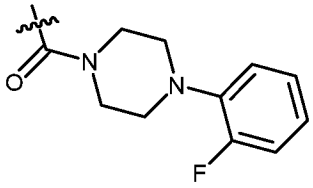
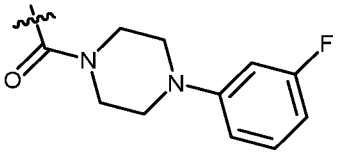
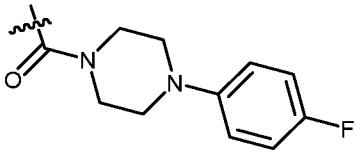
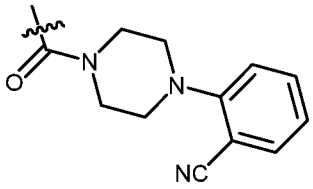
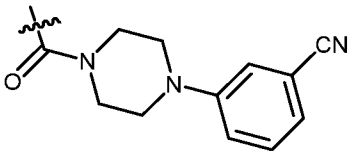
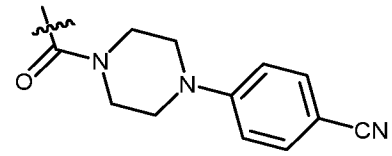
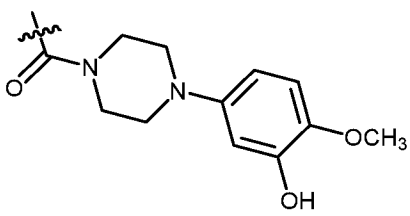
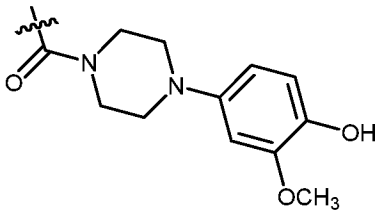
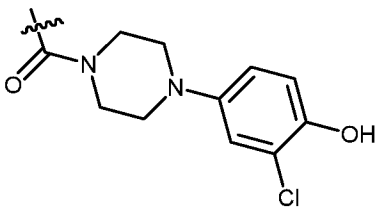
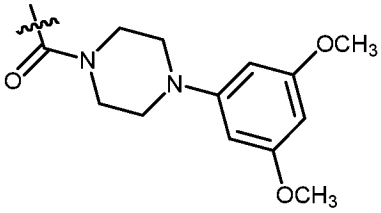
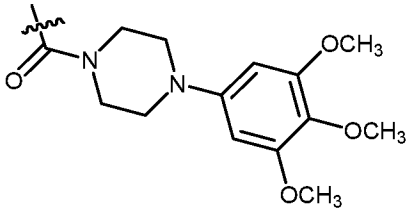
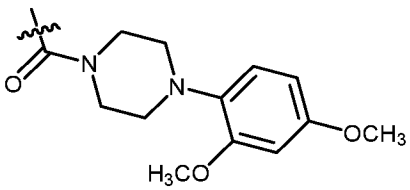
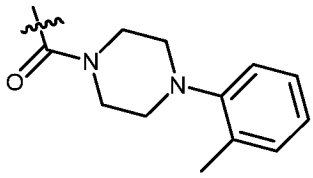

,

или .

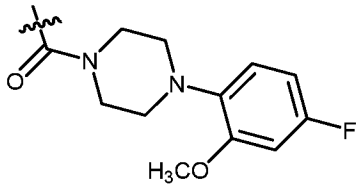
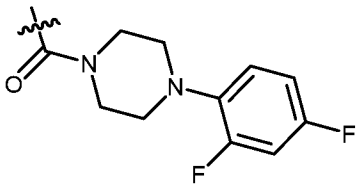
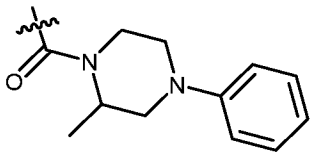
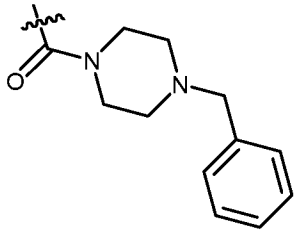
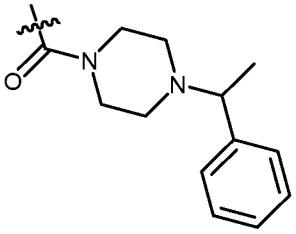
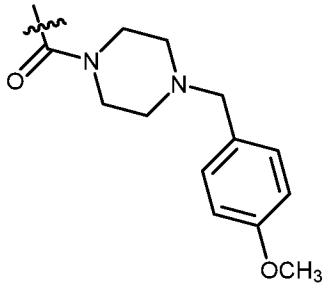
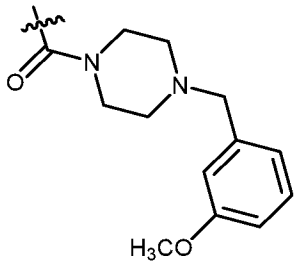
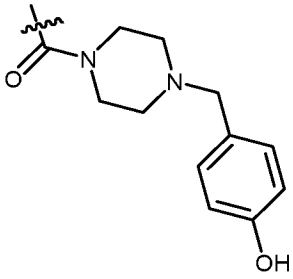
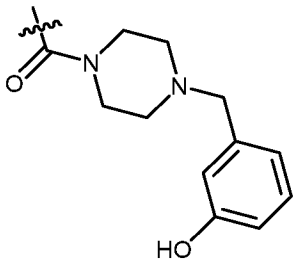
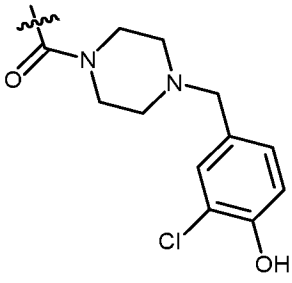
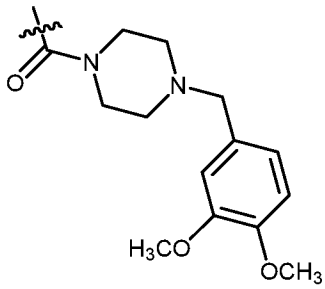
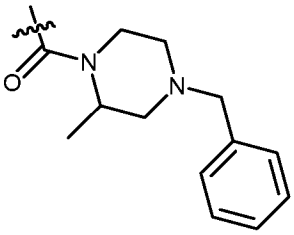
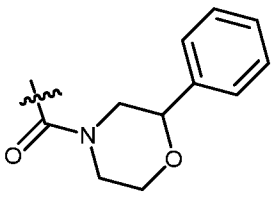
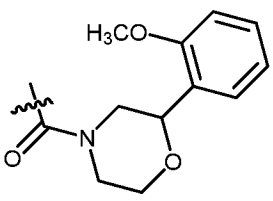
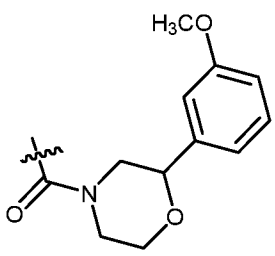
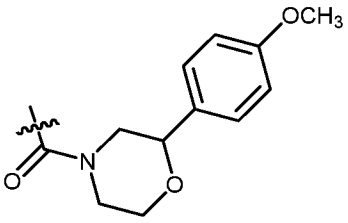
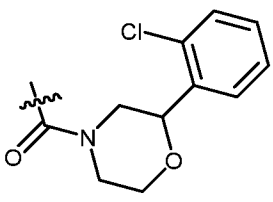
[001198] В другом варианте осуществления соединения формулы VIb1, соединение формулы VIb1 представляет собой соединение, где

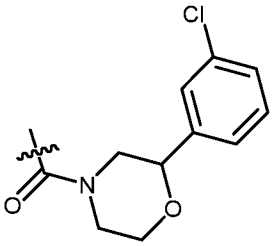
[001199] R^{1b1} представляет собой пиридинил;

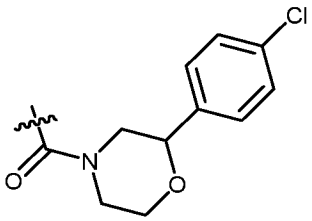
[001200] R^{8b1} представляет собой H;

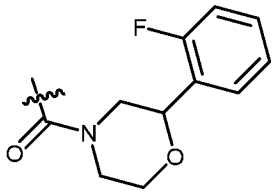
[001201] R^{9b1} представляет собой

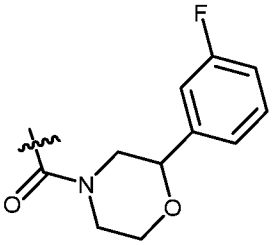

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

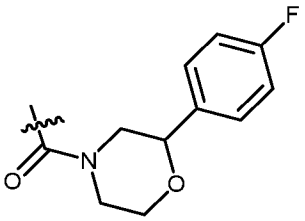

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

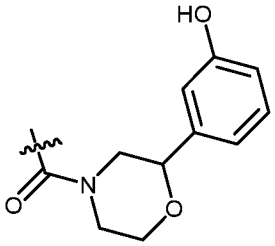

Cl
O
N
O
,

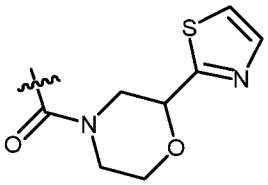

Cl
O
N
O
,

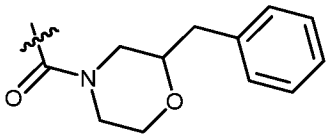

F
O
N
O
,

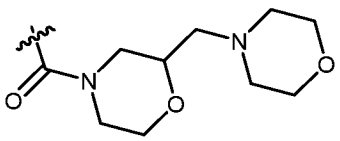

F
O
N
O
,

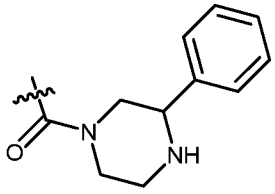

F
O
N
O
,

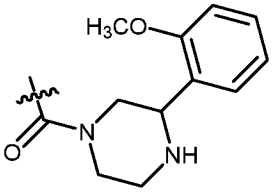

HO
O
N
O
,

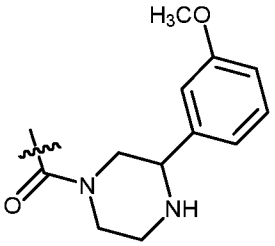

S
N
O
N
O
,

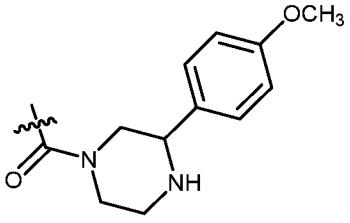

O
N
O
,

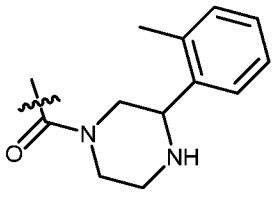

N
O
N
O
,

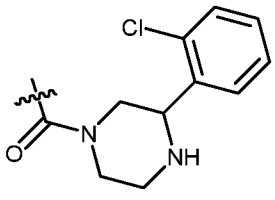

NH
O
N
,

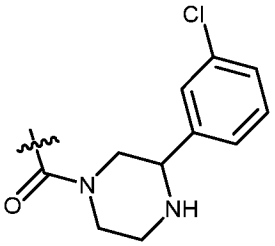

H3CO
NH
O
N
,

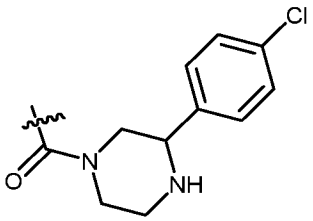
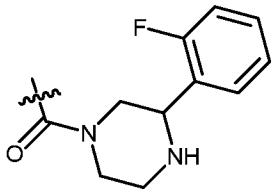
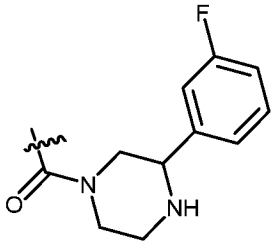

H3CO
NH
O
N
,

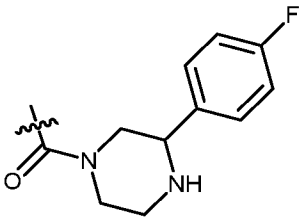

OCH3
NH
O
N
,

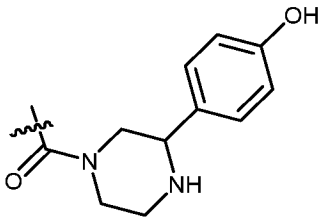
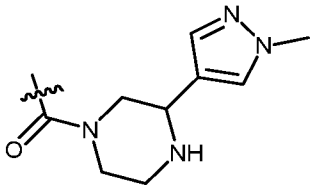
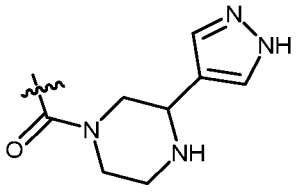

NH
O
N
,

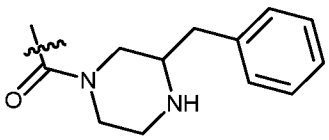
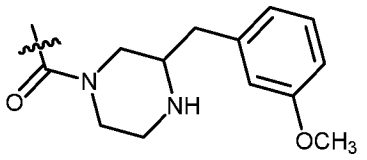
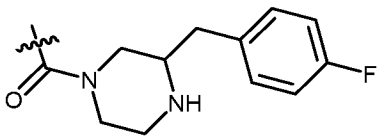

Cl
NH
O
N
,

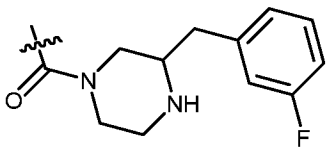

,


,

,

,


,


,

,

,

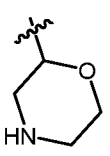
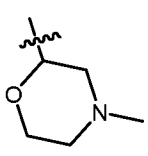
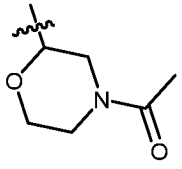

,

,

,

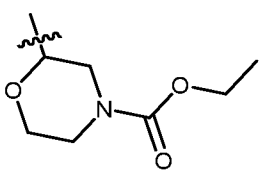
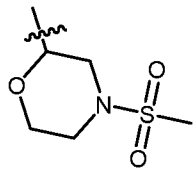
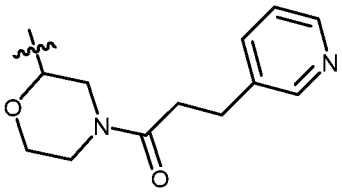
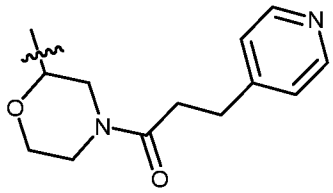
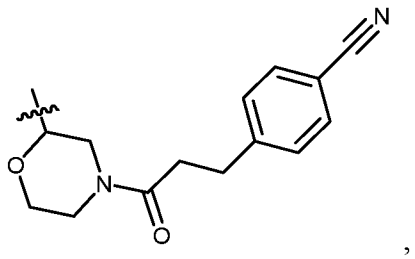
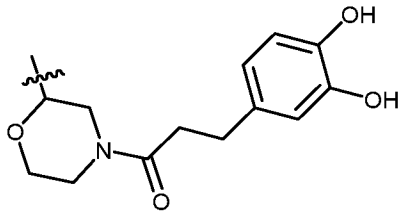
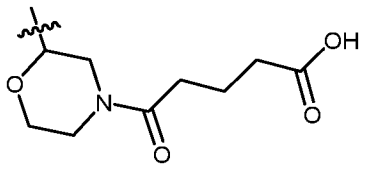
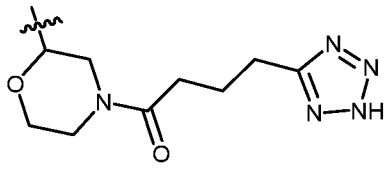
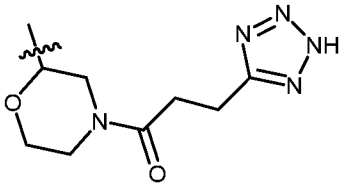
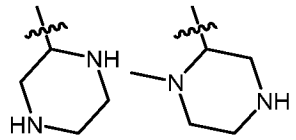
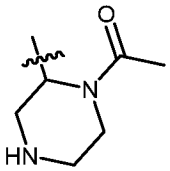
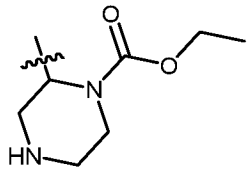
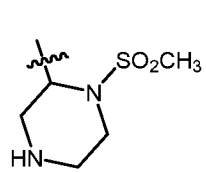
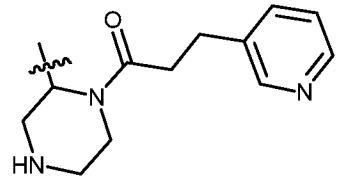
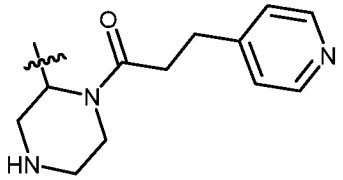
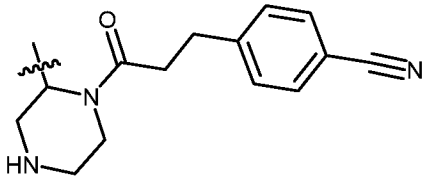
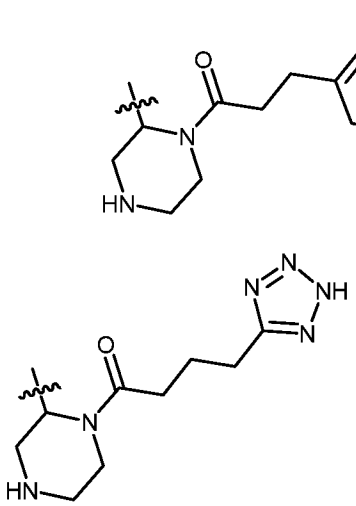

или .

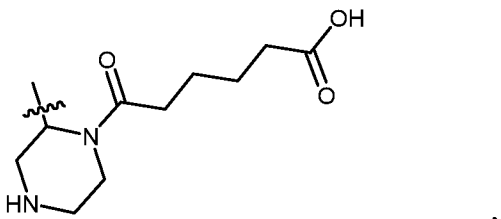
[001202] В другом варианте осуществления соединения формулы VIb1, соединение формулы VIb1 представляет собой соединение, где

[001203] R^{1b1} представляет собой пиридинил;

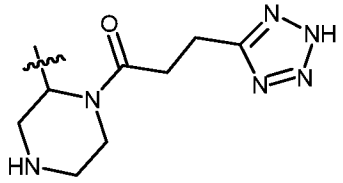
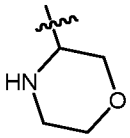
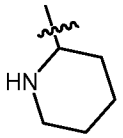
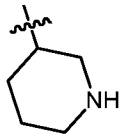
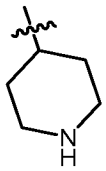
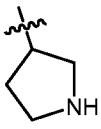
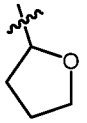
[001204] R^{8b1} представляет собой H;

[001205] R^{9b1} представляет собой 
,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

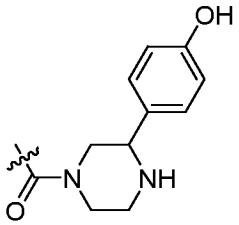
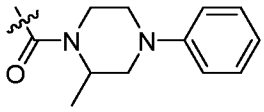
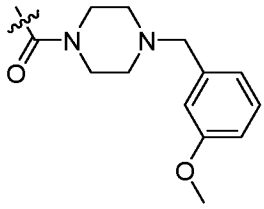
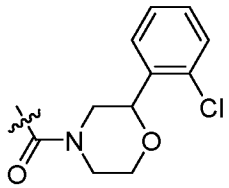
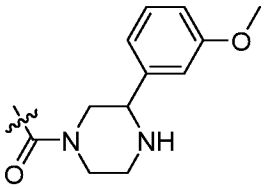
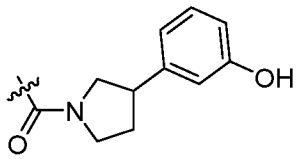
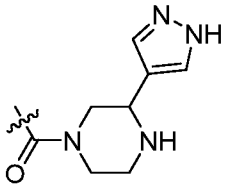
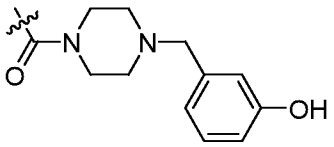
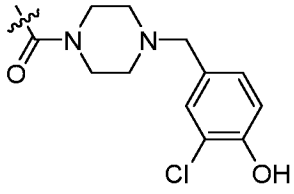
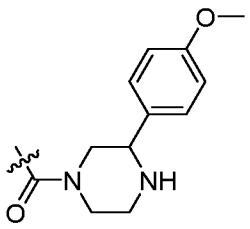
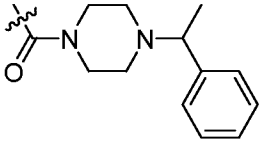
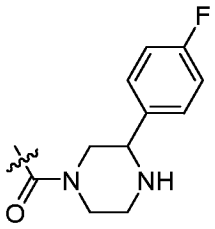
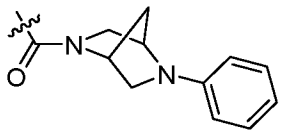
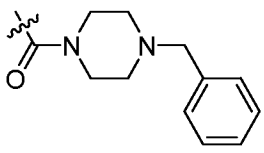
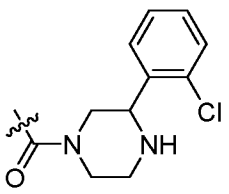
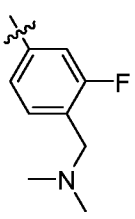
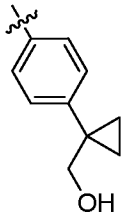
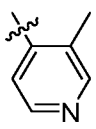
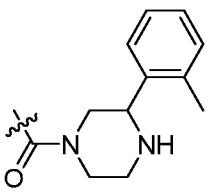
,

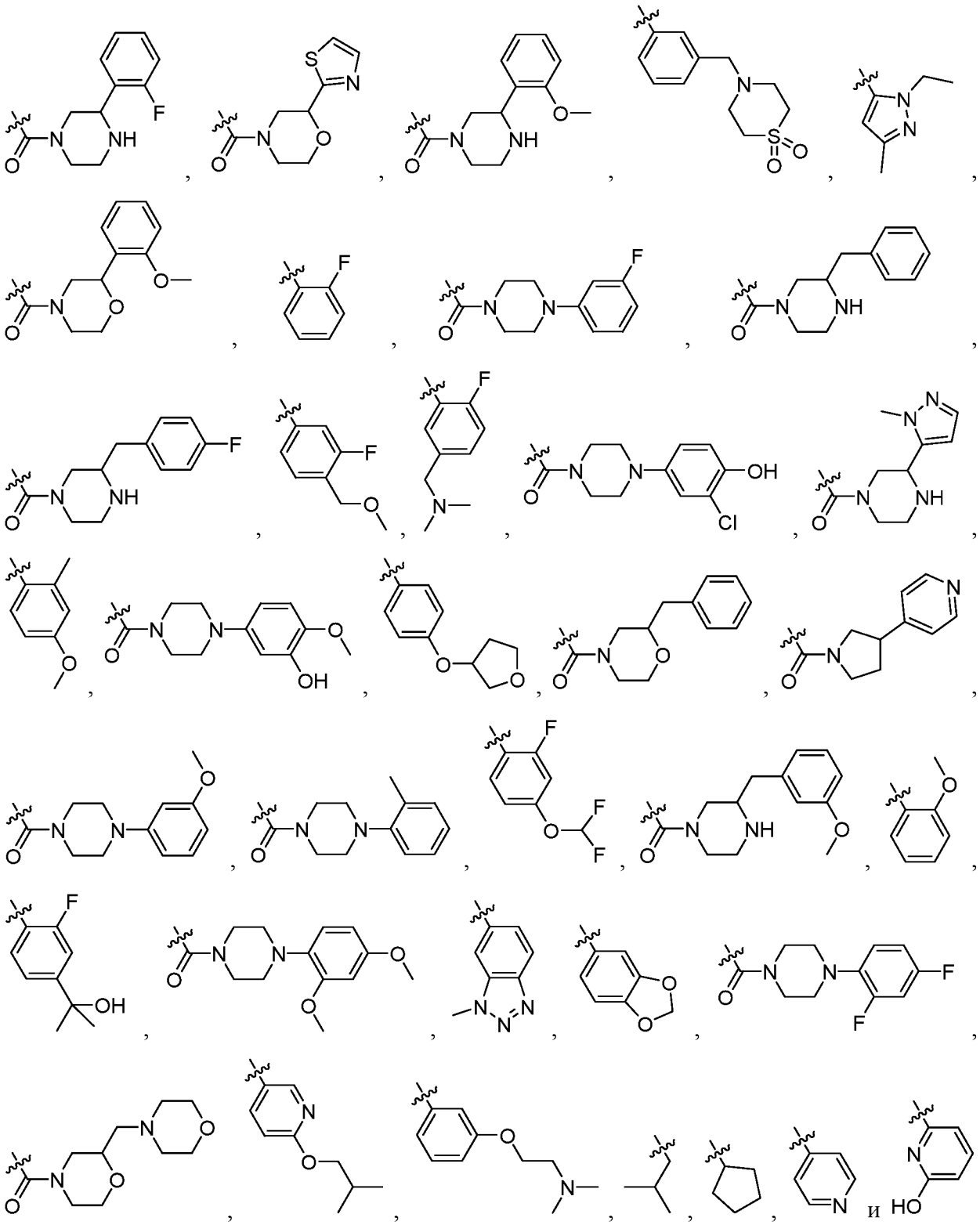






или

.

[001206] В другом варианте осуществления соединения формулы VIb1, соединение формулы VIb1 представляет собой соединение, где

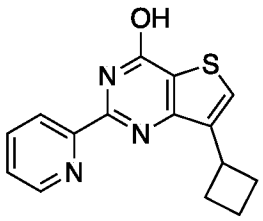
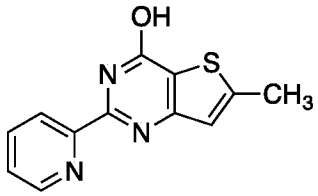
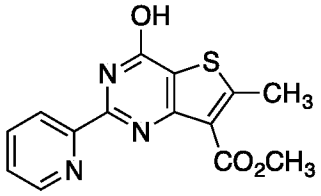
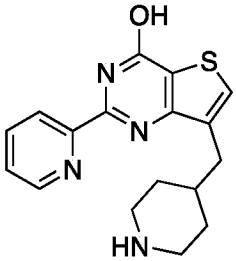
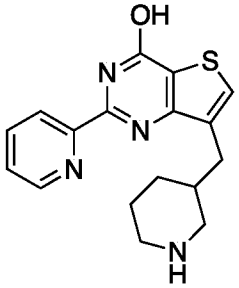
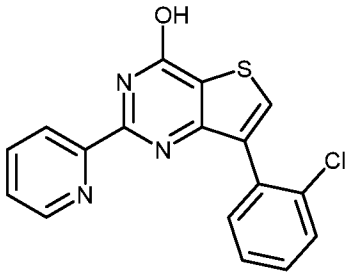
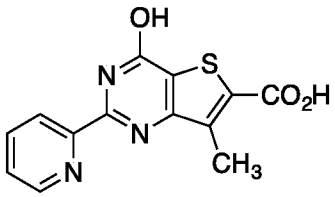
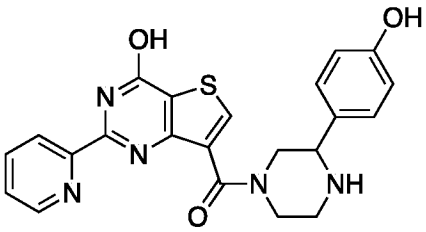
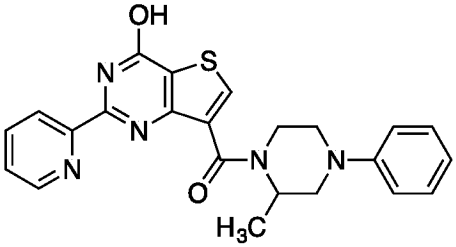
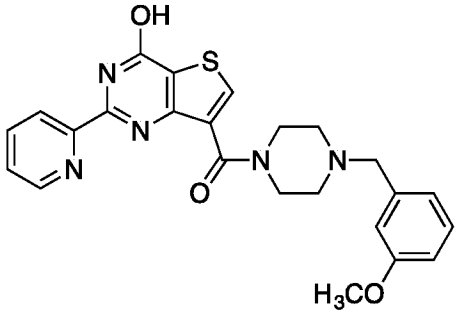
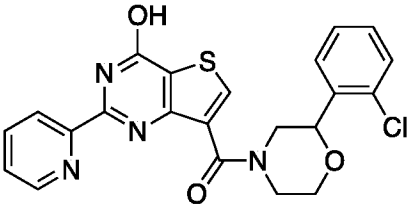
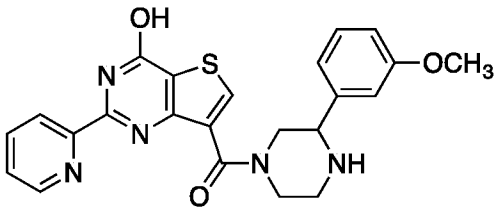
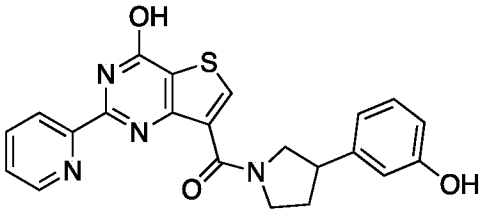
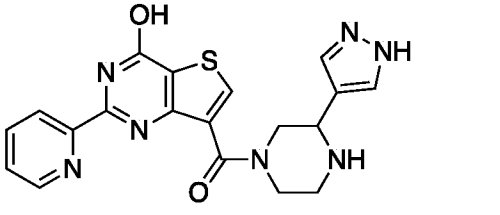
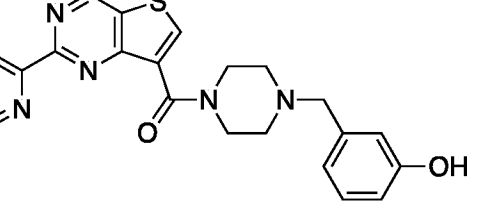
[001207] R^{1b1} представляет собой пиридинил;

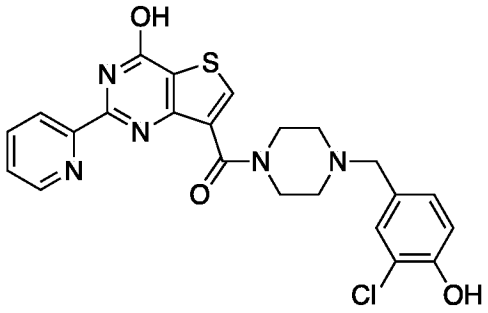
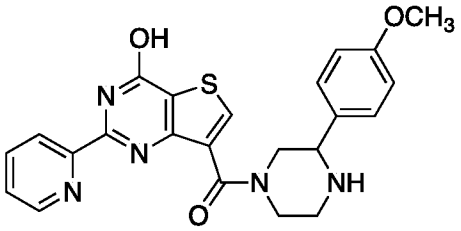
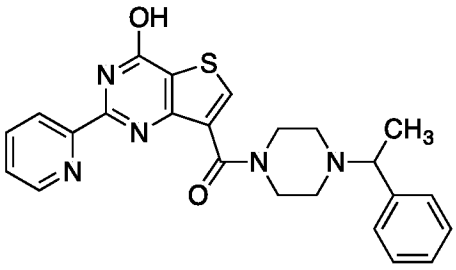
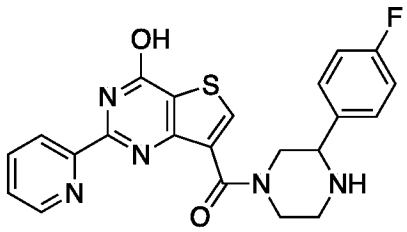
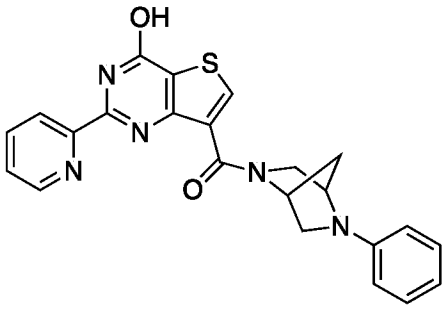
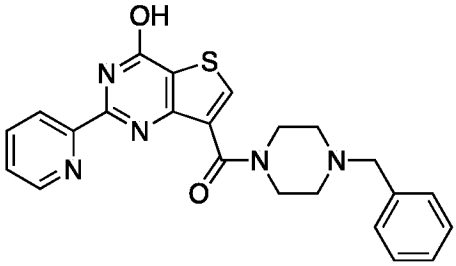
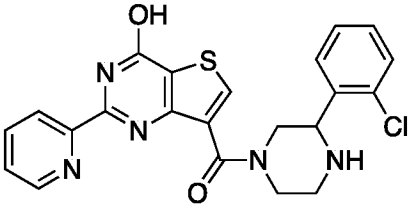
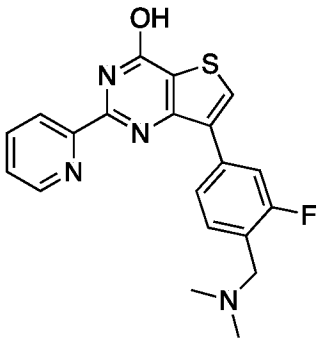
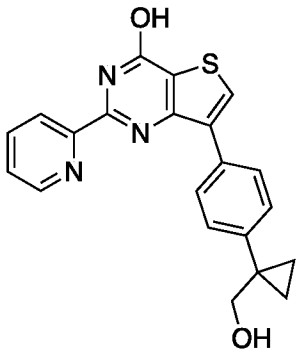
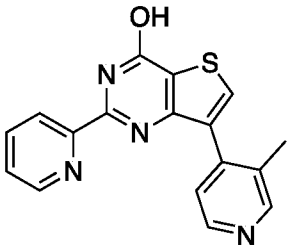
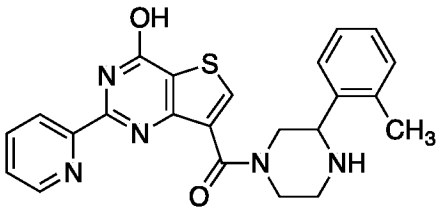
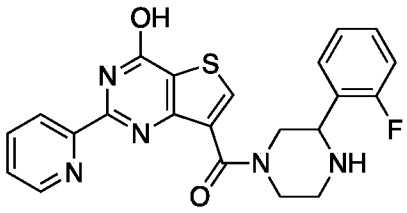
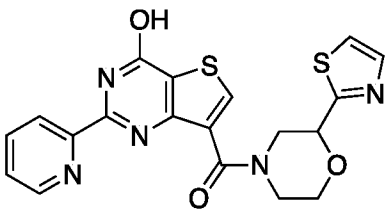
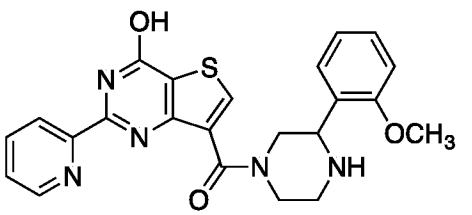
[001208] R^{8b1} представляет собой H, метил, -COOH или $-COOCH_3$;

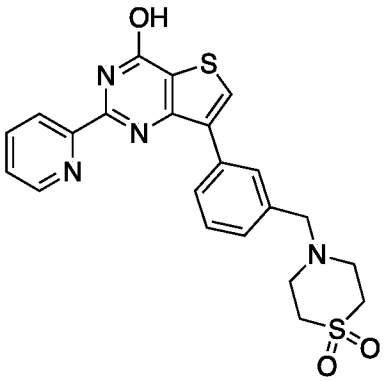
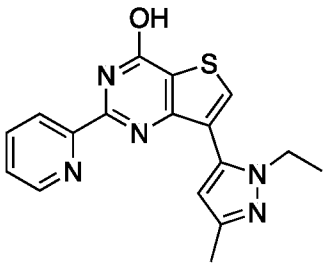
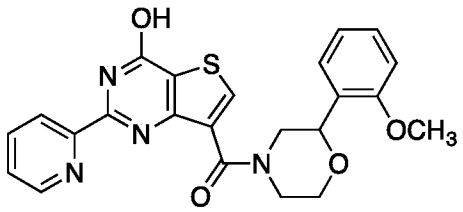
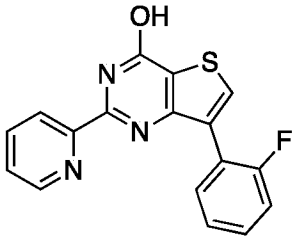
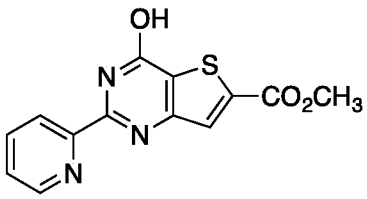
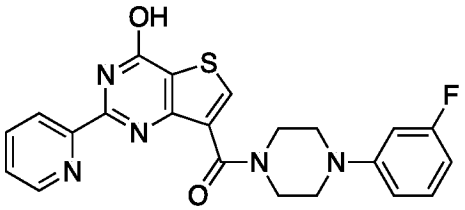
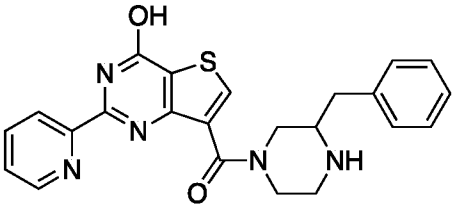
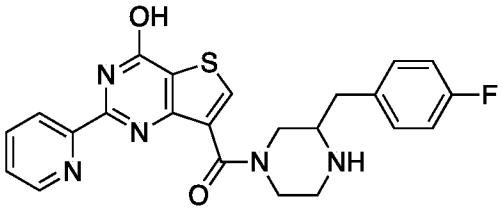
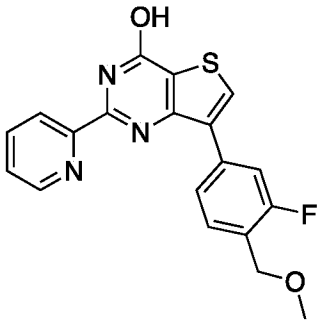
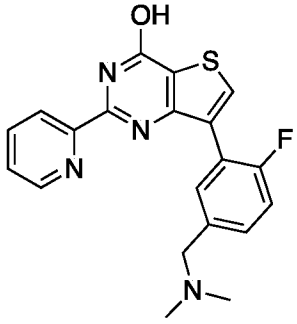
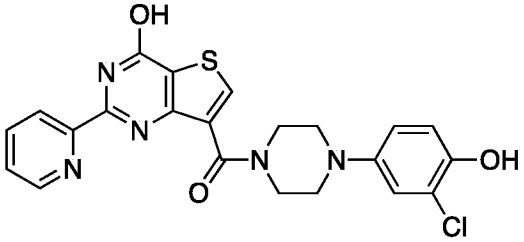
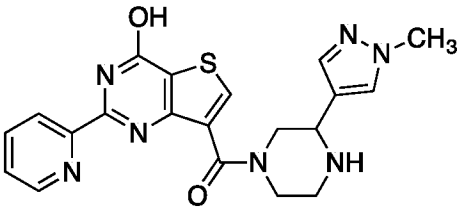
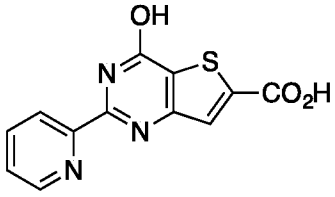
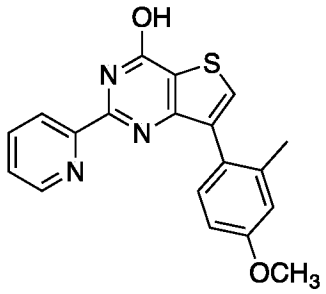
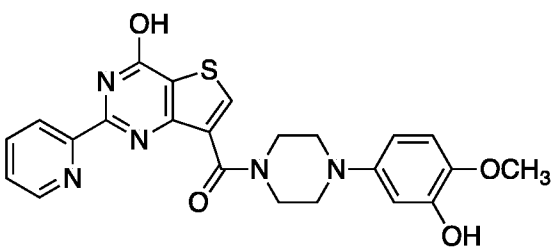
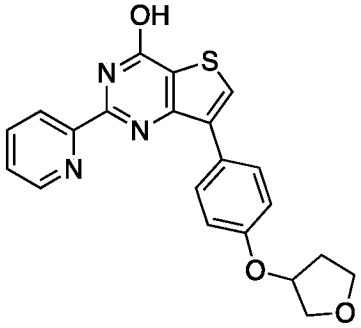
[001209] R^{9b1} выбирают из группы, состоящей из: H, метила, циклобутила, $-CO_2CH_3$, пиперидин-4-илметила, пиперидин-3-илметила, 2-хлорфенила,  ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
.

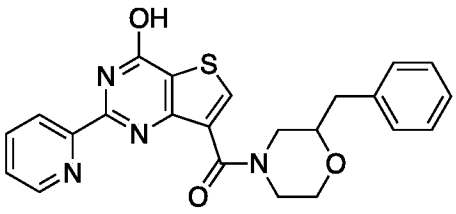
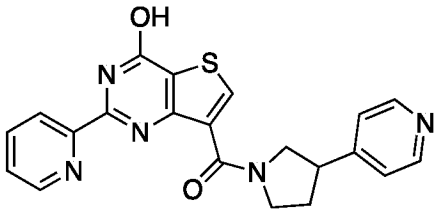
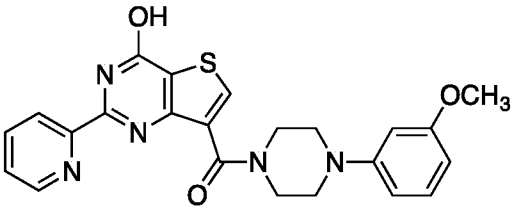
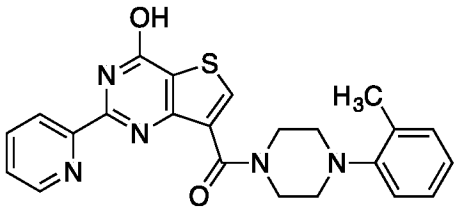
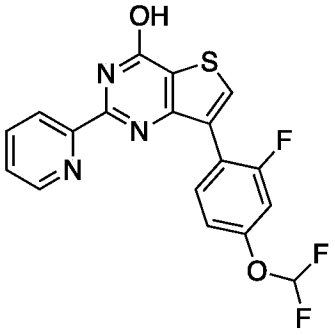
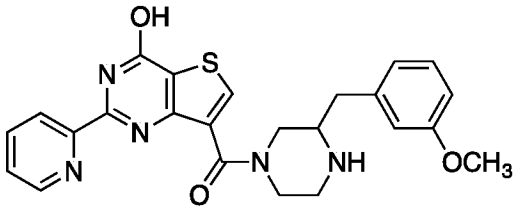
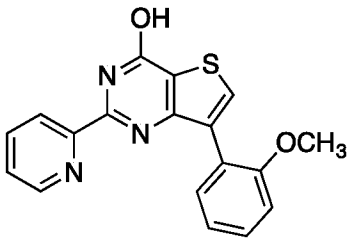
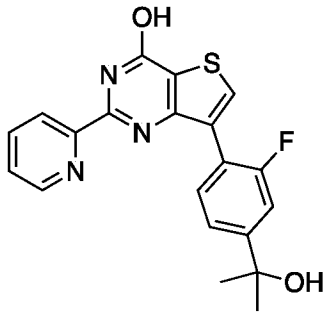
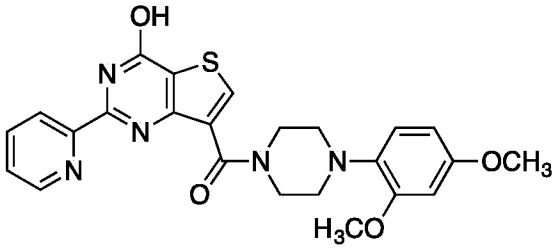
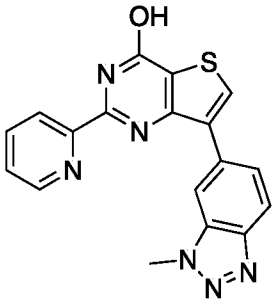
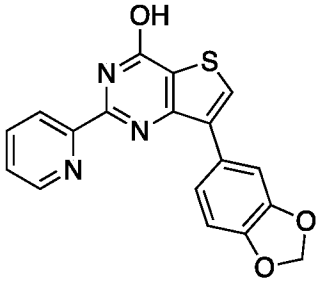
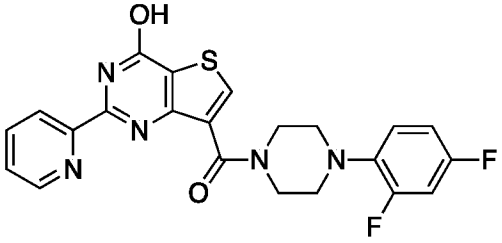
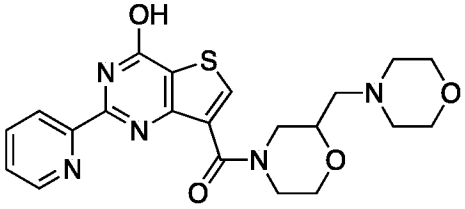


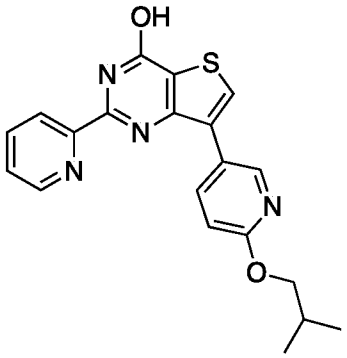
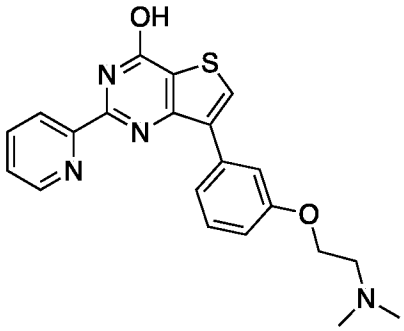
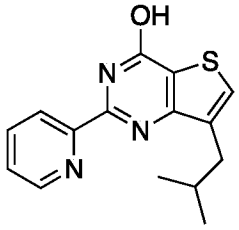
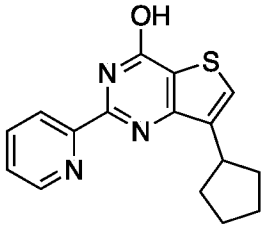
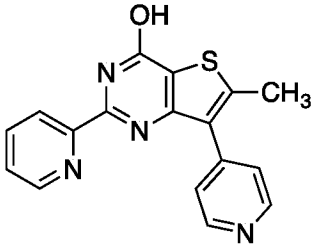
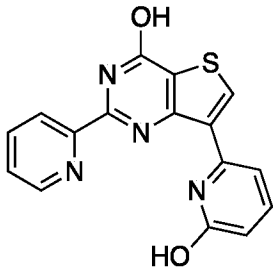
[001210] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы VIb1 представляет собой:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

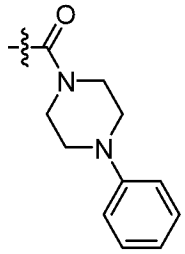
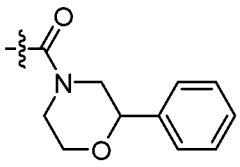
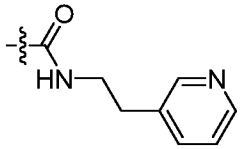

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

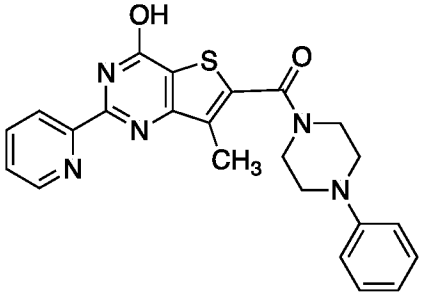
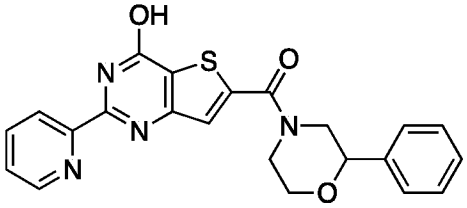

,

,

,

,

, или

.

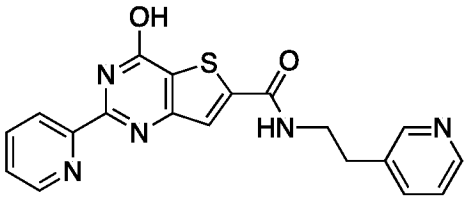
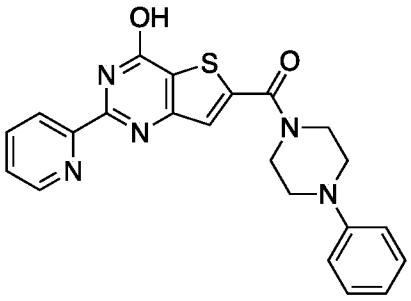
[001211] В другом варианте осуществления соединения формулы VIb1, соединение формулы VIb1 представляет собой соединение, где

[001212] R^{1b1} представляет собой пиридинил;

[001213] R^{9b1} представляет собой H, метил, -COOH или $-COOCH_3$;

[001214] R^{8b1} выбирают из группы, состоящей из:

,

и

.

[001215] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы VIb1 представляет собой:

,

,

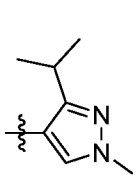
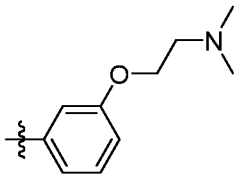
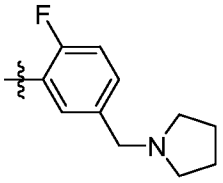
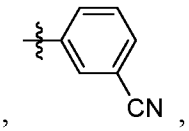
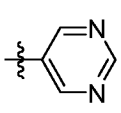
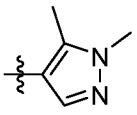
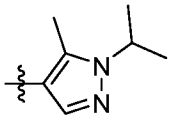
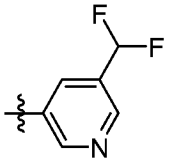
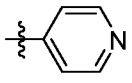
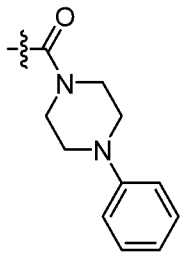
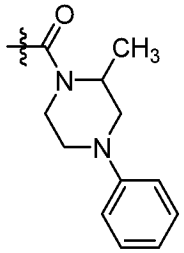
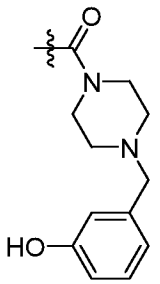
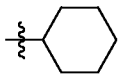
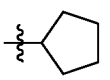
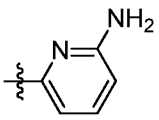
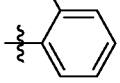
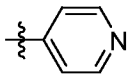
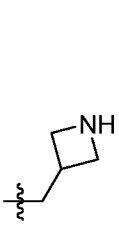
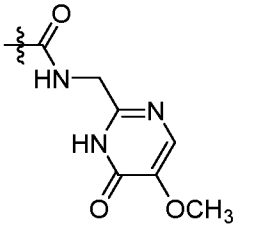
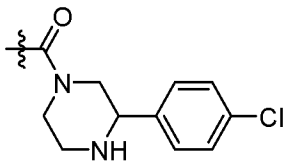
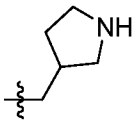
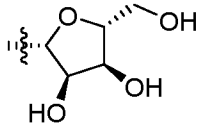
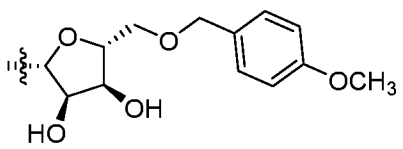
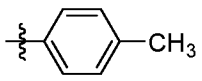



или .

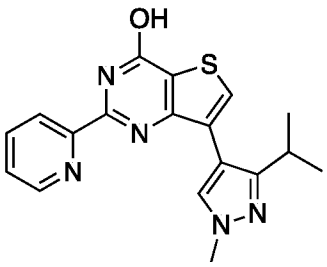
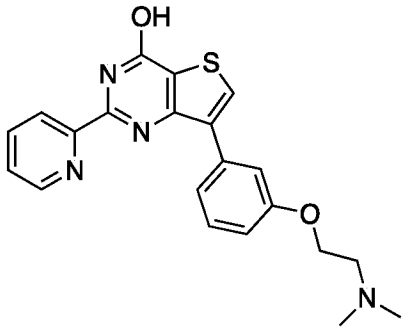
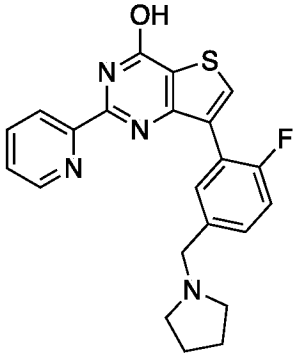
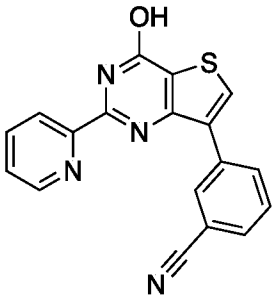
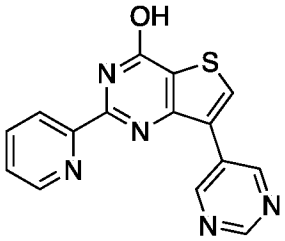
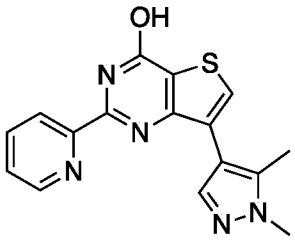
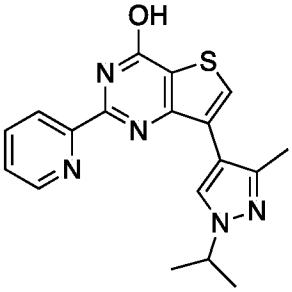
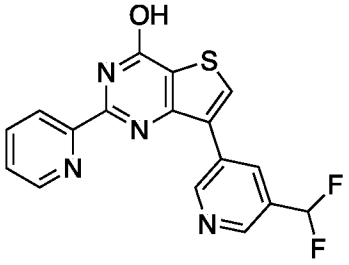
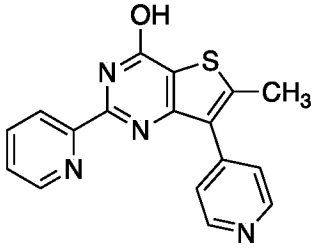
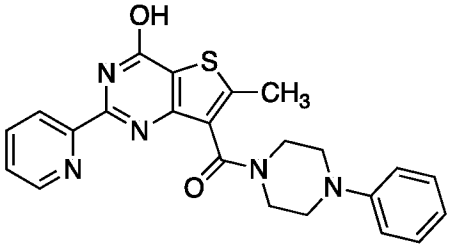
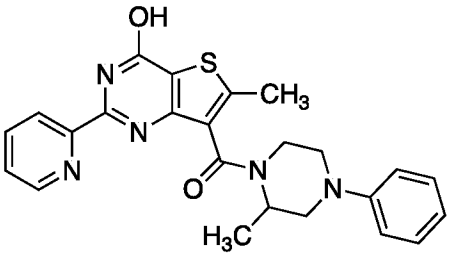
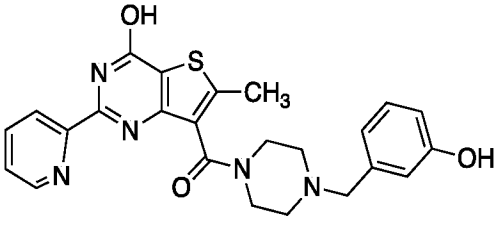
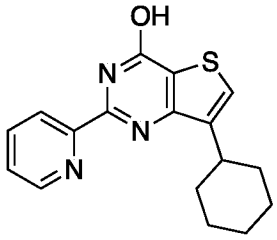
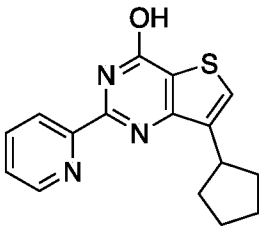
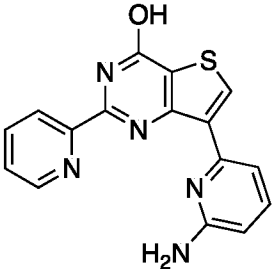
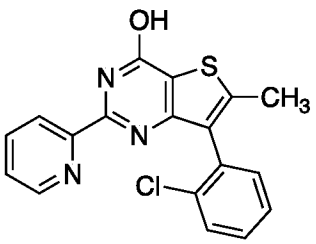
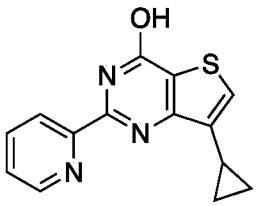
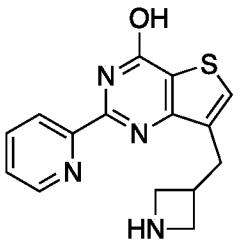
[001216] В другом варианте осуществления соединения формулы VIb1, соединение формулы VIb1 представляет собой соединение, где

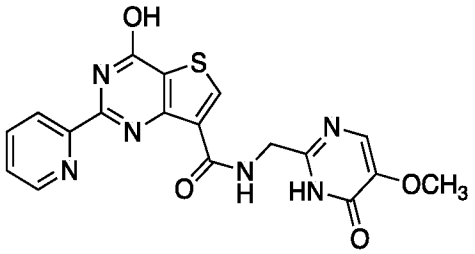
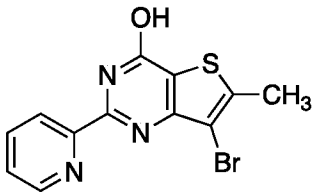
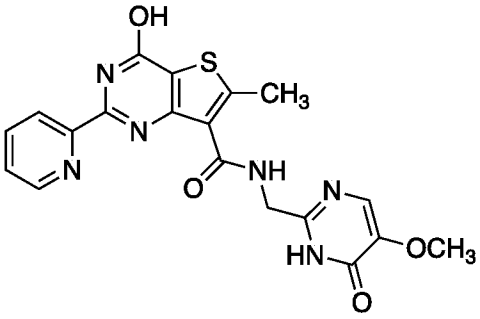
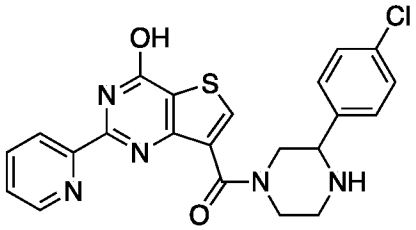
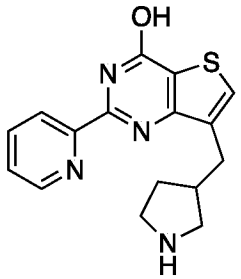
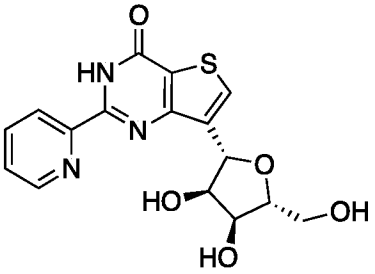
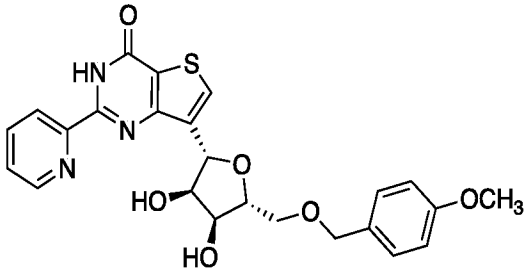
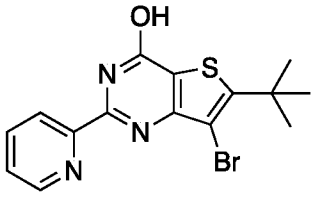
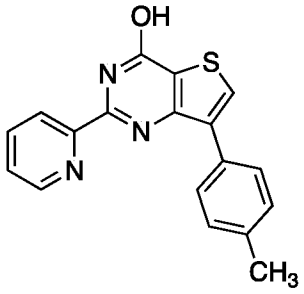
[001217] R^{1b1} представляет собой пиридинил;

[001218] R^{8b1} представляет собой H, *трет*-бутил или CH_3;

[001219] R^{9b1} представляет собой Br,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , или  .

[001220] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы VIb1

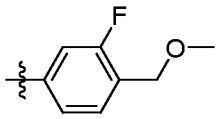
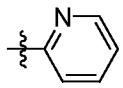
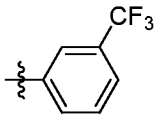
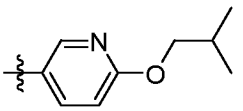
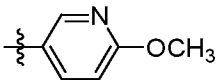
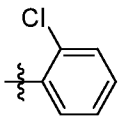
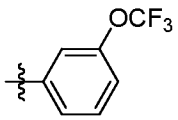
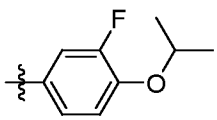
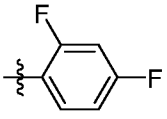
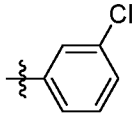
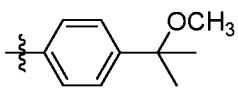
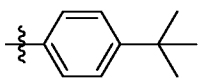
представляет собой:  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  .


,

,

,

,

,

,

,

или

.

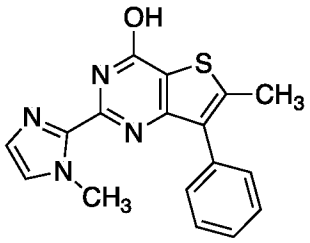
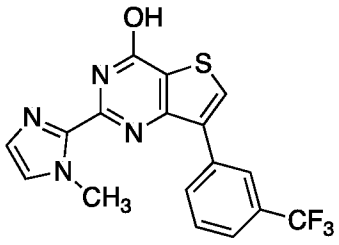
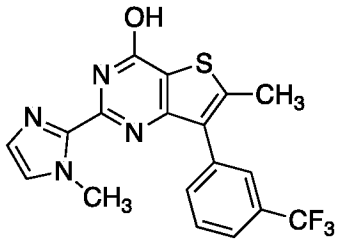
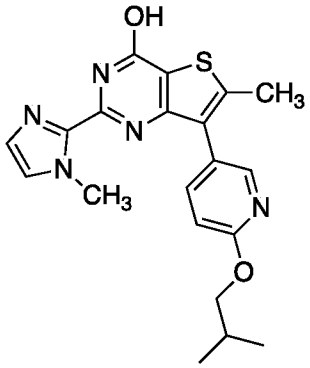
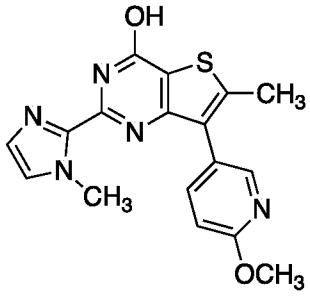
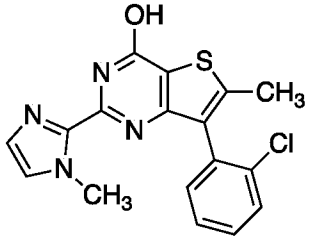
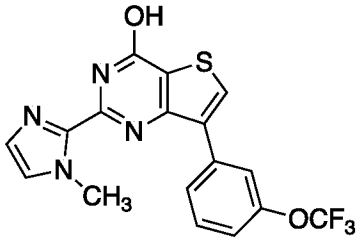
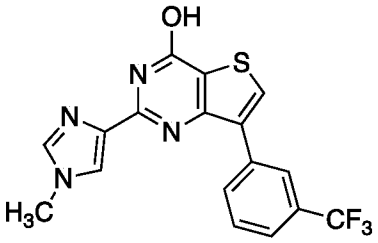
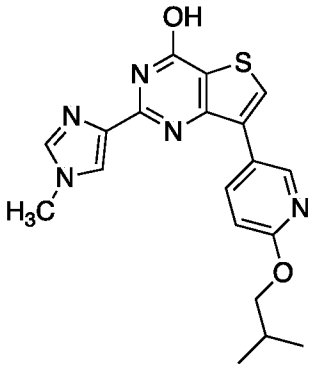
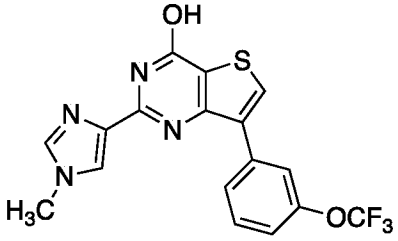
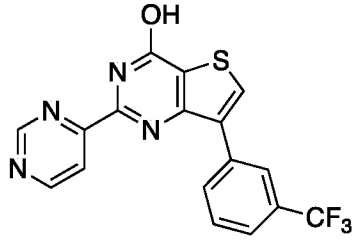
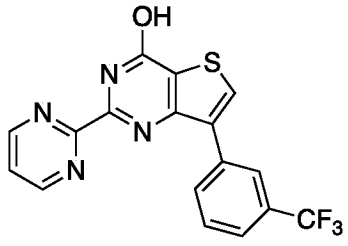
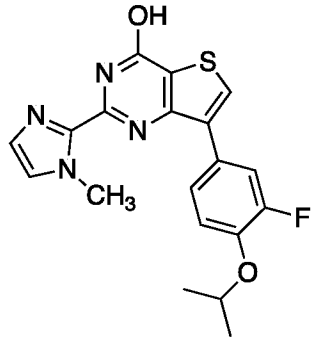
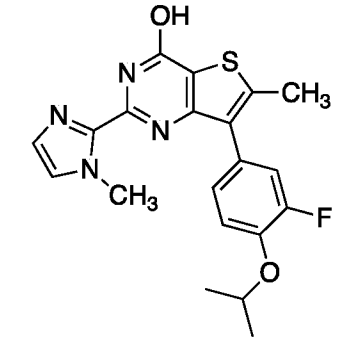
[001221] В другом варианте осуществления соединения формулы VIb1, соединение формулы VIb1 представляет собой соединение, где

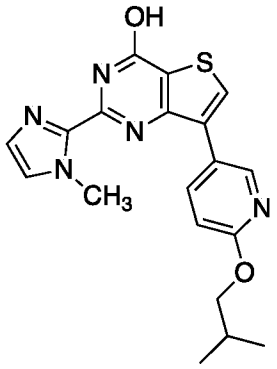
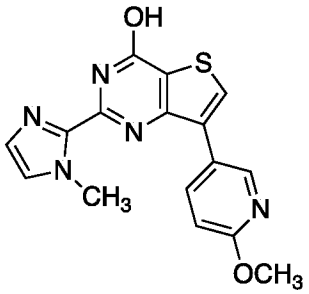
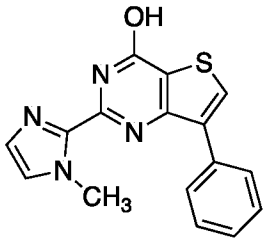
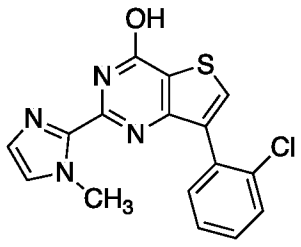
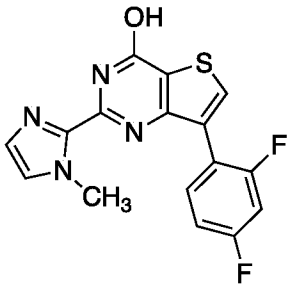
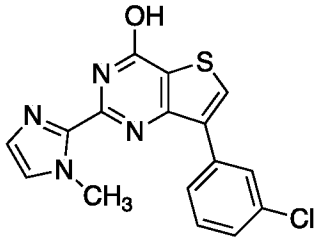
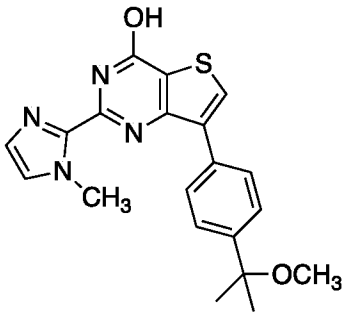
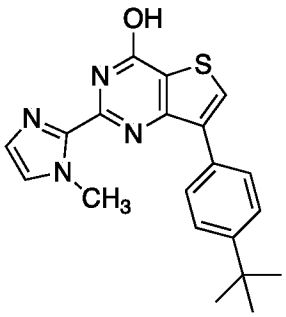
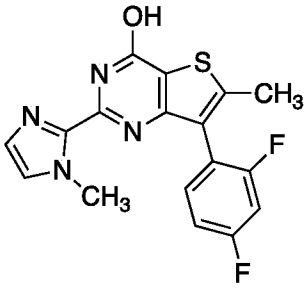
[001222] R^{1b1} представляет собой N-метил-имидазолил или пиримидил;

[001223] R^{8b1} представляет собой H или CH_3;

[001224] R^{9b1} представляет собой Ph, 
,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


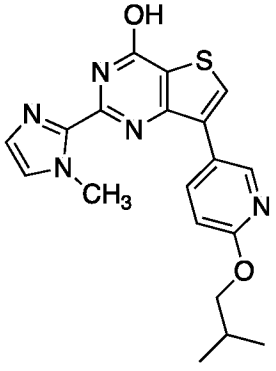
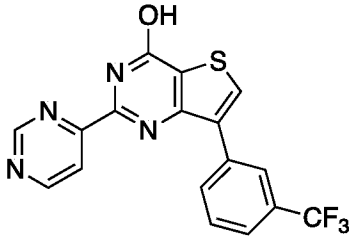
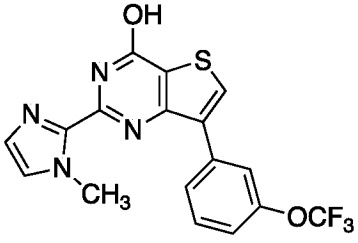
[001225] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы VIb1

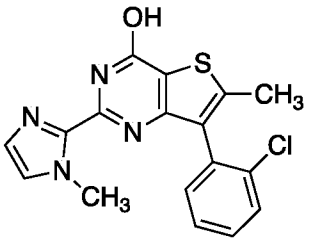
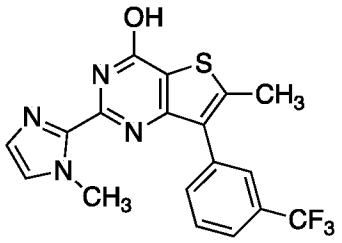
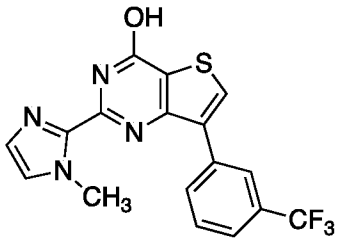
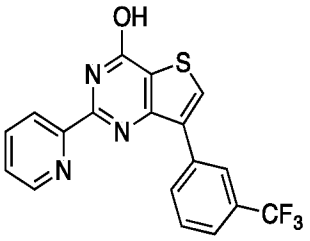
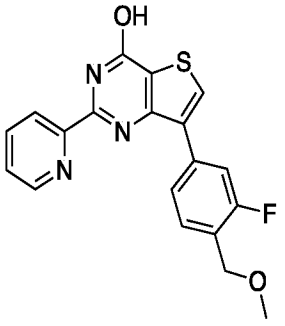
представляет собой:  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , ,


,

,

,

,

,

,

,

или

.

[001226] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы VIb1 R^{1b1} представляет собой пиридил, имидазолил, N-метил-2-имидазолил, N-метил-4-имидазолил, 2-пиримидинил или 4-пиримидинил.

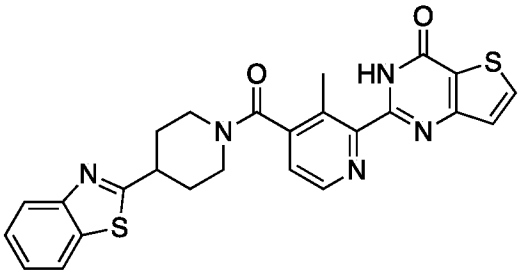
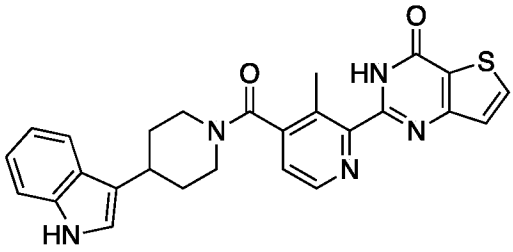
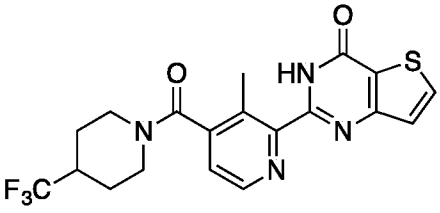
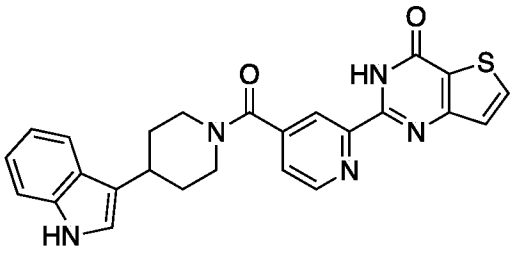
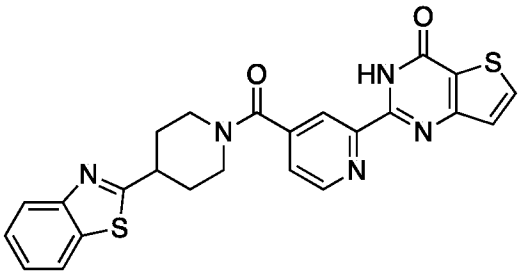
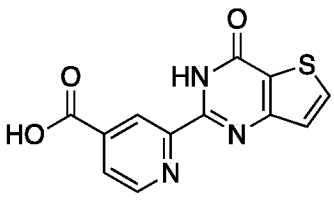
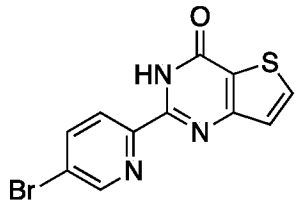
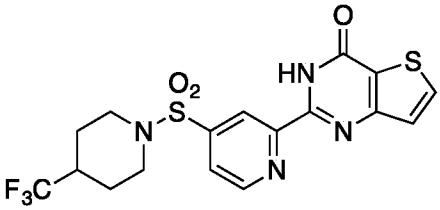
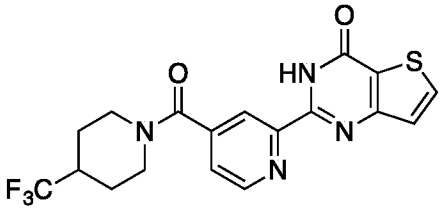
[001227] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы VIb1 представляет собой:


,

,

,

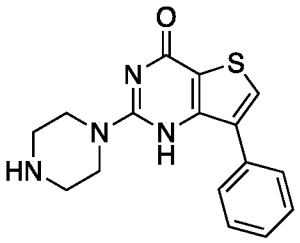






или

[001228] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы VIb1 выбирают при условии, что соединение не представляет собой

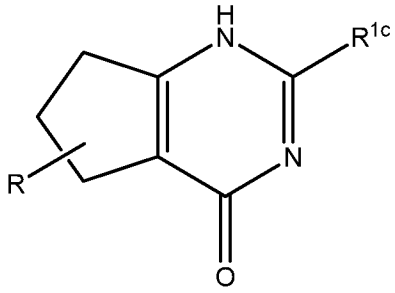
или



[001229] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы VIb1 выбирают при условии, что если R^{9b1} представляет собой арил и R^{8b1} представляет собой H, тогда R^{1b1} не представляет собой насыщенную гетероциклическую группу.

[001230] В некоторых вариантах осуществления формулы VIb1 R^{1b1}представляет собой имидазолил.

[001231] В другом варианте осуществления соединение формулы VI представляет собой соединение формулы VIc:



Формула VIc

[001232] или его фармацевтически приемлемые производные,

[001233] где R^{1c} представляет собой арил или гетероарил; а также

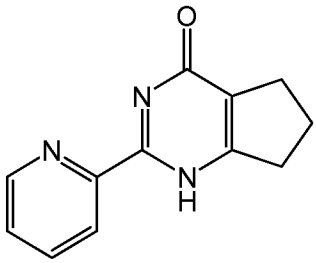
[001234] R может состоять из 0-6 заместителей, независимо выбранных из H или алкила.

[001235] В другом варианте осуществления соединения формулы VIc, соединение формулы VIc представляет собой соединение, где

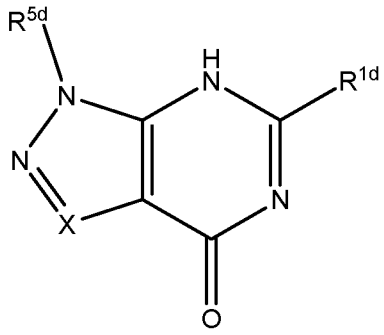
[001236] R^{1c} представляет собой пиридинил; а также

[001237] R представляет собой H.

[001238] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы VIc представляет собой:



[001239] В другом варианте осуществления соединение формулы VI представляет собой соединение формулы VId:



Формула VId

[001240] или его фармацевтически приемлемые производные,

[001241] где R^{1d} представляет собой арил или гетероарил;

[001242] R^{5d} представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил; а также

[001243] X представляет собой CH или N.

[001244] В другом варианте осуществления соединения формулы VId, соединение формулы VId представляет собой соединение, где

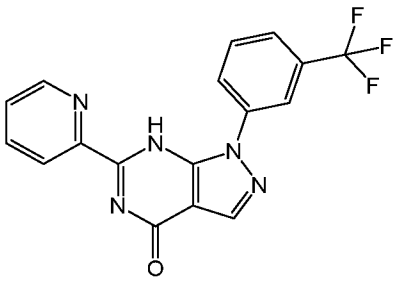
[001245] R^{1d} представляет собой пиридинил;

[001246] R^{5d} представляет собой водород или фенил,

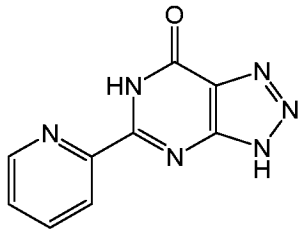
[001247] где фенил замещен CF_3;

[001248] X представляет собой CH или N.

[001249] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы VId представляет собой:

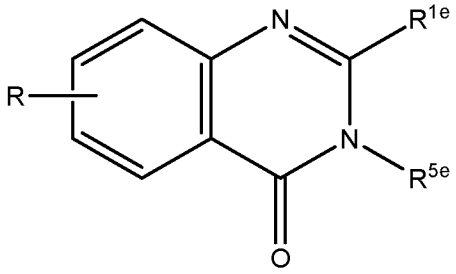


или



.

[001250] В другом варианте осуществления соединение формулы VI представляет собой соединение формулы VIe:



Формула VIe

[001251] или его фармацевтически приемлемые производные,

[001252] где R^{1e} представляет собой $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ или NR^6R^7;

[001253] R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

[001254] R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

[001255] R^{5e} представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

[001256] R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены;

[001257] p равно 0-2; а также

[001258] R может состоять из 0-4 заместителей, независимо выбранных из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ или NR^6R^7.

[001259] В другом варианте осуществления соединения формулы VIe,

[001260] R^{1e} представляет собой гетероарил, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ или NR^6R^7;

[001261] R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

[001262] R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

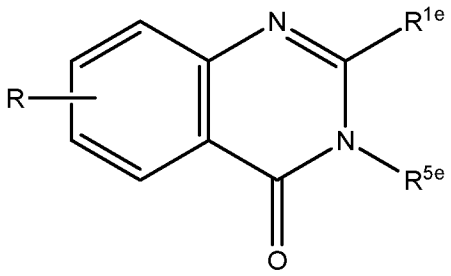
[001263] R^{5e} представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

[001264] R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены;

[001265] p равно 0-2; а также

[001266] R может состоять из 0-4 заместителей, независимо выбранных из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ или NR^6R^7.

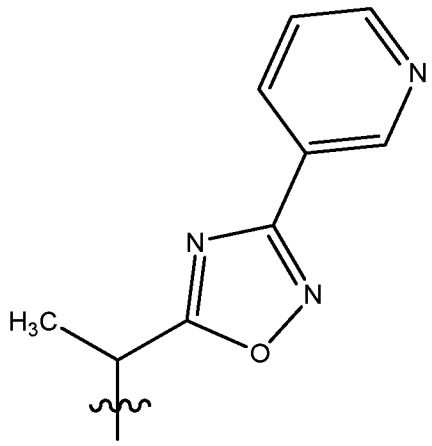
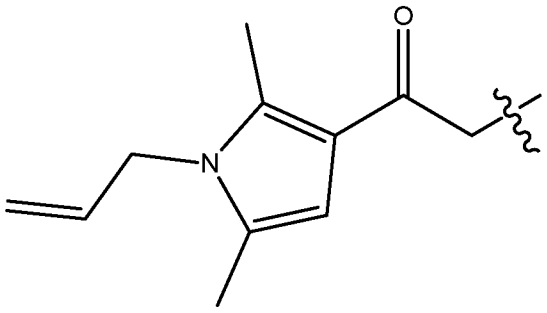
[001267] В другом варианте осуществления соединение формулы VI представляет собой соединение формулы VIe:



Формула VIe

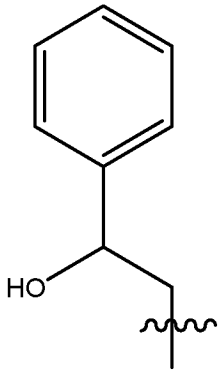
[001268] или его фармацевтически приемлемые производные,

[001269] где R^{1e} представляет собой $S(O)_pR^4$ или NR^6R^7;

[001270] R^4 представляет собой  или  ;

[001271] R^{5e} представляет собой H, метоксиэтил или $CH_3OCH_2(CH_3)CH$-;

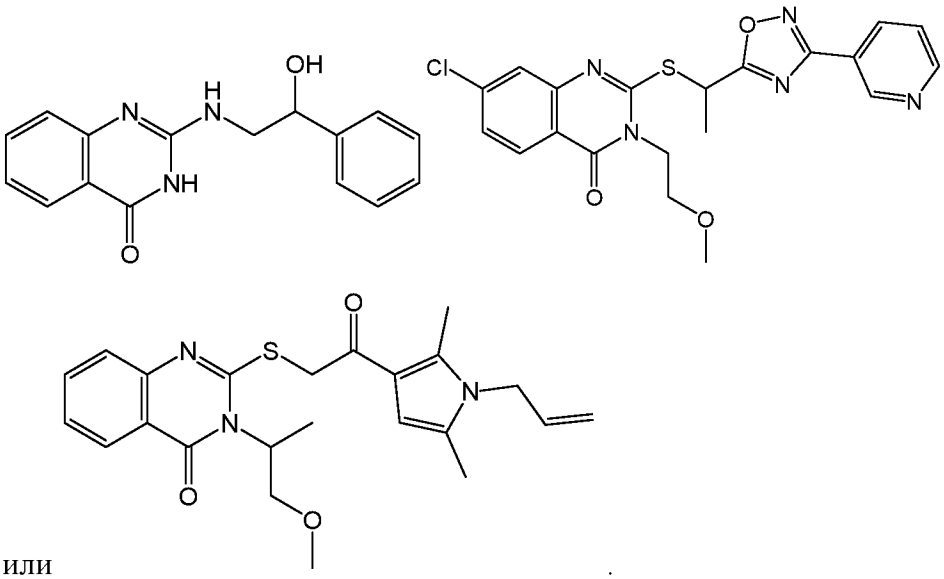
[001272] R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода или как изображено ниже

 ;

[001273] p равно 0; а также

[001274] R представляет собой H или галоген.

[001275] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы VIe представляет собой:



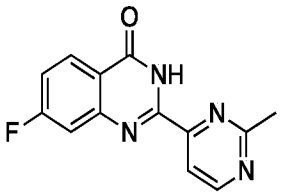
или

[001276] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы VIe представляет собой соединение

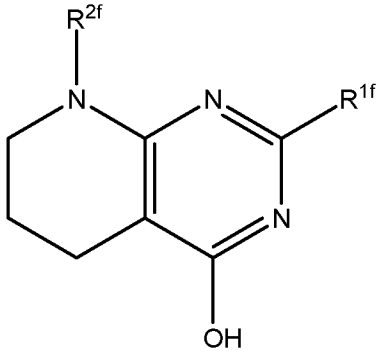
[001277] где R^{1e} представляет собой гетероарил; а также

[001278] R представляет собой H, фтор, бром, хлор или иод.

[001279] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы VIe представляет собой:



[001280] В другом варианте осуществления соединение формулы VI представляет собой соединение формулы VIf:



Формула VIf

[001281] или его фармацевтически приемлемые производные,

[001282] где R^{1f} представляет собой арил или гетероарил; а также

[001283] R^{2f} представляет собой H, -C(O)R, -C(O)OR, $-S(O)_2R$, -S(O)R или алкил,

[001284] где R представляет собой арил, гетероарил или алкил.

[001285] В другом варианте осуществления соединения формулы VIf, соединение формулы VIf представляет собой соединение, где

[001286] R^{1f} представляет собой 2-пиридил; а также

[001287] R^{2f} представляет собой -C(O)R,-C(O)OR или SO_2R,

[001288] где R представляет собой арил, гетероарил или алкил.

[001289] В другом варианте осуществления соединения формулы VIf, соединение формулы VIf представляет собой соединение, где

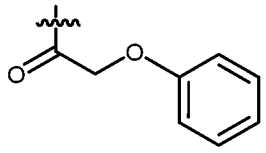
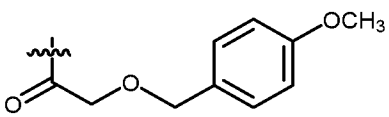
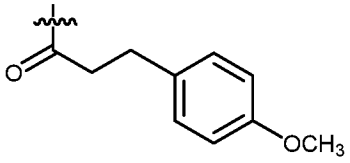
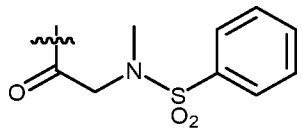
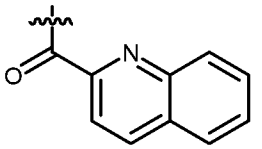
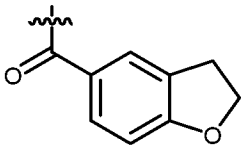
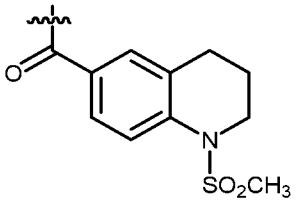
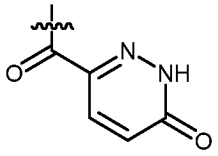
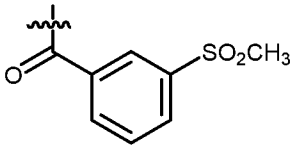
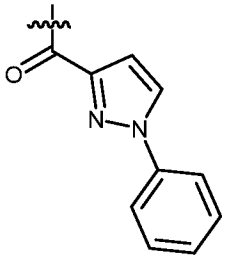
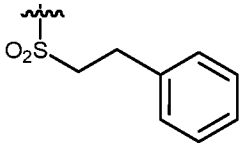
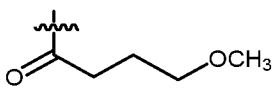
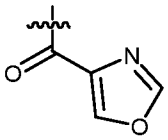
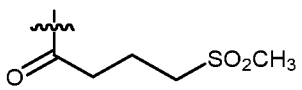
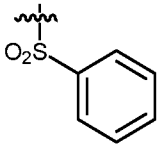
[001290] R^{1f} представляет собой 2-пиридил; а также

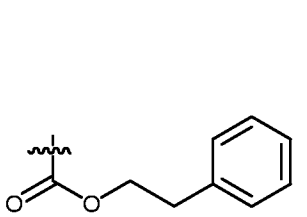
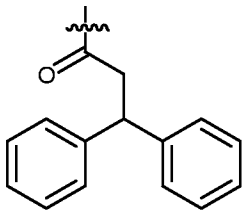
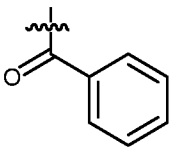
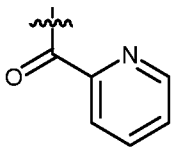
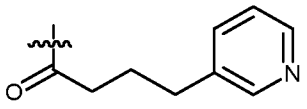
[001291] R^{2f} представляет собой -C(O)R,

[001292] где R представляет собой арил, гетероарил или алкил.

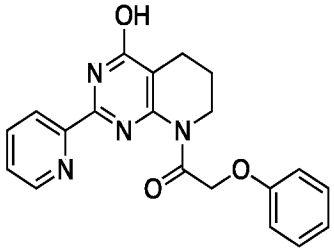
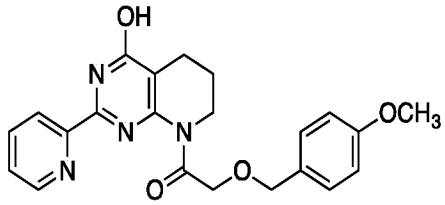
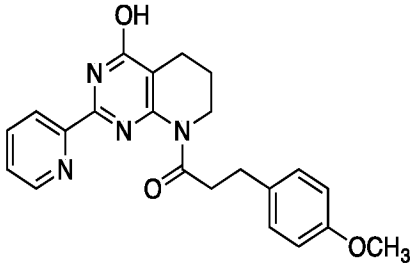
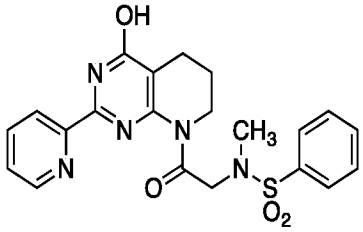
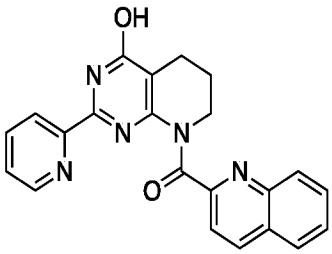
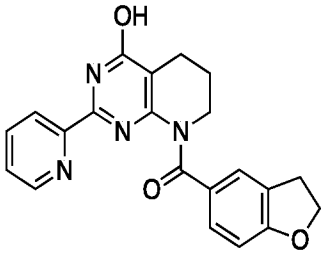
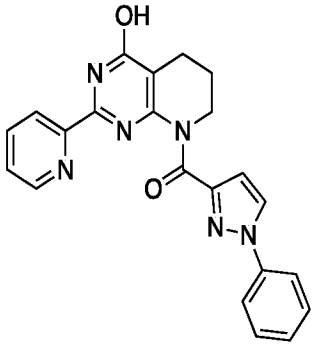
[001293] В другом варианте осуществления соединения формулы VIf, соединение формулы VIf представляет собой соединение, где

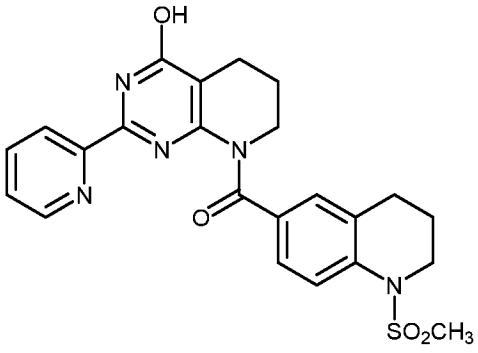
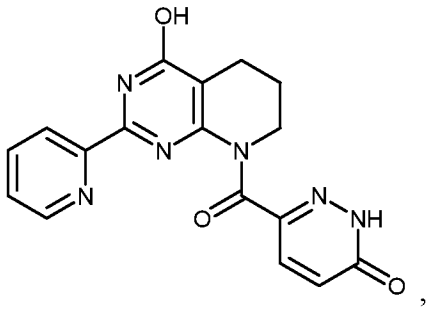
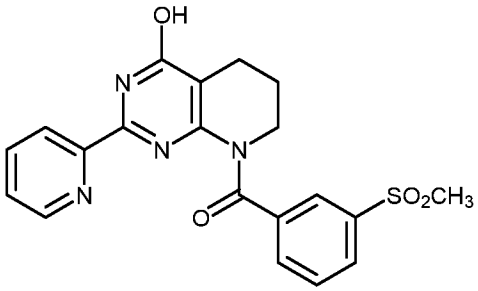
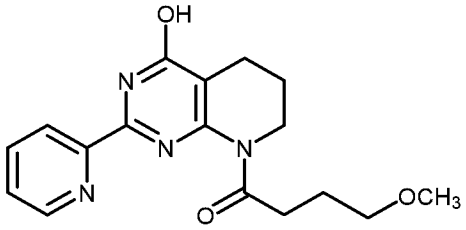
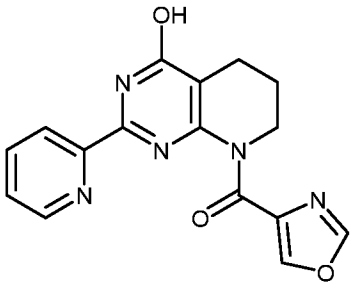
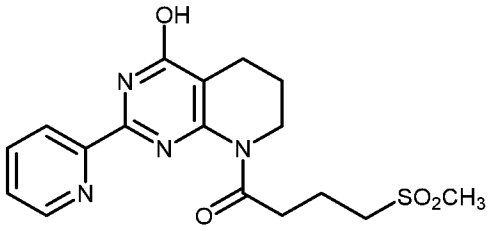
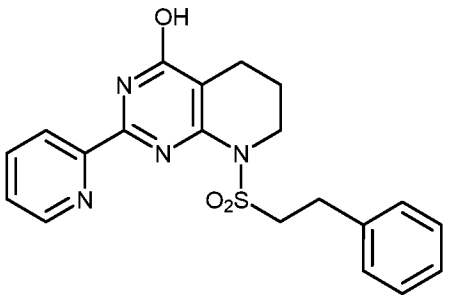
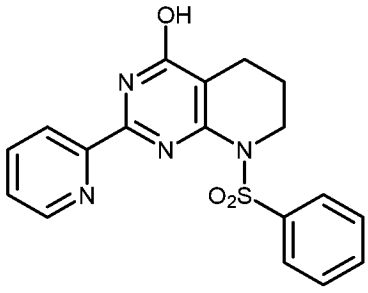
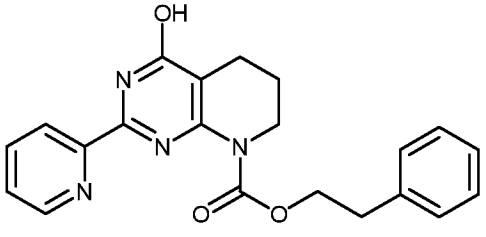
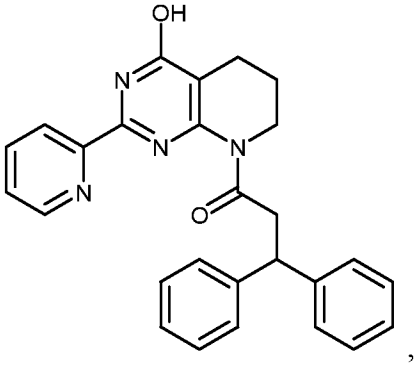
[001294] R^{1f} представляет собой пиридинил; а также

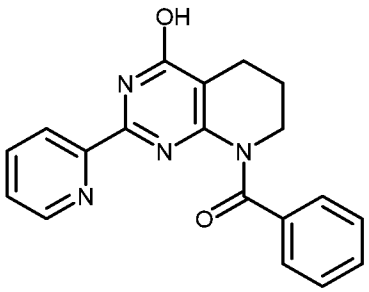
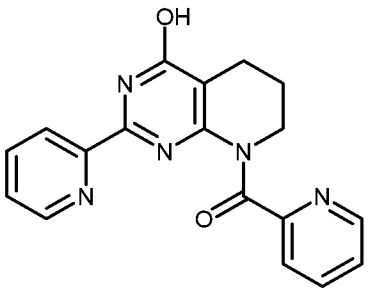
[001295] R^{2f} представляет собой H,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  .


,

,

,

или

.

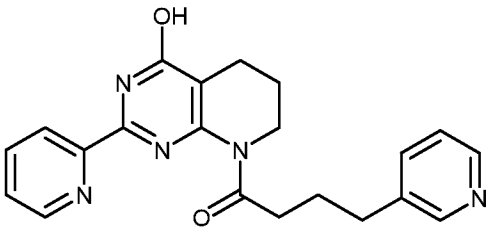
[001296] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы VIf представляет собой:


,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

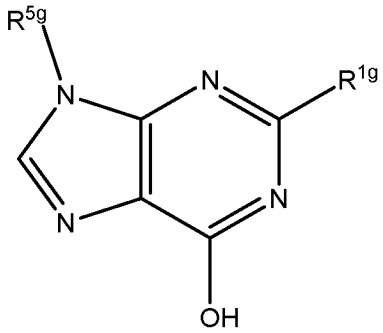



,



или .

[001297] В другом варианте осуществления соединение формулы VI представляет собой соединение формулы VIg:



Формула VIg

[001298] или его фармацевтически приемлемые производные,

[001299] где R^{1g} представляет собой арил или гетероарил; а также

[001300] R^{5g} представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил.

[001301] В другом варианте осуществления соединения формулы VIg, соединение формулы VIg представляет собой соединение, где

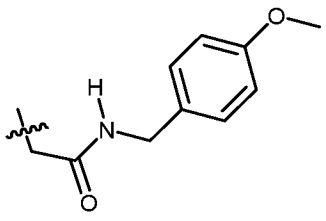
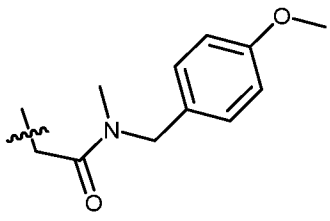
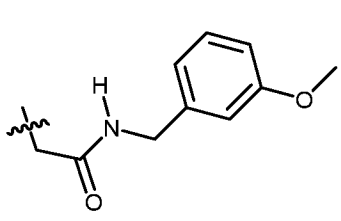
[001302] R^{1g} представляет собой 2-пиридил; а также

[001303] R^{5g} представляет собой арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, $CH_2C(O)R$, где R представляет собой NH_2, NHалкил, $N(алкил)_2$, пиперидин, OH или Оалкил.

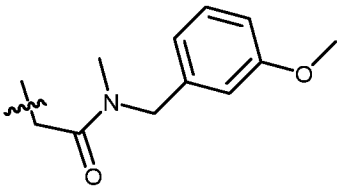
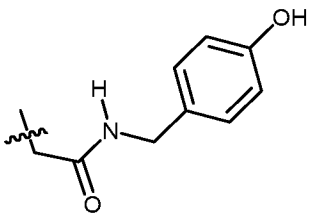
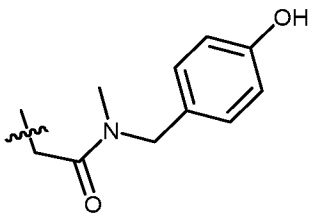
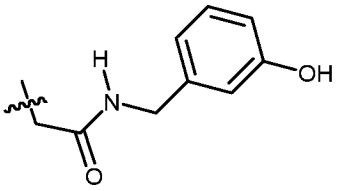
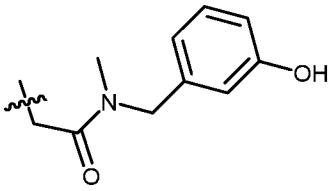
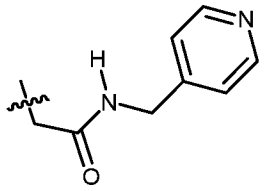
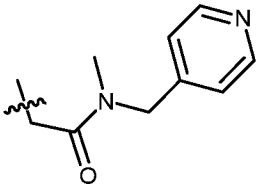
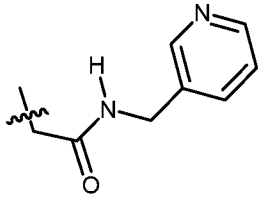
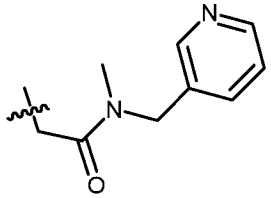
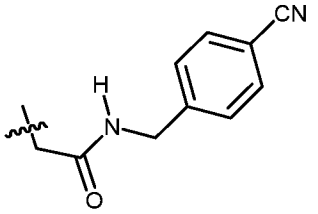
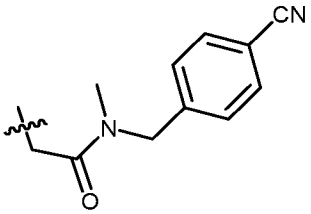
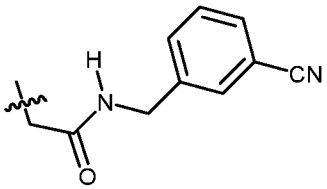
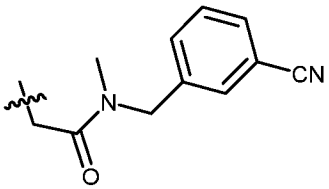
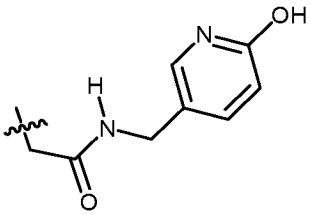
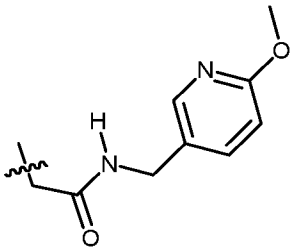
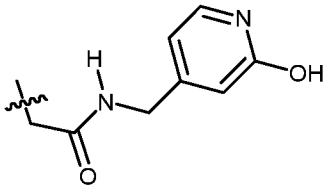
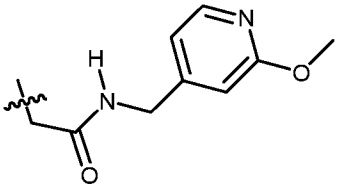
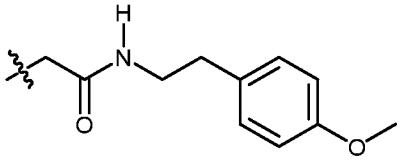
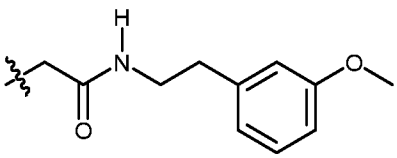
[001304] В другом варианте осуществления соединения формулы VIg, соединение формулы VIg представляет собой соединение, где

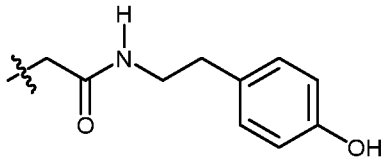
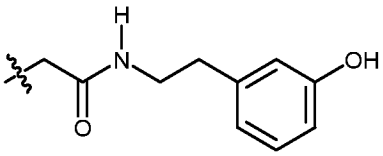
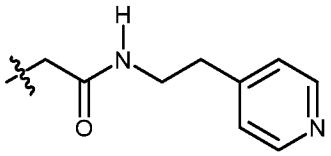
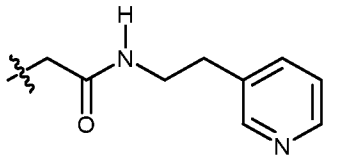
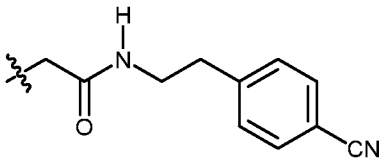
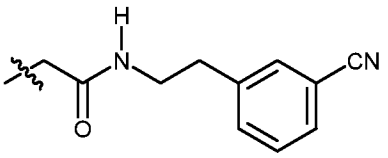
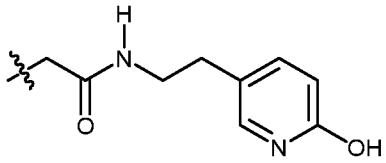
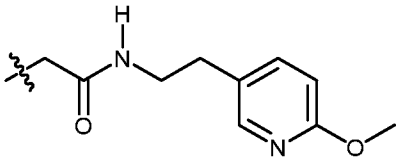
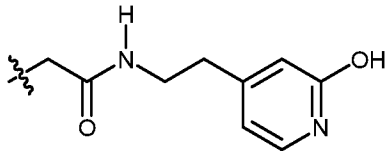
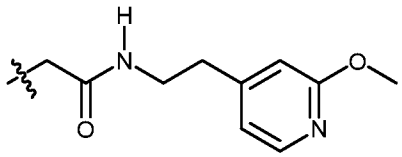
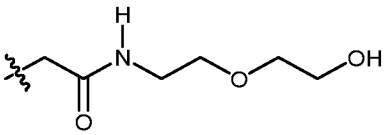
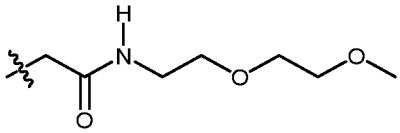
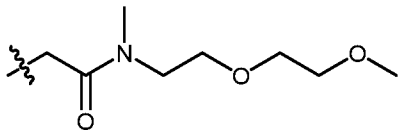
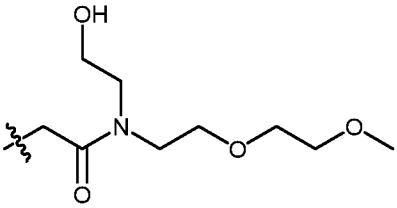
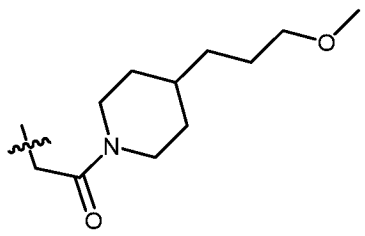
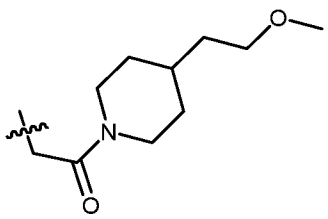
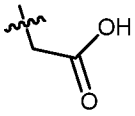
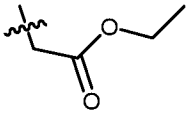
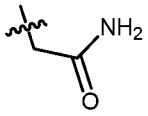
[001305] R^{1g} представляет собой пиридинил; а также

[001306] R^{5g} представляет собой водород, фенил, пиридил или

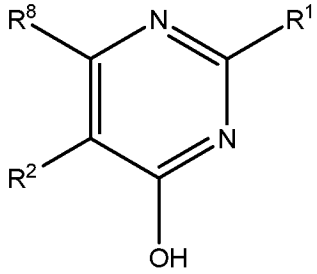




, , ,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

или

.

[001307] В определенных вариантах осуществления изобретения, соединения для применения в композициях и способах, предложенных в данном документе, имеют формулу VII:



Формула VII

[001308] или его фармацевтически приемлемые производные,

[001309] где R^1, R^2 и R^8 независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

[001310] R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

[001311] R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

[001312] R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

[001313] R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены;

[001314] p равно 0-2.

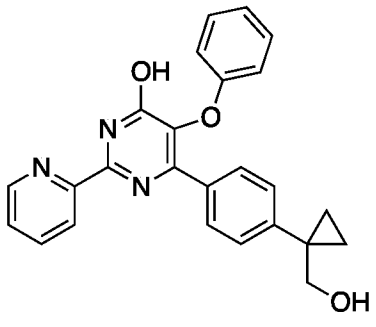
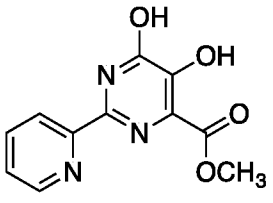
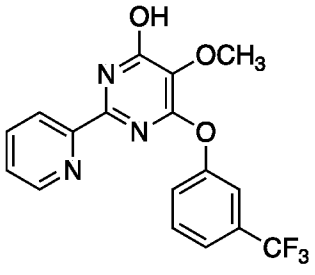
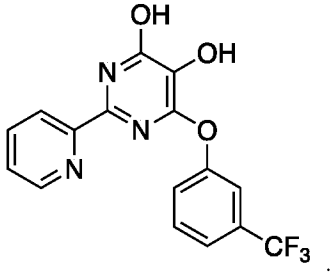
[001315] В другом варианте осуществления соединения формулы VII, соединение формулы VII представляет собой соединение, где

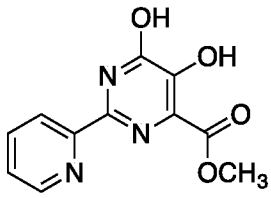
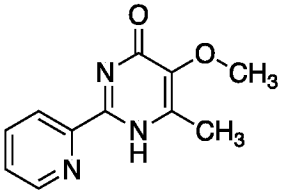
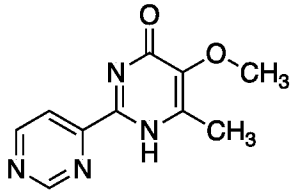
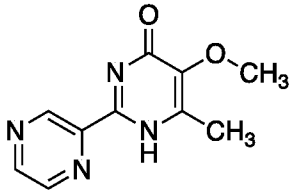
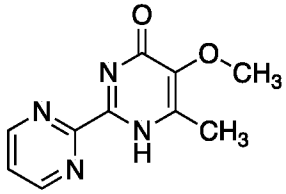
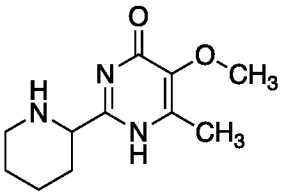
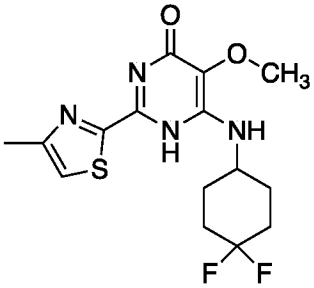
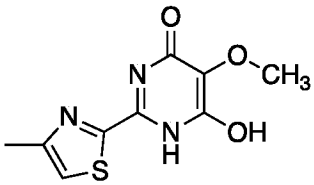
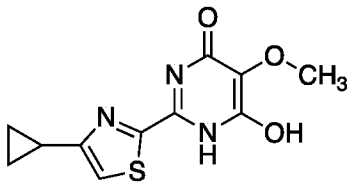
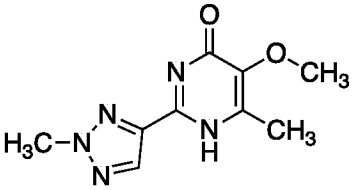
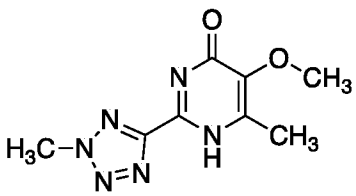
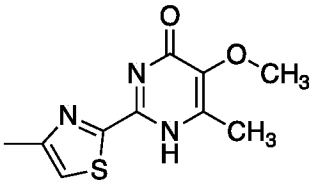
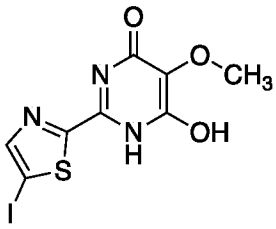
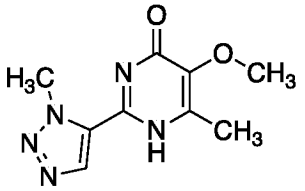
[001316] R^{1a} представляет собой пиридинил;

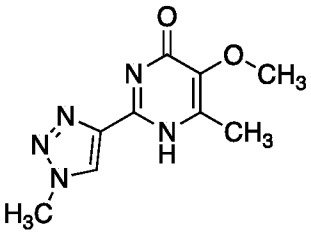
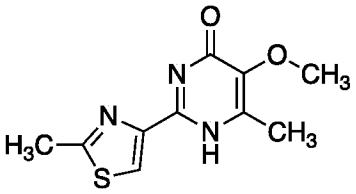
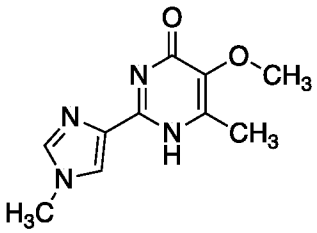
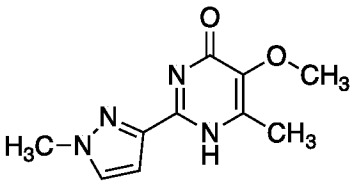
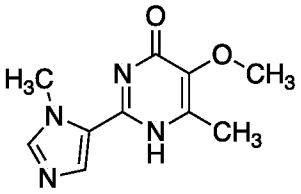
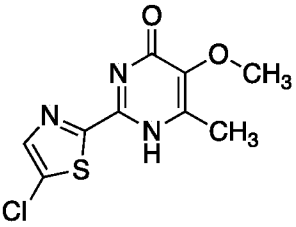
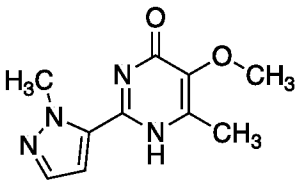
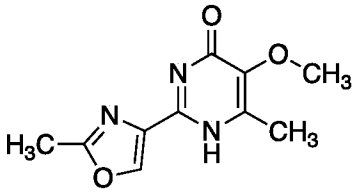
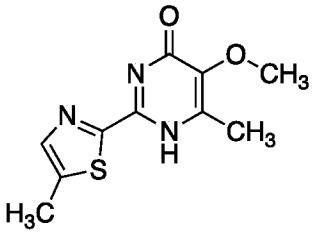
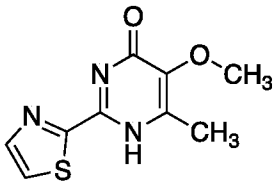
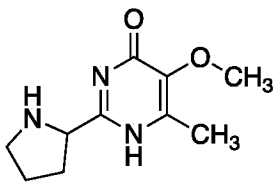
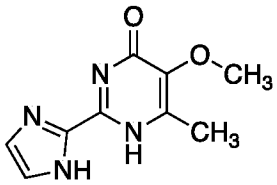
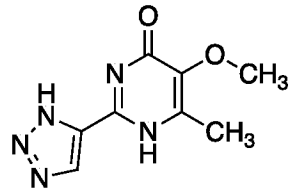
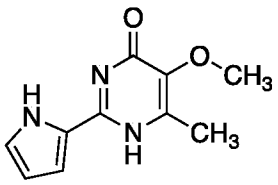
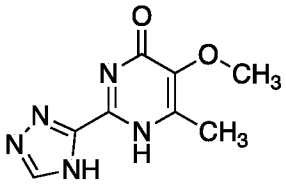
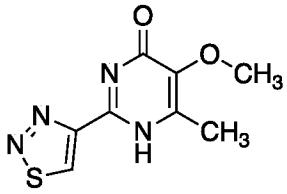
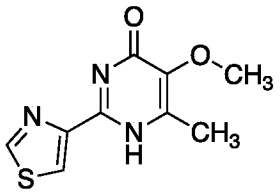
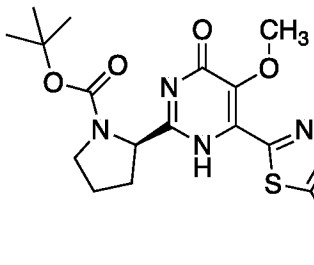
[001317] R^{2a} представляет собой -Оарил, Оалкил или -OH;

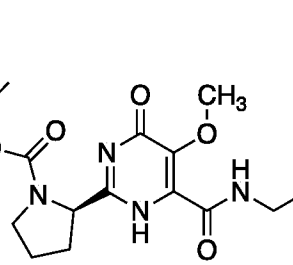
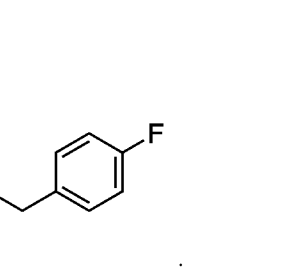
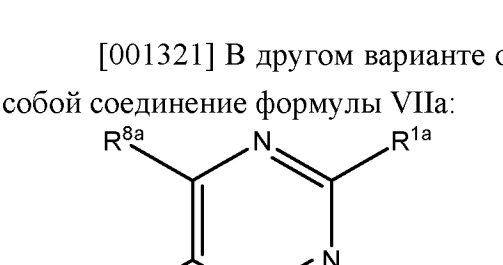
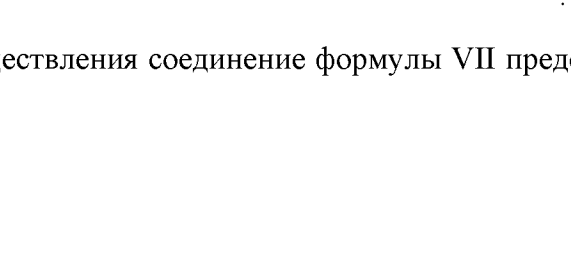
[001318] R^{8a} представляет собой Оарил, СООалкил или незамещенный или замещенный арил.

[001319] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы VII представляет собой:


,

,

или

.

[001320] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы VII выбирают при условии, что соединение не представляет собой 
,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

или

.

[001321] В другом варианте осуществления соединение формулы VII представляет собой соединение формулы VIIa:

Формула VIIa

[001322] или его фармацевтически приемлемые производные,

[001323] где R^{1a} представляет собой алкил, циклоалкил, арил или гетероарил;

[001324] R^{2a} представляет собой H, алкил, алкенил, алкинил, арил, циклоалкил, гетероциклил, гетероарил, галоген, псевдогалоген, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

[001325] R^{8a} представляет собой H или алкил;

[001326] R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

[001327] R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

[001328] R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

[001329] R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены;

[001330] p равно 0-2.

[001331] В другом варианте осуществления соединения формулы VIIa,

[001332] R^{1a} представляет собой $CH_2NR^6R^7$;

[001333] R^{2a} представляет собой H, алкил, алкенил, алкинил, арил, циклоалкил, гетероциклил, гетероарил, галоген, псевдогалоген, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

[001334] R^{8a} представляет собой H или алкил;

[001335] R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

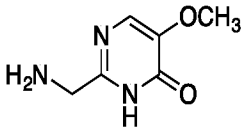
[001336] R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

[001337] R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

[001338] R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила или арилкарбонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены;

[001339] p равно 0-2.

[001340] В одном варианте осуществления соединения формулы VIIa, соединение формулы VIIa представляет собой

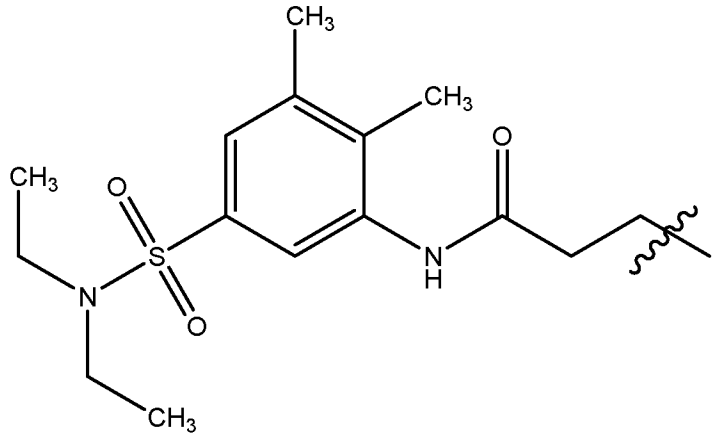


или его HCl соль.

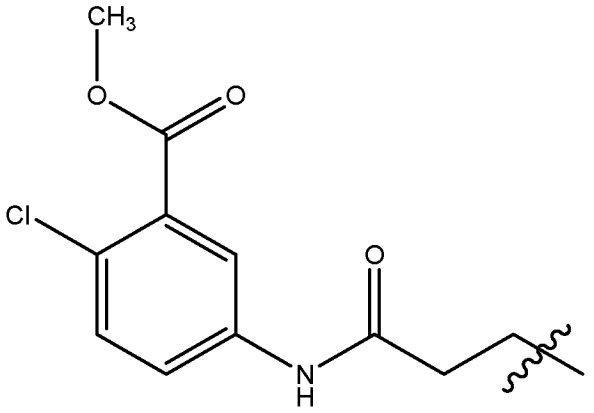
[001341] В другом варианте осуществления соединения формулы VIIa, соединение формулы VIIa представляет собой соединение, где

[001342] R^{1a} представляет собой пиридинил;

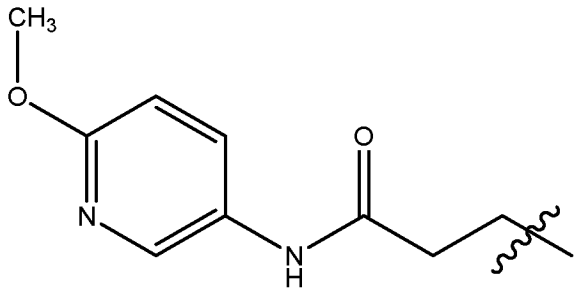
[001343] R^{2a} выбирают из одного из следующих:



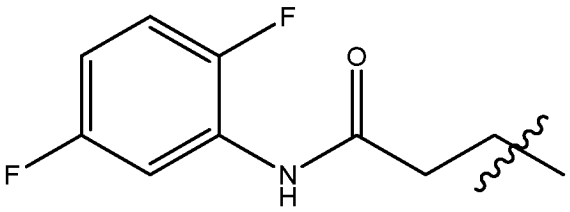
,



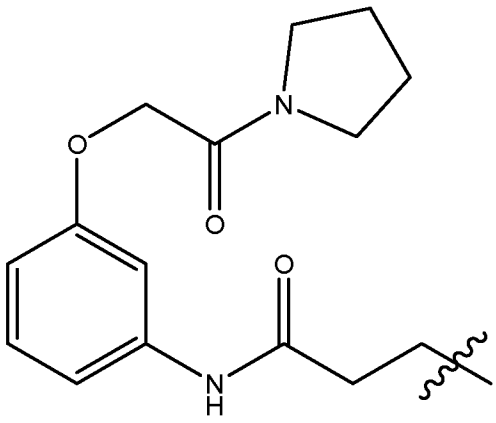
,



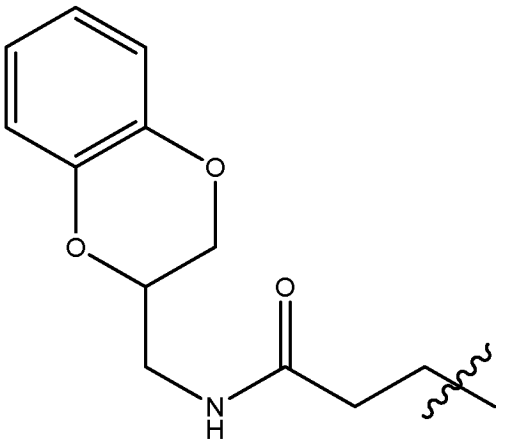
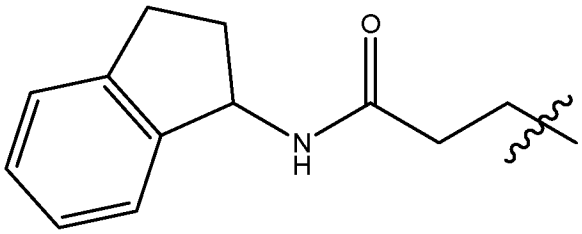
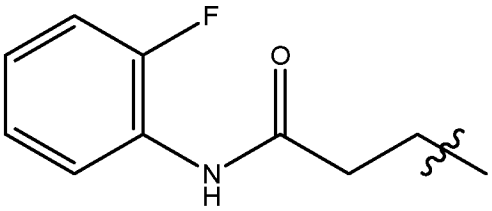
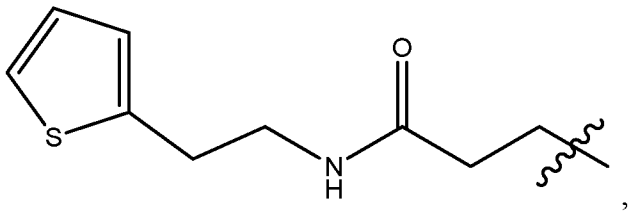
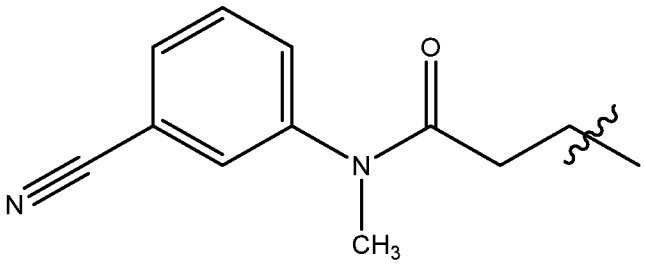
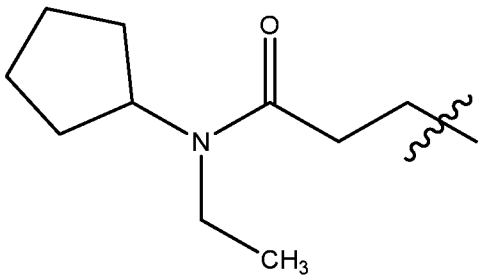
,



,



,

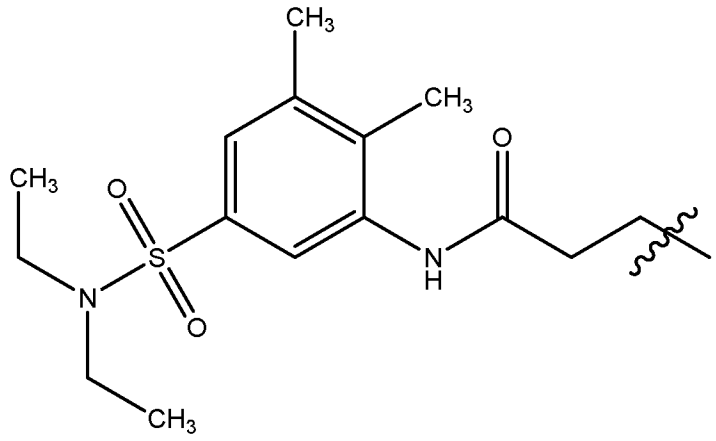

,

,

,

,

или

; а также

[001344] R^{8a} представляет собой метил.

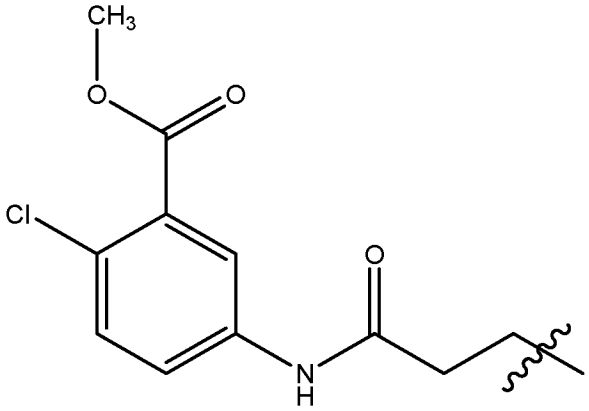
[001345] В другом варианте осуществления соединения формулы VIIa, соединение формулы VIIa представляет собой соединение, где

[001346] R^{1a} представляет собой пиридинил;

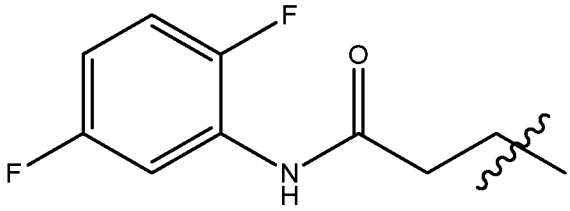
[001347] R^{2a} выбирают из одного из следующих:



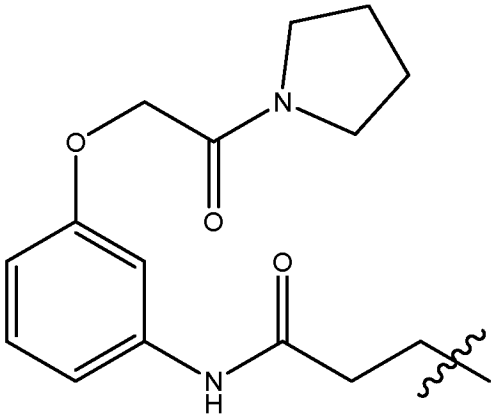
,



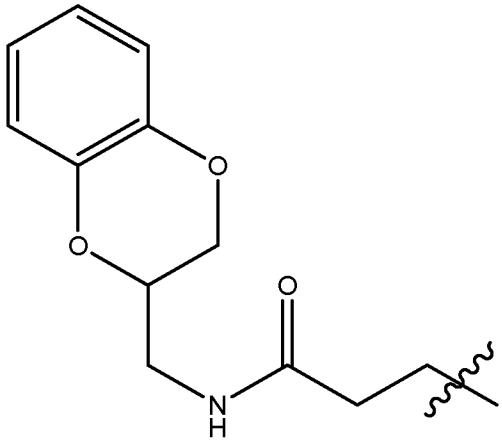
,



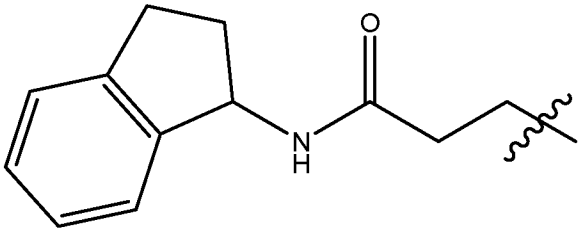
,



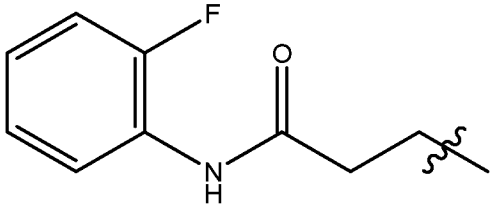
,



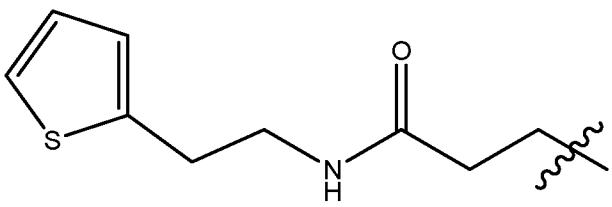
,



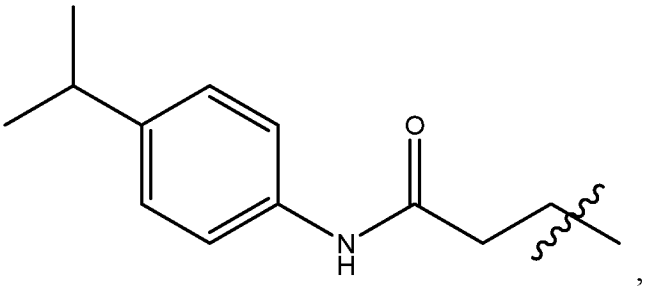
,



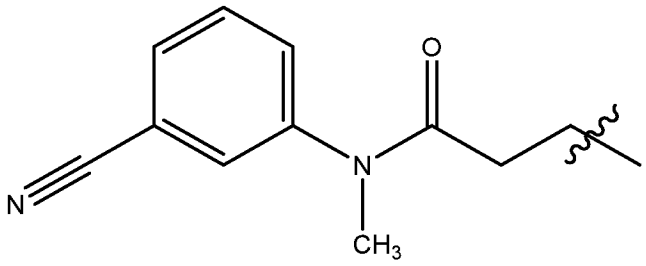
,



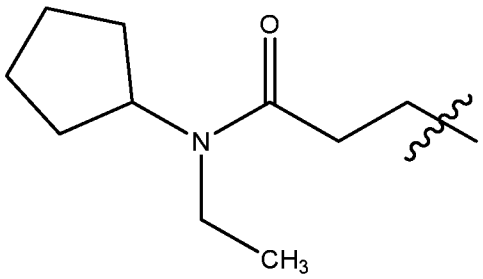
,



,



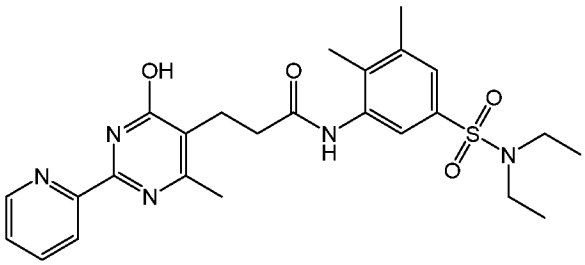
или



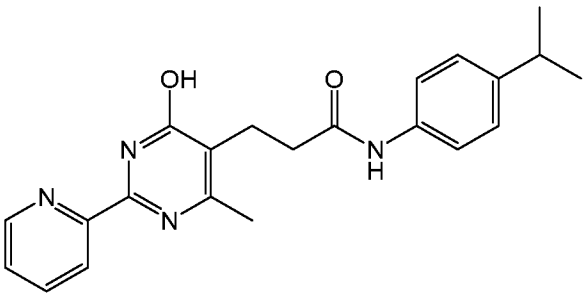
; а также

[001348] R^{8a} представляет собой метил.

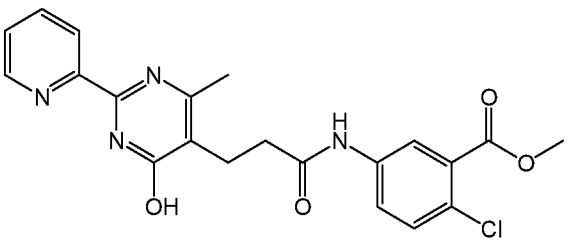
[001349] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы VIIa представляет собой:



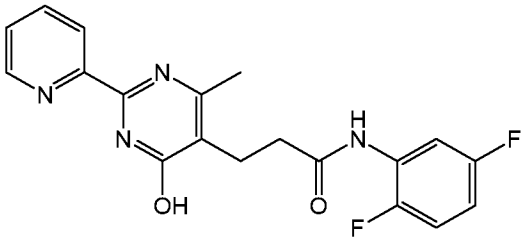
,



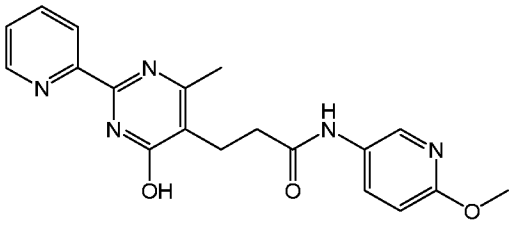
,

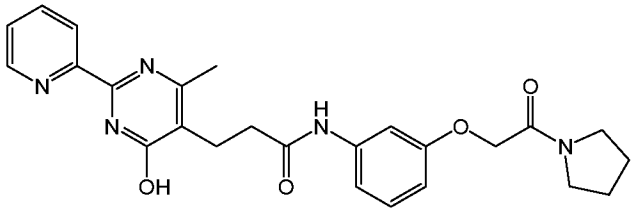


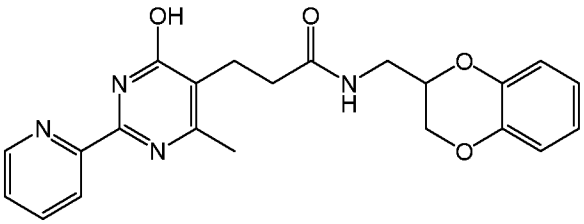
,

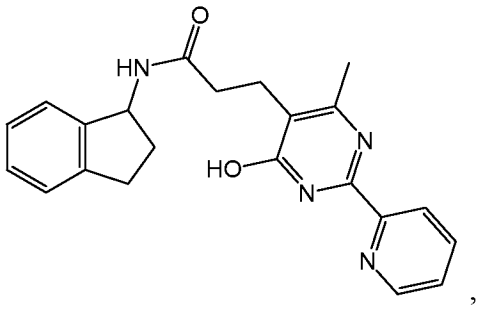


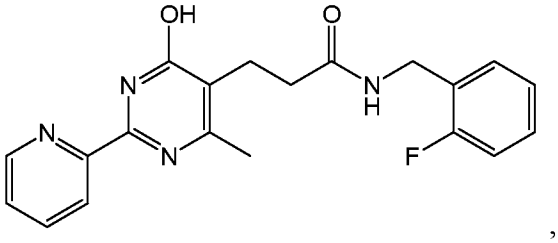
,

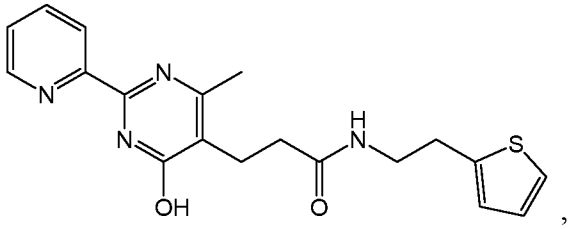

,

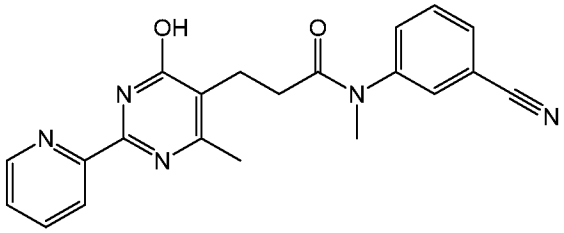

,

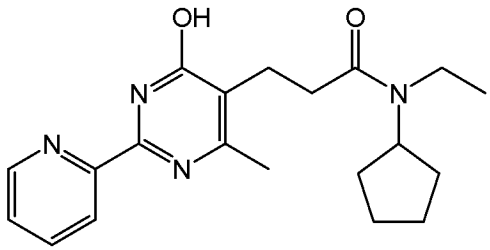

,


,


,


,


или


.

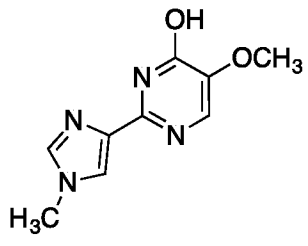
[001350] В другом варианте осуществления соединения формулы VIIa, соединение формулы VIIa представляет собой соединение, где

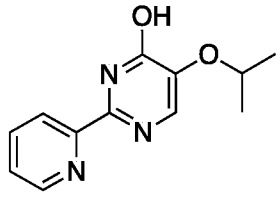
[001351] R^{1a} представляет собой пиридинил или имидазолил;

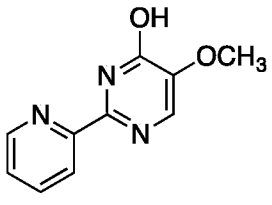
[001352] R^{2a} представляет собой -Оалкил;

[001353] R^{8a} представляет собой H или алкил.

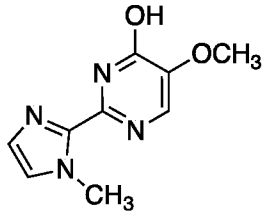
[001354] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы VIIa представляет собой:


,

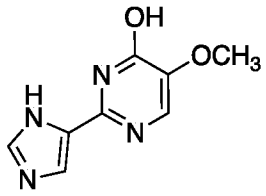

или


.

[001355] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы VIIa представляет собой:



или



.

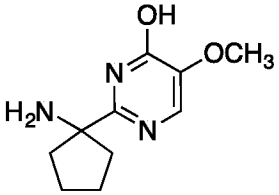
[001356] В другом варианте осуществления соединения формулы VIIa, соединение формулы VIIa представляет собой соединение, где

[001357] R^{1a} представляет собой аминоалкил или аминоциклоалкил;

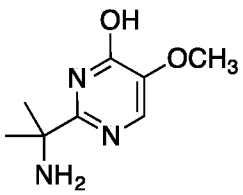
[001358] R^{2a} представляет собой -Оалкил;

[001359] R^{8a} представляет собой H или алкил.

[001360] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы VIIa представляет собой:

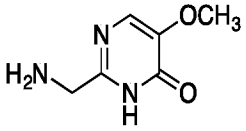


или

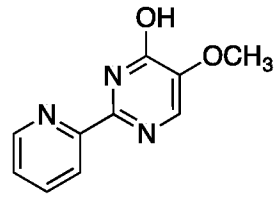


.

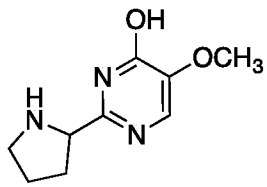
[001361] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы VIIa выбирают при условии, что соединение не представляет собой



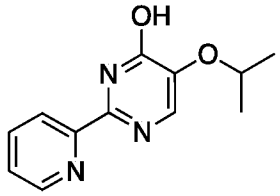
,



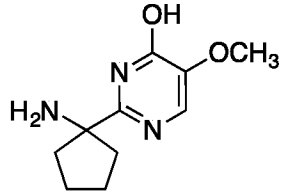
,



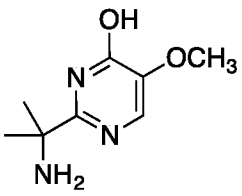
,



,



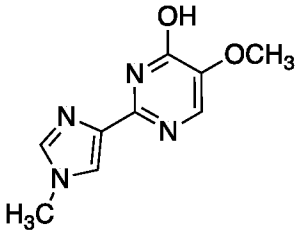
,



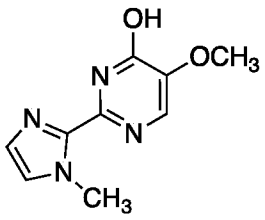
или

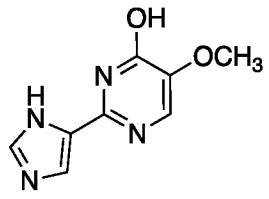
.

[001362] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы VIIa



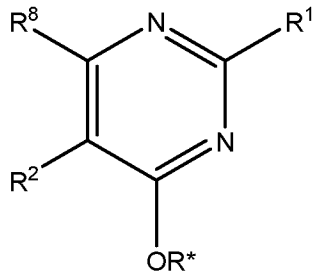
выбирают при условии, что соединение не представляет собой ,



или 

.

[001363] В определенных вариантах осуществления изобретения, соединения для применения в композициях и способах, предложенных в данном документе, имеют формулу VIIt:



Формула VIIt

[001364] или его фармацевтически приемлемые производные,

[001365] где R^1, R^2 и R^8 независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

[001366] R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

[001367] R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

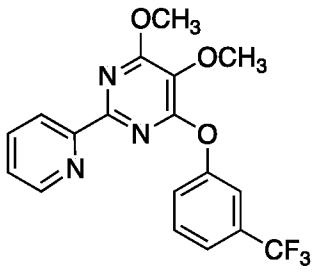
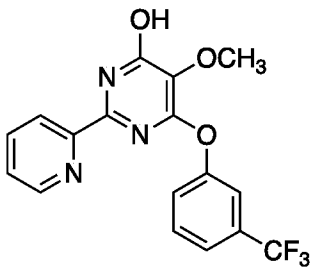
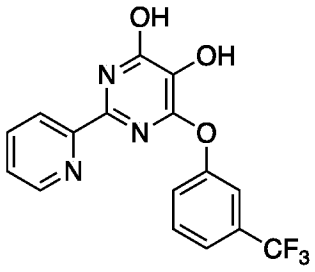
[001368] R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

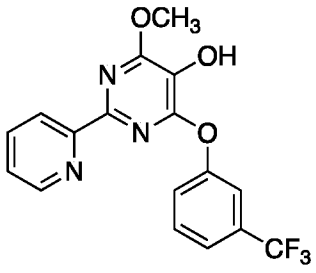
[001369] R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены;

[001370] R* представляет собой алкил, арил или гетероарил.

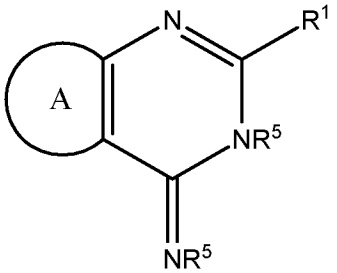
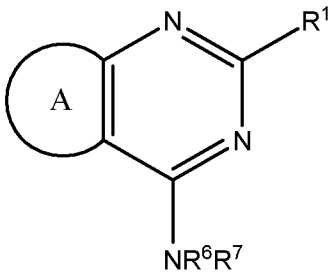
[001371] p равно 0-2.

[001372] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы VIIt

представляет собой    ,

или  .

[001373] В определенных вариантах осуществления изобретения, соединения для применения в композициях и способах, предложенных в данном документе, имеют формулу VIIIa или формулу VIIIb:

Формула VIIIa Формула VIIIb

[001374] или его фармацевтически приемлемые производные,

[001375] где $R^{1,}$ независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

[001376] R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

[001377] R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

[001378] каждый R^5 выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила или арилкарбонила;

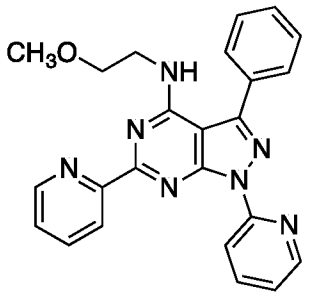
[001379] R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием

циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены;

[001380] p равно 0-2; а также

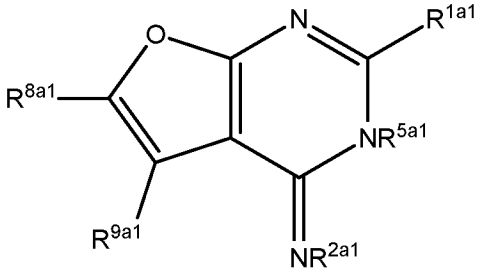
[001381] A представляет собой замещенное или незамещенное 5 или 6 членное арильное, гетероарильное, карбоциклическое или гетероциклическое кольцо.

[001382] В одном варианте осуществления соединения формулы VIIIa, A представляет собой пиразольное кольцо.

[001383] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы VIIIa представляет собой 

.

[001384] В другом варианте осуществления соединение формулы VIIIa представляет собой соединение формулы VIIIa1:



Формула VIIIa1

[001385] или его фармацевтически приемлемые производные,

[001386] где R^{1a1} представляет собой H, арил или гетероарил;

[001387] R^{2a1} представляет собой H, алкил, алкокси или арилокси;

[001388] R^{8a1} представляет собой H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ или NR^6R^7;

[001389] R^{9a1} представляет собой H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ или NR^6R^7;

[001390] R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

[001391] R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

[001392] R^{5a1} выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила или

арилкарбонила;

[001393] R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены; а также

[001394] p равно 0-2.

[001395] В другом варианте осуществления соединения формулы VIIIa1, соединение формулы VIIIa1 представляет собой соединение, где

[001396] R^{1a1} представляет собой H;

[001397] R^{2a1} представляет собой H;

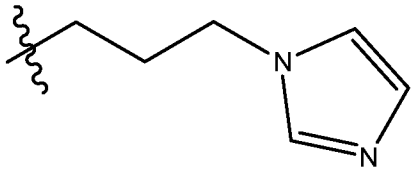
[001398] R^{8a1} представляет собой фенил,

[001399] где фенил замещен метокси;

[001400] R^{9a1} представляет собой фенил,

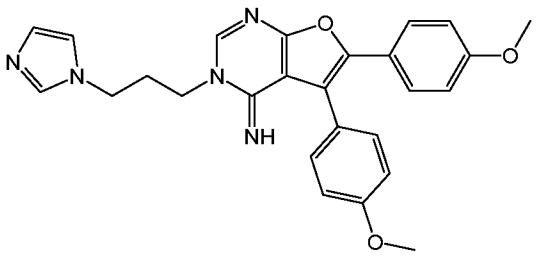
[001401] где фенил замещен метокси;

[001402] R^{5a1} изображен ниже:



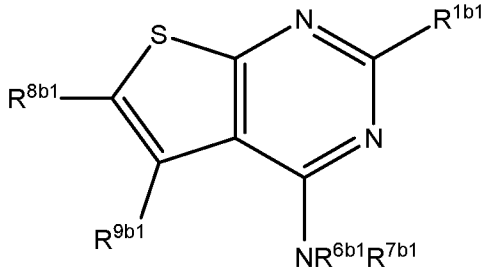
.

[001403] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы VIIIa1 представляет собой:



.

[001404] В другом варианте осуществления соединение формулы VIIIb представляет собой соединение формулы VIIIb1:



Формула VIIIb1

[001405] или его фармацевтически приемлемые производные,

[001406] где R^{1b1} представляет собой H, алкил, арил или гетероарил;

[001407] R^{8b1} представляет собой H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ или NR^6R^7;

[001408] R^{9b1} представляет собой H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ или NR^6R^7;

[001409] R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

[001410] R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

[001411] каждый R^5 выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила или арилкарбонила;

[001412] R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены;

[001413] R^{6b1} и R^{7b1} независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^{6b1} и R^{7b1} объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены; а также

[001414] p равно 0-2.

[001415] В другом варианте осуществления соединения формулы VIIIb1, соединение формулы VIIIb1 представляет собой соединение, где

[001416] R^{1b1} представляет собой 2-пиридил;

[001417] R^{8b1} представляет собой H, метил или фенил;

[001418] R^{9b1} представляет собой H, алкил, алкенил, алкинил, замещенный арил, циклоалкил, гетероциклил, гетероарил, галоген, псевдогалоген, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ или NR^6R^7;

[001419] R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

[001420] R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

[001421] каждый R^5 выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила или арилкарбонила;

[001422] R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены;

[001423] R^{6b1} и R^{7b1} независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила или арилкарбонила или R^{6b1} и R^{7b1} объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены; а также

[001424] где $NR^{6b1}R^{7b1}$ не представляет собой NHMe, NHEt, NH*n*-Pr, NHбензил или NH-2-фенэтил; а также

[001425] где $NR^{6b1}R^{7b1}$ не представляет собой морфолинил, когда R^{8b1} и R^{9b1} оба представляют собой водород; а также

[001426] p равно 0-2.

[001427] В другом варианте осуществления соединения формулы VIIIb1, соединение формулы VIIIb1 представляет собой соединение, где

[001428] R^{1b1} представляет собой 2-пиридил;

[001429] R^{8b1} представляет собой H;

[001430] R^{9b1} представляет собой замещенный арил, циклоалкил, гетероциклил, гетероарил, галоген, $C(O)NR^6R^7$;

[001431] R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены;

[001432] R^{6b1} и R^{7b1} независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила или арилкарбонила или R^{6b1} и R^{7b1} объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены; а также

[001433] где $NR^{6b1}R^{7b1}$ не представляет собой NHMe, NHEt, NH*n*-Pr, $NHCH_2CH_2OH$, NHбензил необязательно замещен по фенильному кольцу или NH-2-фенэтил необязательно замещен по фенильному кольцу; а также

[001434] где $NR^{6b1}R^{7b1}$ не представляет собой морфолинил, когда R^{8b1} и R^{9b1} оба представляют собой водород.

[001435] В другом варианте осуществления соединения формулы VIIIb1, соединение формулы VIIIb1 представляет собой соединение, где

[001436] R^{1b1} представляет собой H, метил или пиридинил;

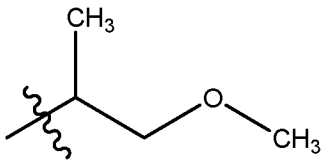
[001437] R^{8b1} представляет собой H или метил;

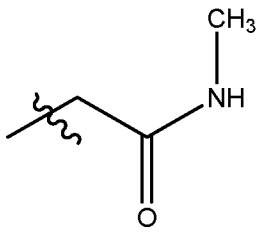
[001438] R^{9b1} представляет собой H или фенил,

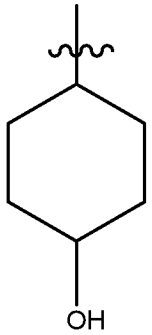
[001439] где фенил необязательно замещен одним или двумя заместителями, выбранными из метокси;

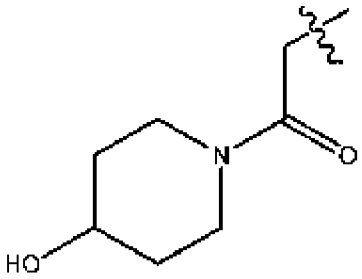
[001440] каждый R^5 выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила или арилкарбонила;

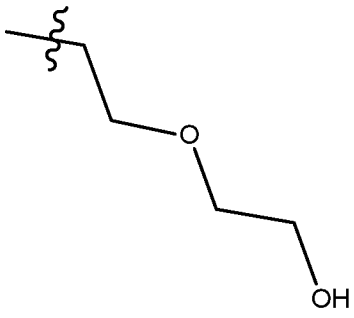
[001441] R^{6b1} и R^{7b1} независимо выбирают из H, метила, гидроксипропила, метоксипропила, гидроксиэтила, морфолинилэтила, фуранилметила или одного из следующих:



,


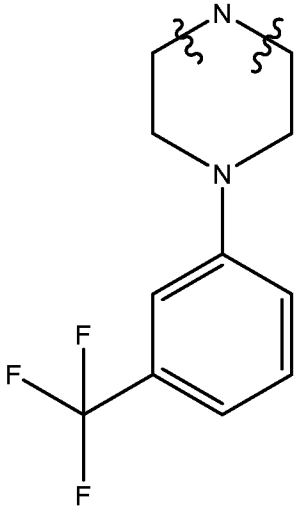
,


,


или


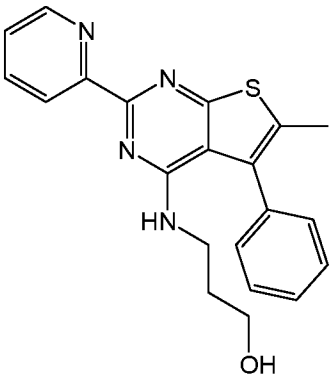
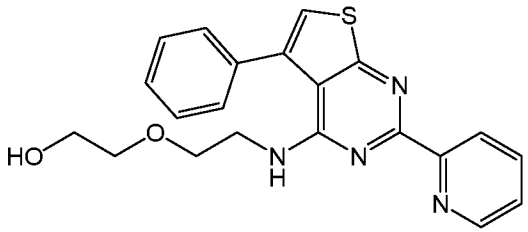
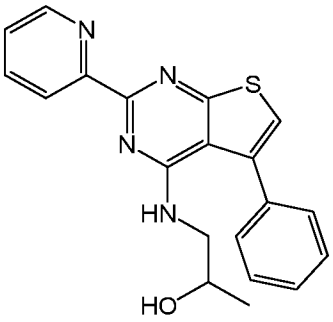
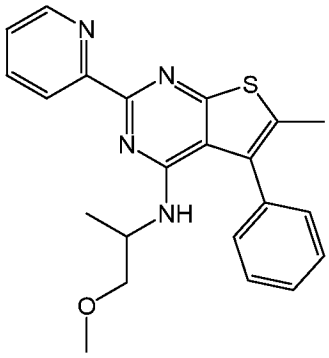
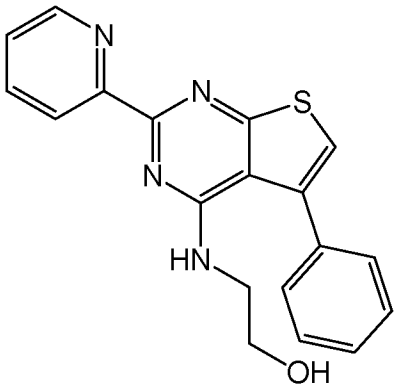
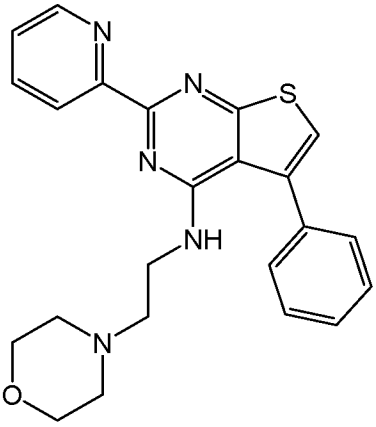
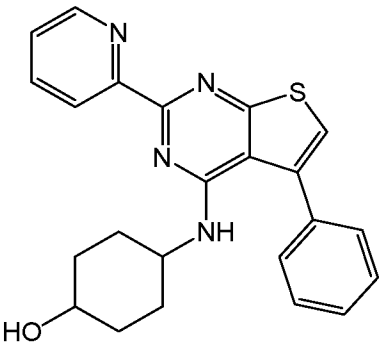
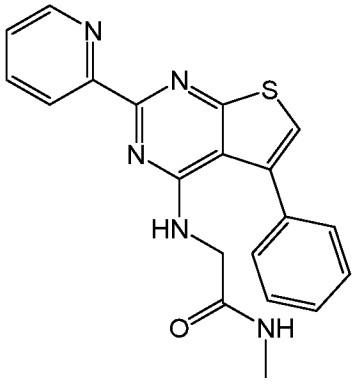
; или

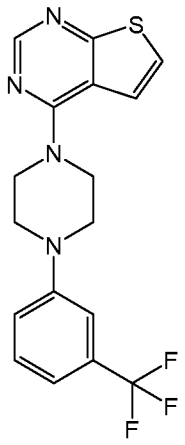
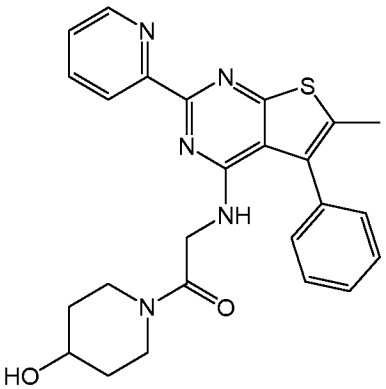
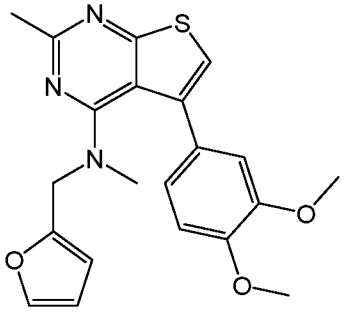
[001442] R^{6b1} и R^{7b1} объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены, как изображено ниже



.

[001443] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы VIIIb1 представляет собой:


N
N
S
N
HN
OH
,

S
N
HO
O
N
H
N
N
,

N
N
S
N
HN
HO
,

N
N
S
N
NH
O
,

N
N
S
N
HN
OH
,

N
N
S
N
NH
N
O
,

N
N
S
N
NH
HO
,

N
N
S
N
HN
O
NH
,


, 
, или 
.

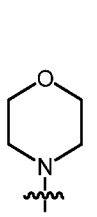
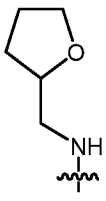
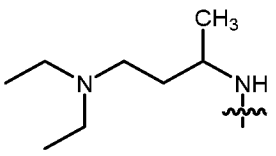
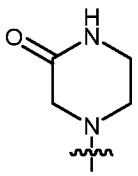
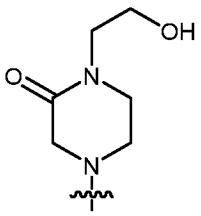
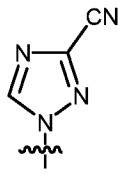
[001444] В другом варианте осуществления соединения формулы VIIIb1, соединение формулы VIIIb1 представляет собой соединение, где

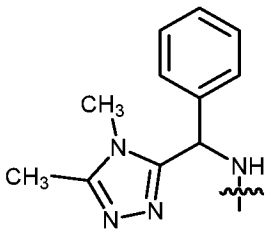
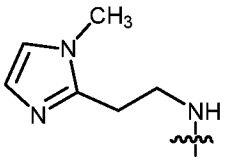
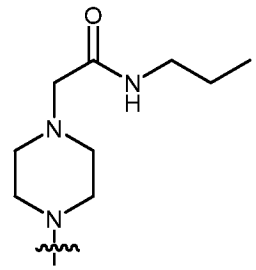
[001445] R^{1b1} представляет собой пиридинил;

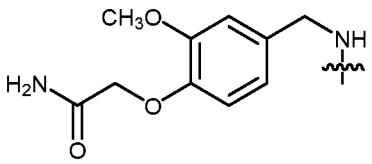
[001446] R^{8b1} представляет собой H, метил или фенил;

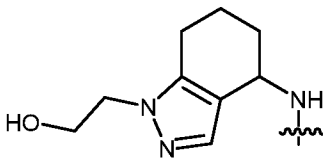
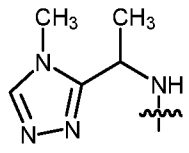
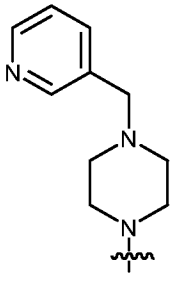
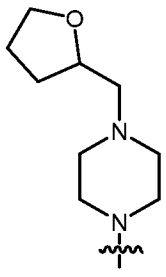
[001447] R^{9b1} представляет собой H, бром или фенил; а также

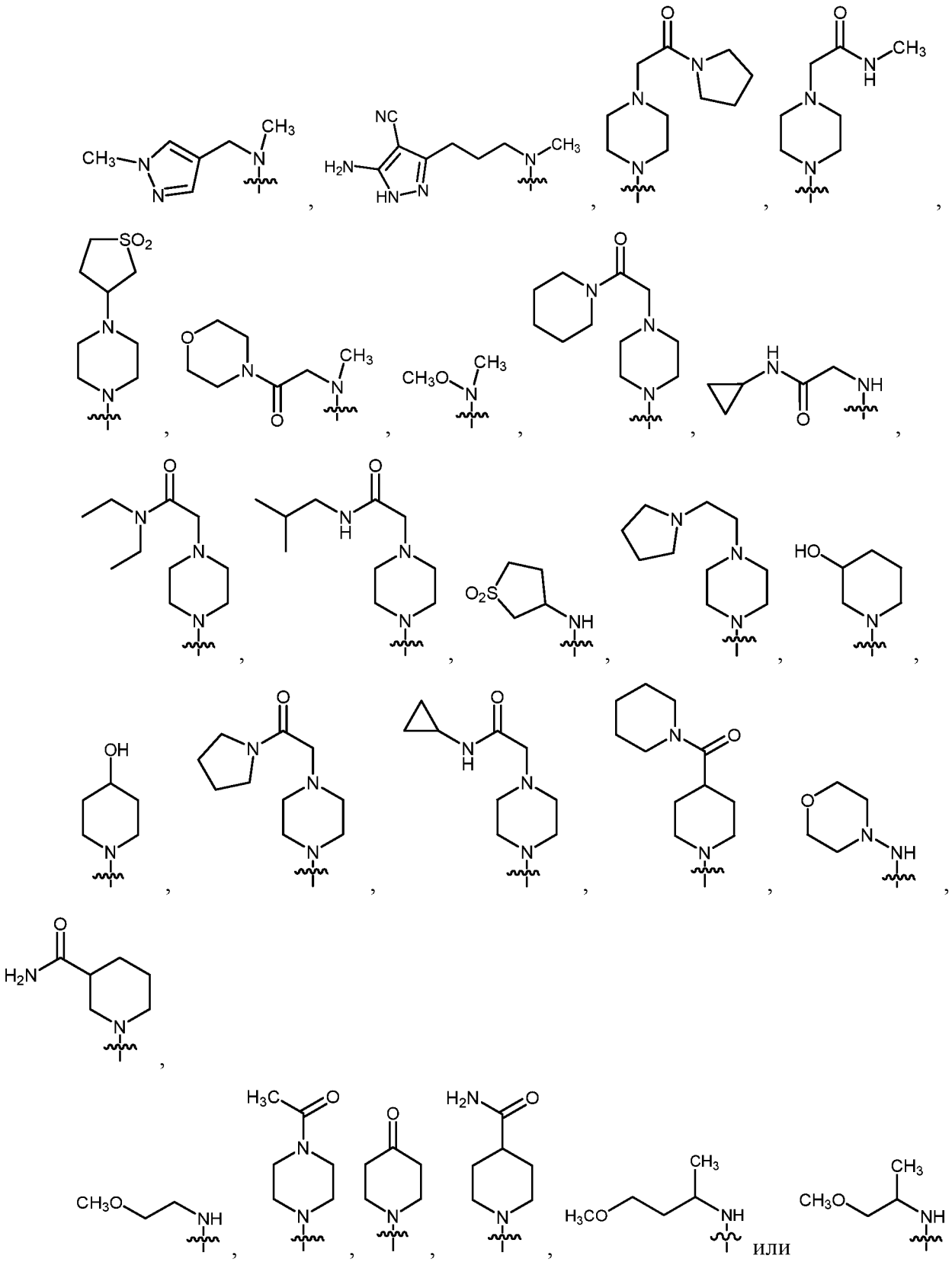
[001448] $NR^{6b1}R^{7b1}$ выбирают из


, 
, 
, 
, 
, 
,


, 
, 
,


,

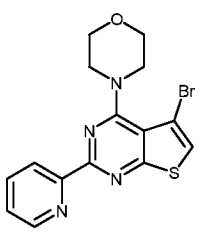
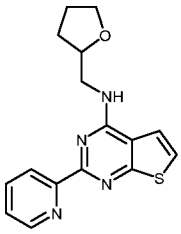

, 
, 
, 
,

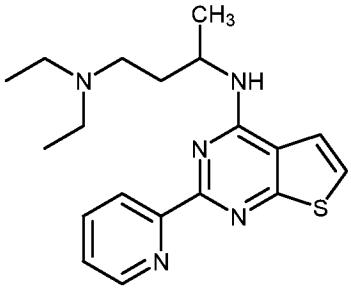
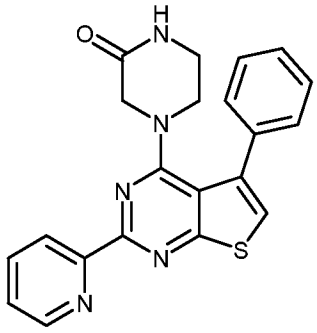
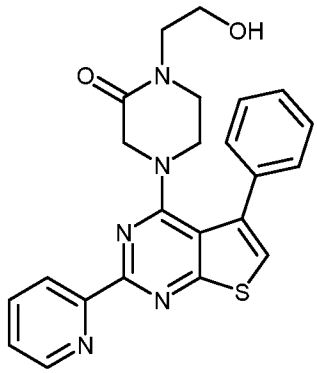


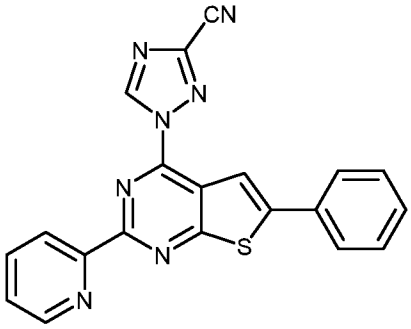
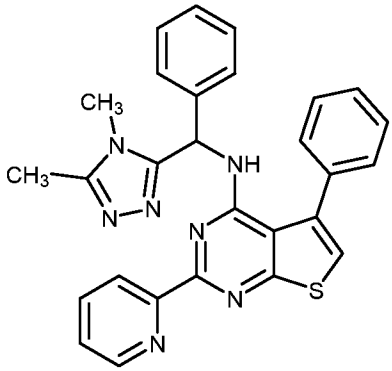
;

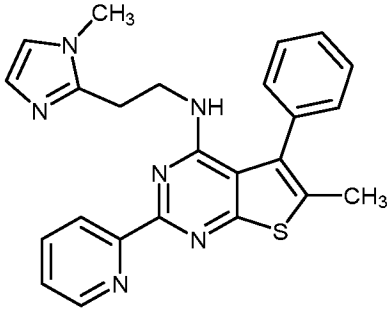
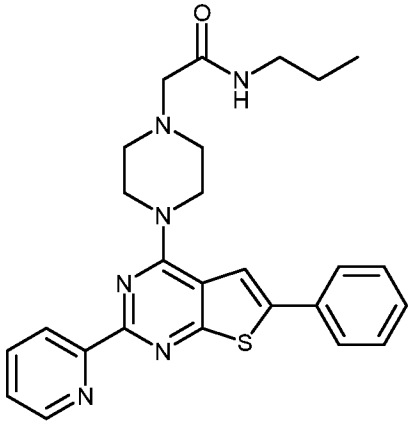
[001449] где $NR^{6b1}R^{7b1}$ не представляет собой морфолинил, когда R^{8b1} и R^{9b1} оба представляют собой водород.

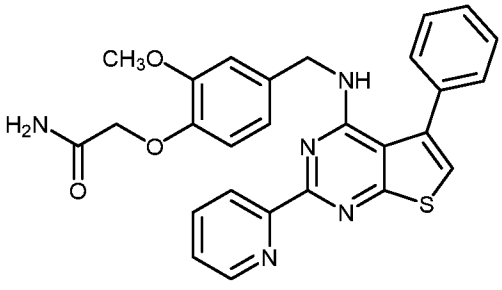
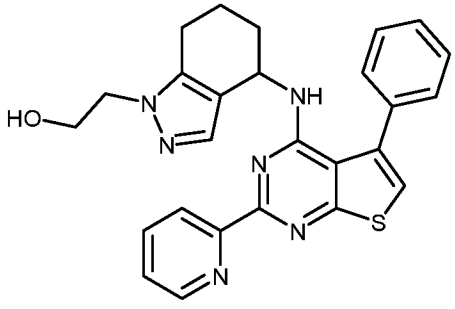
[001450] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы VIIIb1 представляет собой:

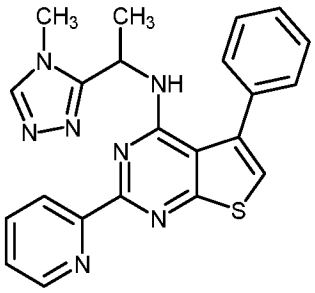
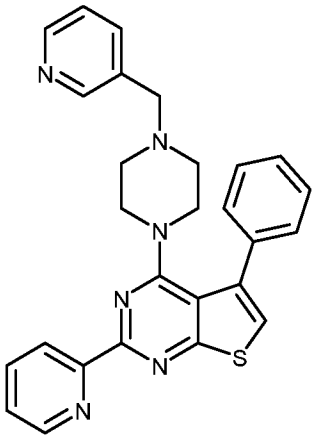
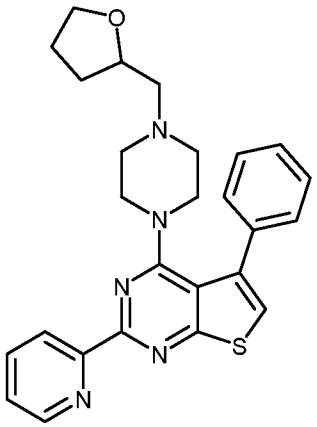
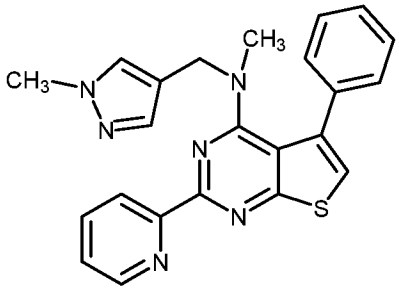
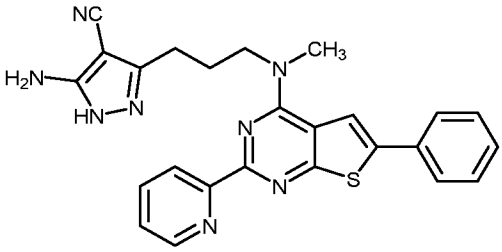
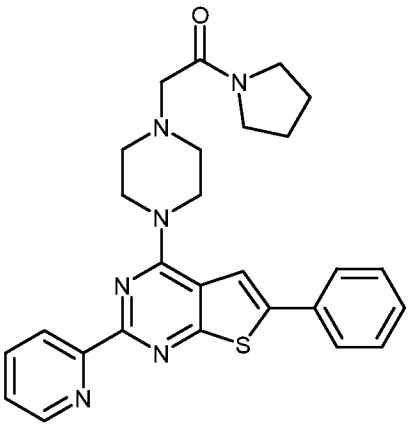
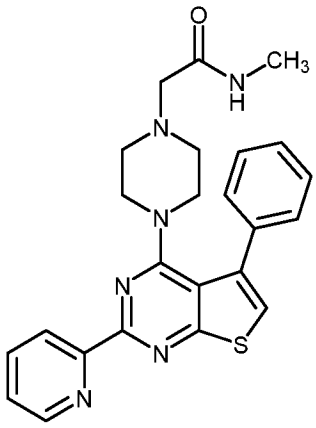
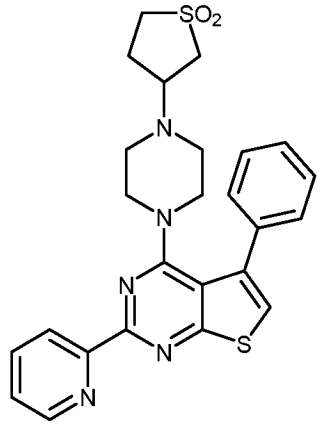
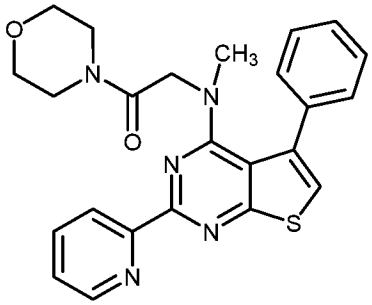
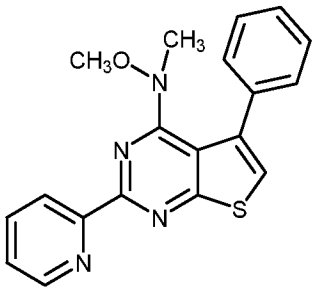
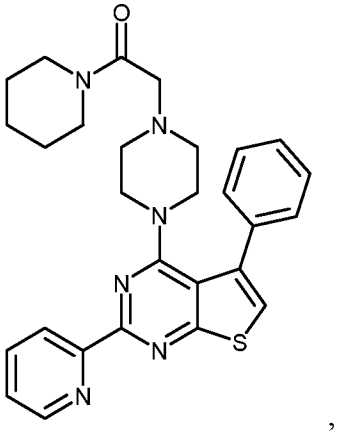



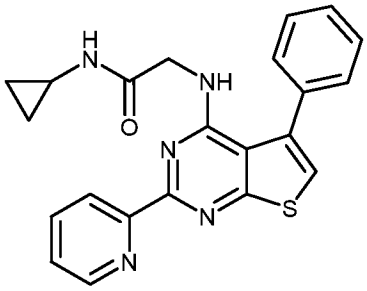
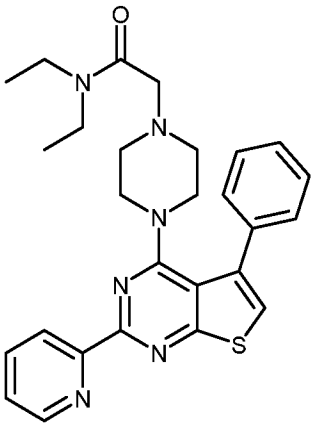
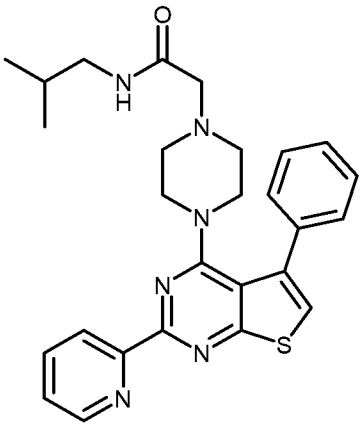
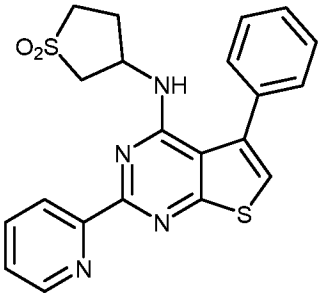
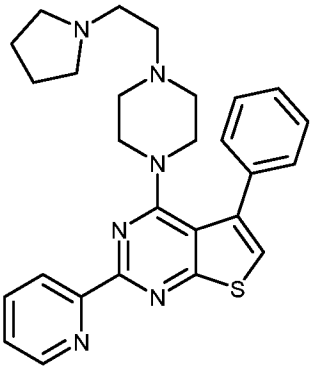
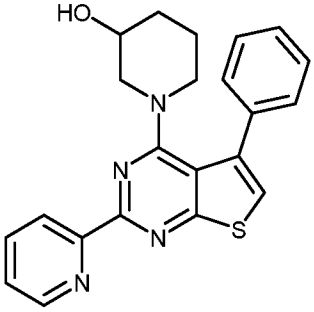
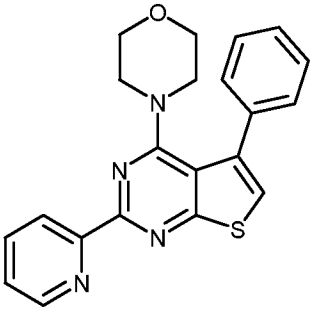
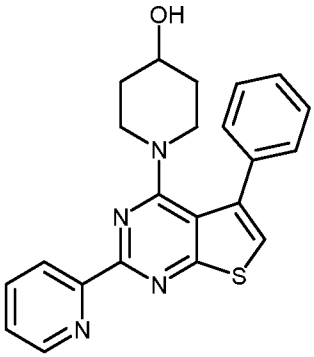
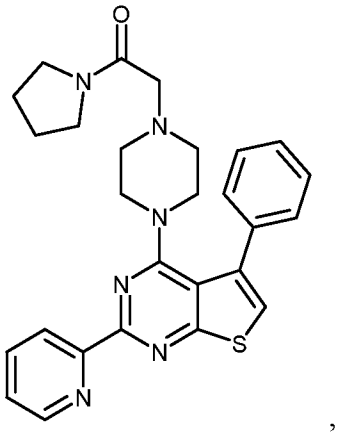
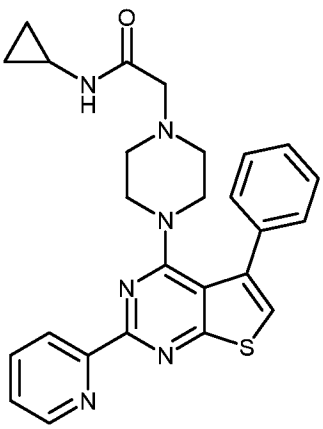
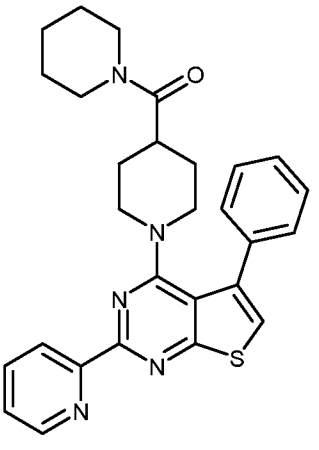
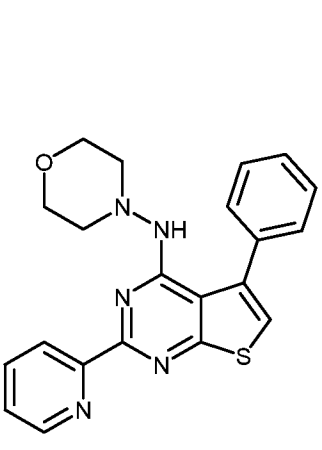




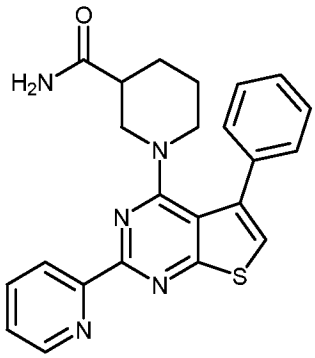
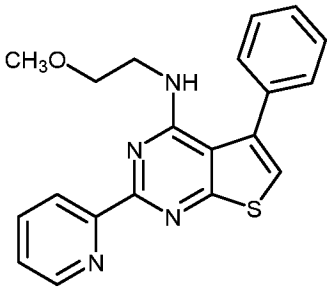
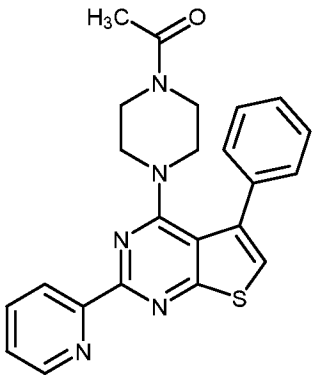
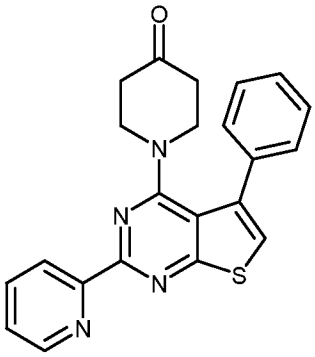
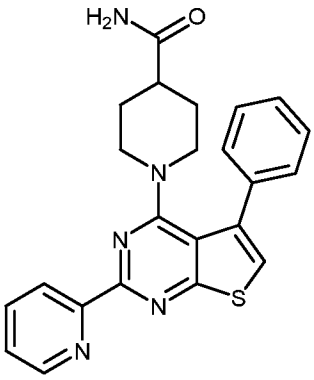
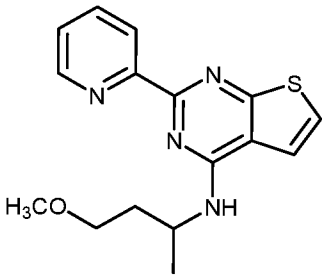
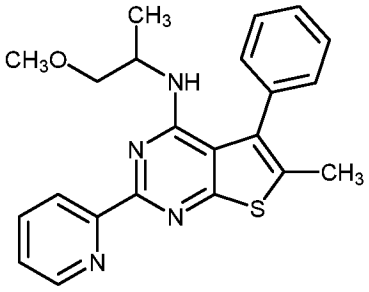

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

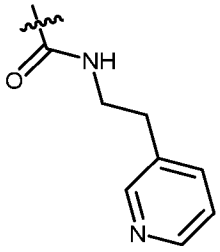
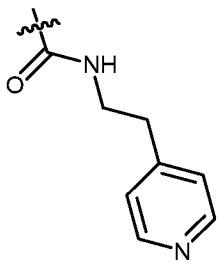
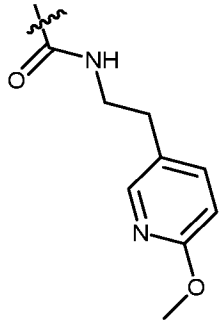
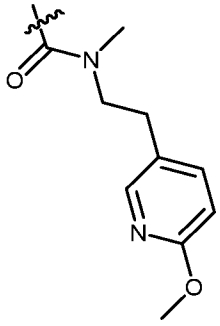

,

,

,

,

,

или

.

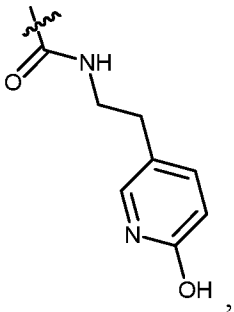
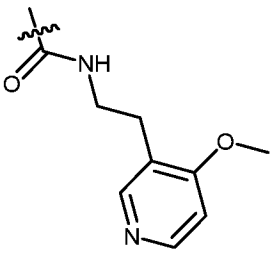
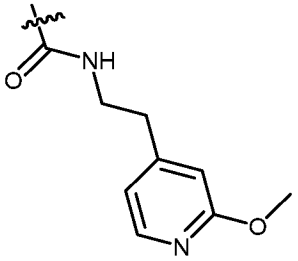
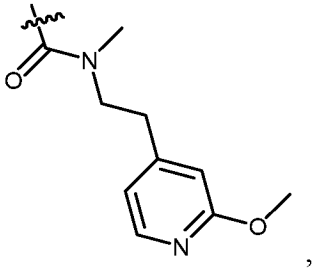
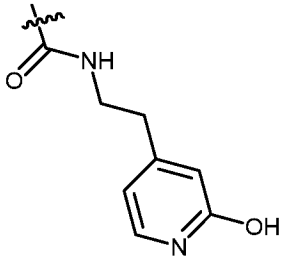
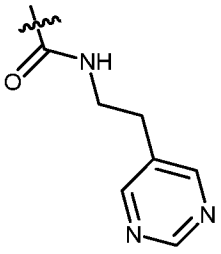
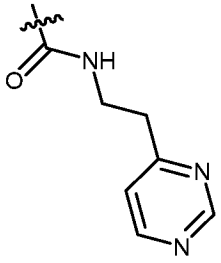
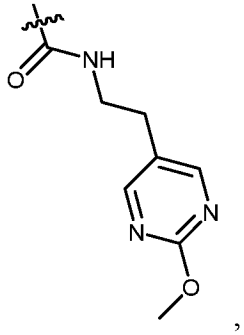
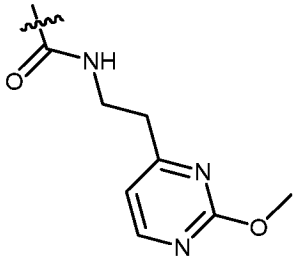
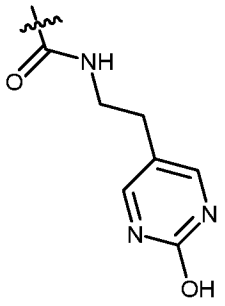
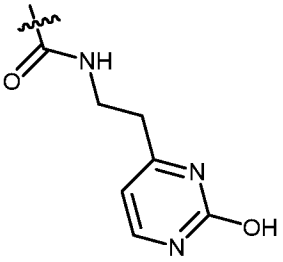
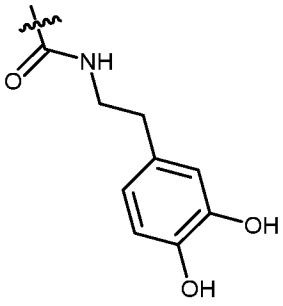
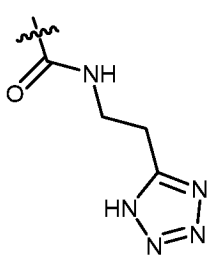
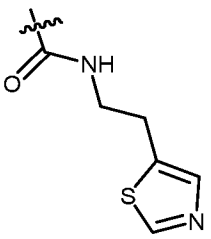
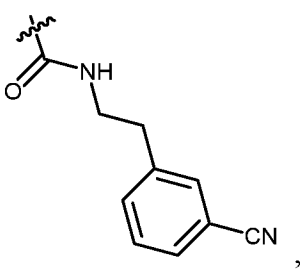
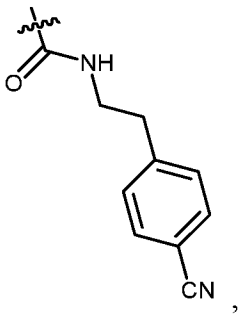
[001451] В другом варианте осуществления соединения формулы VIIIb1, соединение формулы VIIIb1 представляет собой соединение, где

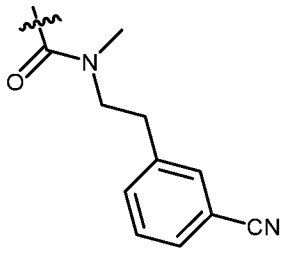
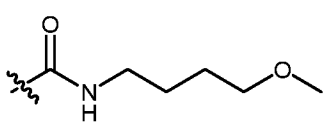
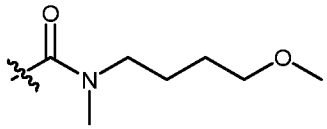
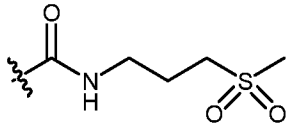
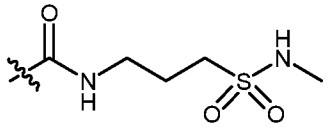
[001452] R^{1b1} представляет собой пиридинил;

[001453] R^{8b1} представляет собой H, метил или фенил;

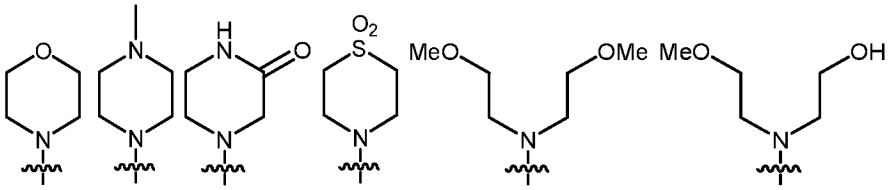
[001454] R^{9b1} представляет собой-C(O)NR^6R^7; а также выбирают из


,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,





или

;

[001455] $NR^{6b1}R^{7b1}$ выбирают из



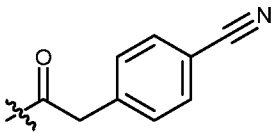
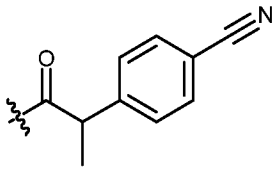
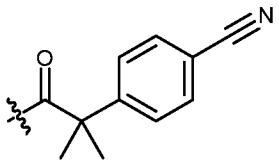
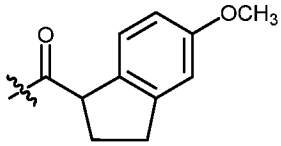
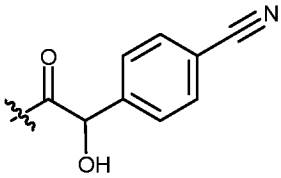
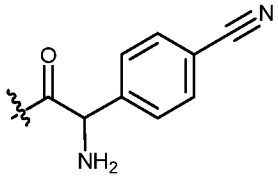
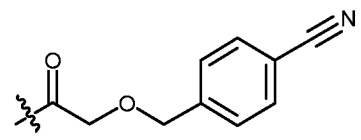
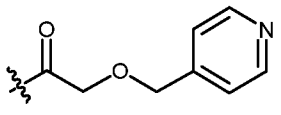
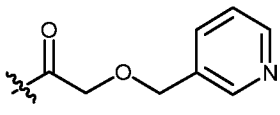
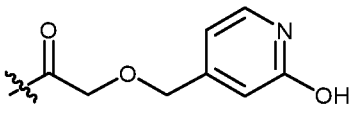
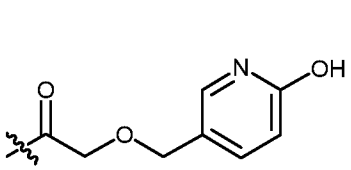
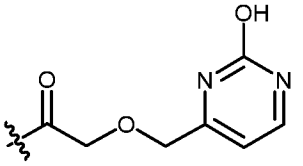
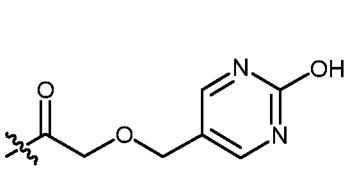
[001456] В другом варианте осуществления соединения формулы VIIIb1, соединение формулы VIIIb1 представляет собой соединение, где

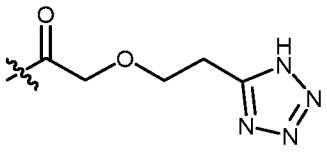
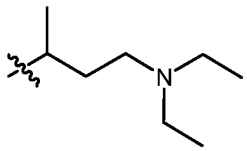
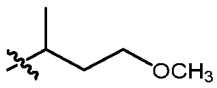
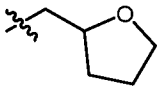
[001457] R^{1b1} представляет собой пиридинил;

[001458] R^{8b1} представляет собой H;

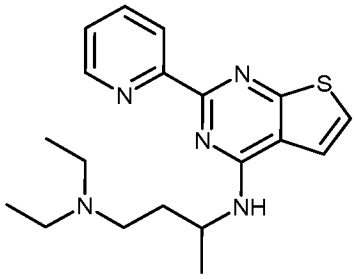
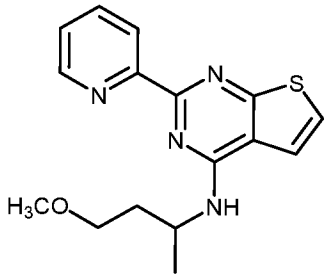
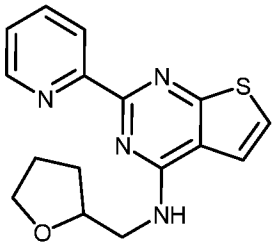
[001459] R^{9b1} представляет собой H;

[001460] R^{6b1} и R^{7b1} независимо выбирают из H,

 ,  ,  и  .

[001461] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы VIIIb1 представляет собой:

 ,  или  .

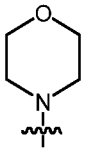
[001462] В другом варианте осуществления соединения формулы VIIIb1, соединение формулы VIIIb1 представляет собой соединение, где

[001463] R^{1b1} представляет собой пиридинил или метоксипиридинил;

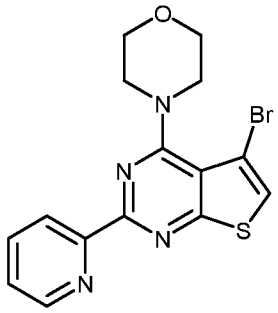
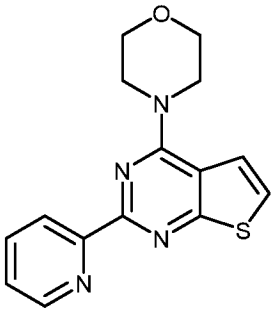
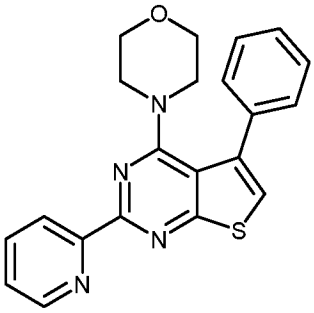
[001464] R^{8b1} представляет собой H;

[001465] R^{9b1} представляет собой H, брома, хлора, циано, трифторметила или фенила; а также

[001466] $NR^{6b1}R^{7b1}$ представляет собой



[001467] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы VIIIb1 представляет собой:

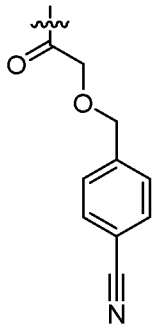
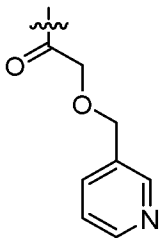
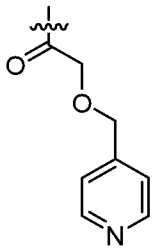
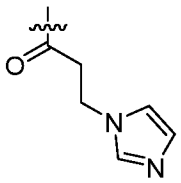
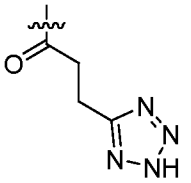
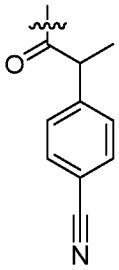
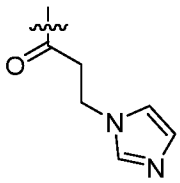
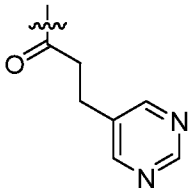
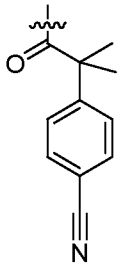
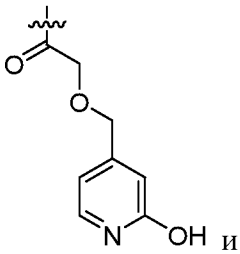
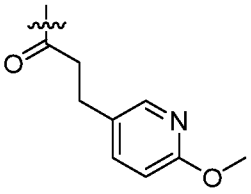
 ,  или  .

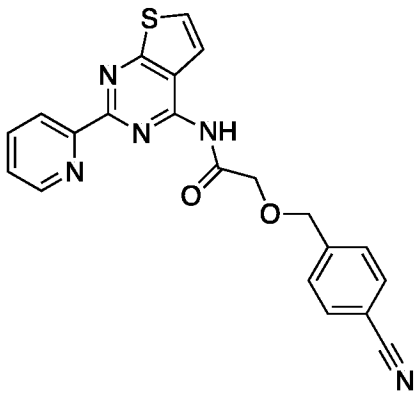
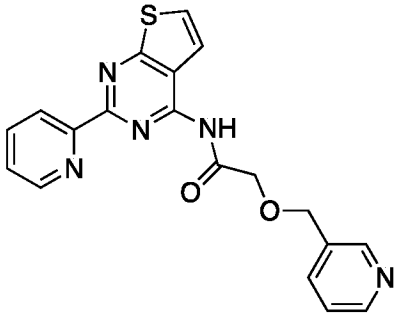
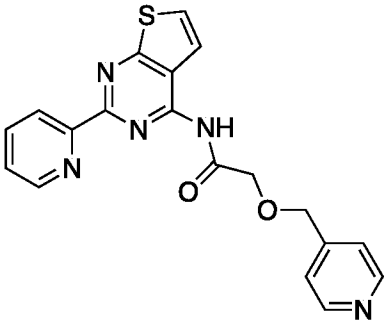
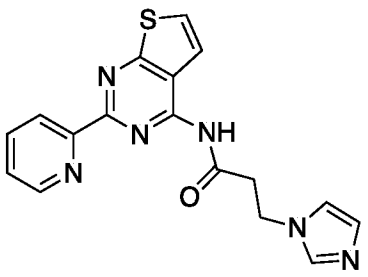
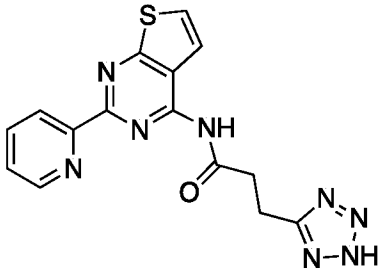
[001468] В другом варианте осуществления соединения формулы VIIIb1, соединение формулы VIIIb1 представляет собой соединение, где

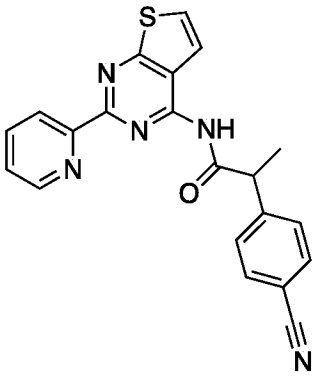
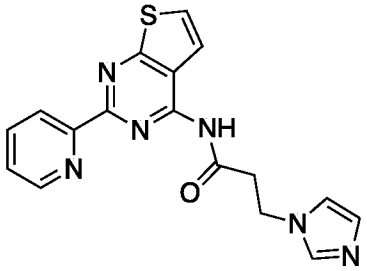
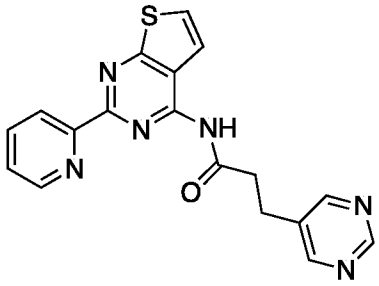
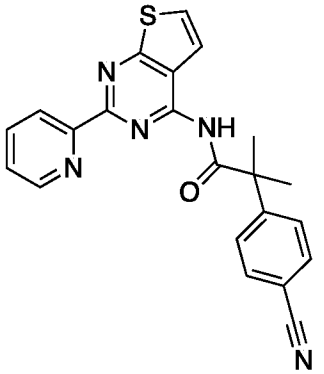
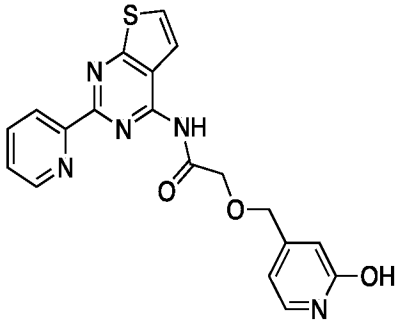
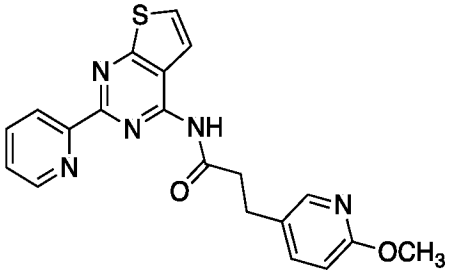
[001469] R^{1b1} представляет собой пиридинил;

[001470] R^{8b1} представляет собой H;

[001471] R^{9b1} представляет собой H; а также

[001472] R^{6b1} и R^{7b1} независимо выбирают из H,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , и  .

[001473] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы VIIIb1 представляет собой:  ,  ,  ,  ,  ,

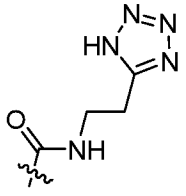

,

,

,

,

или


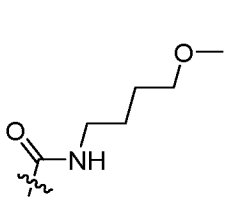
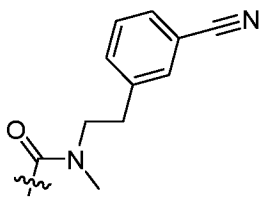
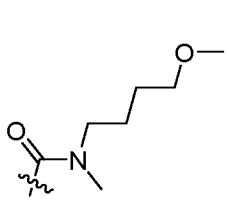
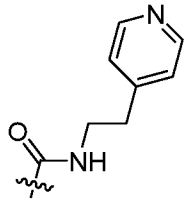
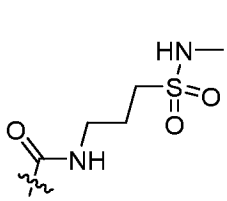
[001474] В другом варианте осуществления соединения формулы VIIIb1, соединение формулы VIIIb1 представляет собой соединение, где

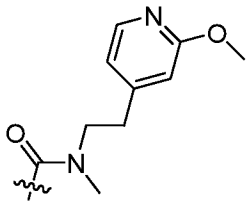
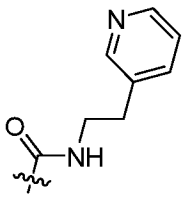
[001475] R^{1b1} представляет собой пиридинил;

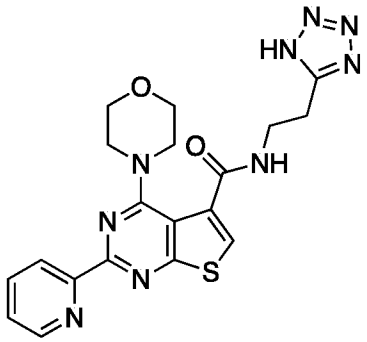
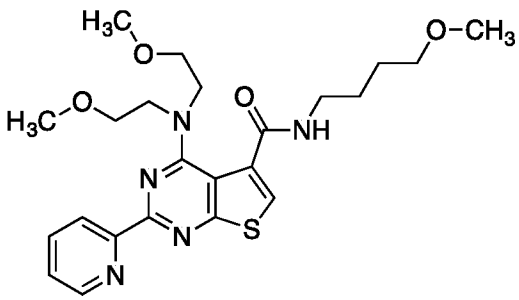
[001476] R^{8b1} представляет собой H;

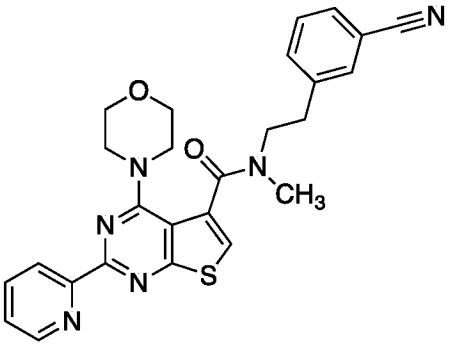
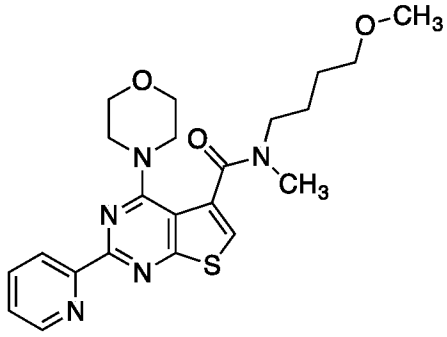
[001477] $NR^{6b1}R^{7b1}$ представляет собой морфолино или $-N(CH_2CH_2OCH_3)_2$; а также

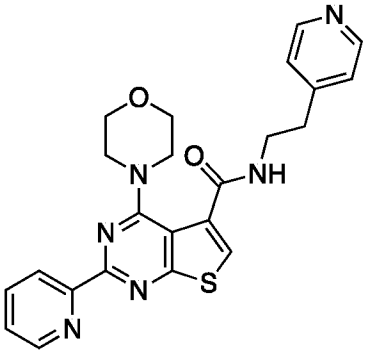
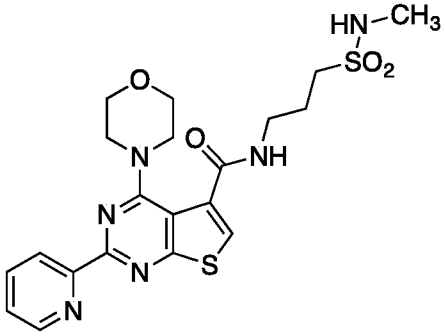


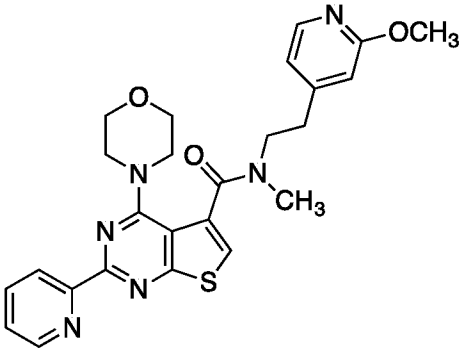
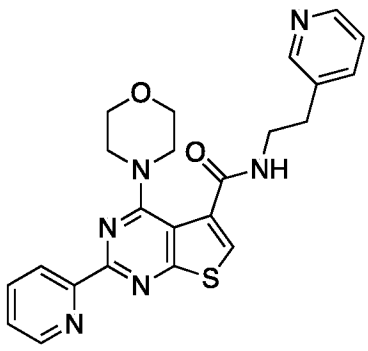
[001478] R^{9b1} представляет собой $-C(O)NR^6R^7$; а также выбирают из

,

,

,

,

,

 и  . В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы VIIIb1 представляет собой:

 ,  ,

 ,  ,

 ,  ,

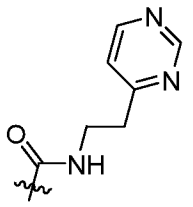
 или  .

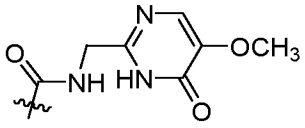
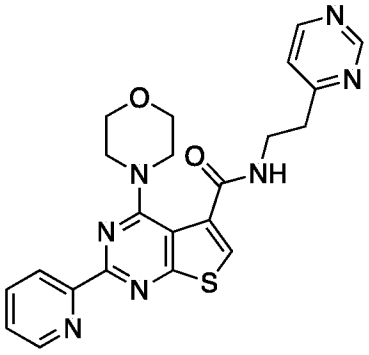
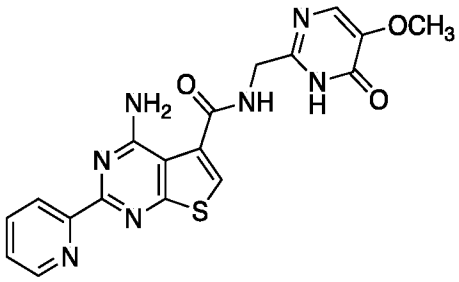
[001479] В другом варианте осуществления соединения формулы VIIIb1, соединение формулы VIIIb1 представляет собой соединение, где

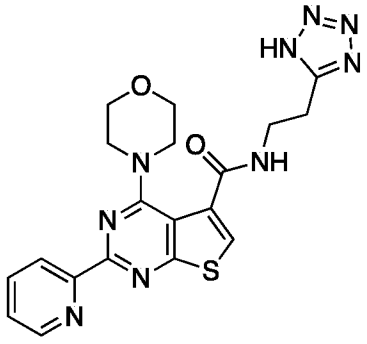
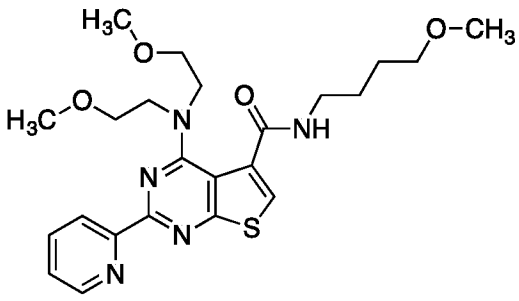
[001480] R^{1b1} представляет собой пиридинил;

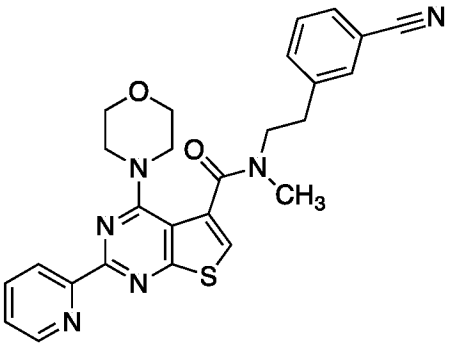
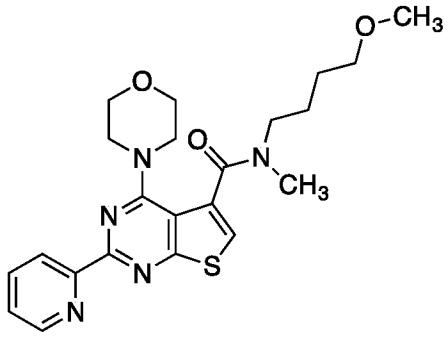
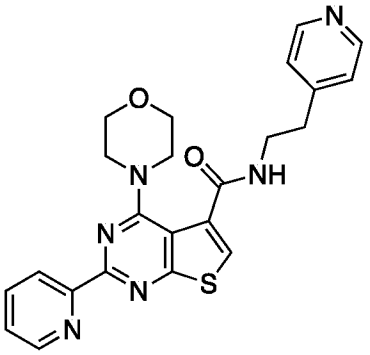
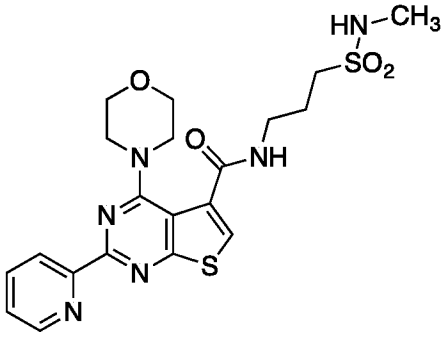
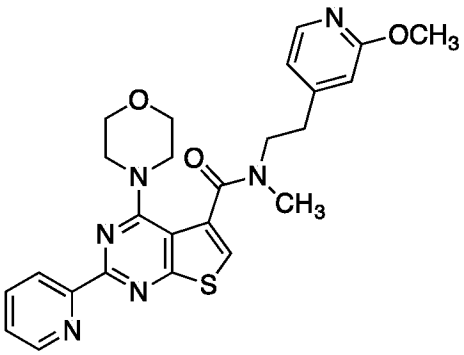
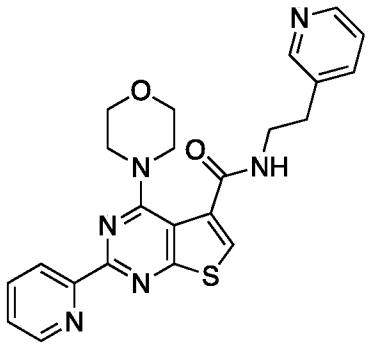
[001481] R^{8b1} представляет собой H;

[001482] $NR^{6b1}R^{7b1}$ представляет собой NH_2, морфолино или $-N(CH_2CH_2OCH_3)_2$; а также



[001483] R^{9b1} представляет собой $-C(O)NR^6R^7$; а также выбирают из  и . В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы VIIIb1 представляет собой:  или  .

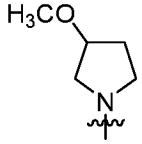
 ,  ,


,

,

,

,

или

.

[001484] В другом варианте осуществления соединения формулы VIIIb1, соединение формулы VIIIb1 представляет собой соединение, где

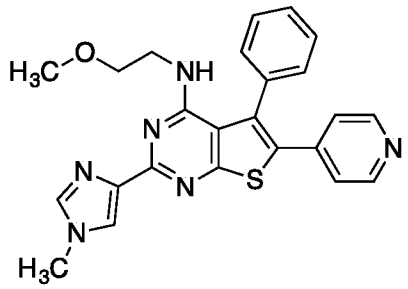
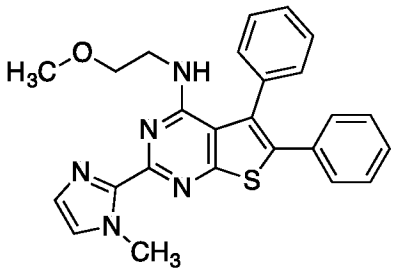
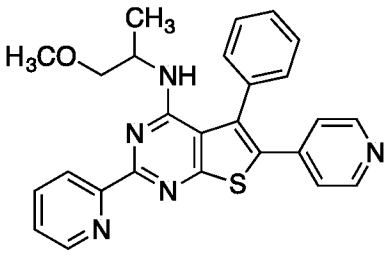
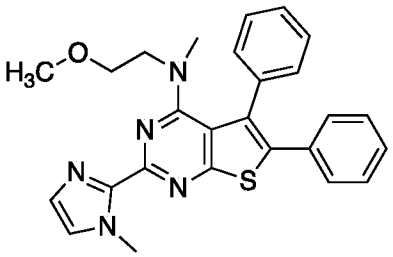
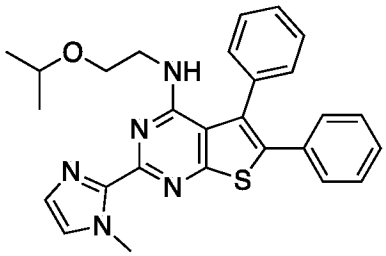
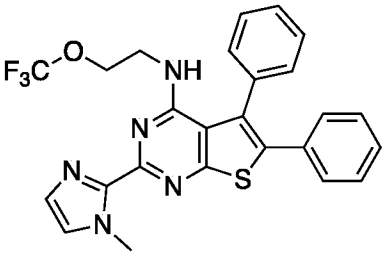
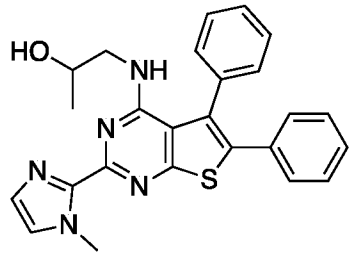
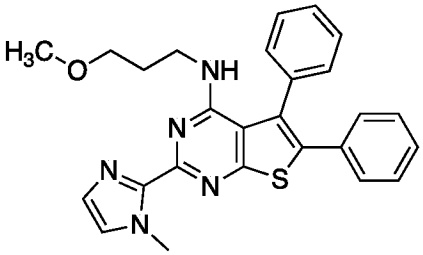
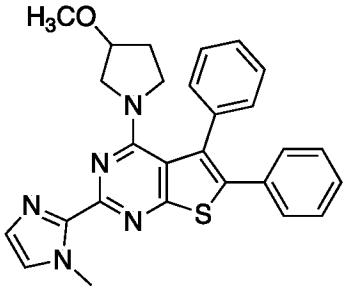
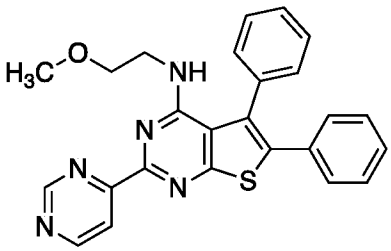
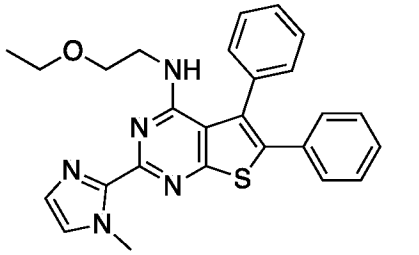
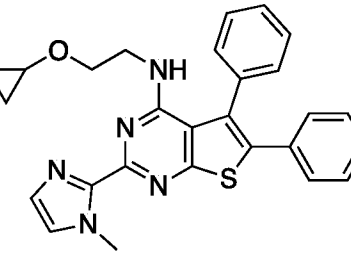
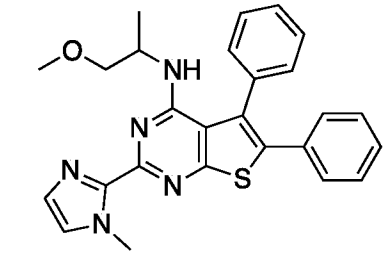
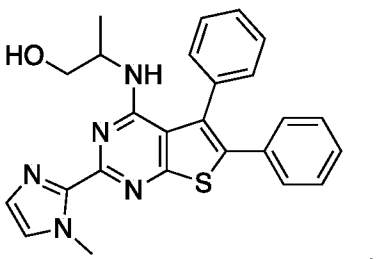
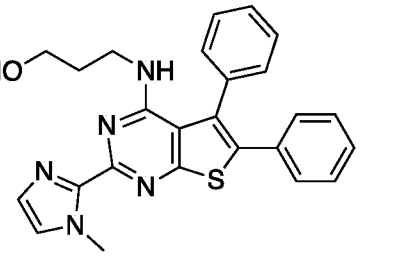
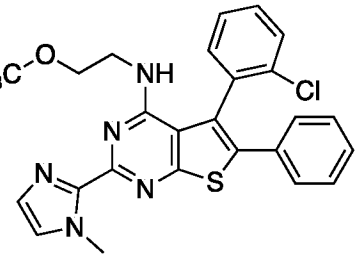
[001485] R^{1b1} представляет собой пиридинил, N-метил-имидазолил;

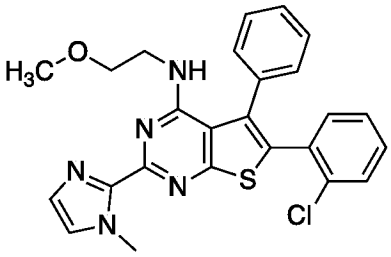
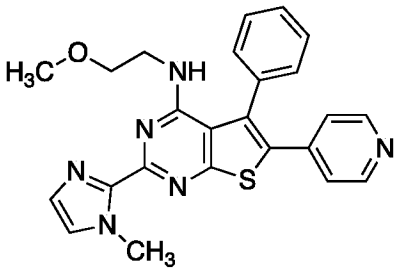
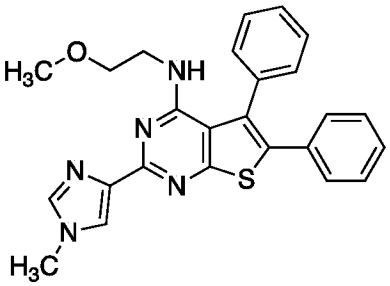
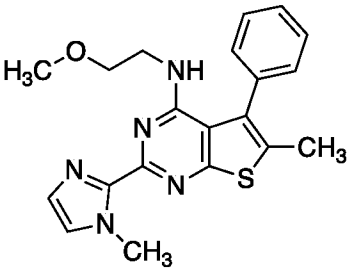
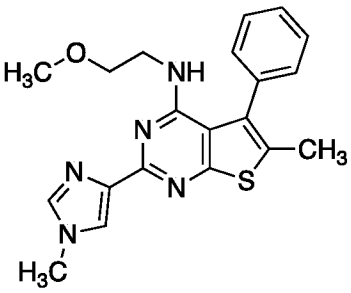
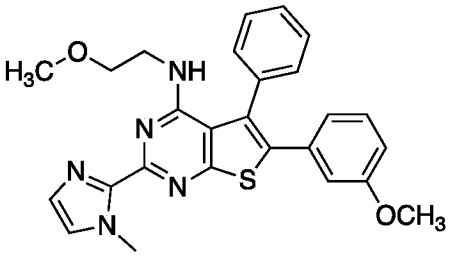
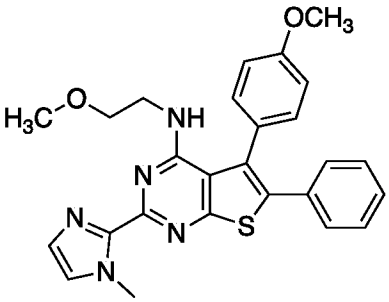
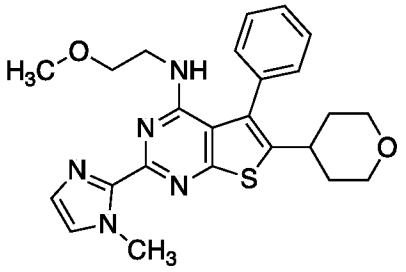
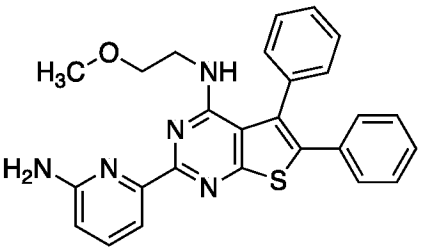
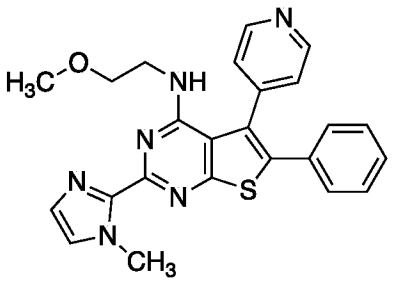
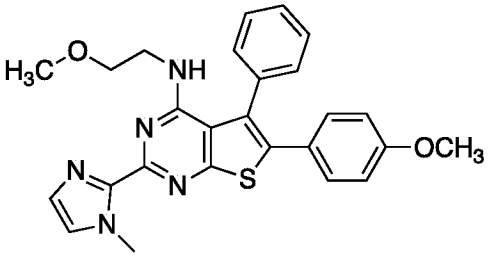
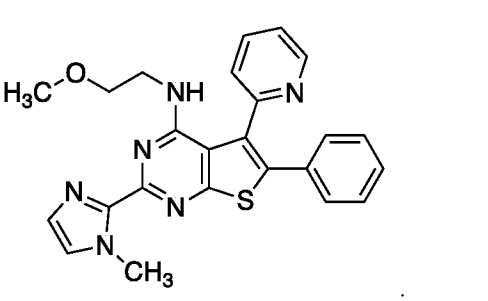
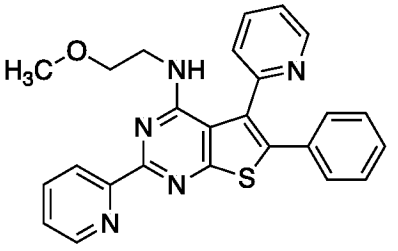
[001486] R^{8b1} представляет собой пиридинил, фенил, пиримидинил, метил, тетрагидропиранил;

[001487] $NR^{6b1}R^{7b1}$ представляет собой  , морфолино, -$NHCH_2CH_2OCH(CH_3)_2$, -$NHCH(CH_3)CH_2OCH_3$, -$NHCH(CH_3)CH_2OH$, -$N(CH_3)CH_2CH_2OCH_3$, -$NHCH_2CH_2OCF_3$, -$NHCH_2CH(CH_3)OH$, -$NHCH_2CH_2CH_2OH$, -$NHCH_2CH_2CH_2OCH_3$, -$NHCH_2CH_2O$-*c*Pr, -$NHCH_2CH_2OCH_2CH_3$ или -$NHCH_2CH_2OCH_3$; а также

[001488] R^{9b1} представляет собой пиридил или фенил.

[001489] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы VIIIb1

представляет собой:  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , , .


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

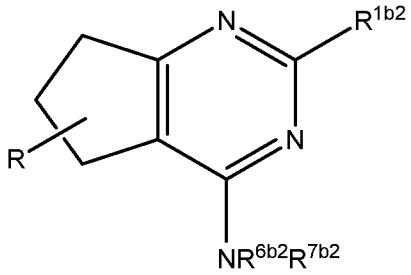
,

.

или

[001490] В другом варианте осуществления соединение формулы VIIIb представляет

собой соединение формулы VIIIb2:



Формула VIIIb2

[001491] или его фармацевтически приемлемые производные,

[001492] где R^{1b2} представляет собой H, арил или гетероарил;

[001493] R^{6b2} и R^{7b2} независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила, или R^{6b2} и R^{7b2} объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены;

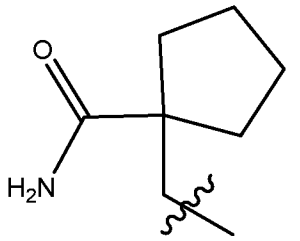
[001494] p равно 0-2; а также

[001495] R может состоять из 0-6 заместителей, независимо выбранных из H или алкила.

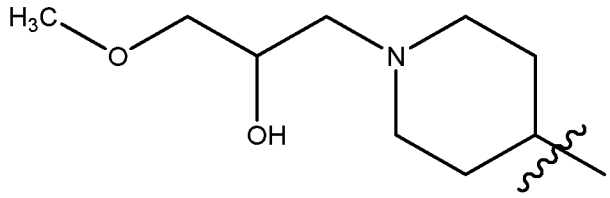
[001496] В другом варианте осуществления соединение формулы VIIIb представляет собой соединение, где

[001497] R^{1b2} представляет собой пиридинил;

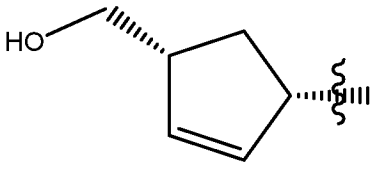
[001498] R^{6b2} и R^{7b2} независимо выбирают из одного из следующих:



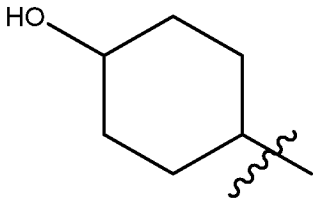
,



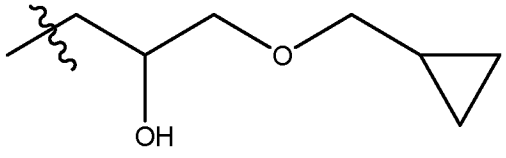
,



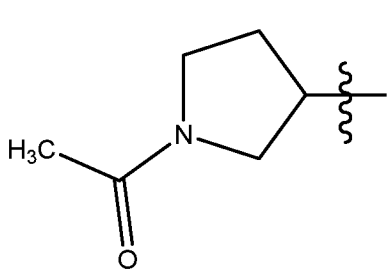
,



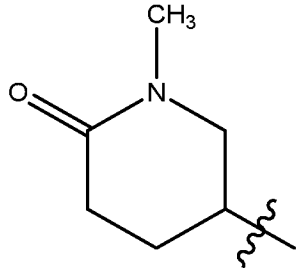
,



,

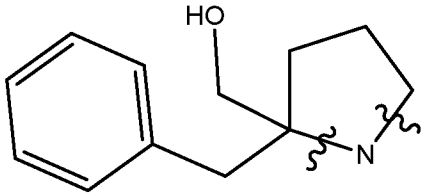


,



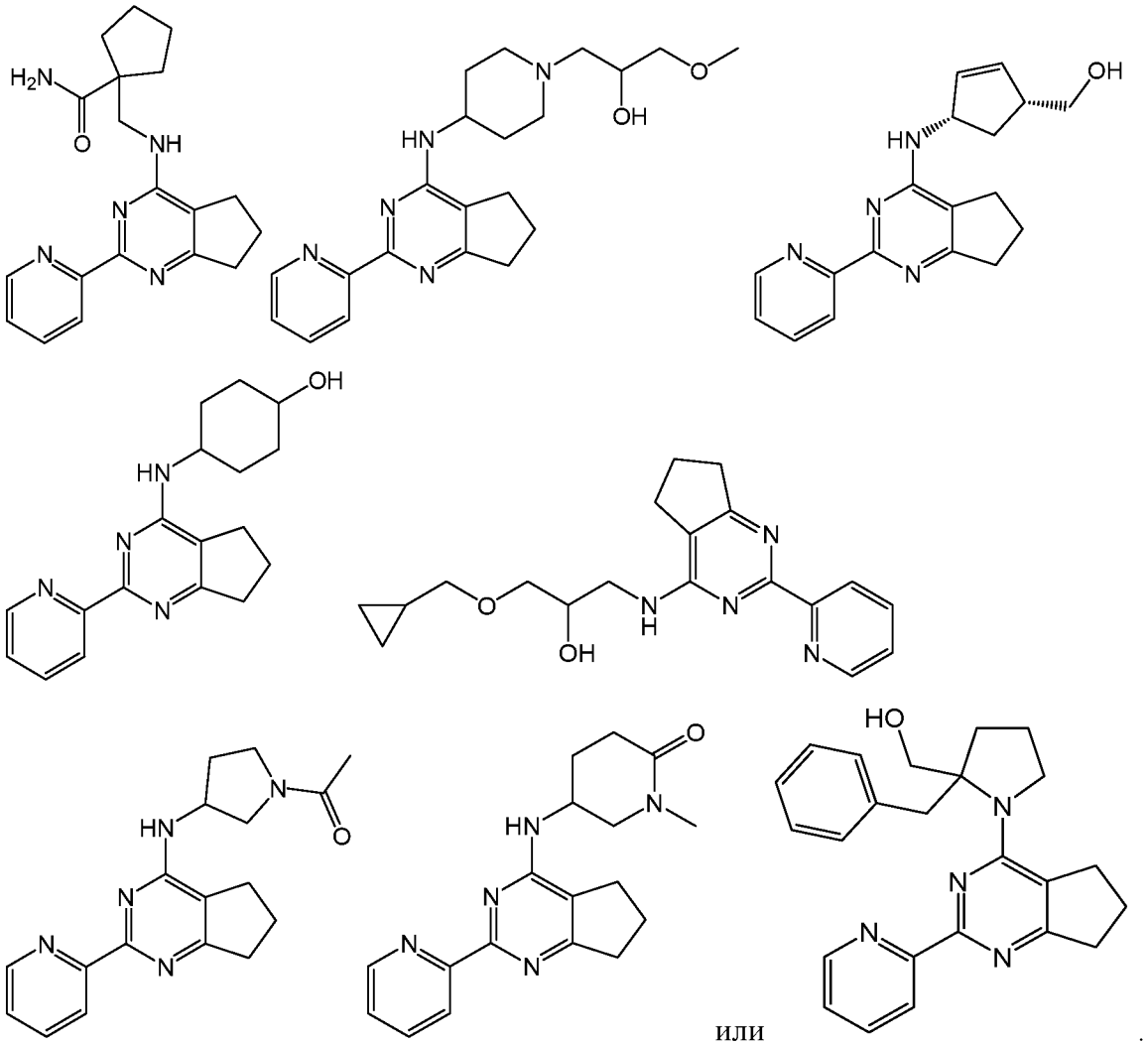
; или

[001499] R^{6b2} и R^{7b2} объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены, как изображено ниже:



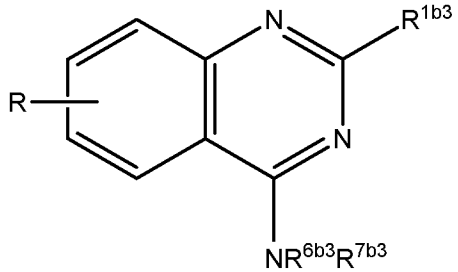
[001500] R представляет собой H.

[001501] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы VIIIb2 представляет собой:



или .

[001502] В другом варианте осуществления соединение формулы VIIIb представляет собой соединение формулы VIIIb3:



Формула VIIIb3

[001503] или его фармацевтически приемлемые производные,

[001504] где R^{1b3} представляет собой H, арил или гетероарил;

[001505] R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

[001506] R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

[001507] каждый R^5 выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила или арилкарбонила;

[001508] R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены;

[001509] R^{6b3} и R^{7b3} независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила, или R^{6b3} и R^{7b3} объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены;

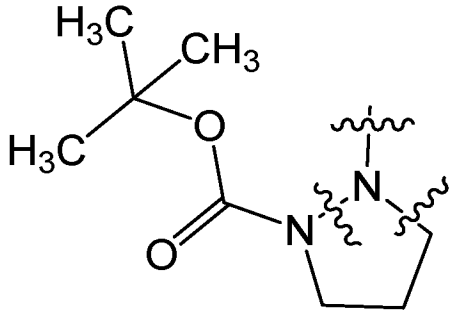
[001510] p равно 0-2; а также

[001511] R может состоять из 0-4 заместителей, независимо выбранных из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ или NR^6R^7.

[001512] В другом варианте осуществления соединение формулы VIIIb3 представляет собой соединение, где:

[001513] R^{1b3} представляет собой тиенил;

[001514] R^{6b3} и R^{7b3} объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены, как изображено ниже

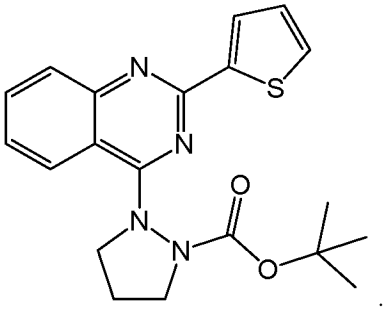


; и

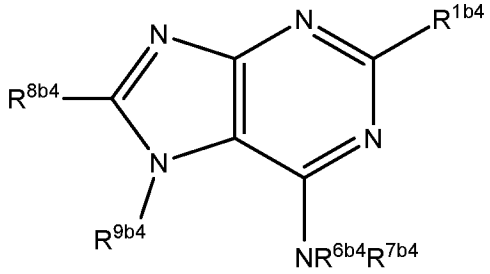
[001515] R представляет собой H.

[001516] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы VIIIb3

представляет собой:



[001517] В другом варианте осуществления соединение формулы VIIIb представляет собой соединение формулы VIIIb4:



Формула VIIIb4

[001518] или его фармацевтически приемлемые производные,

[001519] где R^{1b4} представляет собой H, алкил, арил или гетероарил;

[001520] R^{8b4} представляет собой H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ или NR^6R^7;

[001521] R^{9b4} представляет собой алкил, алкенил, алкинил, арил, циклоалкил, гетероциклил, гетероарил, $C(O)R^4$ или $S(O)_pR^4$;

[001522] R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

[001523] R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

[001524] каждый R^5 выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила или арилкарбонила;

[001525] R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены;

[001526] R^{6b4} и R^{7b4} независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила,

арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^{6b4} и R^{7b4} объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены; а также

[001527] p равно 0-2.

[001528] В одном варианте осуществления соединения формулы VIIIb4, соединение формулы VIIIb4 представляет собой соединение, где

[001529] где R^{1b4} представляет собой 2-пиридил;

[001530] R^{8b4} представляет собой H;

[001531] R^{9b4} представляет собой CH_2CONHR, где R представляет собой H, алкил, арил, арилалкил, гетероарил;

[001532] $NR^{6b4}R^{7b4}$ представляет собой морфолиновое кольцо; а также

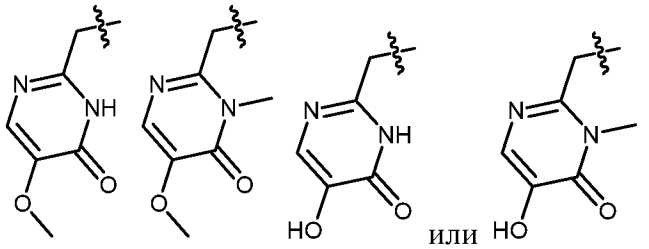
[001533] p равно 0-2.

[001534] В одном варианте осуществления соединения формулы VIIIb4, соединение формулы VIIIb4 представляет собой соединение, где

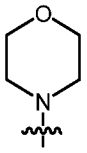
[001535] R^{1b4} представляет собой пиридинил;

[001536] R^{8b4} представляет собой H;

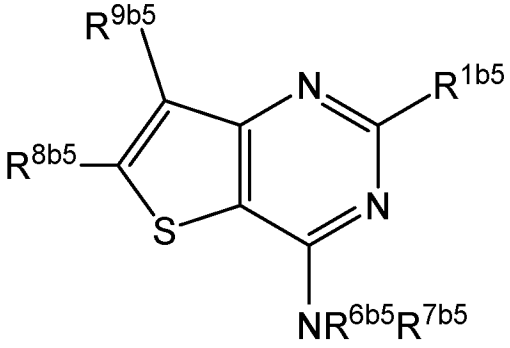
[001537] R^{9b4} представляет собой CH_2CONHR, где R представляет собой H,



[001538] $NR^{6b4}R^{7b4}$ представляет собой



[001539] В другом варианте осуществления соединение формулы VIIIb представляет собой соединение формулы VIIIb5:



Формула VIIIb5

[001540] или его фармацевтически приемлемые производные,

[001541] где R^{1b5} представляет собой H, алкил, арил или гетероарил;

[001542] R^{8b5} представляет собой H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ или NR^6R^7;

[001543] R^{9b5} представляет собой алкил, алкенил, алкинил, арил, циклоалкил, гетероциклил, гетероарил, $C(O)R^4$ или $S(O)_pR^4$;

[001544] R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

[001545] R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

[001546] каждый R^5 выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила или арилкарбонила;

[001547] R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены;

[001548] R^{6b5} и R^{7b5} независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^{6b5} и R^{7b5} объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены; а также

[001549] p равно 0-2.

[001550] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы VIIIb5 представляет собой соединение, где

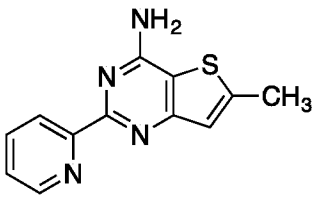
[001551] R^{1b5} представляет собой пиридинил;

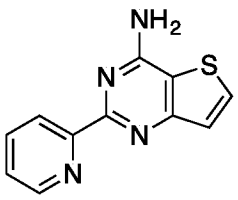
[001552] R^{6b5} и R^{7b5}, каждый, представляют собой H;

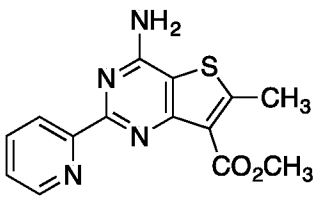
[001553] R^{8b5} представляет собой H или метил;

[001554] R^{9b5} представляет собой H или $COOCH_3$.

[001555] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы VIIIb представляет собой:

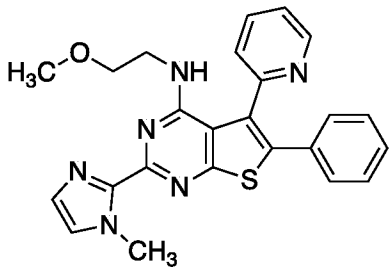
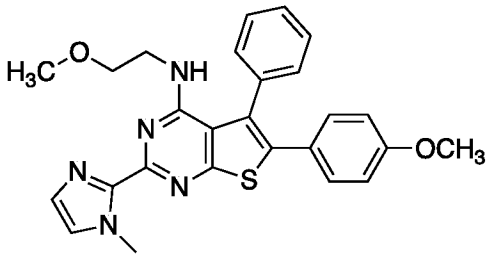
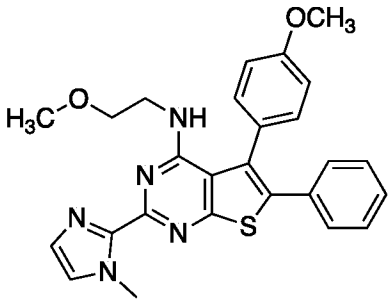


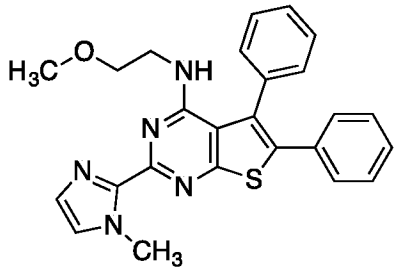
,


или


.

[001556] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы VIIIb1 представляет собой:

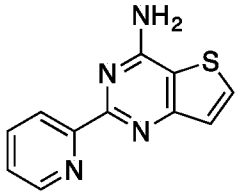


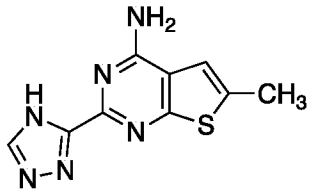
[001557] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы VIIIb1 R^{1b1} представляет собой пиридил, имидазолил, N-метил-2-имидазолил, N-метил-4-имидазолил, 2-пиримидинил или 4-пиримидинил.

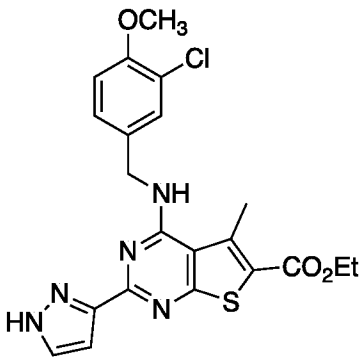
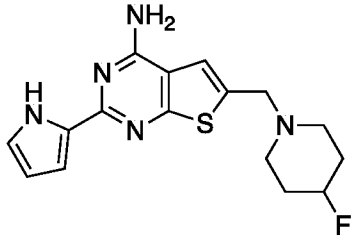
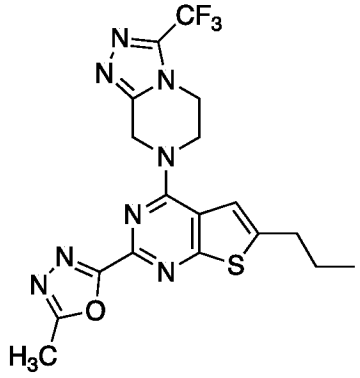
[001558] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы VIIIb выбирают при условии, что если A представляет собой замещенное или незамещенное фенильное или тиенильное кольцо, и R^6 представляет собой H; когда R^7 не представляет собой 4-пиридил, пиримидил, хлорпиридинил или индазол.

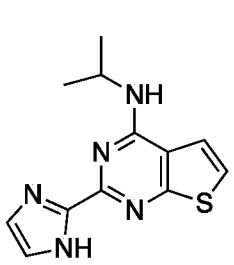
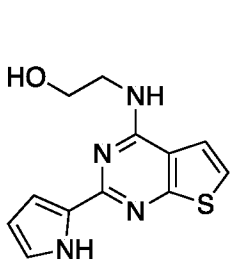
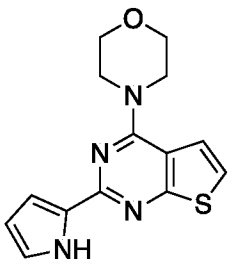
[001559] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы VIIIb1 выбирают при условии, что если R^6 представляет собой H; когда R^7 не представляет собой 4-пиридил, пиримидил, хлорпиридинил или индазол.

[001560] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы VIIIb3 выбирают при условии, что если R^6 представляет собой H; когда R^7 не представляет собой 4-пиридил, пиримидил, хлорпиридинил или индазол.

[001561] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы VIIIb выбирают при условии, что соединение не представляет собой  .

[001562] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы VIIIb1 выбирают при условии, что соединение не представляет собой  ,

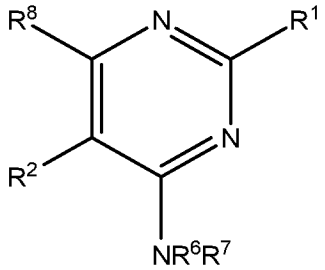
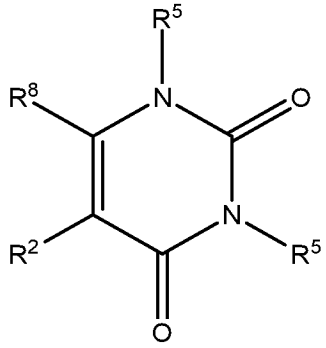
 ,  ,  ,



или


[001563] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы VIIIb1 выбирают при условии, что $NR^{6b1}R^{7b1}$ не представляет собой $=NNH_2$.

[001564] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы VIIIb1 выбирают при условии, что R^{8b1} и R^{9b1} не объединены с образованием циклической кольцевой структуры.

[001565] В определенных вариантах осуществления изобретения соединения для применения в композициях и способах, предложенных в данном документе, имеют формулу IXa или формулу IXb:

Формула IXa Формула IXb

[001566] или его фармацевтически приемлемые производные,

[001567] где R^1, R^2 и R^8 независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

[001568] R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

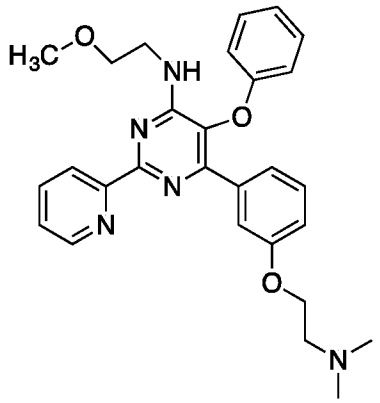
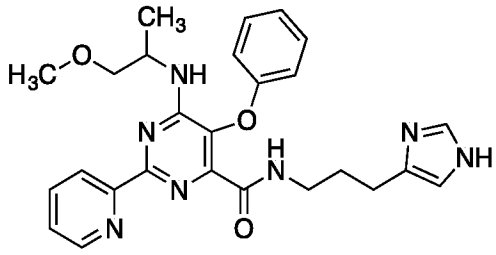
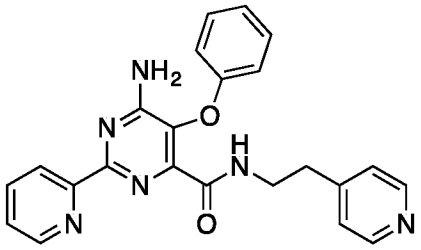
[001569] R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

[001570] R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

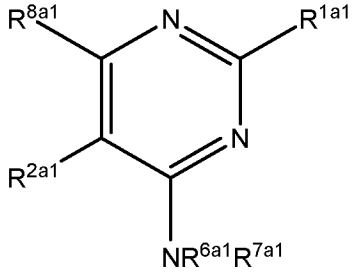
[001571] R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила и алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены; а

также

[001572] p равно 0-2.

[001573] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы IXa представляет собой  ,  или  .

[001574] В другом варианте осуществления соединение формулы IXa представляет собой соединение формулы IXa1:



Формула IXa1

[001575] или его фармацевтически приемлемые производные,

[001576] где R^{1a1} представляет собой арил или гетероарил;

[001577] R^{2a1} представляет собой H или алкил;

[001578] R^{8a1} представляет собой алкил;

[001579] R^{6a1} и R^{7a1} независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, ариламино, алкиламино, арилкарбониламино, гетероарилкарбониламино, алкилкарбониламино, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила и алкилсульфонила; или R^{6a1} и R^{7a1} объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены.

[001580] В другом варианте осуществления соединения формулы IXa1,

[001581] R^{1a1} представляет собой арил или гетероарил;

[001582] R^{2a1} представляет собой H или алкил;

[001583] R^{8a1} представляет собой H или алкил;

[001584] R^{6a1} и R^{7a1} независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, ариламино, алкиламино, арилкарбониламино, гетероарилкарбониламино, алкилкарбониламино, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила и алкилсульфонила; или R^{6a1} и R^{7a1} объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены.

[001585] В одном варианте осуществления соединения формулы IXa1, R^{1a1} представляет собой арил или гетероарил;

[001586] R^{2a1} представляет собой H или алкил;

[001587] R^{8a1} представляет собой алкил;

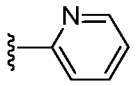
[001588] R^{6a1} и R^{7a1} независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, ариламино, алкиламино, арилкарбониламино, гетероарилкарбониламино, алкилкарбониламино, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила и алкилсульфонила; или R^{6a1} и R^{7a1} объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены.

[001589] В одном варианте осуществления соединения формулы IXa1, R^{1a1} представляет собой 2-пиридил;

[001590] R^{2a1} представляет собой H или алкил;

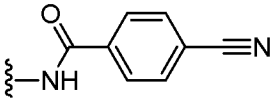
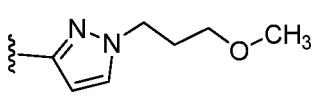
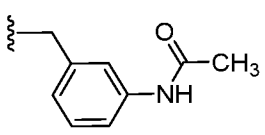
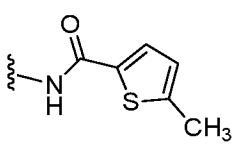
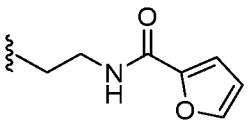
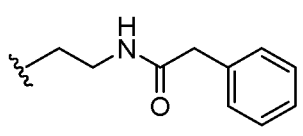
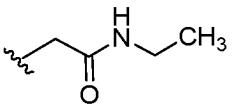
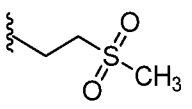
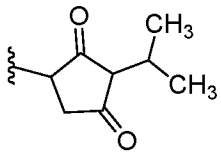
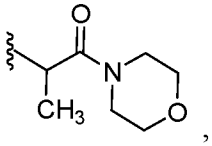
[001591] R^{8a1} представляет собой алкил;

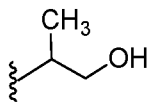
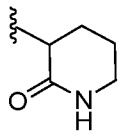
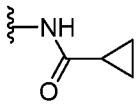
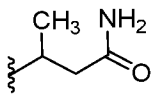
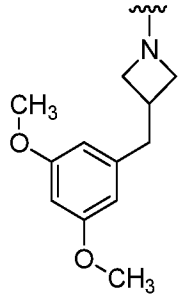
[001592] R^{6a1} и R^{7a1} независимо выбирают из водорода, C(O)R, где R представляет собой алкил, циклоалкил или гетероциклоалкил.

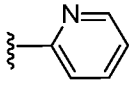
[001593] В одном варианте осуществления изобретения R^{1a1} представляет собой  ;

[001594] R^{2a1} представляет собой H или метил;

[001595] R^{8a1} представляет собой метил, этил или трифторметил;

[001596] R^{6a1} и R^{7a1} независимо выбирают из H,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  .

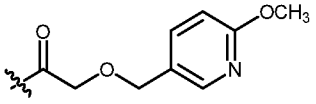
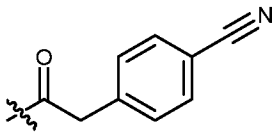
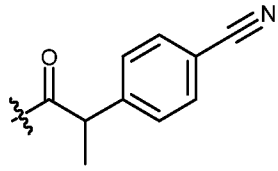
 ,  ,  или  ; или R^{6a1} и R^{7a1} объединены с образованием  включающей атом азота, к которому они оба присоединены.

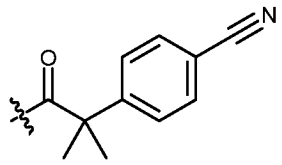
[001597] В одном варианте осуществления соединения формулы IXa1, R^{1a1} представляет собой  ;

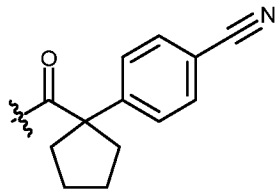
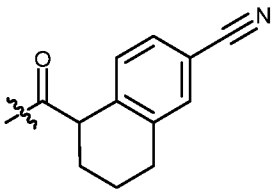
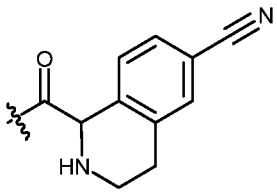
[001598] R^{2a1} представляет собой H или метил;

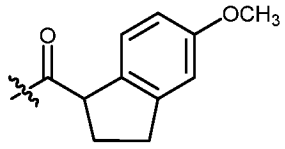
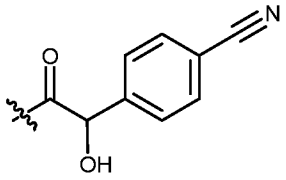
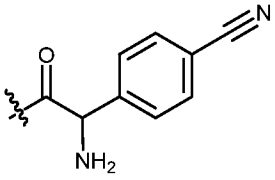
[001599] R^{8a1} представляет собой H;

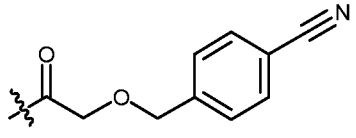
[001600] R^{6a1} и R^{7a1} независимо выбирают из H,

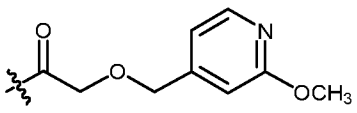
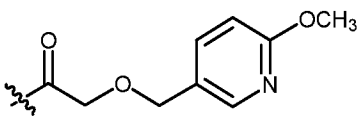
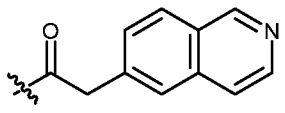
 ,  ,  ,

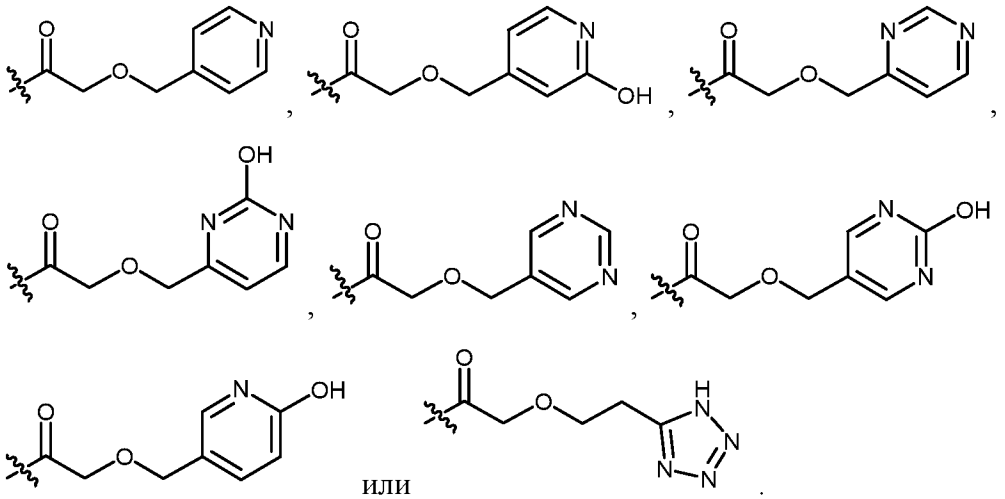
 ,

 ,  ,  ,

 ,  ,  ,

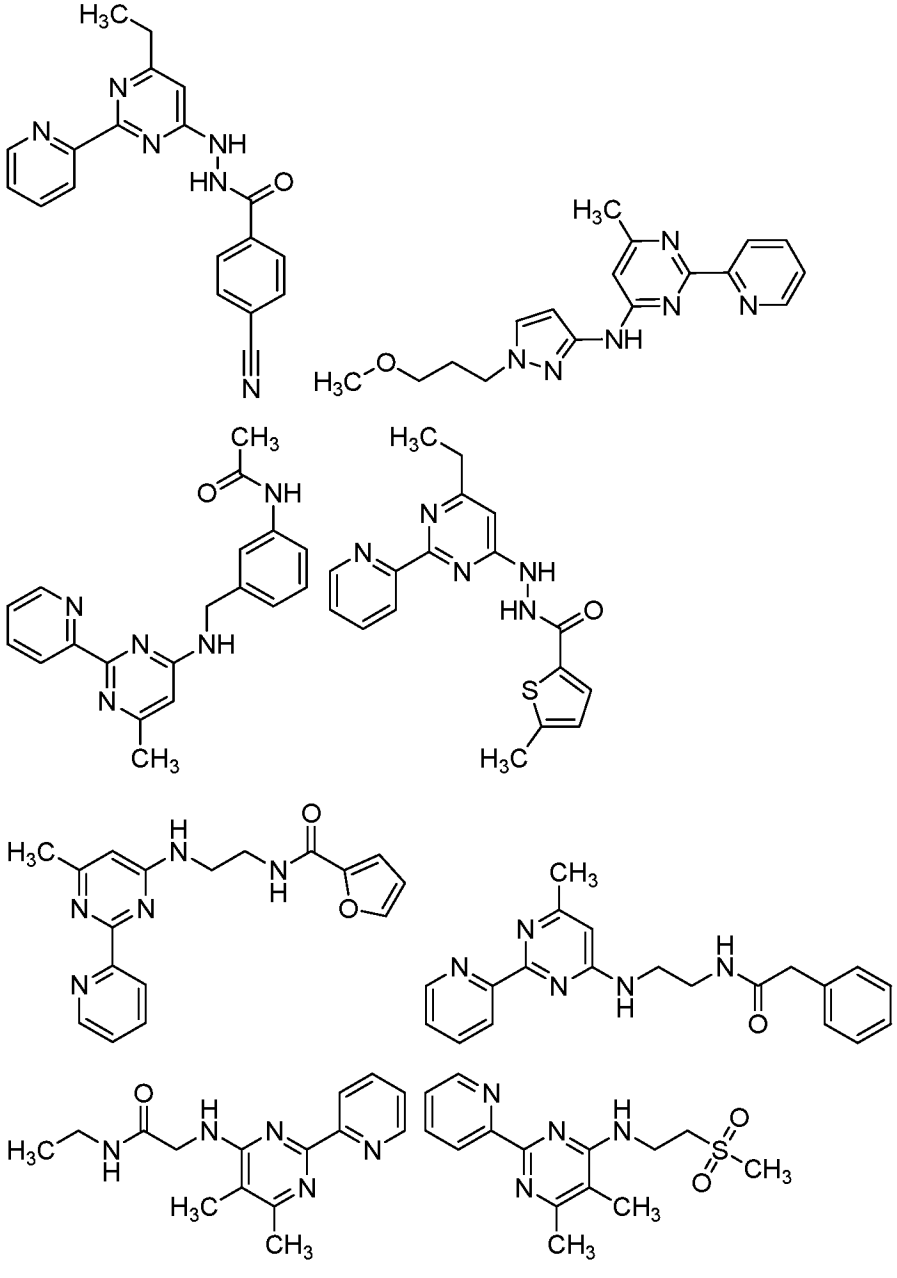
 ,

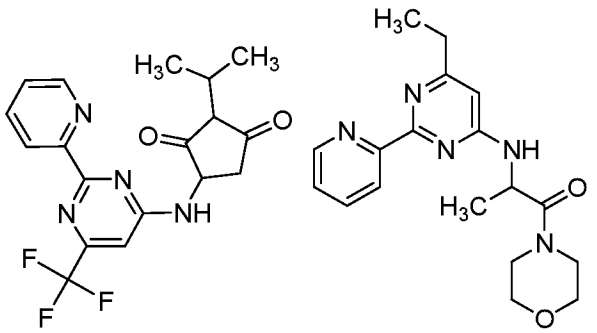
 ,  ,  ,

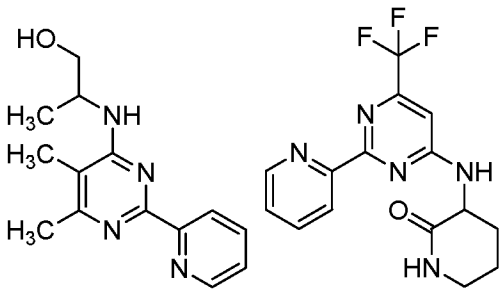


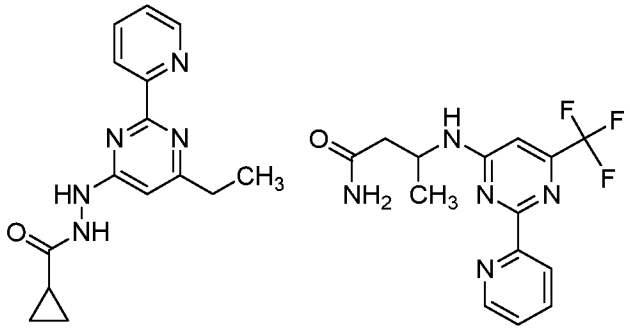
или

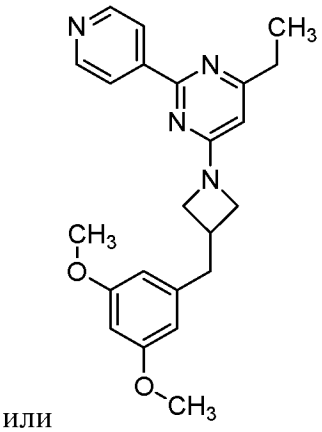
[001601] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы IXa1 представляет собой:





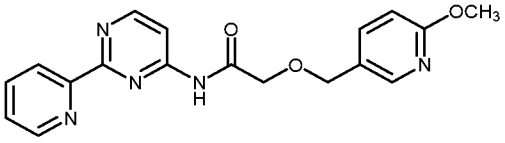


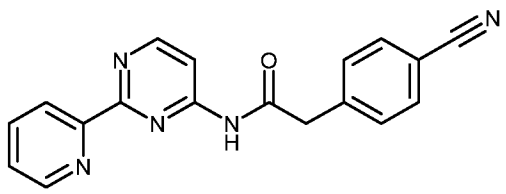


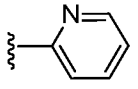


или .

[001602] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы IXa1 представляет собой:

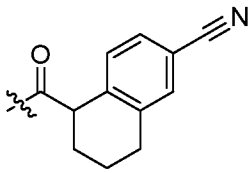
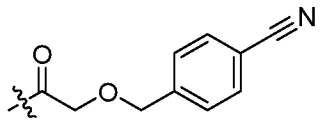
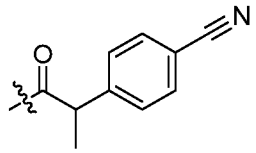
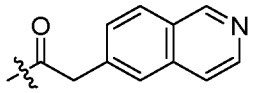
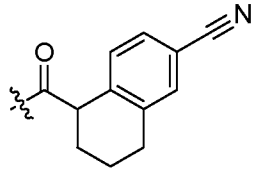


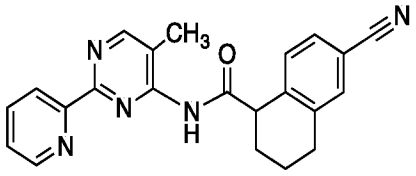
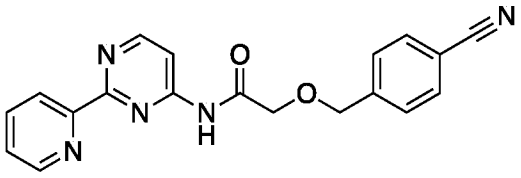
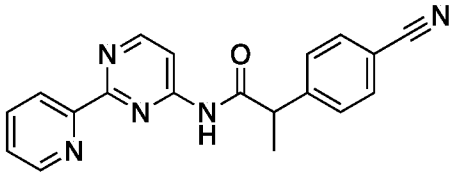
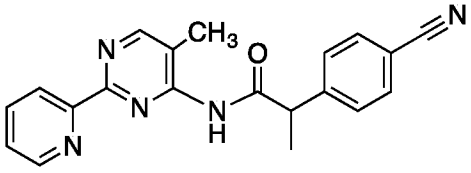
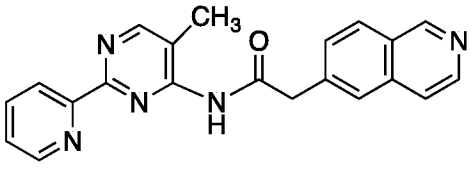
или  .

[001603] В одном варианте осуществления изобретения R^{1a1} представляет собой  ;

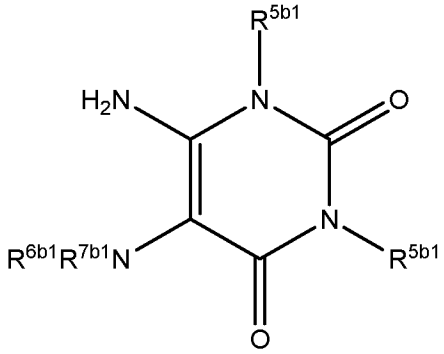
[001604] R^{2a1} представляет собой H или метил;

[001605] R^{8a1} представляет собой метил, этил или трифторметил;

[001606] R^{6a1} и R^{7a1} независимо выбирают из H,  ,  ,  , и  .  В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы IXa1 представляет собой:

 ,  ,  ,  ,  .

[001607] В другом варианте осуществления соединение формулы IXb представляет собой соединение формулы IXb1:

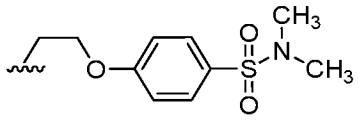


Формула IXb1

[001608] или его фармацевтически приемлемые производные,

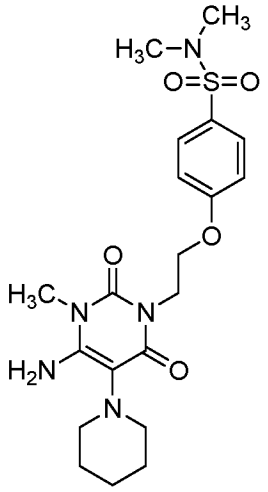
[001609] где каждый R^{5b1} представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

[001610] R^{6b1} и R^{7b1} независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены.

[001611] В одном варианте осуществления изобретения каждый R^{5b1} представляет собой метил или  ;

[001612] R^{6b1} и R^{7b1} объединены с образованием пиперидиновой структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены.

[001613] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы IXb1 представляет собой:

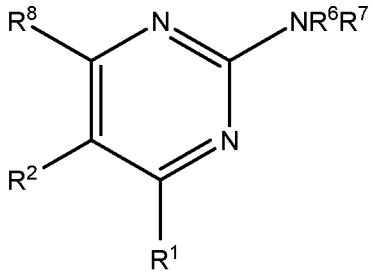


[001614] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы IXa выбирают при условии, что если R^1 представляет собой гетероарил, тогда NR^6R^7 не представляет собой морфолино.

[001615] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы IXa1 выбирают при условии, что если R^{1a} представляет собой гетероарил, тогда $NR^{6a}R^{7a}$ не представляет собой морфолино.

[001616] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы IXa выбирают при условии, что если R^1 представляет собой морфолино, тогда NR^6R^7 не представляет собой NH_2.

[001617] В определенных вариантах осуществления изобретения, соединения для применения в композициях и способах, предложенных в данном документе, имеют формулу X:



Формула X

[001618] или его фармацевтически приемлемые производные,

[001619] где R^1, R^2 и R^8 независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

[001620] R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

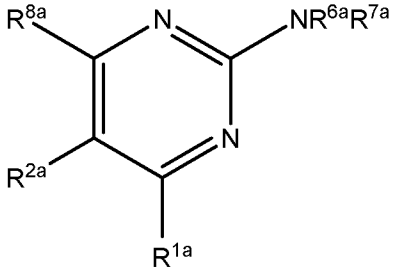
[001621] R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

[001622] R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

[001623] R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены; а также

[001624] p равно 0-2.

[001625] В другом варианте осуществления соединение формулы X представляет собой соединение формулы Xa:



Формула Xa

[001626] или его фармацевтически приемлемые производные,

[001627] где R^{1a} представляет собой H или алкил;

[001628] R^{2a} представляет собой H или галоген;

[001629] R^{8a} представляет собой H или алкил;

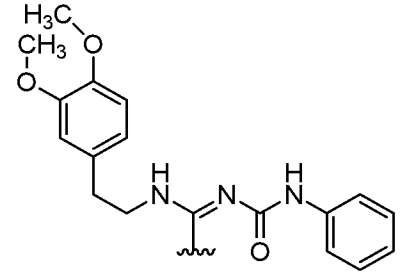
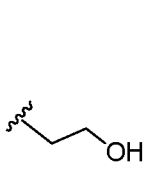
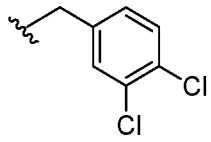
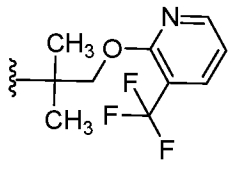
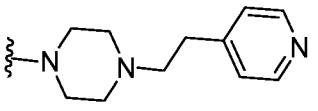
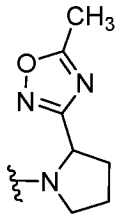
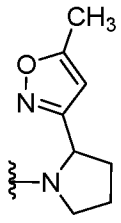
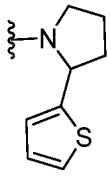
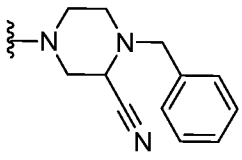
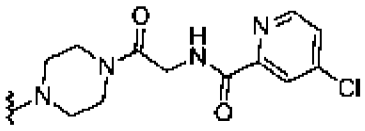
[001630] R^{6a} и R^{7a} независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила,

арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^{6a} и R^{7a} объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены.

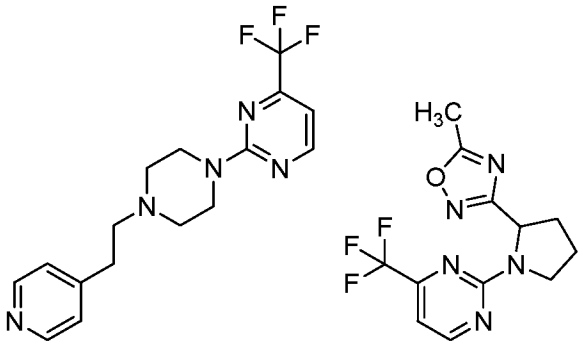
[001631] В одном варианте осуществления изобретения R^{1a} представляет собой H, метил или трифторметил;

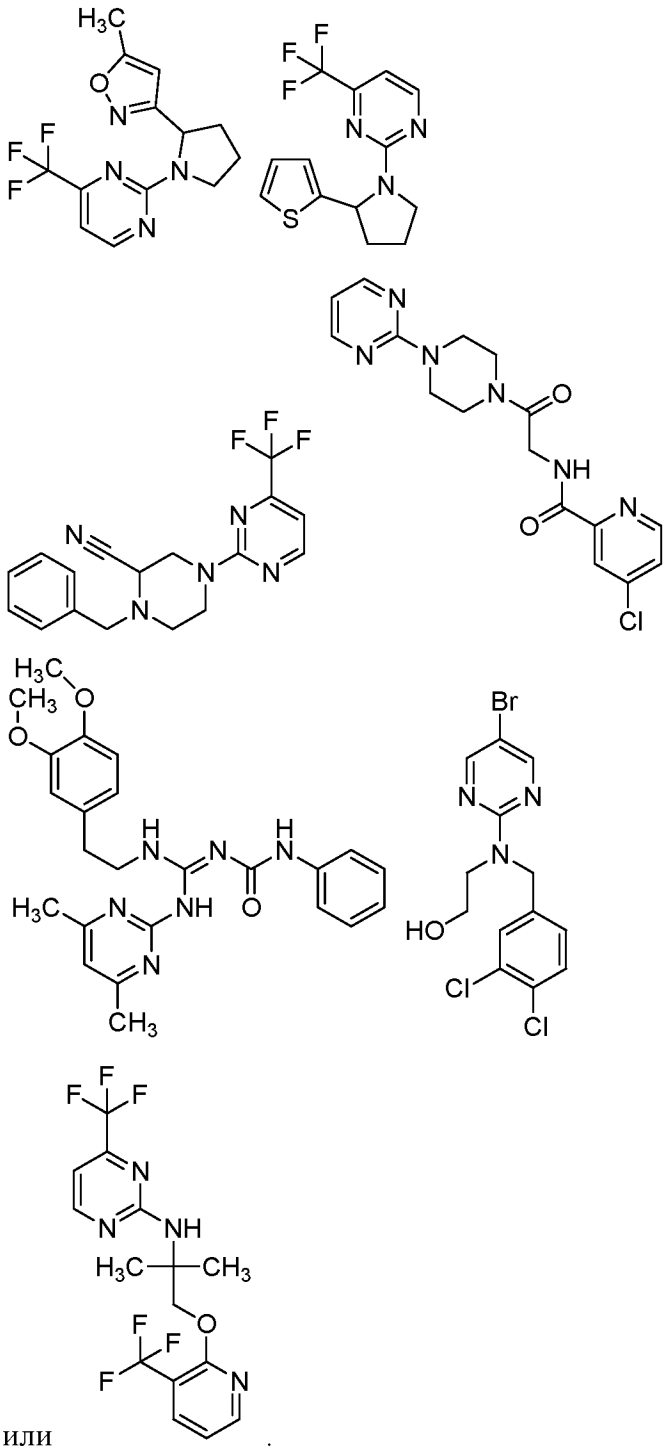
[001632] R^{2a} представляет собой H или Br;

[001633] R^{8a} представляет собой H, метил или трифторметил;

[001634] R^{6a} и R^{7a} независимо выбирают из водорода,  ,  ,  или  или R^{6a} и R^{7a} объединены с образованием  ,  ,  ,  ,  , или  или включающей атом азота, к которому они оба присоединены.

[001635] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы Xa представляет собой:

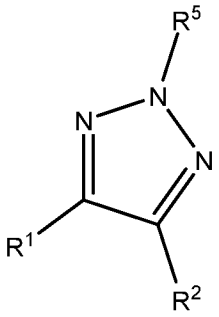




или .

[001636] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы X выбирают при условии, что если R^1 представляет собой метил и NR^6R^7 представляет собой NH_2, тогда R^8 не представляет собой арил.

[001637] В определенных вариантах осуществления изобретения, соединения для применения в композициях и способах, предложенных в данном документе, имеют формулу XI:



Формула XI

[001638] или его фармацевтически приемлемые производные,

[001639] где R^1 и R^2 независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

[001640] R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

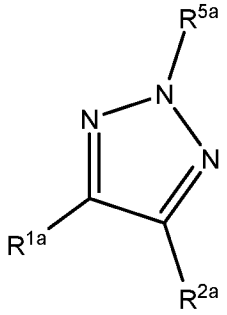
[001641] R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

[001642] R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

[001643] R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены; а также

[001644] p равно 0-2.

[001645] В другом варианте осуществления соединение формулы XI представляет собой соединение формулы XIa:



Формула XIa

[001646] или его фармацевтически приемлемые производные,

[001647] где R^{1a} представляет собой H или алкил;

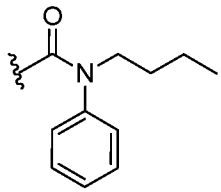
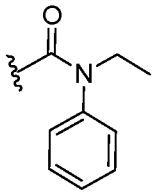
[001648] R^{2a} представляет собой $C(O)R^4$;

[001649] R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

[001650] R^{5a} представляет собой H, арил или гетероарил;

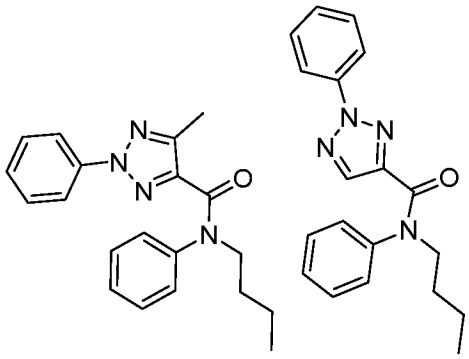
[001651] R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены.

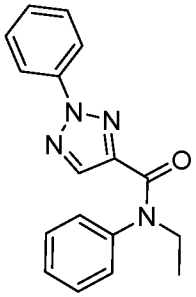
[001652] В одном варианте осуществления изобретения R^{1a} представляет собой H или метил;

[001653] R^{2a} представляет собой  или  ; а также

[001654] R^{5a} представляет собой Ph.

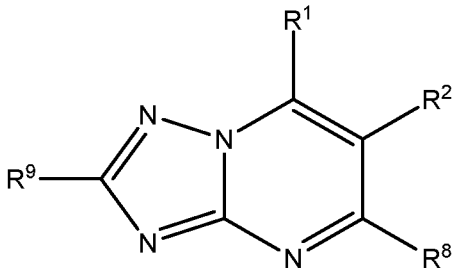
[001655] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы XIa представляет собой:





или .

[001656] В определенных вариантах осуществления изобретения, соединения для применения в композициях и способах, предложенных в данном документе, имеют формулу XII:



Формула XII

[001657] или его фармацевтически приемлемые производные,

[001658] где R^1, R^2, R^8 и R^9 независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

[001659] R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

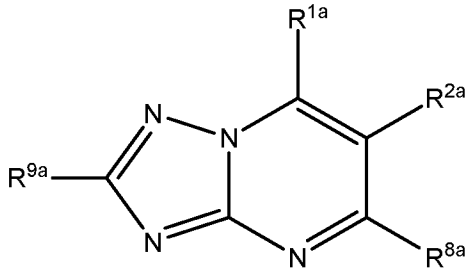
[001660] R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

[001661] R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

[001662] R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены; а также

[001663] p равно 0-2.

[001664] В другом варианте осуществления соединение формулы XII представляет собой соединение формулы XIIa:



Формула XIIa

[001665] или его фармацевтически приемлемые производные,

[001666] где R^{1a} представляет собой алкил или NR^6R^7;

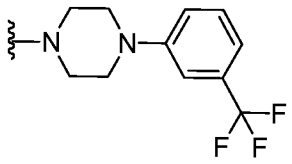
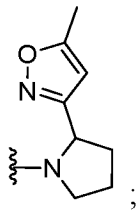
[001667] R^{2a} представляет собой H или алкил;

[001668] R^{8a} представляет собой H или алкил;

[001669] R^{9a} представляет собой H или $R^{6'}R^{7'}NC(O)$алкил;

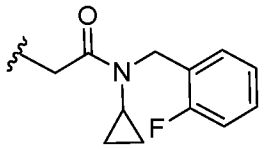
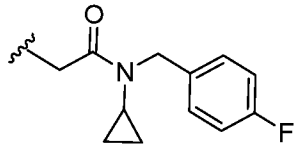
[001670] R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены; а также

[001671] $R^{6'}$ и $R^{7'}$ независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила и циклоалкила; или $R^{6'}$ и $R^{7'}$ объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены.

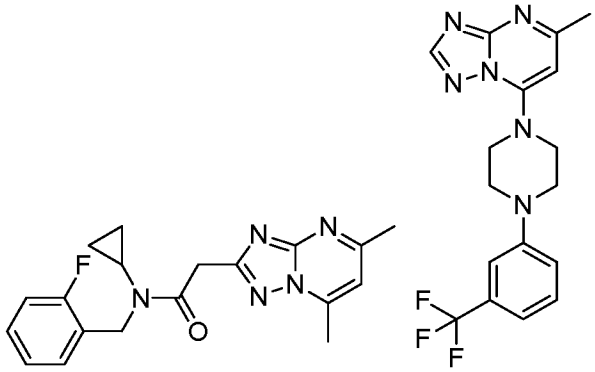
[001672] В одном варианте осуществления изобретения R^{1a} представляет собой метил,  или  ;

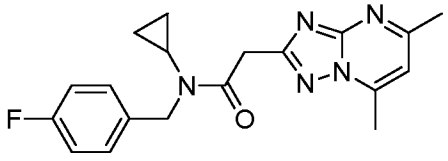
[001673] R^{2a} представляет собой H;

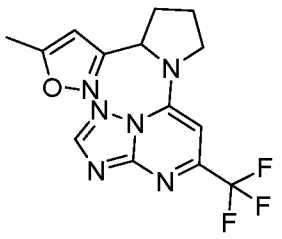
[001674] R^{8a} представляет собой метил или трифторметил; а также

[001675] R^{9a} представляет собой H,  или  .

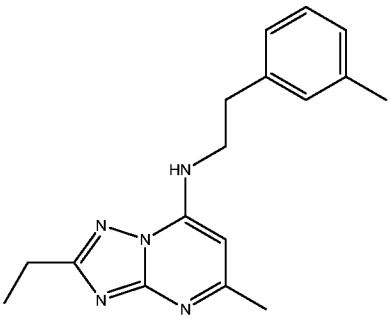
[001676] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы XIIa представляет собой:



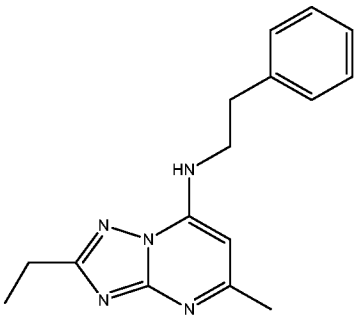


или  .

[001677] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы XII выбирают при условии, что соединение не представляет собой

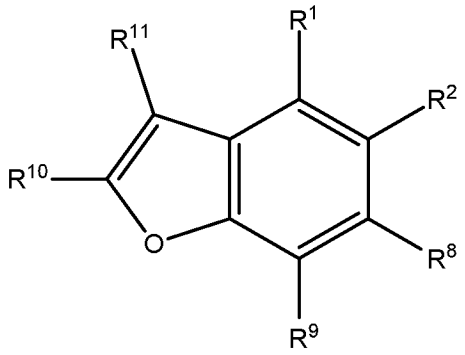


или



.

[001678] В определенных вариантах осуществления изобретения, соединения для применения в композициях и способах, предложенных в данном документе, имеют формулу XIII:



Формула XIII

[001679] или его фармацевтически приемлемые производные,

[001680] где R^1, R^2, R^8, R^9, R^{10} и R^{11} независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

[001681] R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

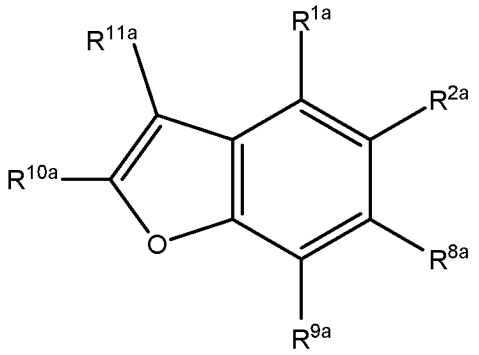
[001682] R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

[001683] R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

[001684] R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены; а также

[001685] p равно 0-2.

[001686] В другом варианте осуществления соединение формулы XIII представляет собой соединение формулы XIIIa:



Формула XIIIa

[001687] или его фармацевтически приемлемые производные,

[001688] где R^{1a} представляет собой H или алкил;

[001689] R^{2a} представляет собой H или алкил;

[001690] R^{8a} представляет собой H или алкил;

[001691] R^{9a} представляет собой H или алкил;

[001692] R^{10a} представляет собой арил, гетероарил или $C(O)R^4$;

[001693] R^{11a} представляет собой H, -алкилOR^3 или $C(O)R^4$;

[001694] R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

[001695] R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

[001696] R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены.

[001697] В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой H или алкил;

[001698] R^{2a} представляет собой H, OR^{3a} или алкил;

[001699] R^{8a} представляет собой H или алкил;

[001700] R^{9a} представляет собой H или алкил;

[001701] R^{10a} представляет собой арил, гетероарил или $C(O)R^4$;

[001702] R^{11a} представляет собой H, -алкилOR^3 или $C(O)R^4$;

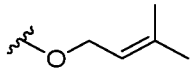
[001703] R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

[001704] R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

[001705] R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила,

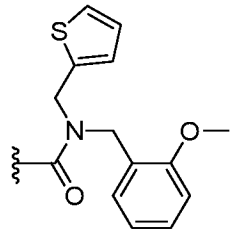
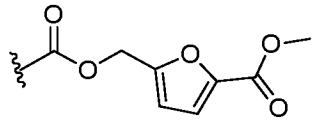
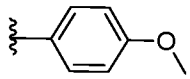
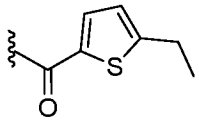
арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены.

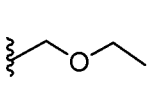
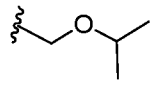
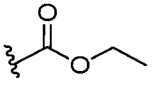
[001706] В одном варианте осуществления изобретения R^{1a} представляет собой H;

[001707] R^{2a} представляет собой H или  ;

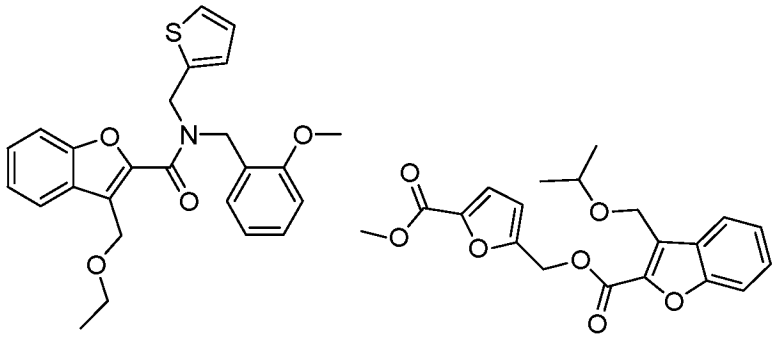
[001708] R^{8a} представляет собой H;

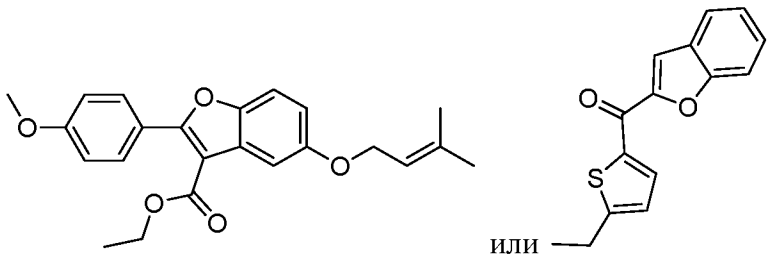
[001709] R^{9a} представляет собой H;

[001710] R^{10a} представляет собой  ,  ,  или  ; а также

[001711] R^{11a} представляет собой H,  ,  или  .

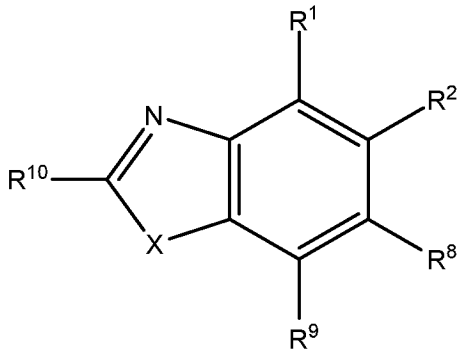
[001712] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы XIIIa представляет собой:





или .

[001713] В определенных вариантах осуществления изобретения, соединения для применения в композициях и способах, предложенных в данном документе, имеют формулу XIV:



Формула XIV

[001714] или его фармацевтически приемлемые производные,

[001715] где R^1, R^2, R^8, R^9 и R^{10} независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

[001716] R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

[001717] R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

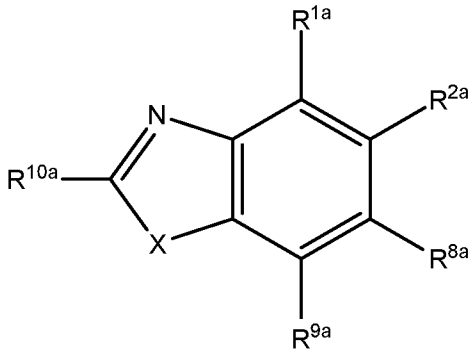
[001718] R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

[001719] R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены;

[001720] p равно 0-2; а также

[001721] X представляет собой S или NR^5.

[001722] В другом варианте осуществления соединение формулы XIV представляет собой соединение формулы XIVa:



Формула XIVa

[001723] или его фармацевтически приемлемые производные,

[001724] где R^{1a}, R^{8a} и R^{9a} независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила

или галогена;

[001725] R^{2a} представляет собой H, алкил, галоген, $C(O)R^4$ и $S(O)_pR^4$;

[001726] R^{10a} представляет собой гетероциклил, -алкилNR^6R^7 или NR^6R^7;

[001727] R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

[001728] R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

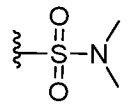
[001729] R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

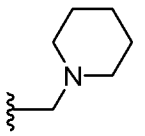
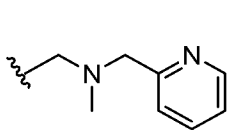
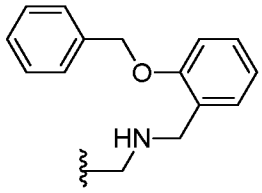
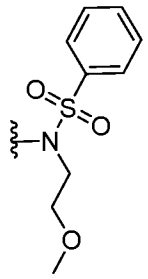
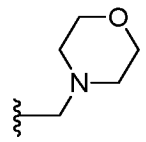
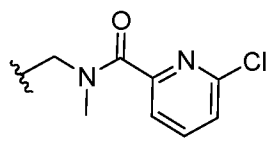
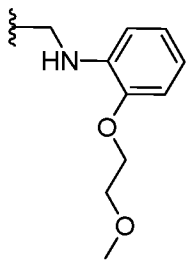
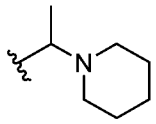
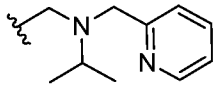
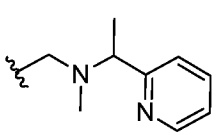
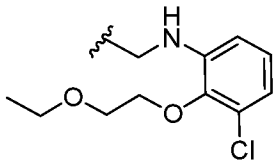
[001730] R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены;

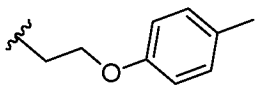
[001731] p равно 0-2; а также

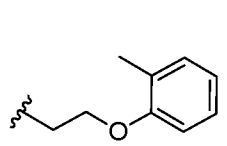
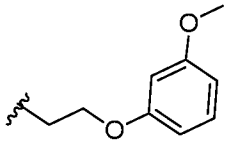
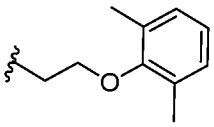
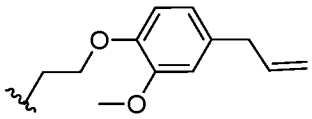
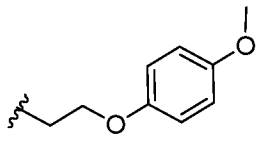
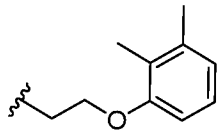
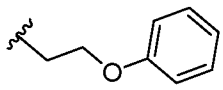
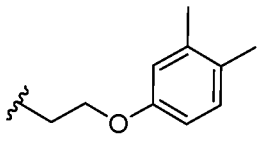
[001732] X представляет собой S или NR^5.

[001733] В одном варианте осуществления изобретения R^{1a}, R^{8a} и R^{9a} представляют собой H;

[001734] R^{2a} представляет собой H или  ;

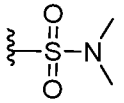
[001735] R^{10a} представляет собой  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , или  ;

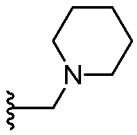
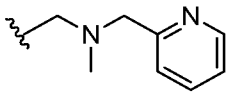
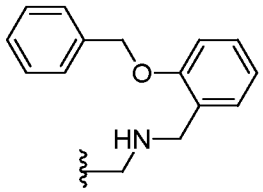
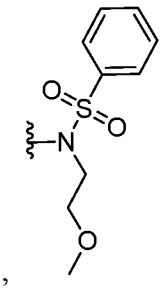
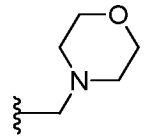
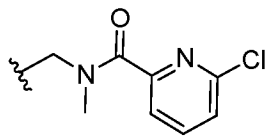
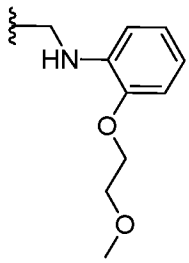
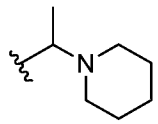
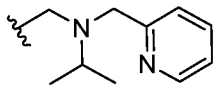
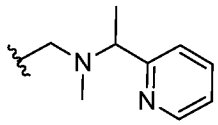
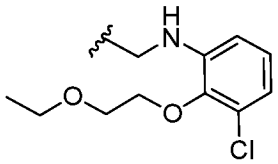
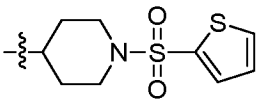
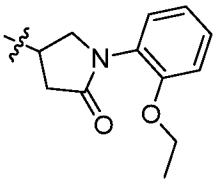
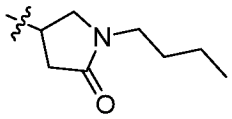
[001736] R^5 представляет собой H, метил, *н*-пропил,  ,

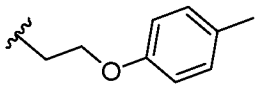
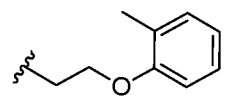
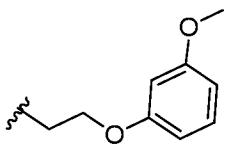
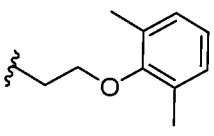
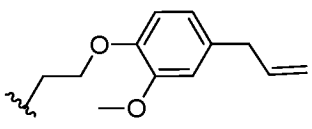
 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  или  ; а также

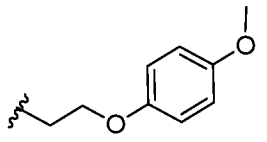
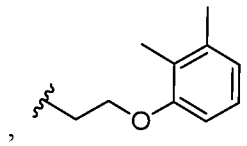
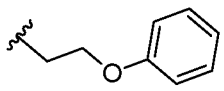
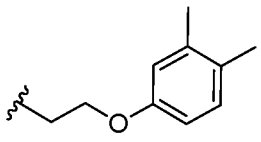
[001737] X представляет собой S или NR^5.

[001738] В одном варианте осуществления изобретения R^{1a}, R^{8a} и R^{9a} представляют собой H;

[001739] R^{2a} представляет собой H, -CO(O)Et или  ;

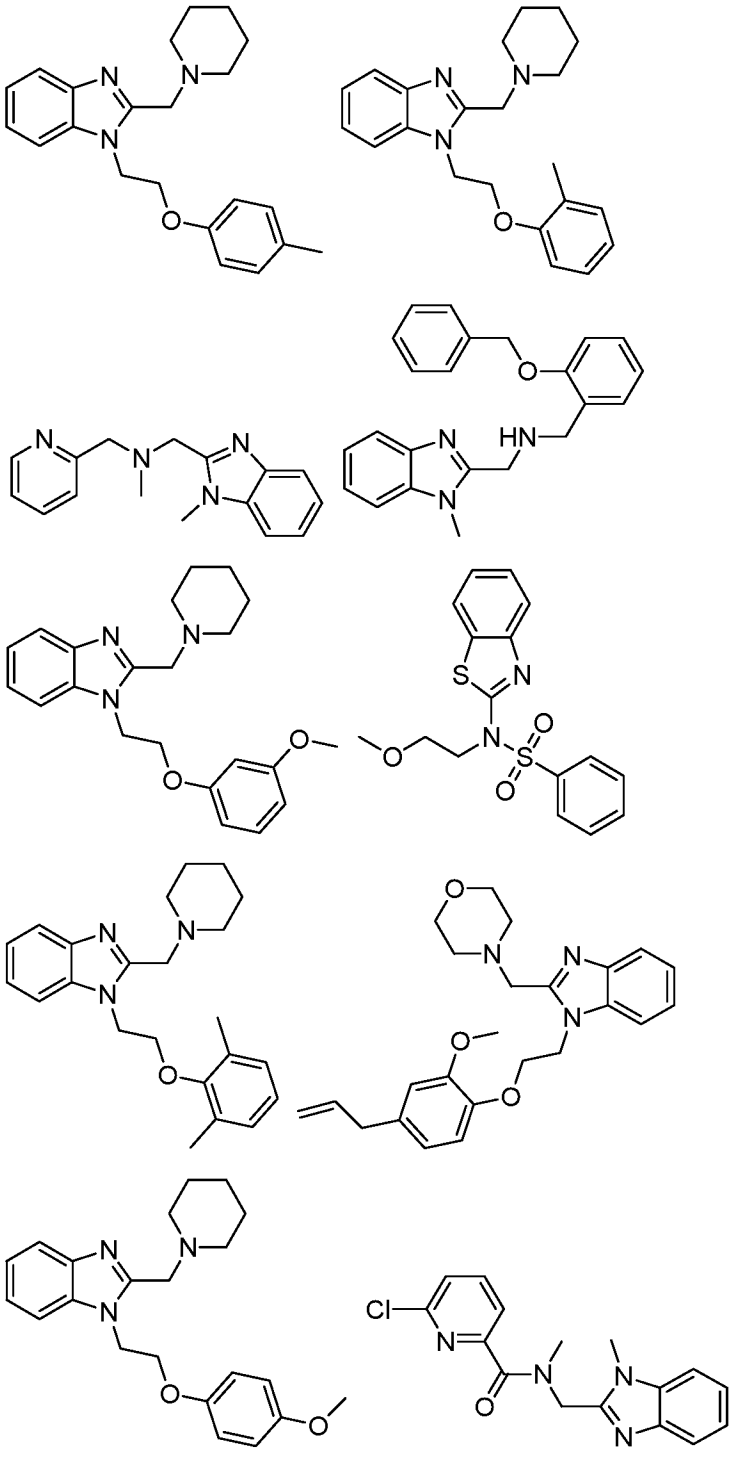
[001740] R^{10a} представляет собой  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  или  ;

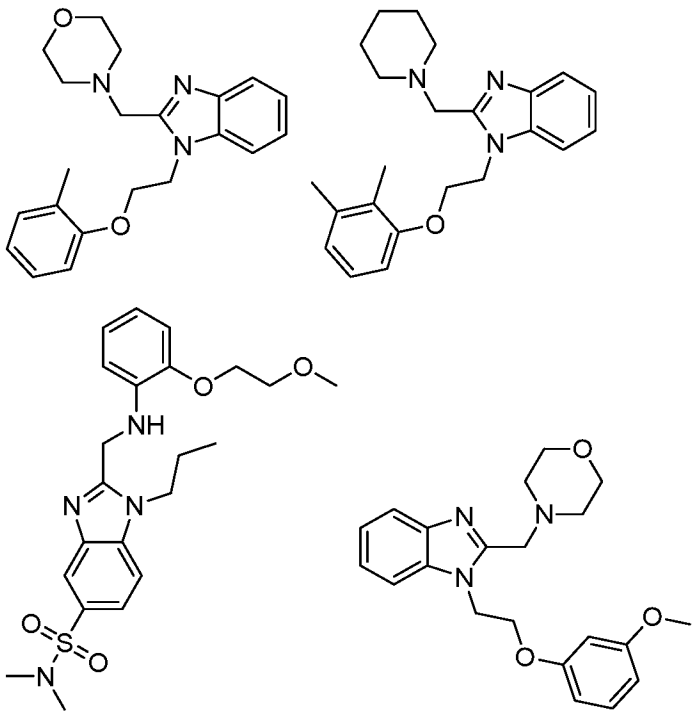
[001741] R^5 представляет собой H, метил, *н*-пропил,  ,  ,  ,  ,  ,

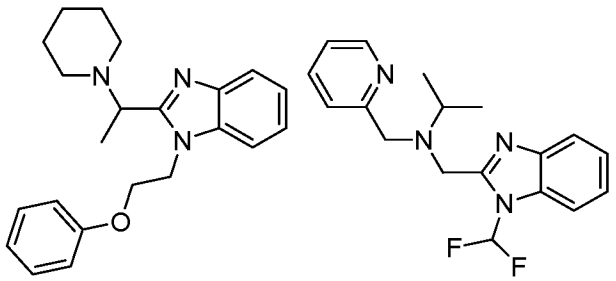
 ,  ,  ,  или  ; а также

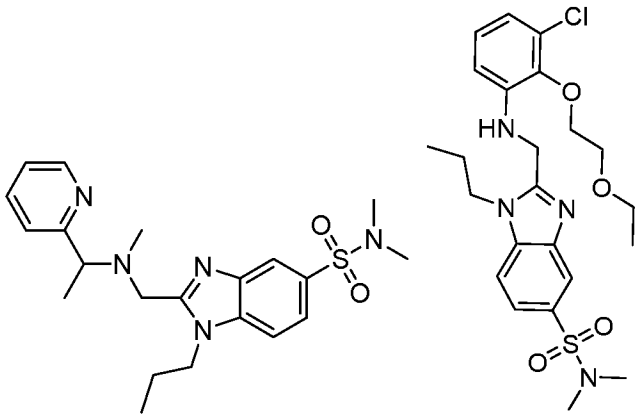
[001742] X представляет собой S или NR^5.

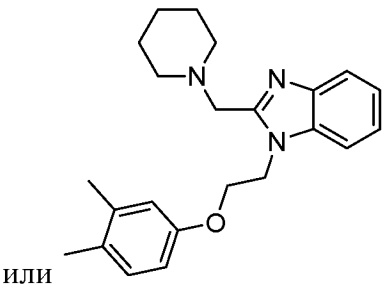
[001743] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы XIVa представляет собой:





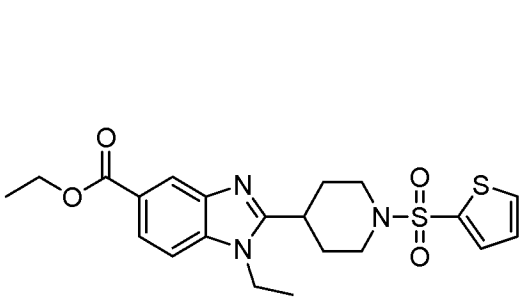


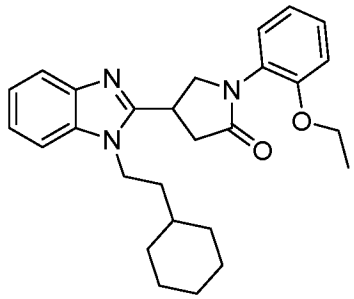




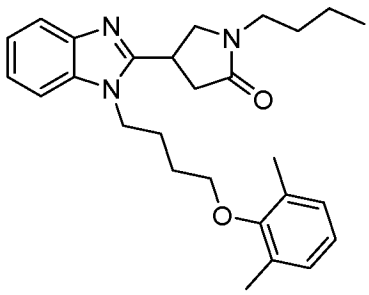
или .

[001744] В другом варианте осуществления соединение формулы XIVa представляет собой:





или



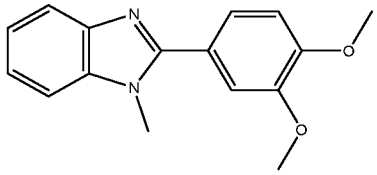
[001745] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы XIV выбирают при условии, что R^{10}не представляет собой морфолинометил, пиперидилметил, метилпиперизинилметил, морфолинило-$CH(CH_3)$-, пиперидинил-$CH(CH_3)$-, метилпиперизинил-$CH(CH_3)$-; а также X не представляет собой NR^5, если R^5представляет собой арилоксиалкил или арилалкил.

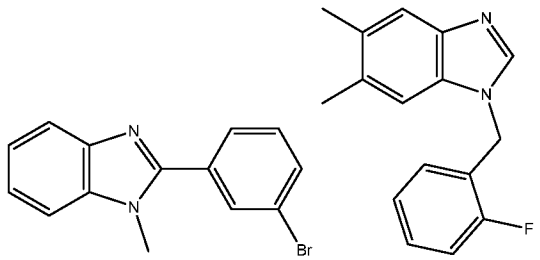
[001746] В другом варианте осуществления заболевание, подлежащее лечению соединениями формулы XIV, не является опухолью сетчатки.

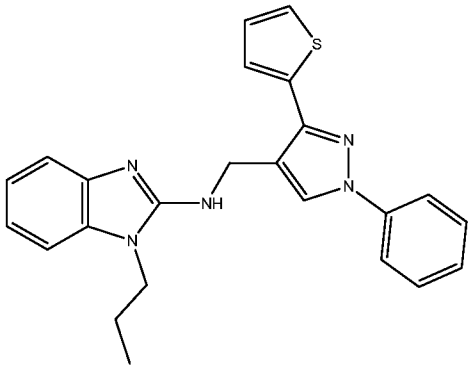
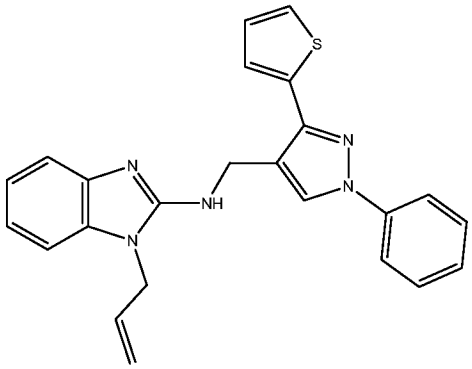
[001747] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы XIVa выбирают при условии, что R^{10a} не представляет собой морфолинометил, пиперидилметил, метилпиперизинилметил, морфолинило-$CH(CH_3)$-, пиперидинил-$CH(CH_3)$-, метилпиперизинил-$CH(CH_3)$-; а также X не представляет собой NR^5, если R^5представляет собой арилоксиалкил или арилалкил.

[001748] В другом варианте осуществления заболевание, подлежащее лечению соединениями формулы XIVa, не является опухолью сетчатки.

[001749] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы XIV выбирают при условии, что соединение не представляет собой

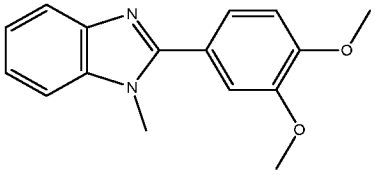
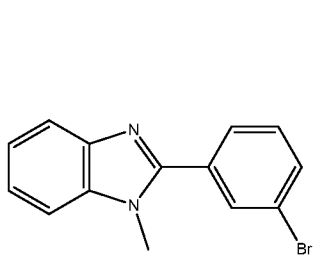
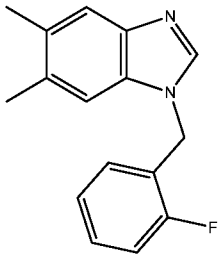




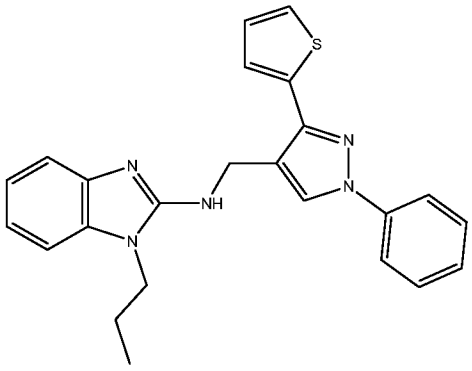
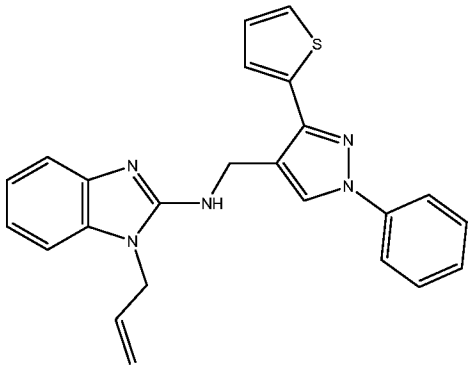



или .

[001750] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы XIVa выбирают при условии, что соединение не представляет собой

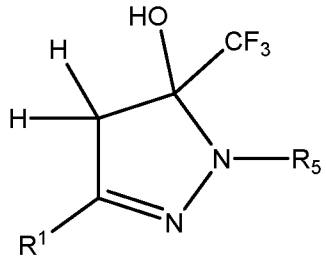
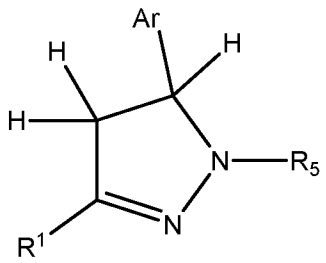




.

или .

[001751] В определенных вариантах осуществления изобретения, соединения для применения в композициях и способах, предложенных в данном документе, имеют формулу XVa или формулу XVb:

Формула XVa Формула XVb

[001752] или его фармацевтически приемлемые производные,

[001753] где R^1 независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

[001754] R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

[001755] R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

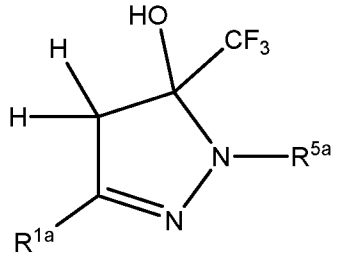
[001756] R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил, арилкарбонил или гетероарилкарбонил;

[001757] R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены;

[001758] p равно 0-2; а также

[001759] Ar представляет собой арил или гетероарил.

[001760] В другом варианте осуществления соединение формулы XVa представляет собой соединение формулы XVa1:



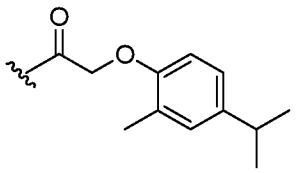
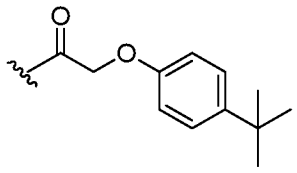
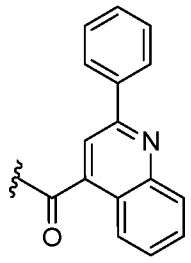
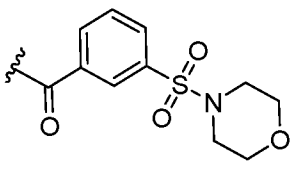
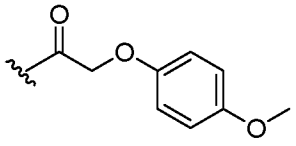
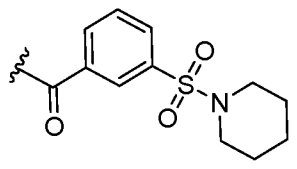
Формула XVa1

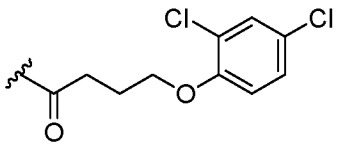
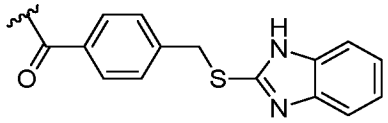
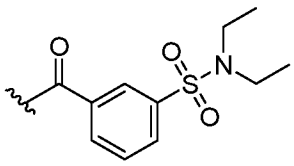
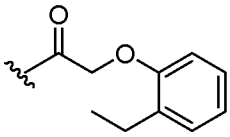
[001761] или его фармацевтически приемлемые производные,

[001762] где R^{1a} представляет собой H, арил или гетероарил; а также

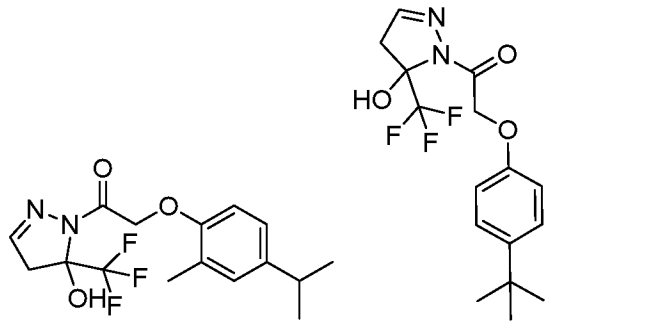
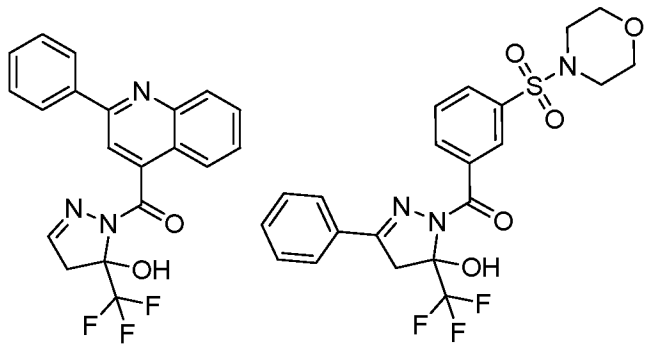
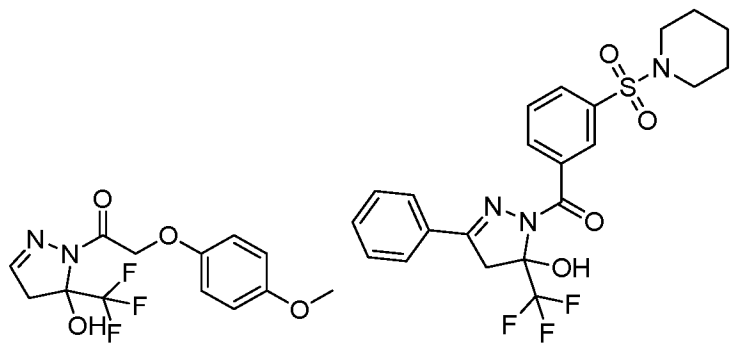
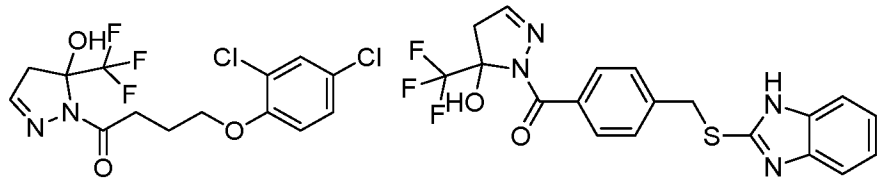
[001763] R^{5a} представляет собой алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил, арилкарбонил или гетероарилкарбонил.

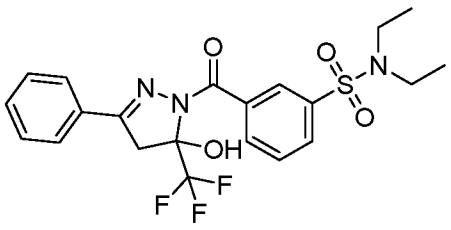
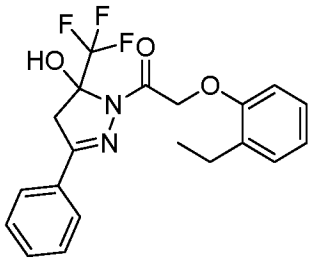
[001764] В одном варианте осуществления изобретения R^{1a} представляет собой H, фенил; а также

[001765] R^{5a} представляет собой  ,  ,  ,  ,  ,  ,


,

,

или

.

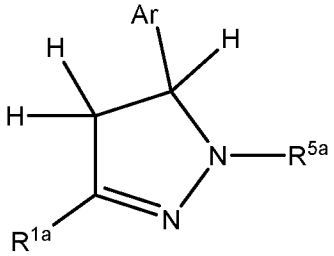
[001766] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы XVa1 представляет собой:

или .

[001767] В другом варианте осуществления соединение формулы XVb представляет собой соединение формулы XVb1:



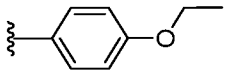
Формула XVb1

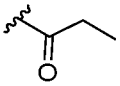
[001768] или его фармацевтически приемлемые производные,

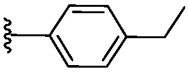
[001769] где R^{1a} представляет собой H, арил или гетероарил;

[001770] R^{5a} представляет собой алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил, арилкарбонил или гетероарилкарбонил; а также

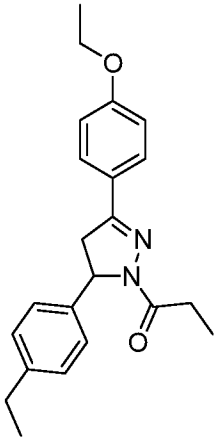
[001771] Ar представляет собой арил или гетероарил.

[001772] В одном варианте осуществления изобретения R^{1a} представляет собой  ;

[001773] R^{5a} представляет собой  ; а также

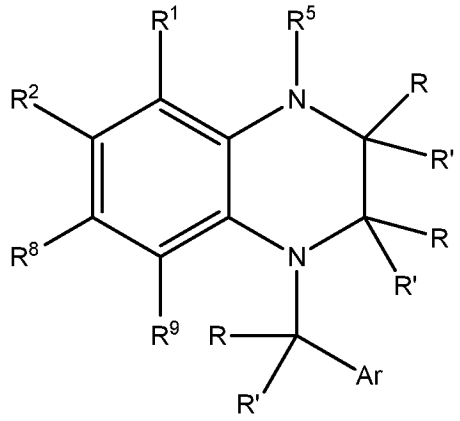
[001774] Ar представляет собой  .

[001775] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы XVb1 представляет собой:

 .

[001776] В определенных вариантах осуществления изобретения, соединения для

применения в композициях и способах, предложенных в данном документе, имеют формулу XVI:



Формула XVI

[001777] или его фармацевтически приемлемые производные,

[001778] где R^1, R^2, R^8 и R^9 независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

[001779] R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

[001780] R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

[001781] R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

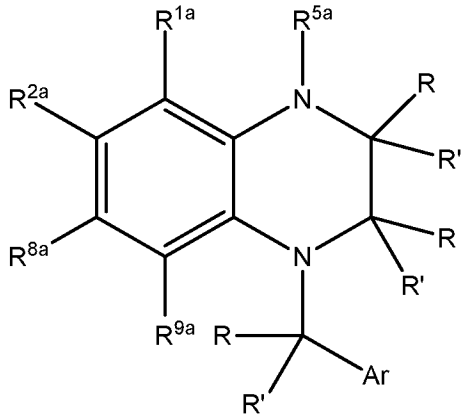
[001782] R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены;

[001783] p равно 0-2;

[001784] каждый R и R’ независимо выбирают из H, алкила или циклоалкила; а также

[001785] Ar представляет собой арил или гетероарил.

[001786] В другом варианте осуществления соединение формулы XVI представляет собой соединение формулы XVIa:



Формула XVIa

[001787] или его фармацевтически приемлемые производные,

[001788] где R^{1a}, R^{2a}, R^{8a} и R^{9a} независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила и галогена;

[001789] R^{5a} представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

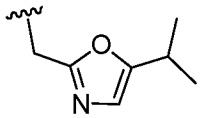
[001790] R^{6a} и R^{7a} независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^{6a} и R^{7a} объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены;

[001791] p равно 0-2;

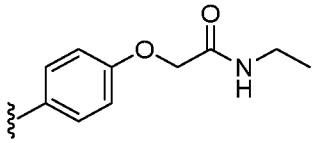
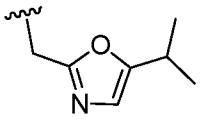
[001792] каждый R и R’ независимо выбирают из H, алкила или циклоалкила; а также

[001793] Ar представляет собой арил или гетероарил.

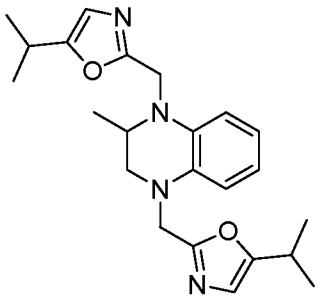
[001794] В одном варианте осуществления изобретения R^{1a}, R^{2a}, R^{8a} и R^{9a} независимо выбирают из группы, состоящей из H и F;

[001795] R^{5a} представляет собой циклопропил или  ;

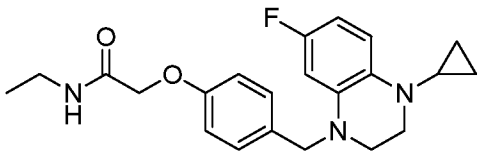
[001796] каждый R и R’ представляют собой H или метил; а также

[001797] Ar представляет собой  или  .

[001798] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы XVIa представляет собой:

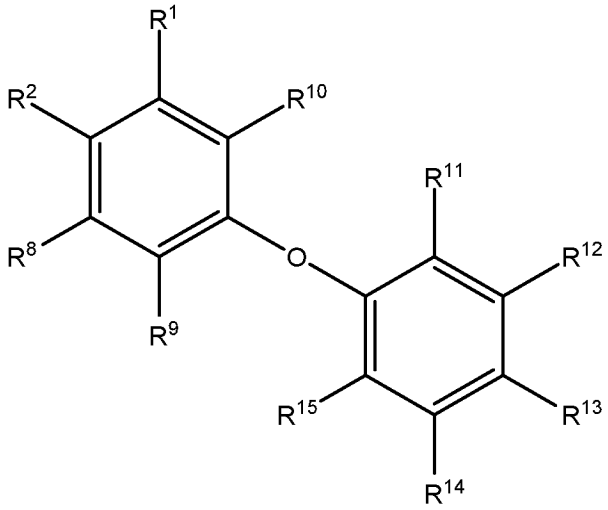


или



.

[001799] В определенных вариантах осуществления изобретения, соединения для применения в композициях и способах, предложенных в данном документе, имеют формулу XVII:



Формула XVII

[001800] или его фармацевтически приемлемые производные,

[001801] где R^1, R^2, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14} и R^{15} независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

[001802] R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

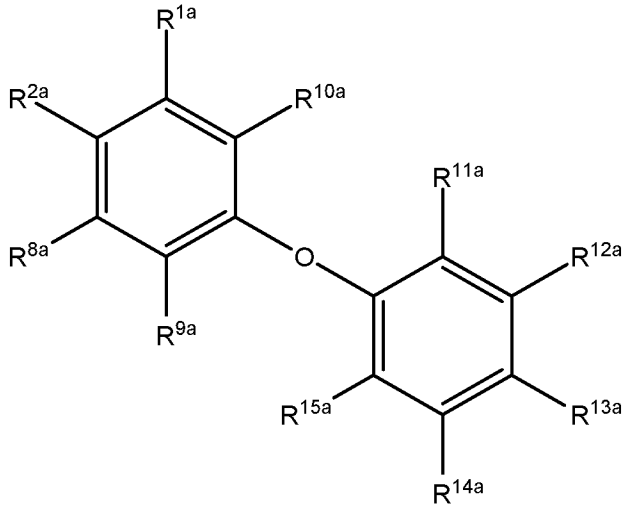
[001803] R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

[001804] R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

[001805] R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены; а также

[001806] p равно 0-2.

[001807] В другом варианте осуществления соединение формулы XVII представляет собой соединение формулы XVIIa:



Формула XVIIa

[001808] или его фармацевтически приемлемые производные,

[001809] где R^{1a}, R^{2a}, R^{8a}, R^{9a}, R^{10a}, R^{12a}, R^{13a}, R^{14a} и R^{15a} независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

[001810] R^{11a} представляет собой $NR^{6a}R^{7a}$;

[001811] R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

[001812] R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

[001813] R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

[001814] R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены; а также

[001815] $R^{6'}$ представляет собой арилалкил или гетероарилалкил;

[001816] $R^{7'}$ представляет собой H или алкил, и R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены; а также

[001817] p равно 0-2.

[001818] В одном варианте осуществления изобретения R^{1a}, R^{2a}, R^{8a}, R^{9a}, R^{10a}, R^{12a},

R^{13a}, R^{14a} и R^{15a} независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

[001819] R^{11a} представляет собой $NR^{6a}R^{7a}$;

[001820] R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

[001821] R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

[001822] R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

[001823] R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены; а также

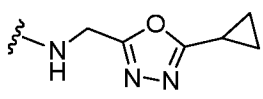
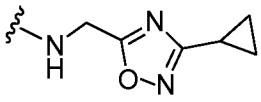
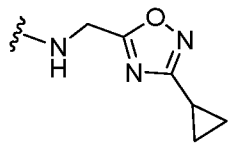
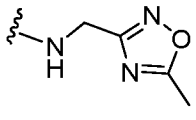
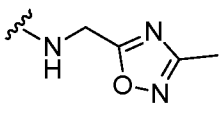
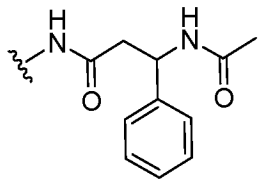
[001824] R^6 представляет собой арилалкил или гетероарилалкил;

[001825] R^7 представляет собой H или алкил, и R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены; а также

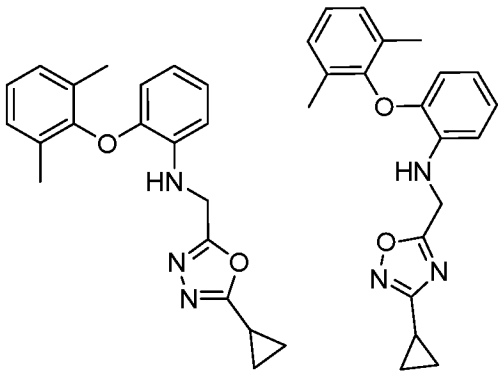
[001826] p равно 0-2.

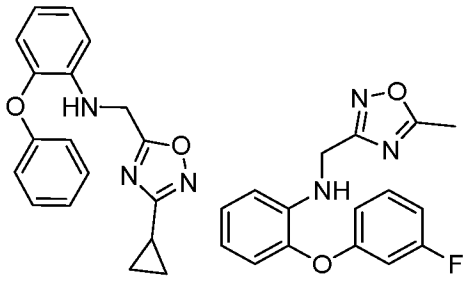
[001827]

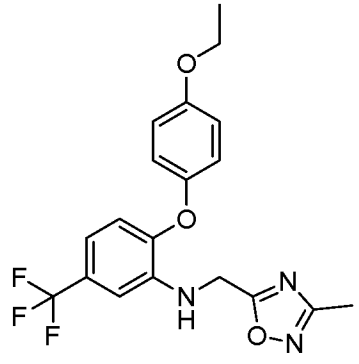
[001828] В одном варианте осуществления изобретения, где R^{1a}, R^{2a}, R^{8a}, R^{9a}, R^{10a}, R^{12a}, R^{13a}, R^{14a} и R^{15a} независимо выбирают из группы, состоящей из H, метила, F, трифторметила или OEt; а также

[001829] R^{11a} представляет собой  ,  ,  ,  ,  или  .

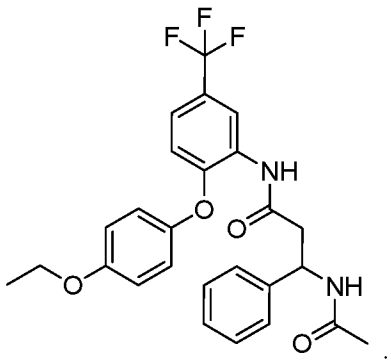
[001830] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы XVIIa представляет собой:



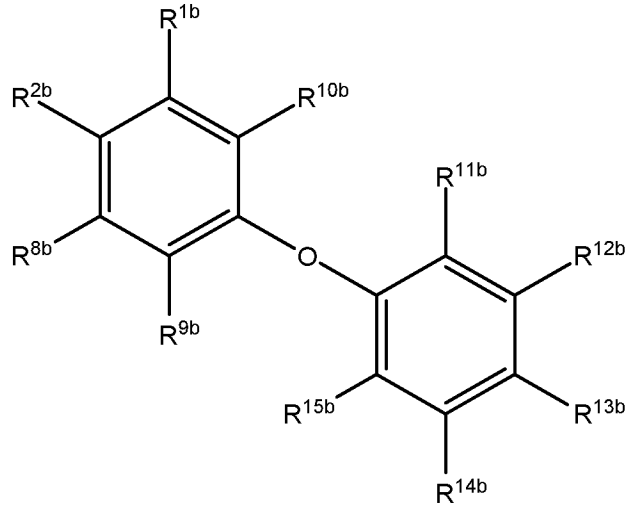




или



[001831] В другом варианте осуществления соединение формулы XVII представляет собой соединение формулы XVIIb:



Формула XVIIb

[001832] или его фармацевтически приемлемые производные,

[001833] где R^{1a}, R^{2a}, R^{8a}, R^{9a}, R^{10a} независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, галогена и OR^3;

[001834] R^{11a}, R^{12a}, R^{13a}, R^{14a} и R^{15a} независимо выбирают из группы, состоящей из H,

алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

[001835] R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

[001836] R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

[001837] R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

[001838] R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены; а также

[001839] $R^{6'}$ представляет собой арилалкил или гетероарилалкил;

[001840] $R^{7'}$ представляет собой H или алкил, и R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены; а также

[001841] p равно 0-2.

[001842] В одном варианте осуществления изобретения R^{1b}, R^{2b}, R^{8b}, R^{9b}, R^{10b} независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, галогена и OR^3;

[001843] R^{11b}, R^{12b}, R^{13b}, R^{14b} и R^{15b} независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

[001844] R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

[001845] R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

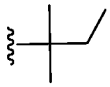
[001846] R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

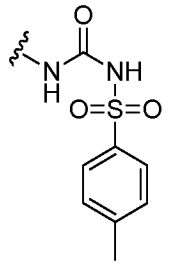
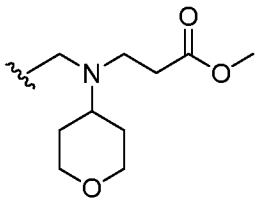
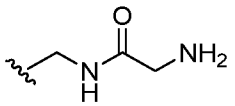
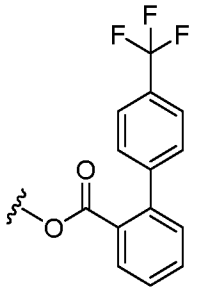
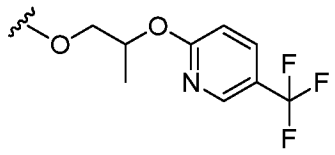
[001847] R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены; а также

[001848] R^6 представляет собой арилалкил или гетероарилалкил;

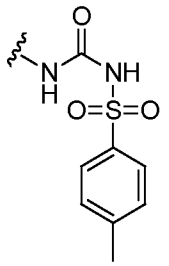
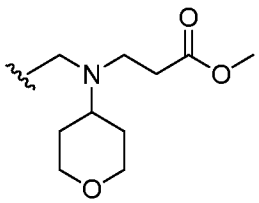
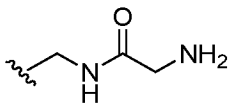
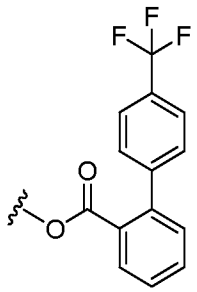
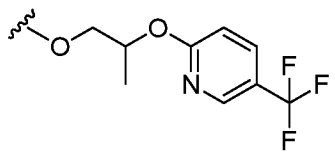
[001849] R^7 представляет собой H или алкил, и R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены; а также

[001850] p равно 0-2.

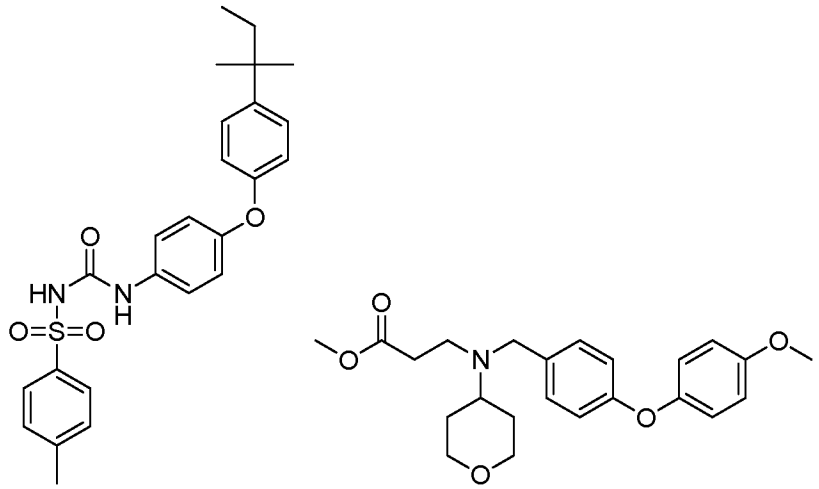
[001851] В одном варианте осуществления изобретения, где R^{1a}, R^{2a}, R^{8a}, R^{9a}, R^{10a} независимо выбирают из группы, состоящей из H, F, OMe, OPh, CF_3 и  ; а также

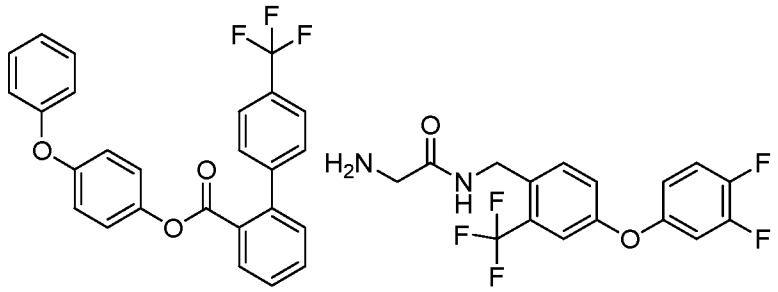
[001852] R^{11a}, R^{12a}, R^{13a}, R^{14a} и R^{15a} независимо выбирают из группы, состоящей из H, CF_3,  ,  ,  ,  и  .

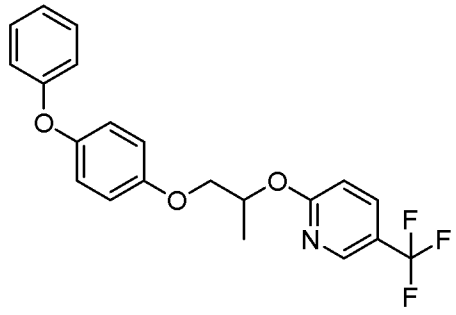
[001853] В одном варианте осуществления изобретения, где R^{1b}, R^{2b}, R^{8b}, R^{9b}, R^{10b} независимо выбирают из группы, состоящей из H, F, OMe, OPh, CF_3 и  ; а также

[001854] R^{11b}, R^{12b}, R^{13b}, R^{14b} и R^{15b} независимо выбирают из группы, состоящей из H, CF_3,  ,  ,  ,  и  .

[001855] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы XVIIb представляет собой:

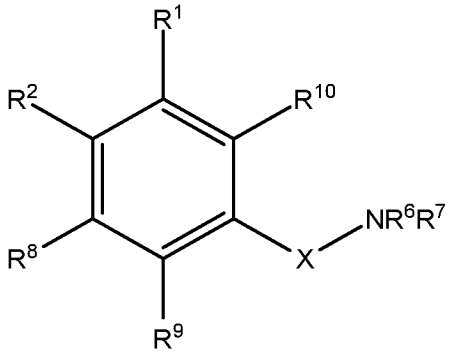






или .

[001856] В определенных вариантах осуществления изобретения, соединения для применения в композициях и способах, предложенных в данном документе, имеют формулу XVIII:



Формула XVIII

[001857] или его фармацевтически приемлемые производные,

[001858] где R^1, R^2, R^8, R^9 и R^{10} независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

[001859] R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

[001860] R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

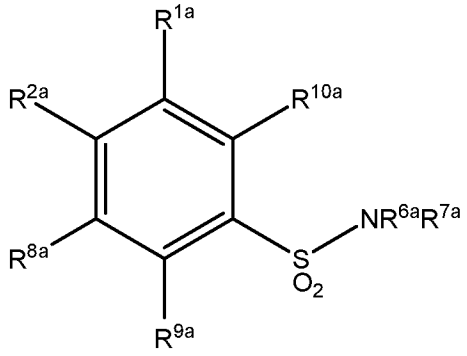
[001861] R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

[001862] R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены;

[001863] p равно 0-2; а также

[001864] X представляет собой $S(O)_p$ или CR_2, где каждый R независимо выбирают из водорода или низшего алкила.

[001865] В другом варианте осуществления соединение формулы XVIII представляет собой соединение формулы XVIIIa:



Формула XXIIIa

[001866] или его фармацевтически приемлемые производные,

[001867] где R^{1a}, R^{2a}, R^{8a}, R^{9a} и R^{10a} независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, нитро, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

[001868] R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

[001869] R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

[001870] R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

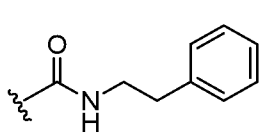
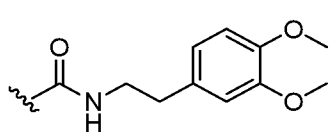
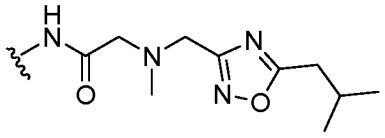
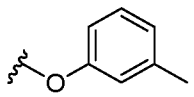
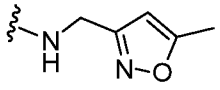
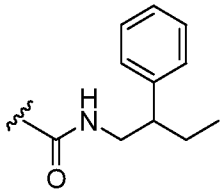
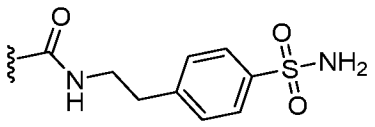
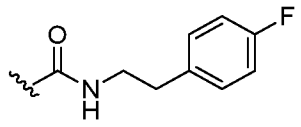
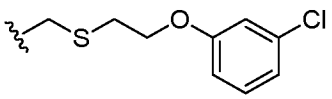
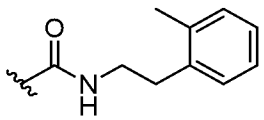
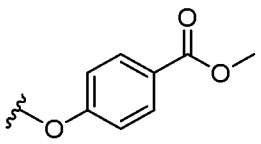
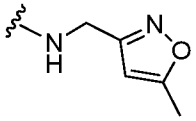
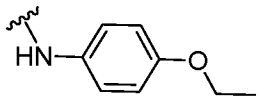
[001871] R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила,

арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены;

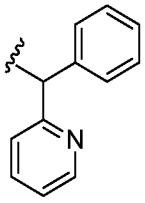
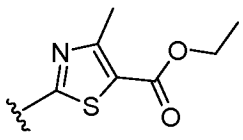
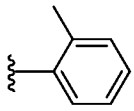
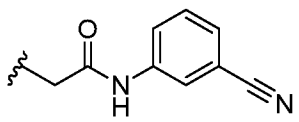
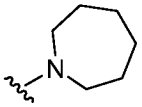
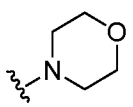
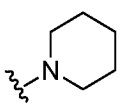
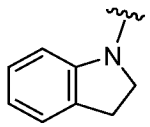
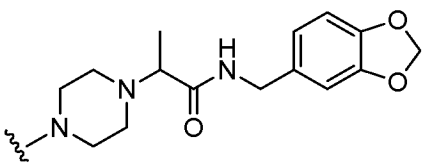
[001872] R^{6a} и R^{7a} независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^{6a} и R^{7a} объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены; а также

[001873] p равно 0-2.

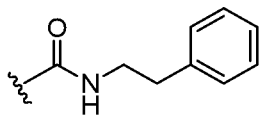
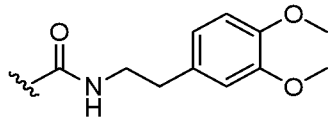
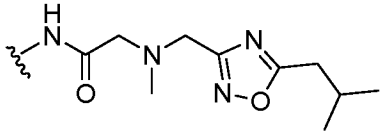
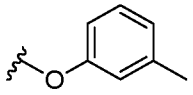
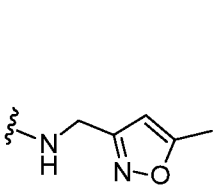
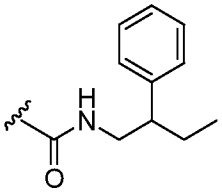
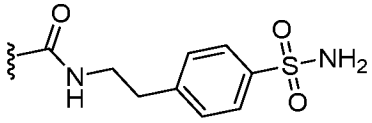
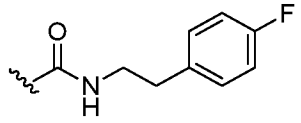
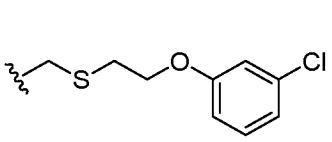
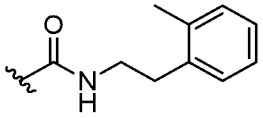
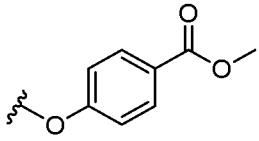
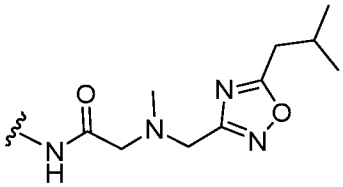
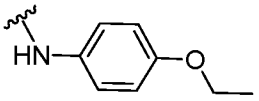
[001874] В одном варианте осуществления изобретения R^{1a}, R^{2a}, R^{8a}, R^{9a} и R^{10a} независимо выбирают из группы, состоящей из H, CH_3, Cl, CF_3, NO_2, OCH_3,

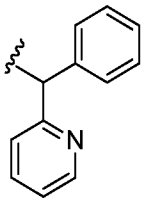
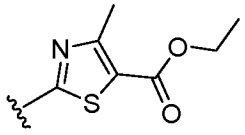
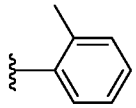
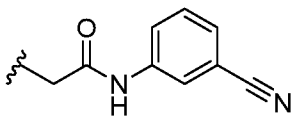
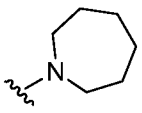
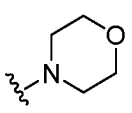
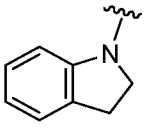
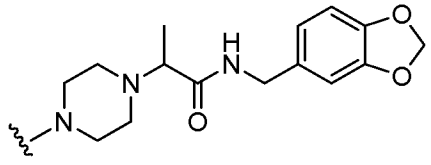

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

и

;

[001875] R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, CH_3, CH_2CH_3 циклопропила,

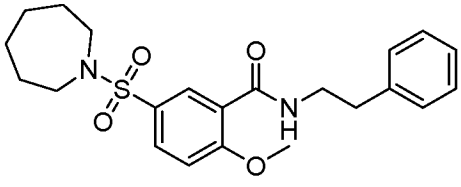
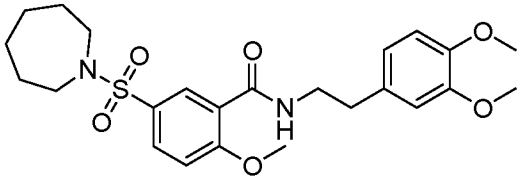

,

,

,

, и R^6 и R^7 объединены с образованием

,

,

,

,

, включающих атом азота, к которому они оба

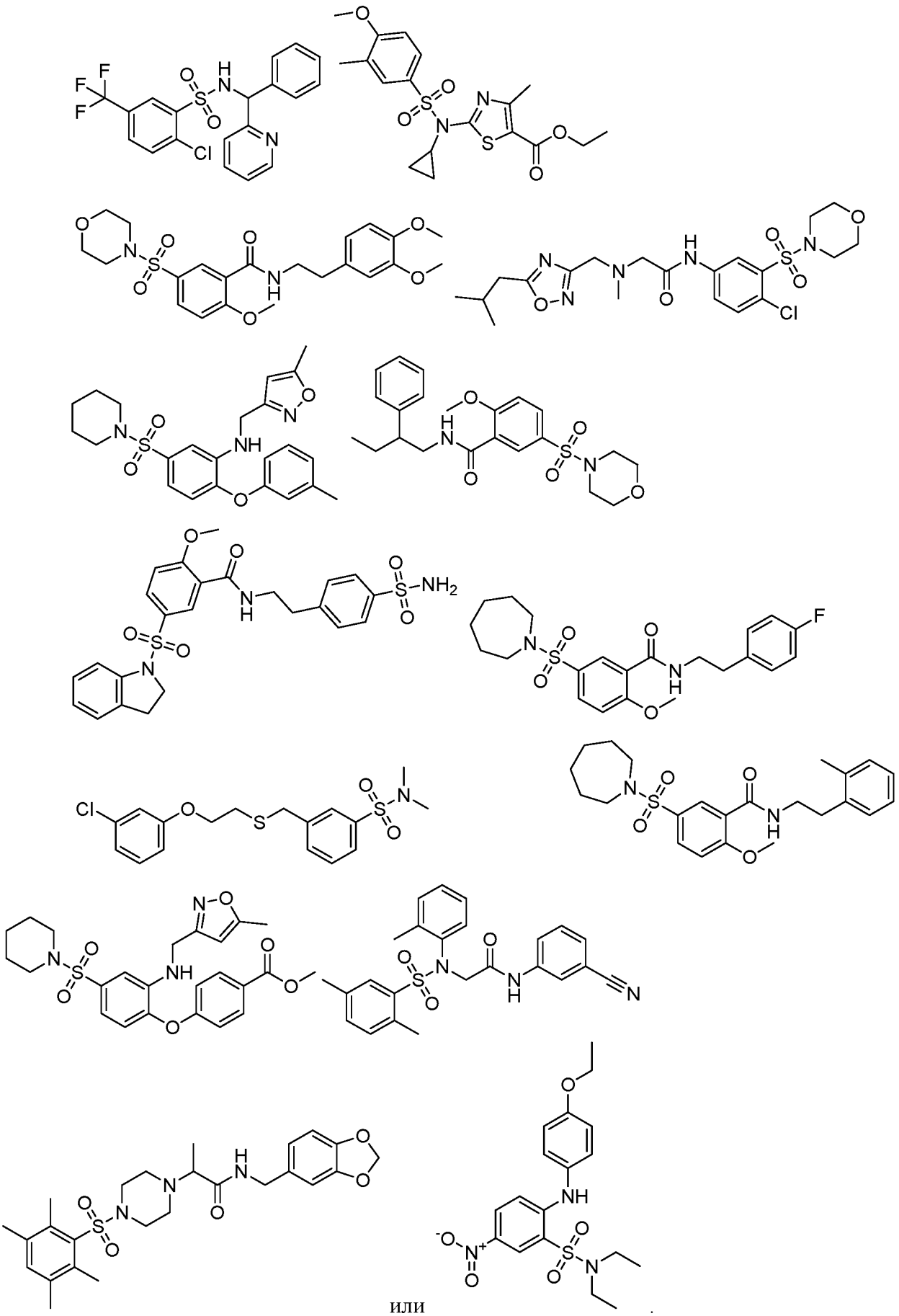
присоединены.

[001876] В одном варианте осуществления изобретения R^{1a}, R^{2a}, R^{8a}, R^{9a} и R^{10a} независимо выбирают из группы, состоящей из H, CH_3, Cl, CF_3, NO_2, OCH_3,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  и  ;

[001877] R^{6a} и R^{7a} независимо выбирают из водорода, CH_3, CH_2CH_3 циклопропила,  ,  ,  ,  , и R^{6a} и R^{7a} объединены с образованием  ,  ,  ,  , включающих атом азота, к которому они оба присоединены.

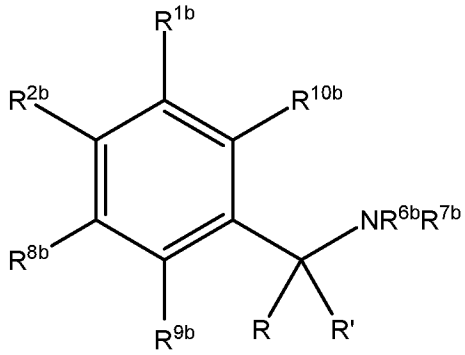
[001878] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы XVIIIa представляет собой:



или

[001879] В другом варианте осуществления соединение формулы XVIII представляет собой соединение формулы XVIIIb:



Формула XXIIIb

[001880] или его фармацевтически приемлемые производные,

[001881] где R^{1b}, R^{2b}, R^{8a}, R^{9b} и R^{10b} независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, нитро, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

[001882] R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

[001883] R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

[001884] R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

[001885] R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены;

[001886] R^{6b} и R^{7b} независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила, или R^{6b} и R^{7b} объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены;

[001887] R и R’ независимо выбирают из водорода и низшего алкила; а также

[001888] p равно 0-2.

[001889] В другом варианте осуществления R^{1b}, R^{2b}, R^{8b}, R^{9b} и R^{10b} независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, нитро, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

[001890] R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

[001891] R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил,

алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

[001892] R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

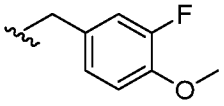
[001893] R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены;

[001894] R^{6b} и R^{7b} независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила, или R^{6b} и R^{7b} объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены;

[001895] R и R' независимо выбирают из водорода и низшего алкила; а также

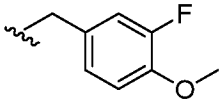
[001896] p равно 0-2.

[001897] В одном варианте осуществления изобретения R^{1b}, R^{2b}, R^{8a}, R^{9b} и R^{10b} независимо выбирают из группы, состоящей из H, OCH_3, SCF_3;

[001898] R^{6b} и R^{7b} независимо выбирают из CH_3 и  ; а также

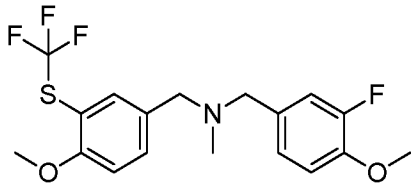
[001899] R и R' представляют собой H.

[001900] В другом варианте осуществления R^{1b}, R^{2b}, R^{8b}, R^{9b} и R^{10b} независимо выбирают из группы, состоящей из H, OCH_3, SCF_3;

[001901] R^{6b} и R^{7b} независимо выбирают из CH_3 и  ; а также

[001902] R и R' представляют собой H.

[001903] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы XVIIIb представляет собой:

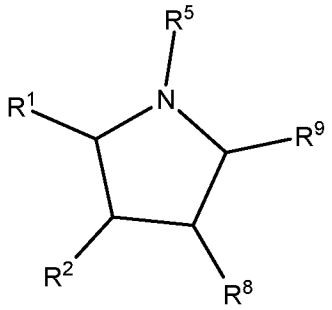
 .

[001904] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы XVIII выбирают при условии, что если X представляет собой CH_2, тогда NR^6R^7 не представляет собой индолинон или бензоимидазолон.

[001905] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы XVIIIb выбирают при условии, что если R и R' оба представляют собой H, тогда NR^6R^7 не

представляет собой индолинон или бензоимидазолон.

[001906] В определенных вариантах осуществления изобретения, соединения для применения в композициях и способах, предложенных в данном документе, имеют формулу XIX:



Формула XIX

[001907] или его фармацевтически приемлемые производные,

[001908] где R^1, R^2, R^8 и R^9 независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, оксо, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

[001909] R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

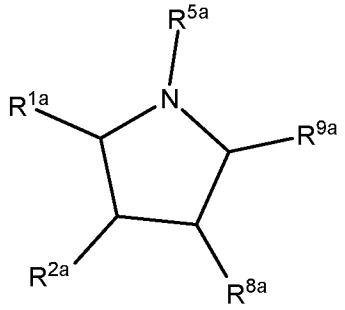
[001910] R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

[001911] R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арилалкил, гетероарилалкил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил, гетероциклилкарбонил, гетероарилкарбонил или арилкарбонил;

[001912] R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены; а также

[001913] p равно 0-2.

[001914] В другом варианте осуществления соединение формулы XIX представляет собой соединение формулы XIXa:



Формула XIXa

[001915] или его фармацевтически приемлемые производные,

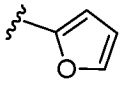
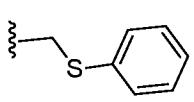
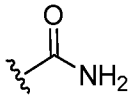
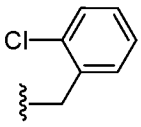
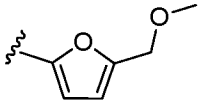
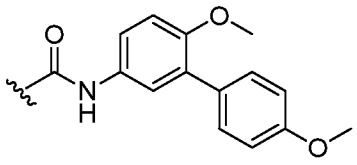
[001916] где R^{1a}, R^{2a}, R^{8a} и R^{9a} независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, оксо и $C(O)R^4$;

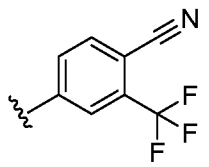
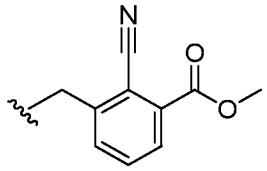
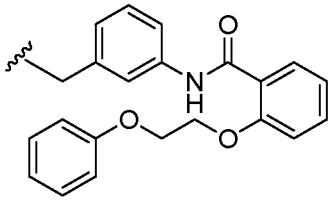
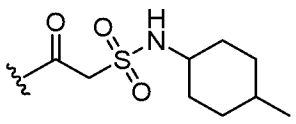
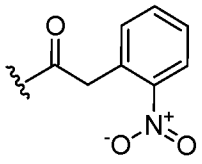
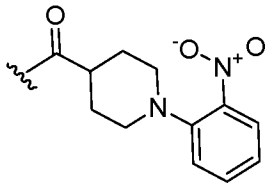
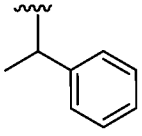
[001917] R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

[001918] R^{5a} представляет собой алкил, арилалкил, гетероарилалкил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил, гетероциклилкарбонил, гетероарилкарбонил или арилкарбонил;

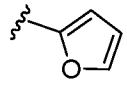
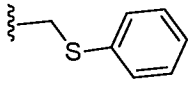
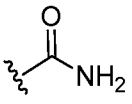
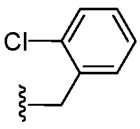
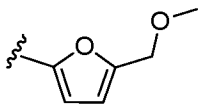
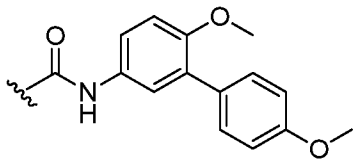
[001919] R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены; а также

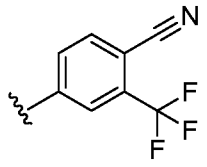
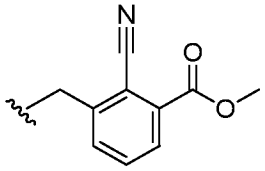
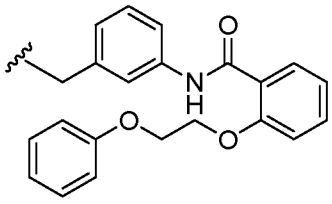
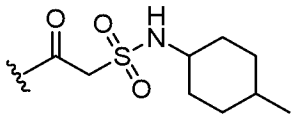
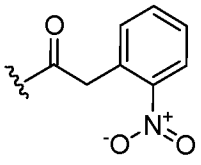
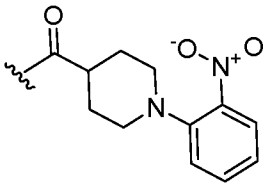
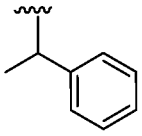
[001920] p равно 0-2.

[001921] В одном варианте осуществления изобретения R^{1a}, R^{2a}, R^{8a} и R^{9a} независимо выбирают из группы, состоящей из H, циклопентила, циклогексила, NO_2,  ,  ,  ,  ,  и  ; а также

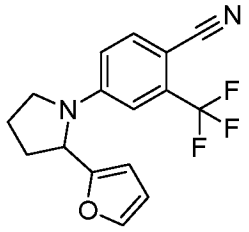
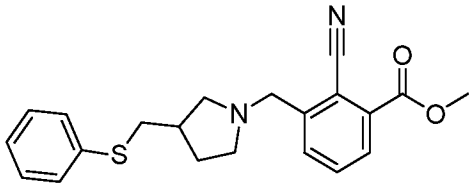
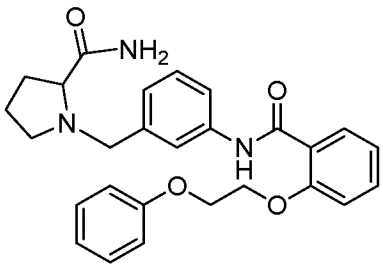
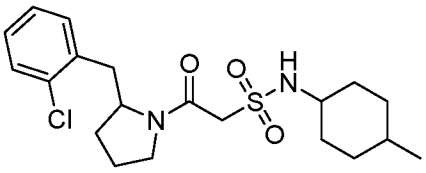
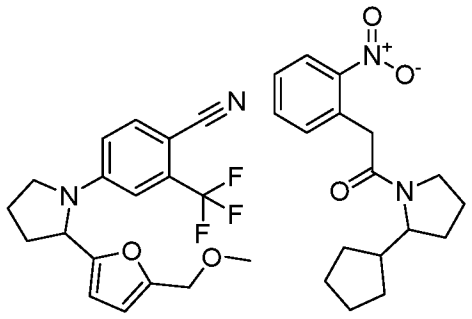
[001922] R^{5a} представляет собой  ,  ,  ,  ,  ,  или  .

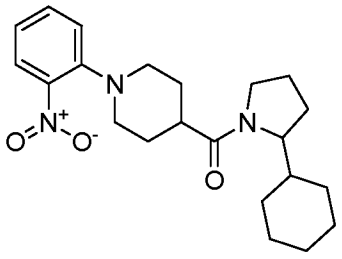
[001923] В другом варианте осуществления R^{1a}, R^{2a}, R^{8a} и R^{9a} независимо выбирают

из группы, состоящей из H, циклопентила, циклогексила, оксо,  ,  ,  ,  ,  и  ; а также

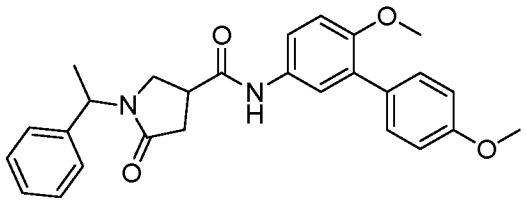
[001924] R^{5a} представляет собой  ,  ,  ,  ,  ,  или  .

[001925] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы XIXa представляет собой:



или



.

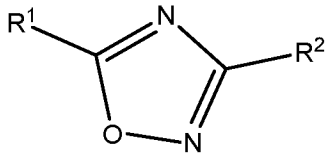
[001926] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы XIX выбирают при условии, что соединение не содержит гидразид, макроцикл, тиенопиридин или тиенопиримидин.

[001927] В другом варианте осуществления заболевание, подлежащее лечению соединениями формулы XIX, не является гепатоцеллюлярным раком.

[001928] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы XIXa выбирают при условии, что соединение не содержит гидразид, макроцикл, тиенопиридин или тиенопиримидин.

[001929] В другом варианте осуществления заболевание, подлежащее лечению соединениями формулы XIXa, не является гепатоцеллюлярным раком.

[001930] В определенных вариантах осуществления изобретения, соединения для применения в композициях и способах, предложенных в данном документе, имеют формулу XX:



Формула XX

[001931] или его фармацевтически приемлемые производные,

[001932] где R^1 и R^2 независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

[001933] R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

[001934] R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

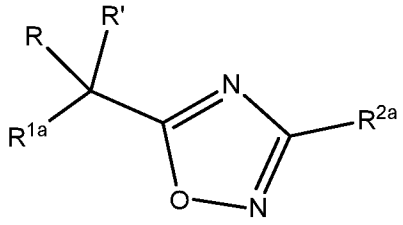
[001935] R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

[001936] R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием

циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены; а также

[001937] p равно 0-2.

[001938] В другом варианте осуществления соединение формулы XX представляет собой соединение формулы XXa:



Формула XXa

[001939] или его фармацевтически приемлемые производные,

[001940] где R^{1a} представляет собой OR^3, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ или NR^6R^7;

[001941] R^{2a} представляет собой алкил, арил или гетероарил;

[001942] R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

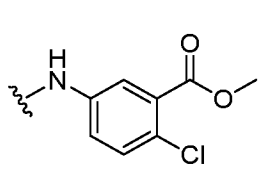
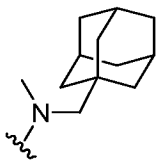
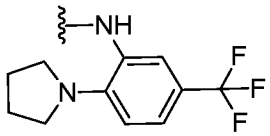
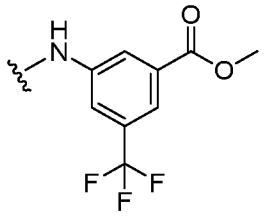
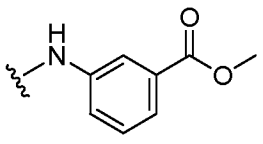
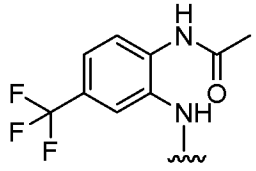
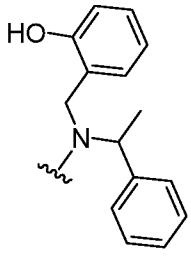
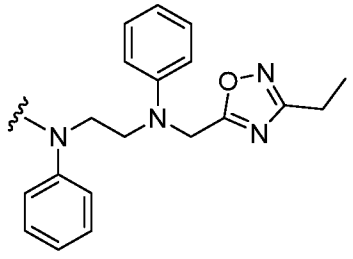
[001943] R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

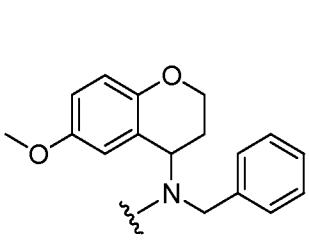
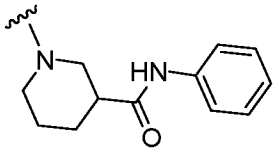
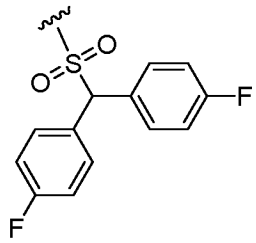
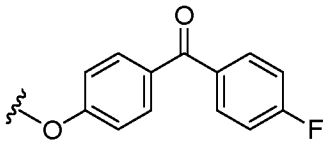
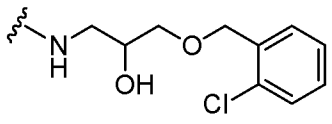
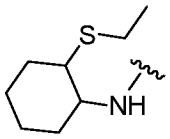
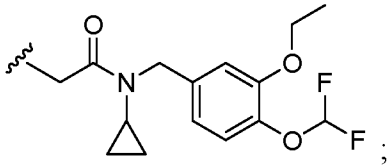
[001944] R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

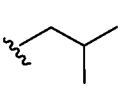
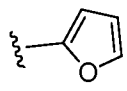
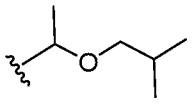
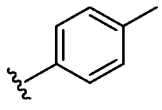
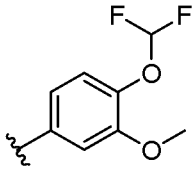
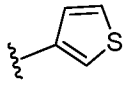
[001945] R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила или арилкарбонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены;

[001946] R и R' независимо выбирают из водорода и низшего алкила; а также

[001947] p равно 0-2.

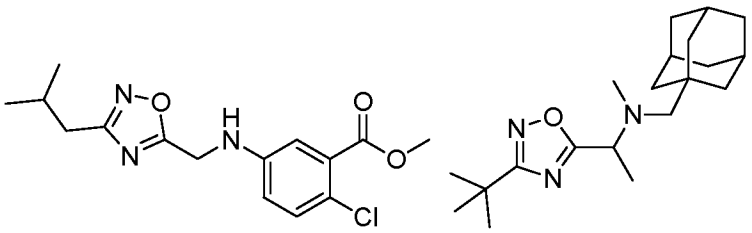
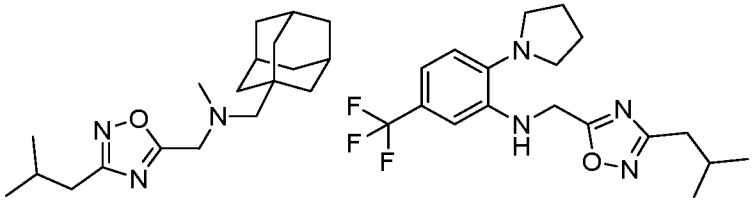
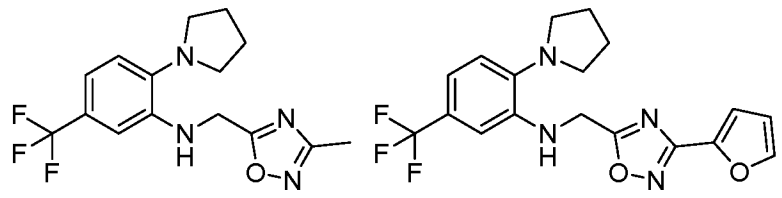
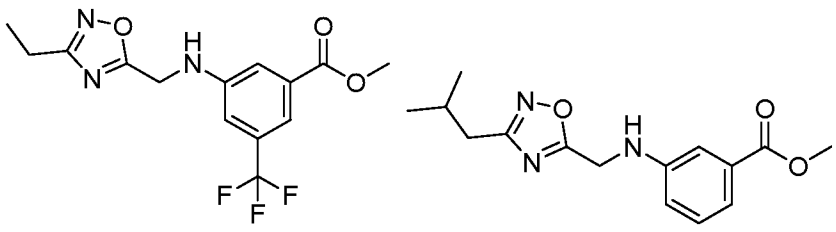
[001948] В одном варианте осуществления изобретения R^{1a} представляет собой CH_3, Bn,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

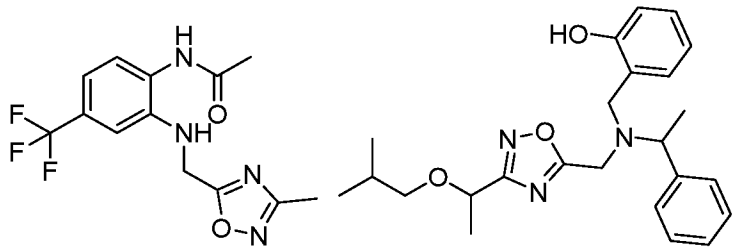

,

,

,

,

,

или

;

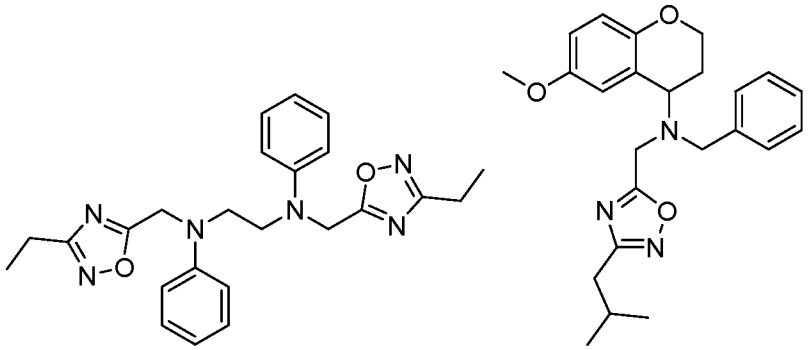
[001949] R^{2a} представляет собой CH_3, CH_2CH_3, *t*-Bu, Ph,

,

,

,

,

или

; а также

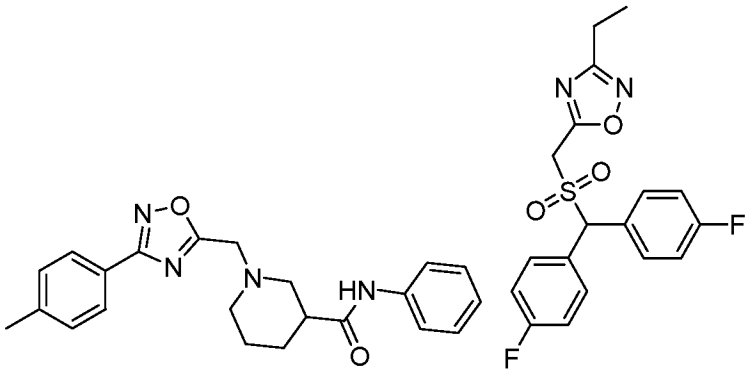
[001950] R и R' независимо выбирают из водорода и CH_3.

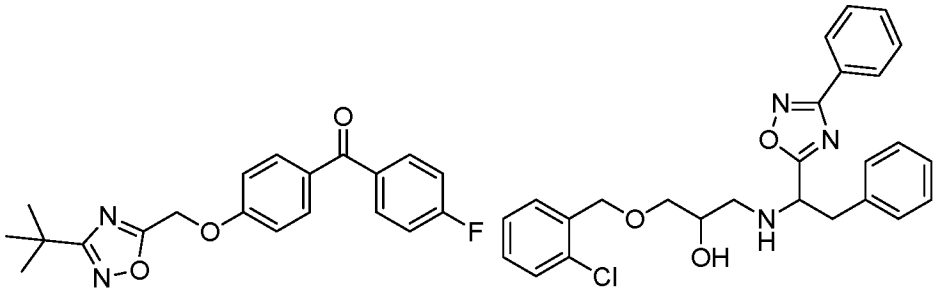
[001951] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы XXa представляет собой:

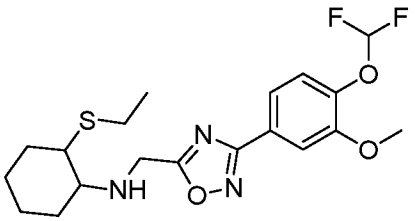







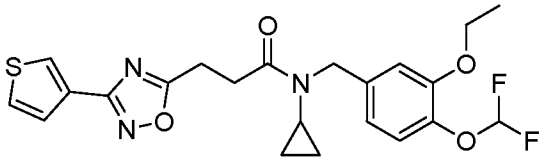




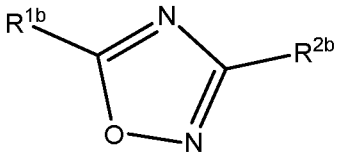




или



[001952] В другом варианте осуществления соединение формулы XX представляет собой соединение формулы XXb:



Формула XXb

[001953] или его фармацевтически приемлемые производные,

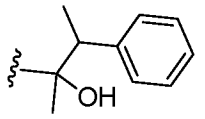
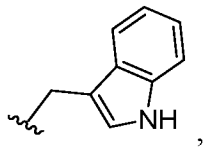
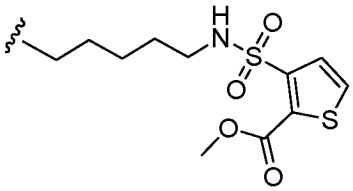
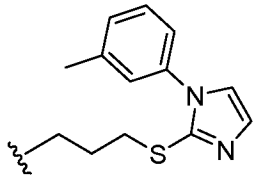
[001954] где R^{1b} представляет собой алкил, арилалкил или гетероарилалкил;

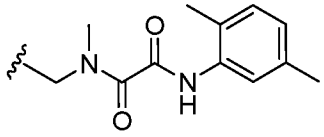
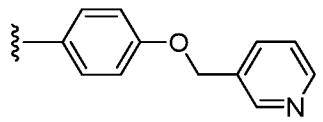
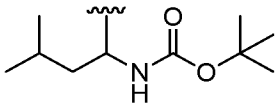
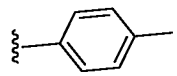
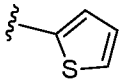
[001955] R^{2b} представляет собой арил, гетероарил или $C(R)(R')NR^6R^7$;

[001956] R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены; а также

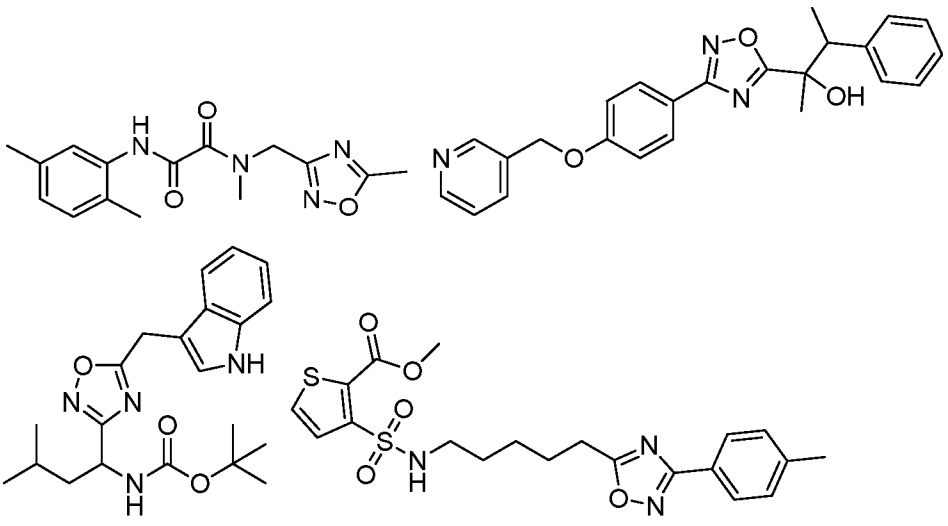
[001957] R и R' независимо выбирают из водорода и низшего алкила.

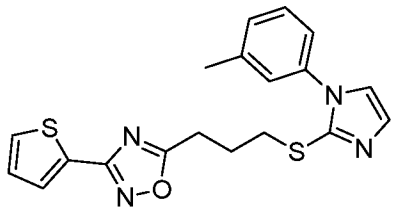
[001958] В одном варианте осуществления изобретения R^{1b} представляет собой CH_3,


,

,

или

; а также

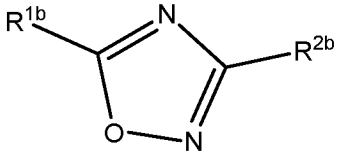
[001959] R^{2b} представляет собой

,

,

,

или

.

[001960] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы XXb представляет собой:



или

.

[001961] В другом варианте осуществления соединение формулы XX представляет собой соединение формулы XXc:



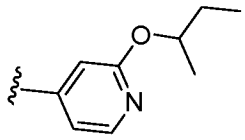
Формула XXc

[001962] или его фармацевтически приемлемые производные,

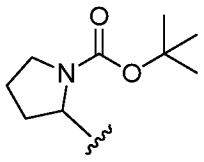
[001963] где R^{1b} представляет собой арил или гетероарил; а также

[001964] R^{2b} представляет собой гетероциклил.

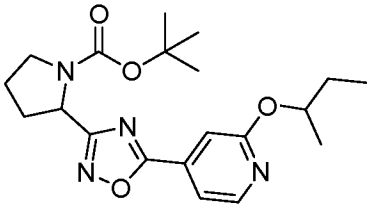
[001965] В одном варианте осуществления изобретения R^{1b} представляет собой



; а также

[001966] R^{2b} представляет собой  .

[001967] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы XXc представляет собой:

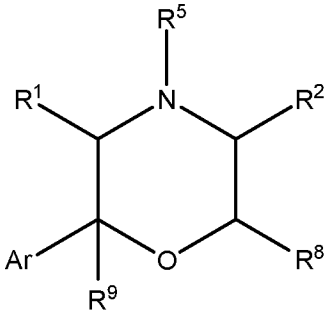


.

[001968] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы XX выбирают при условии, что если R^1 представляет собой пиридил, тогда R^2 не представляет собой фенил.

[001969] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы XX выбирают при условии, что если R^2 представляет собой пиридил, тогда R^1 не представляет собой фенил или циклогексил.

[001970] В определенных вариантах осуществления изобретения, соединения для применения в композициях и способах, предложенных в данном документе, имеют формулу XXI:



Формула XXI

[001971] или его фармацевтически приемлемые производные,

[001972] где R^1, R^2 и R^8 независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

[001973] R^9 представляет собой H или алкил;

[001974] R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

[001975] R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

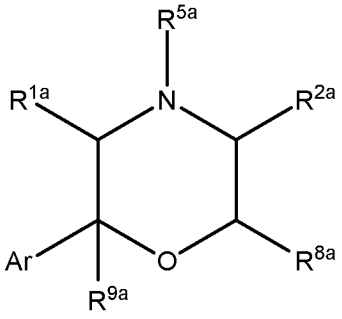
[001976] R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

[001977] R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены;

[001978] p равно 0-2; а также

[001979] Ar представляет собой арил или гетероарил.

[001980] В другом варианте осуществления соединение формулы XXI представляет собой соединение формулы XXIa:



Формула XXIa

[001981] или его фармацевтически приемлемые производные,

[001982] где R^{1a}, R^{2a} и R^{8a} представляют собой H или алкил;

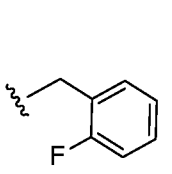
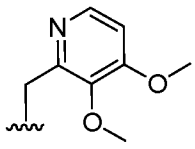
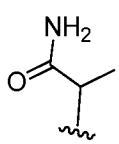
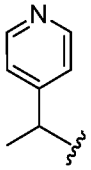
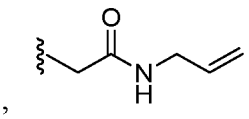
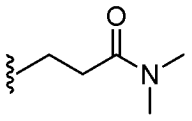
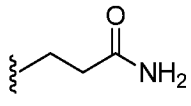
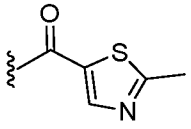
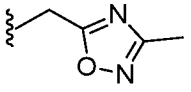
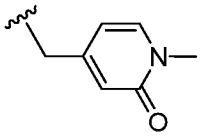
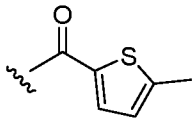
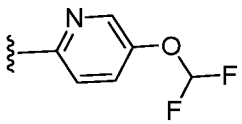
[001983] R^{9a} представляет собой H или алкил;

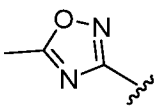
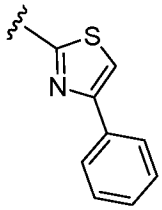
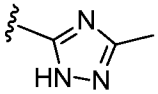
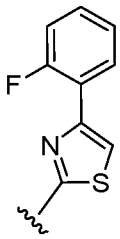
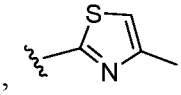
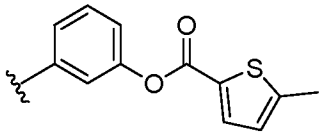
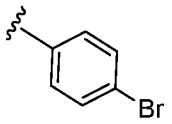
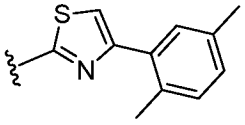
[001984] R^{5a} представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил; а также

[001985] Ar представляет собой арил или гетероарил.

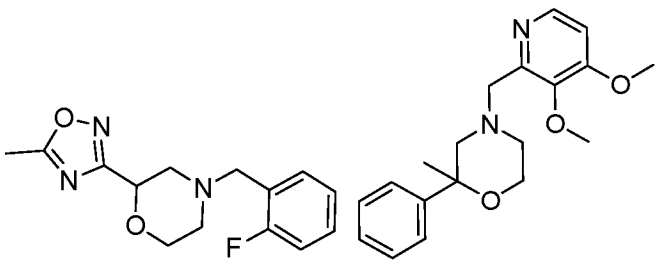
[001986] В одном варианте осуществления изобретения R^{1a}, R^{2a} и R^{8a} представляют собой H;

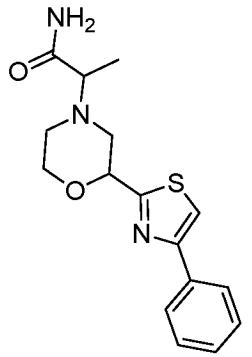
[001987] R^9 представляет собой H или CH_3;

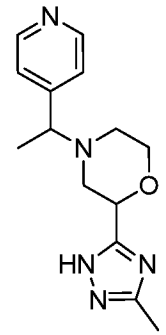
[001988] R^{5a} представляет собой Bn,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , или  ; а также

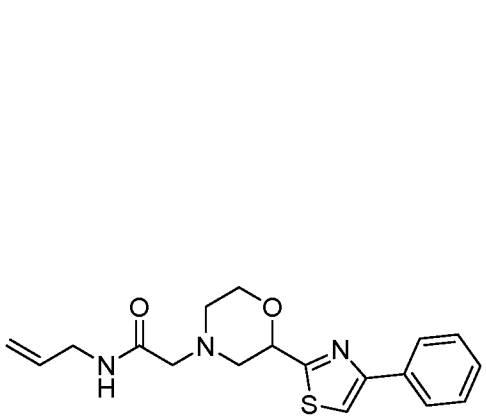
[001989] Ar представляет собой Ph,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , или  .

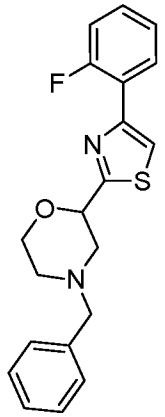
[001990] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы XXIa представляет собой:

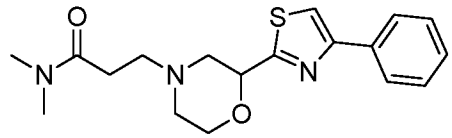


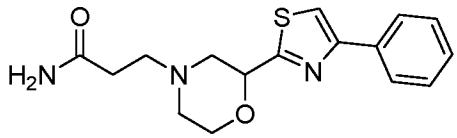


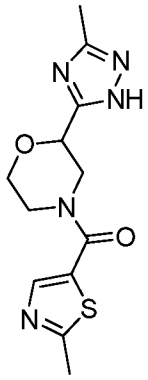


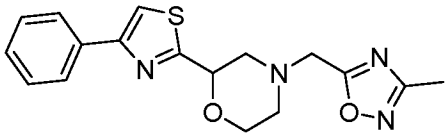


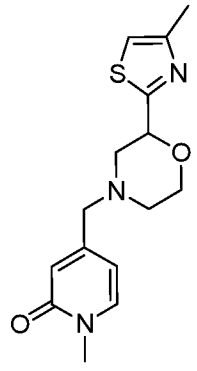


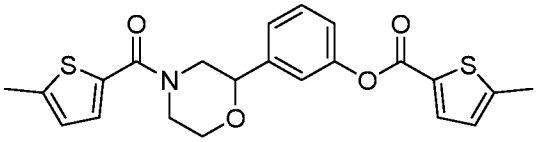


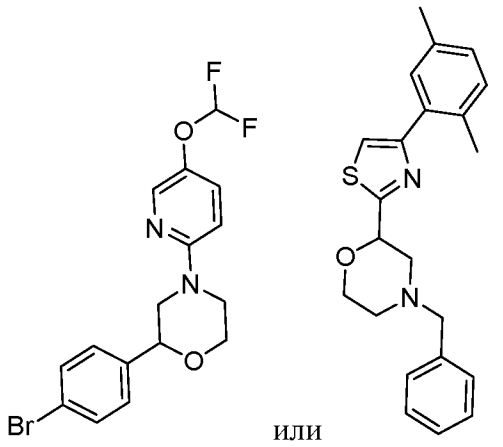








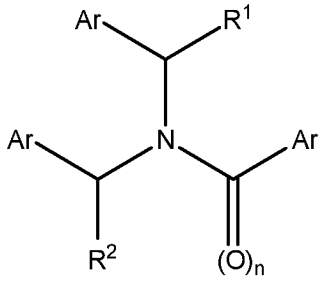




[001991] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы XXI выбирают при условии, что если Ar представляет собой пиридил, тогда R^5 не представляет собой фенил.

[001992] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы XXIa выбирают при условии, что если Ar представляет собой пиридил, тогда R^5 не представляет собой фенил.

[001993] В определенных вариантах осуществления изобретения, соединения для применения в композициях и способах, предложенных в данном документе, имеют формулу XXII:



Формула XXII

[001994] или его фармацевтически приемлемые производные,

[001995] где R^1 и R^2 независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

[001996] R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

[001997] R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

[001998] R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

[001999] R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила,

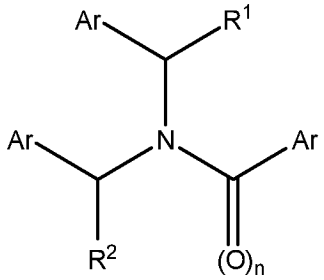
арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены;

[002000] n равно 0 или 1;

[002001] p равно 0-2; а также

[002002] каждый Ar независимо выбирают из арила или гетероарила.

[002003] В другом варианте осуществления соединение формулы XXII представляет собой соединение формулы XXIIa:



Формула XXIIa

[002004] или его фармацевтически приемлемые производные,

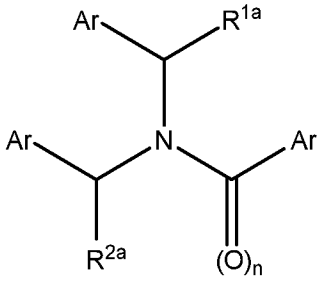
[002005] где R^{1a} представляет собой H или алкил;

[002006] R^{2a} представляет собой H;

[002007] n равно 0 или 1; а также

[002008] каждый Ar независимо выбирают из арила или гетероарила.

[002009] В другом варианте осуществления соединение формулы XXIIa представляет собой:



Формула XXIIa

[002010] или его фармацевтически приемлемые производные,

[002011] где R^{1a} представляет собой H или алкил;

[002012] R^{2a} представляет собой H;

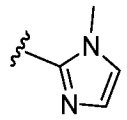
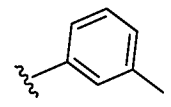
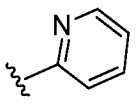
[002013] n равно 0 или 1; а также

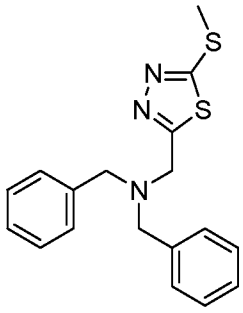
[002014] каждый Ar независимо выбирают из арила или гетероарила.

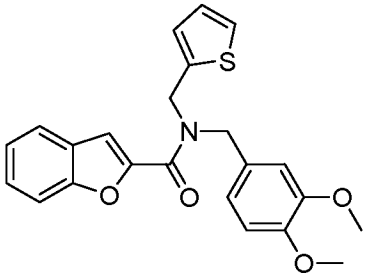
[002015] В одном варианте осуществления изобретения R^{1a} представляет собой H или CH_3;

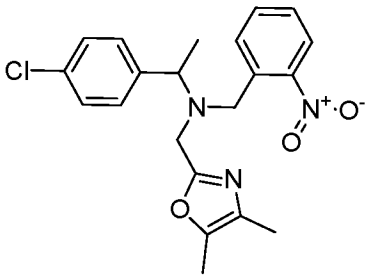
[002016] R^{2a} представляет собой H;

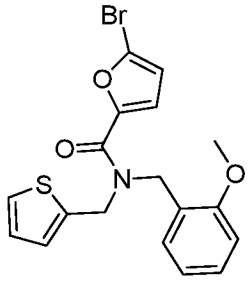
[002017] n равно 0 или 1; а также

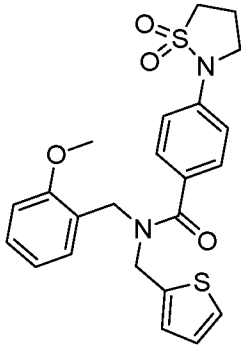
[002018] Ar независимо выбирают из Ph,  ,  , 

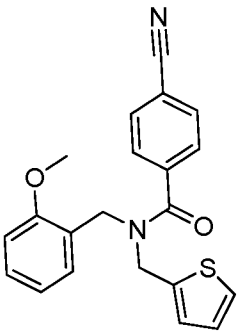


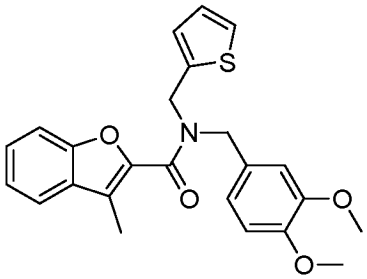


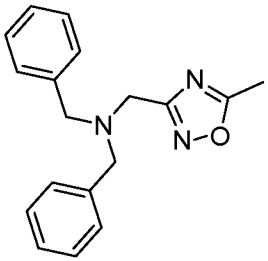


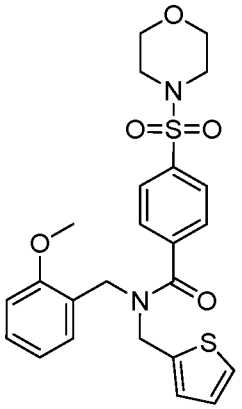


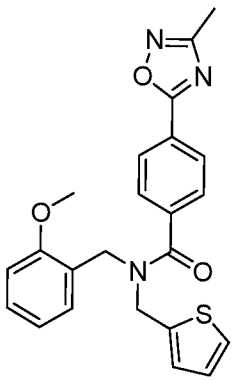


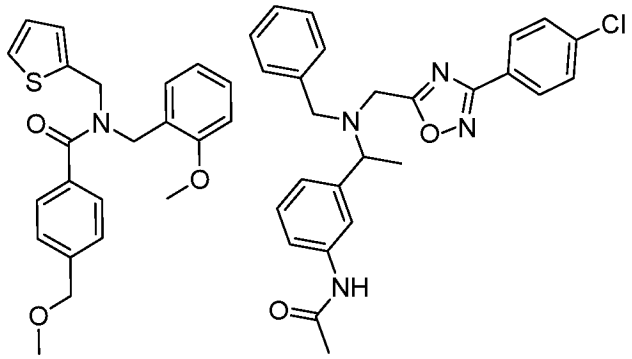


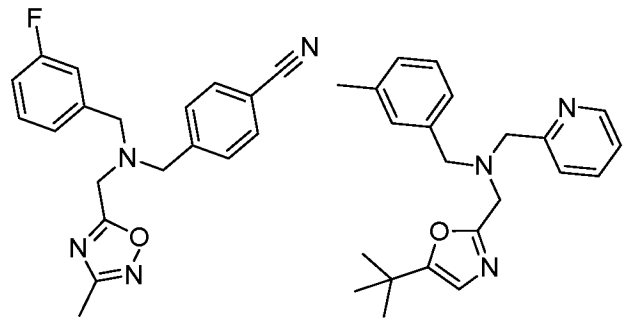


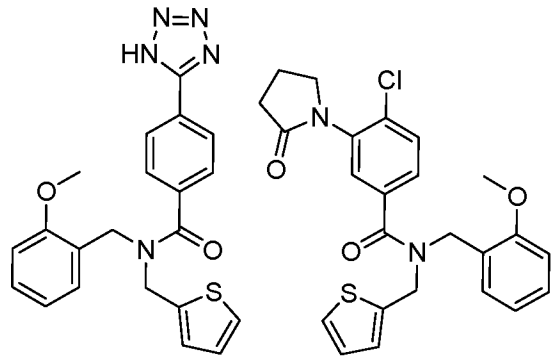


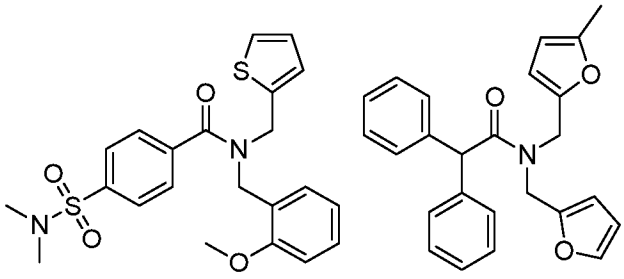


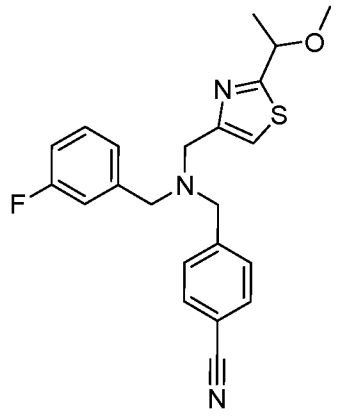




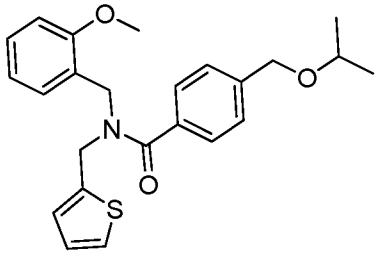








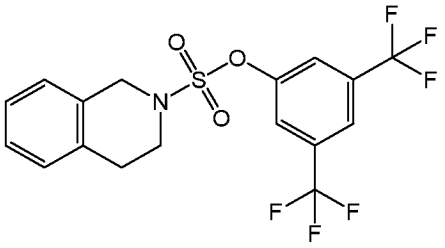
или

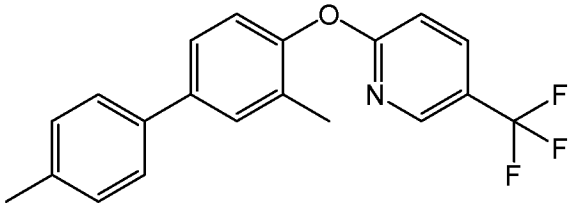


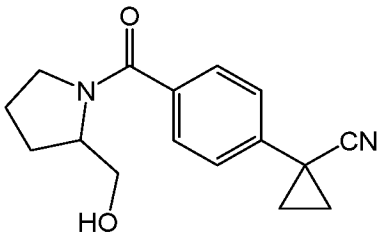
.

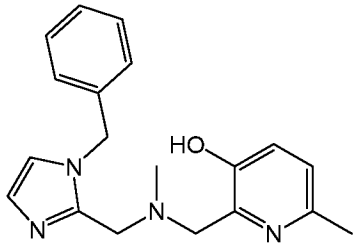
[002023] В определенных вариантах осуществления изобретения соединения для применения в композициях и способах, предложенных в данном документе, выбирают из

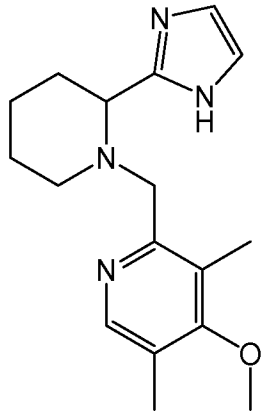
группы, состоящей из следующих:

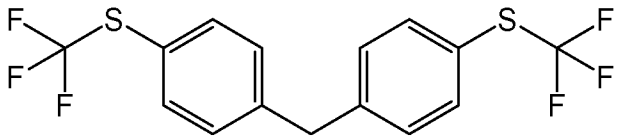


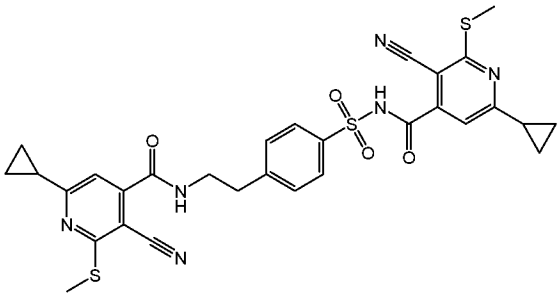


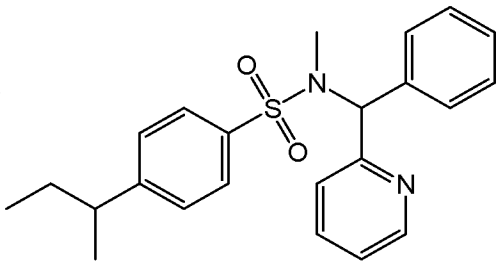


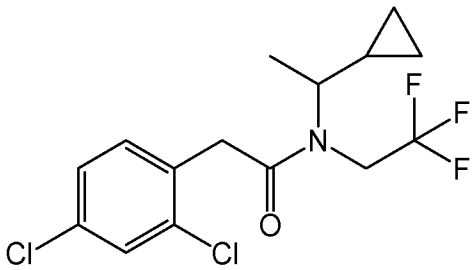


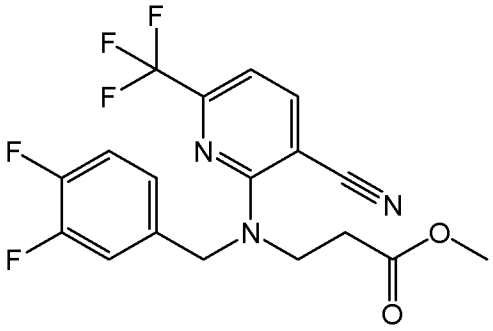


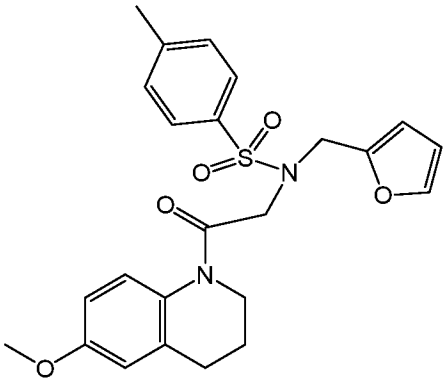


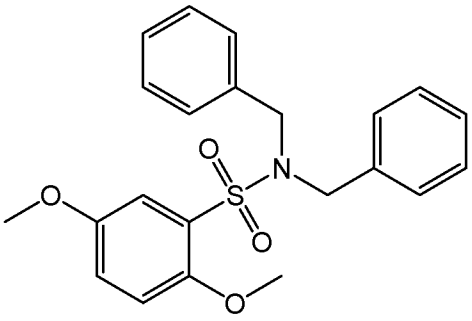


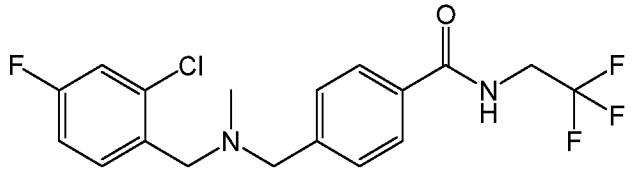


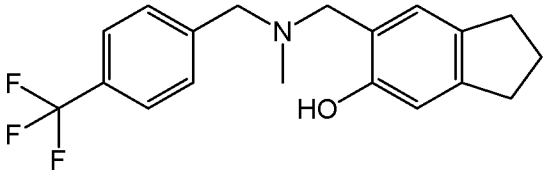


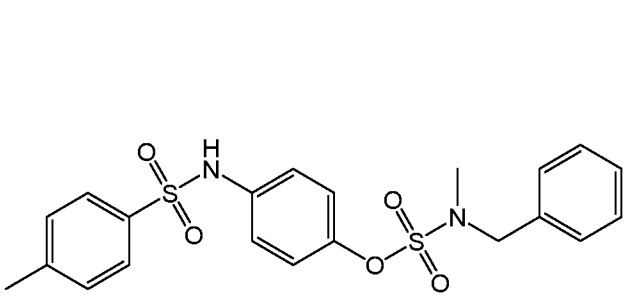


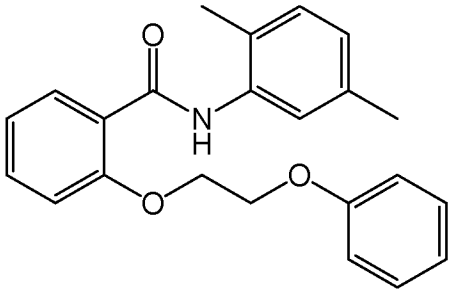


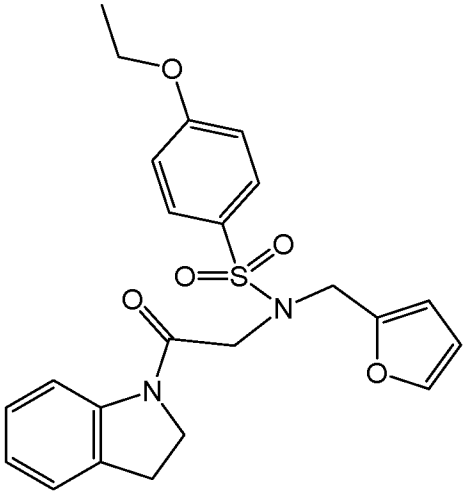


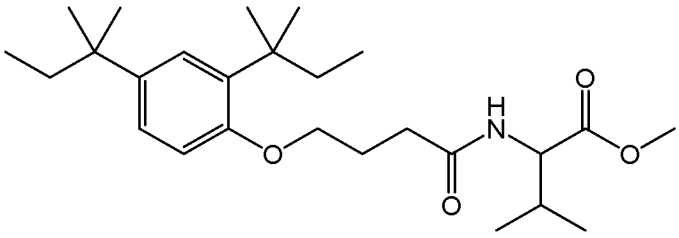


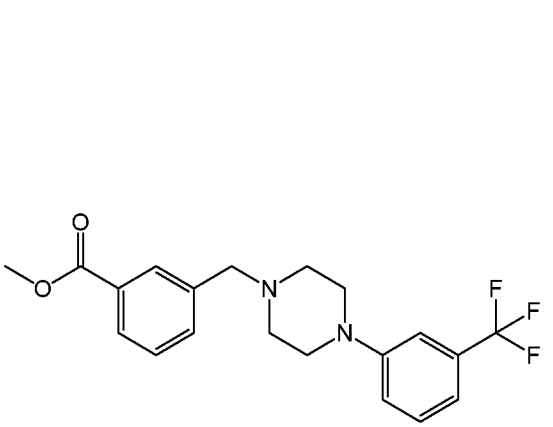


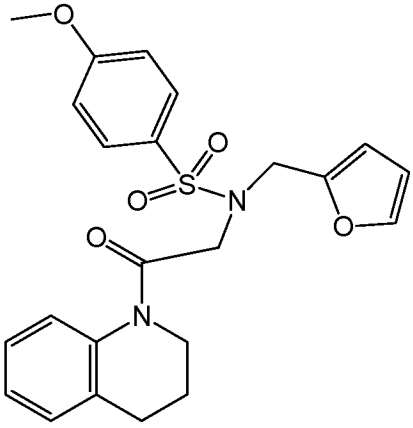


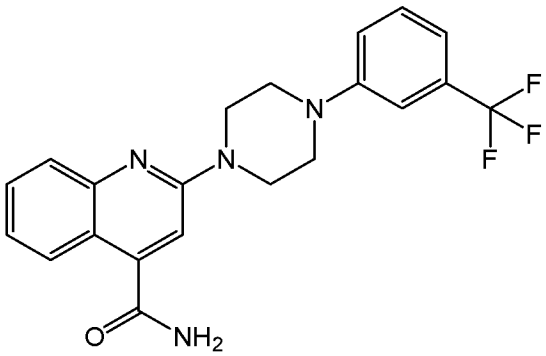


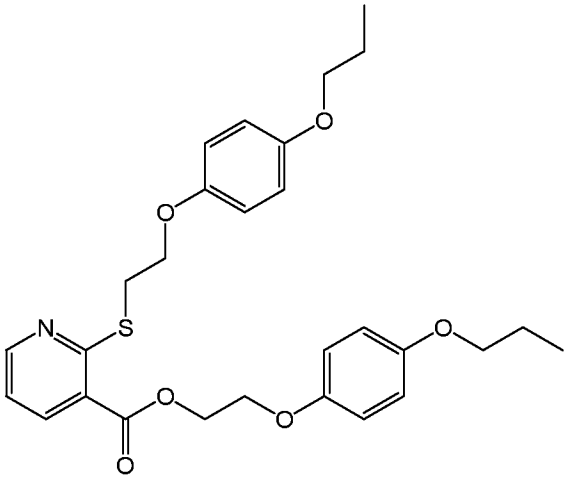


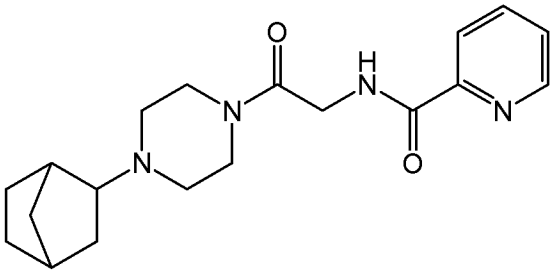


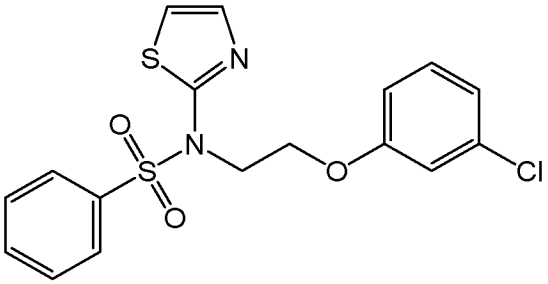


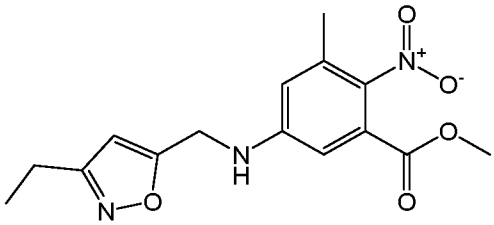


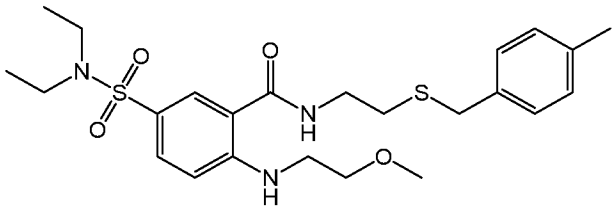


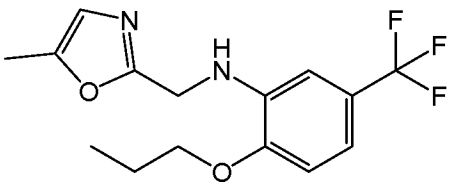


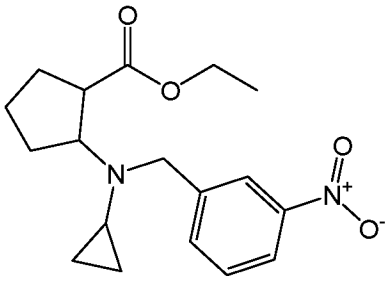


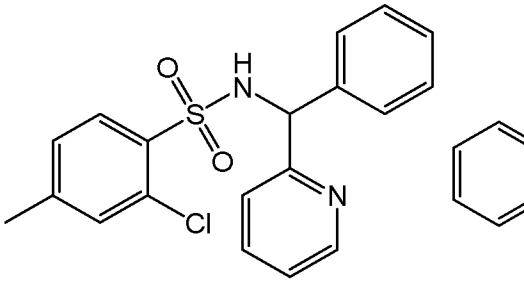


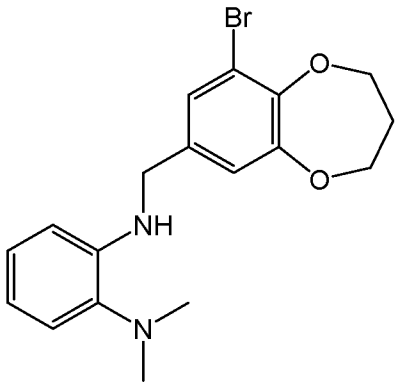


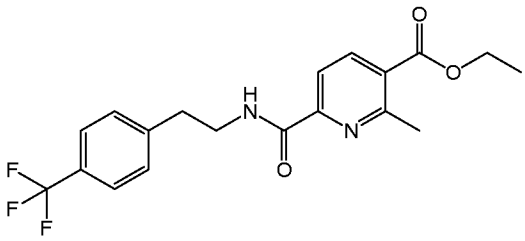


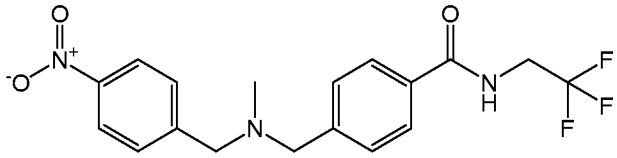


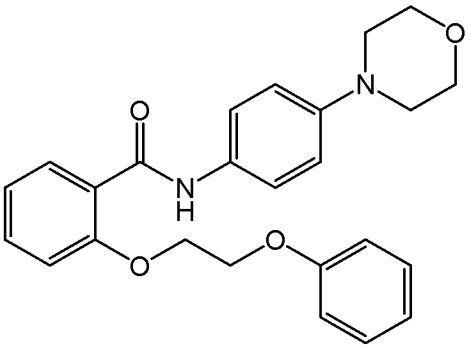


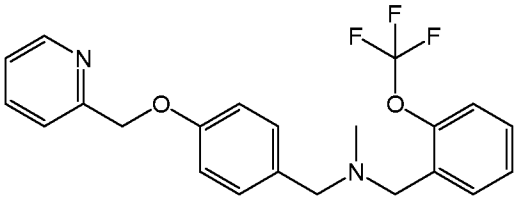


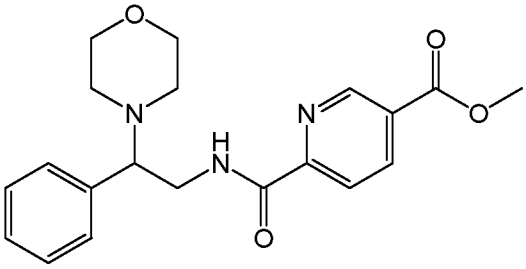


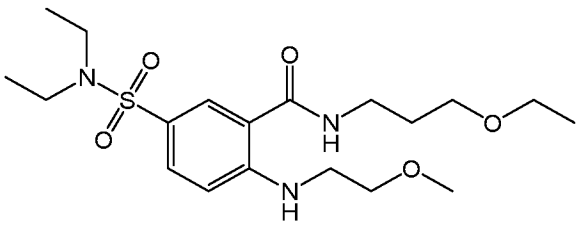


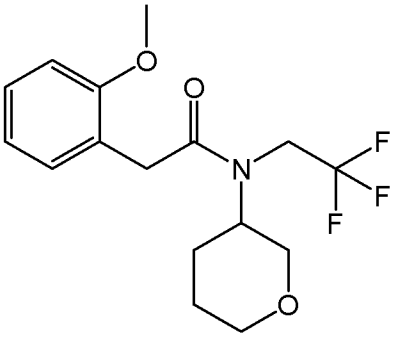


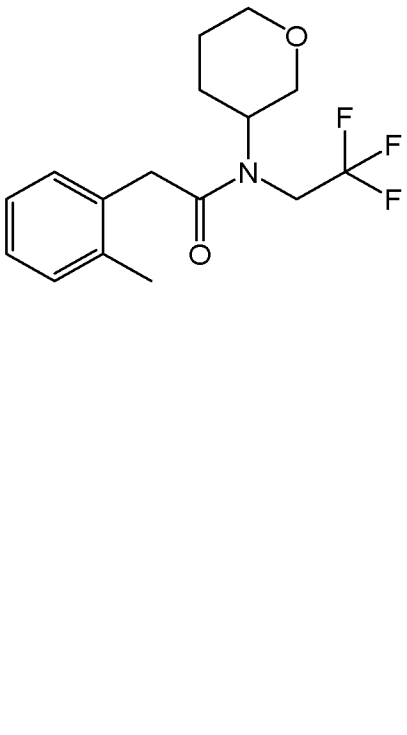


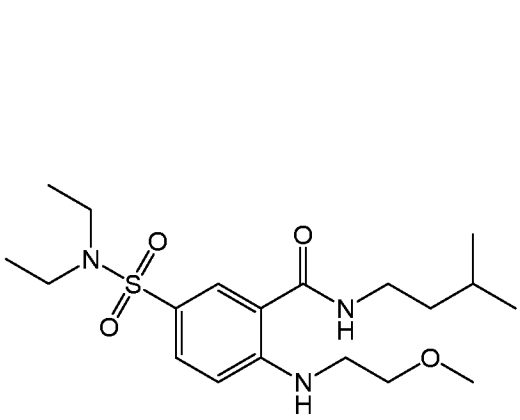


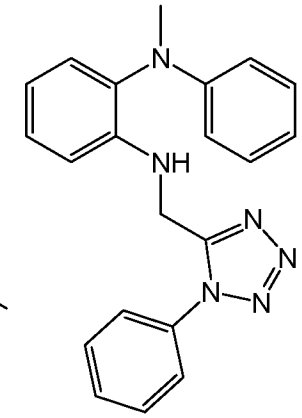


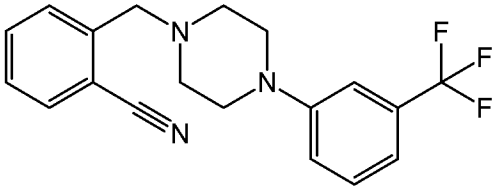


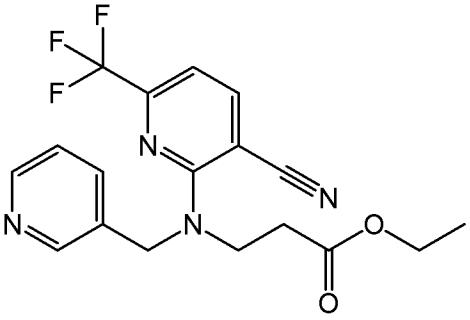


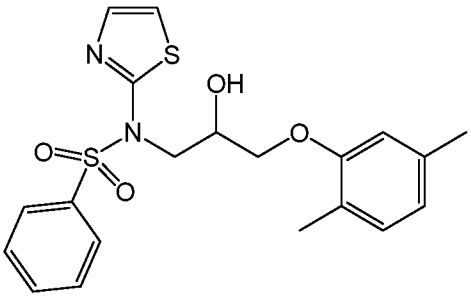


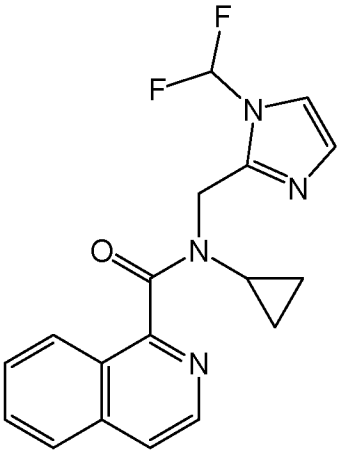


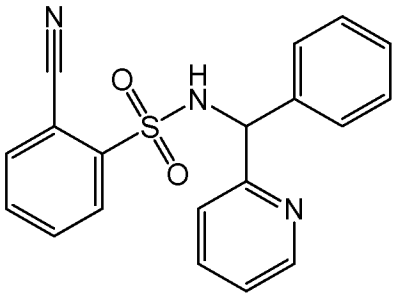


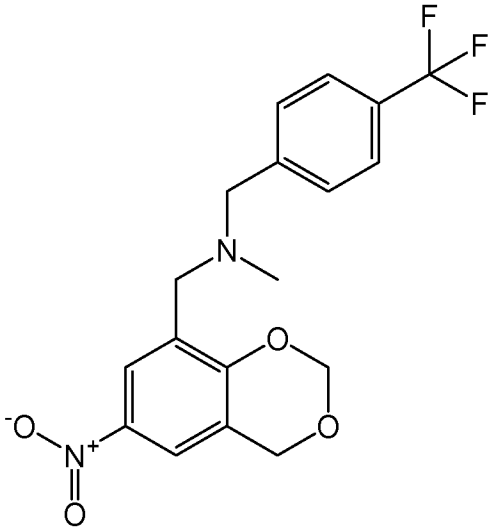


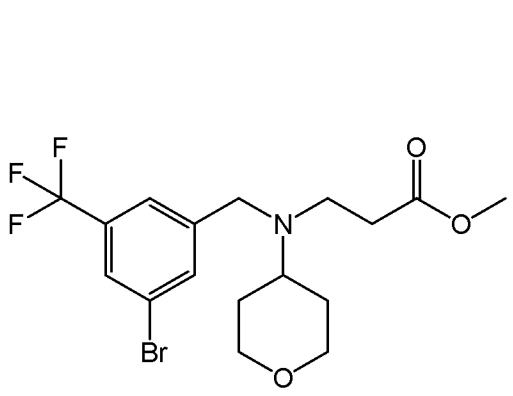


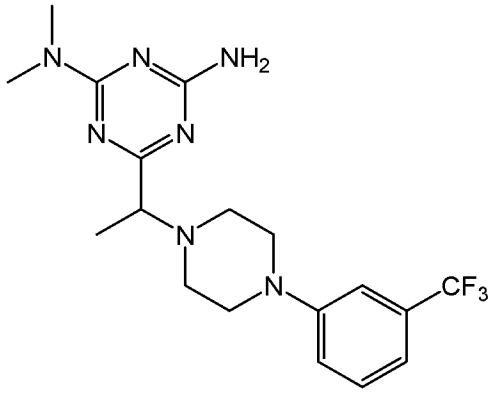


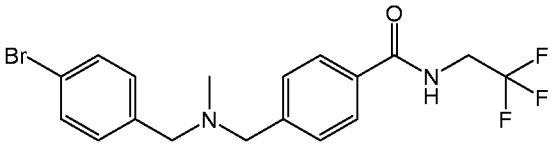


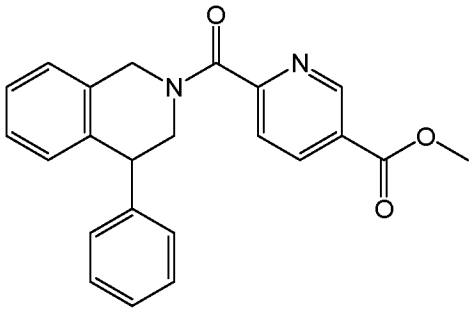


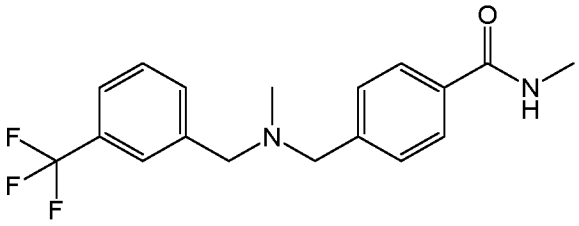


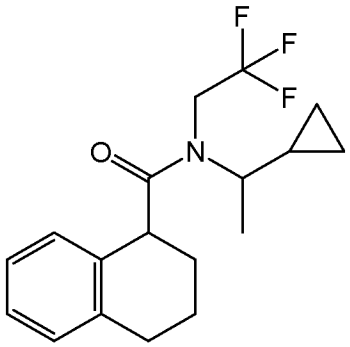


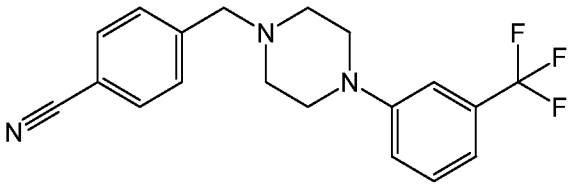


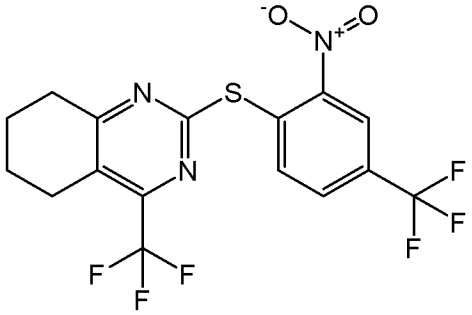


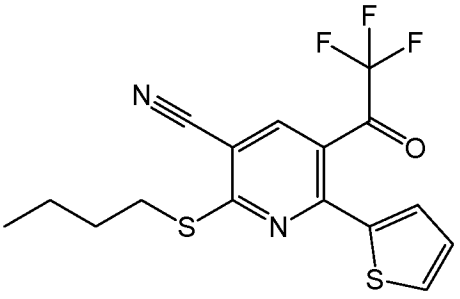


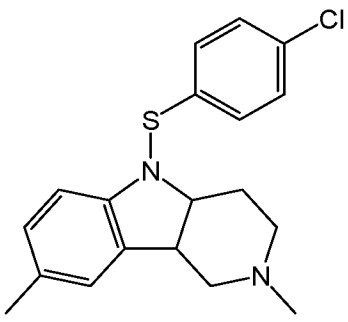


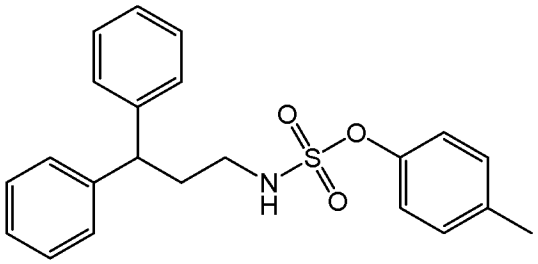


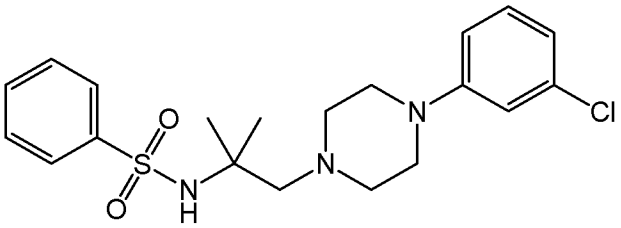


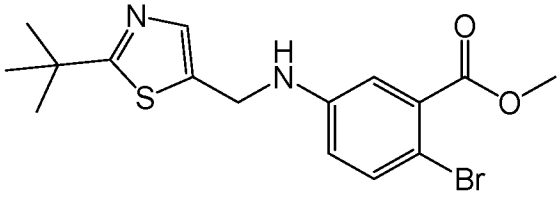


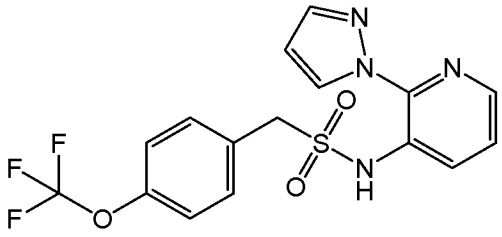


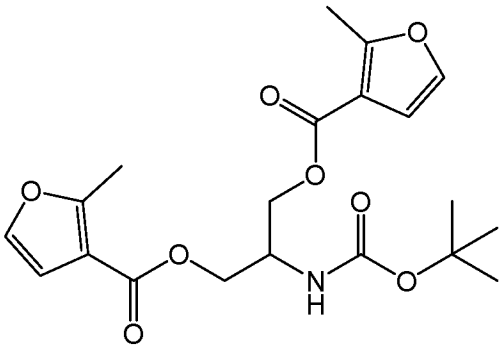


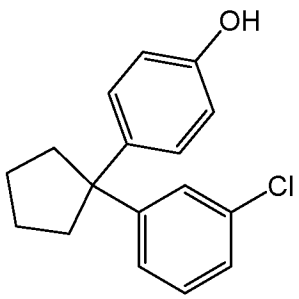


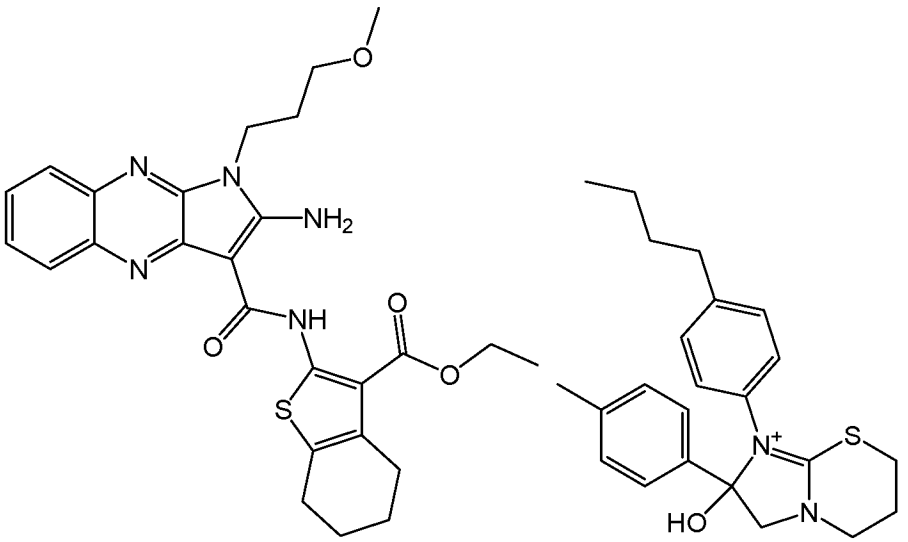


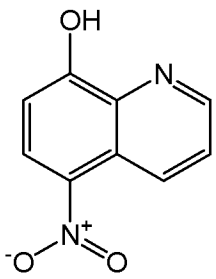


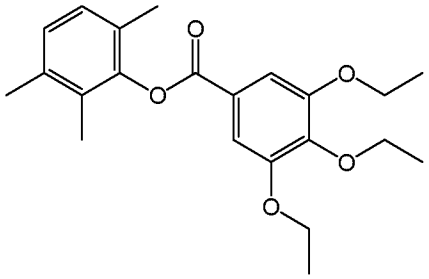


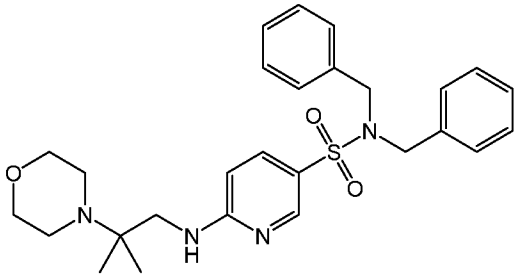


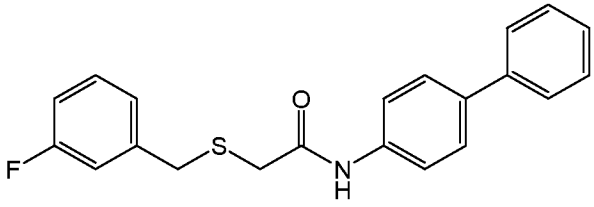


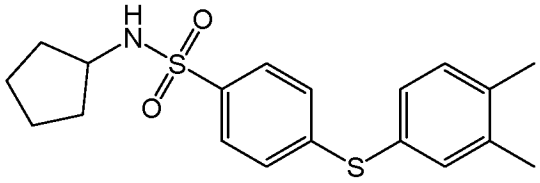


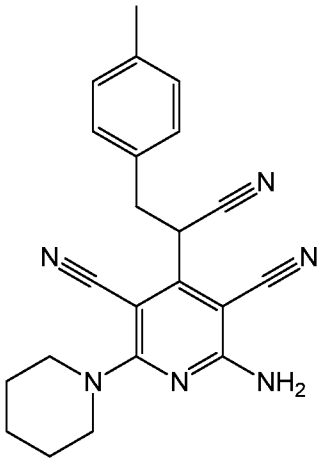


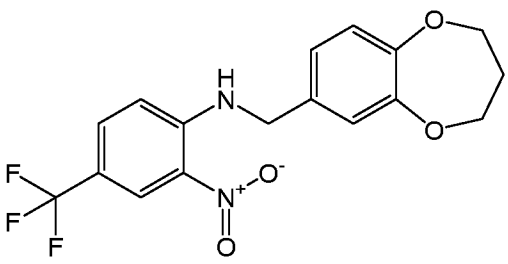


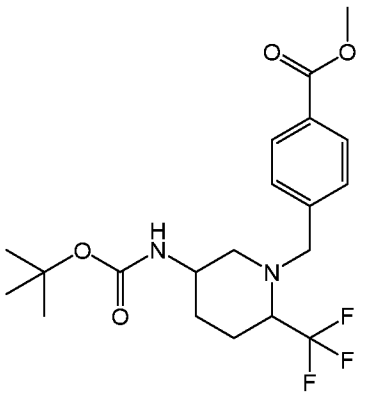


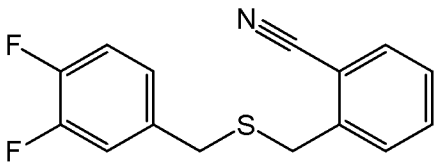


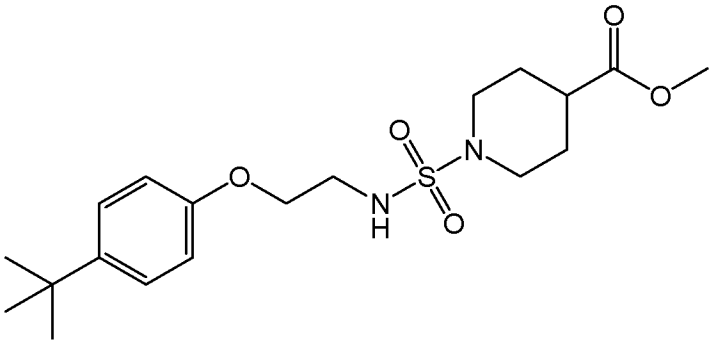


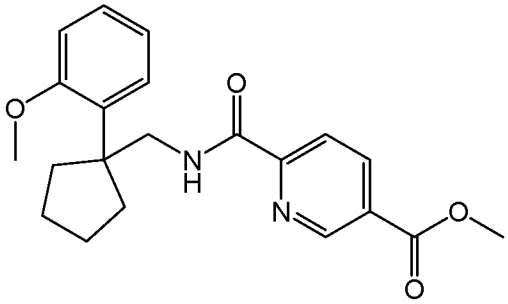


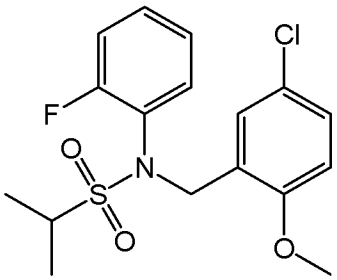


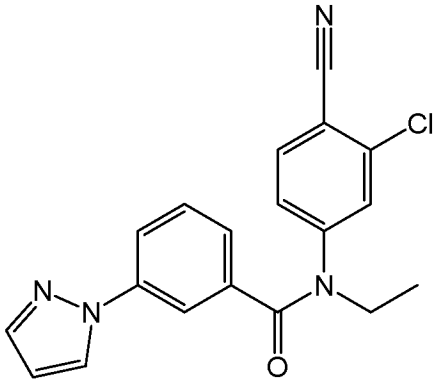


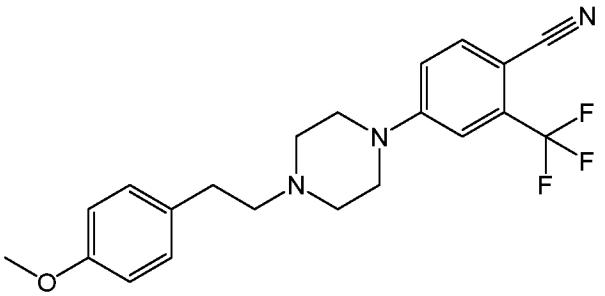


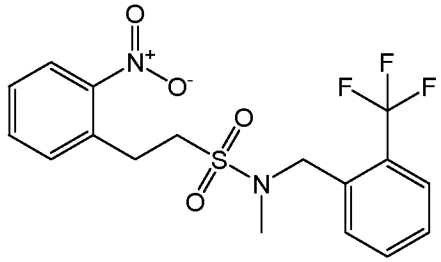


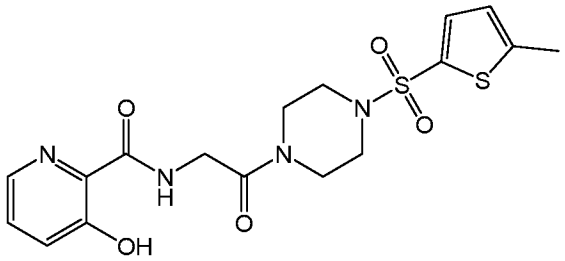


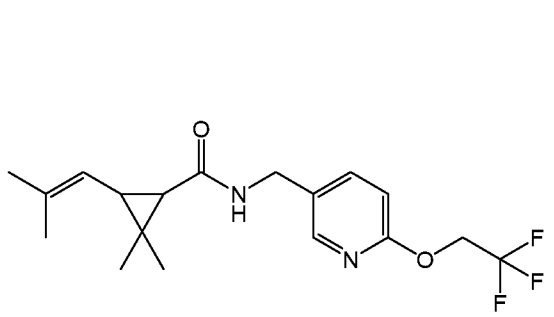


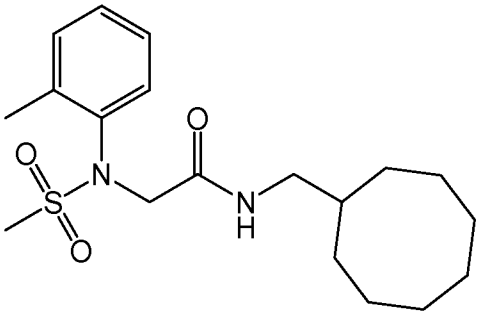


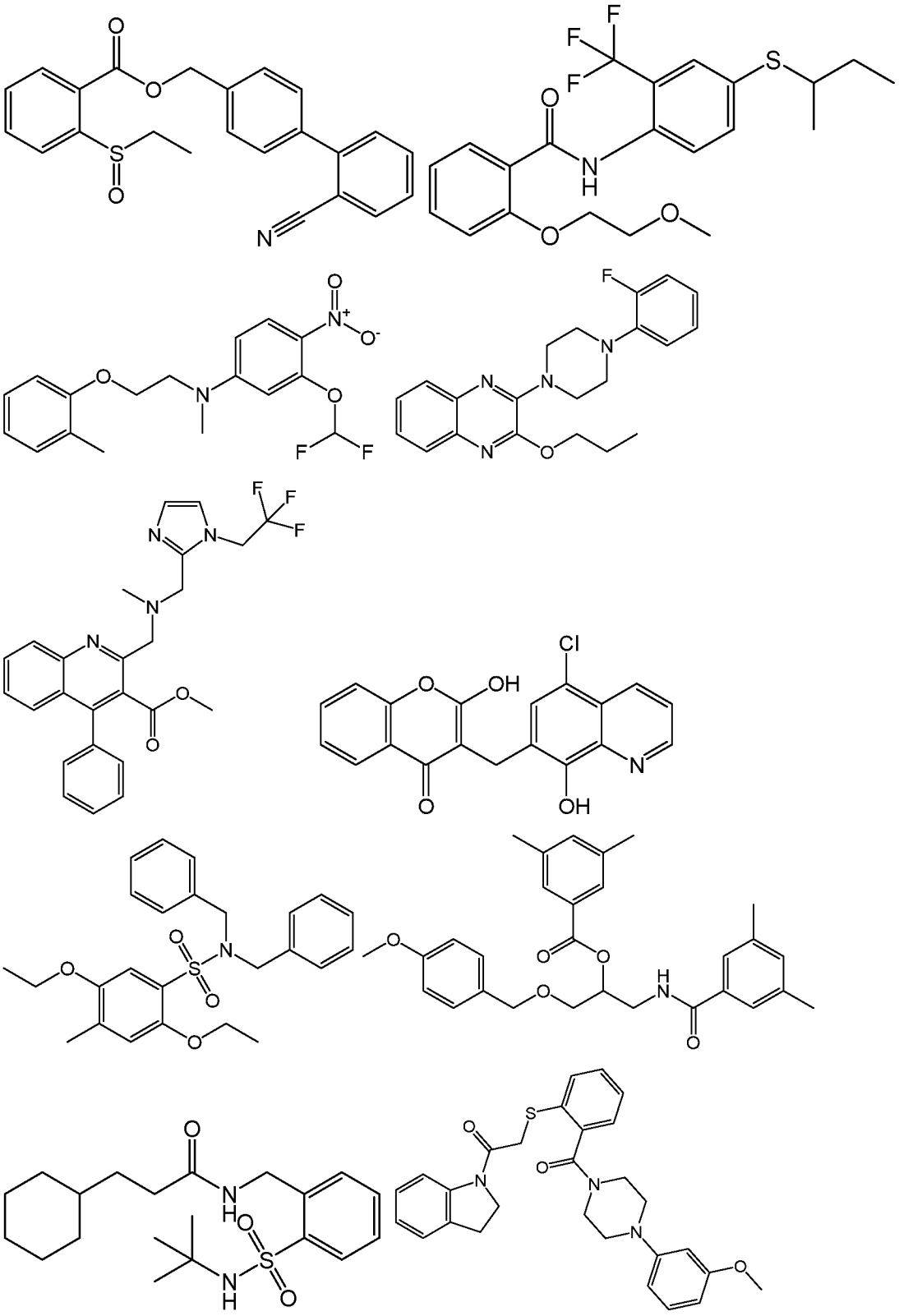


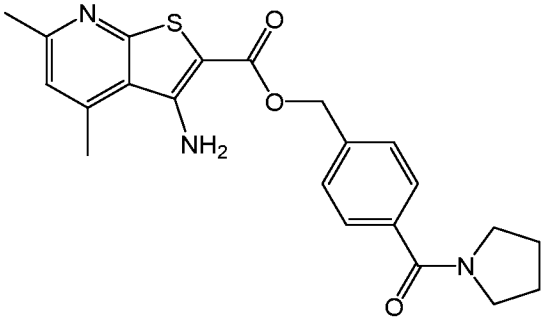


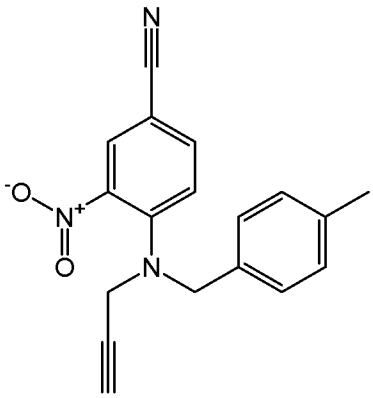


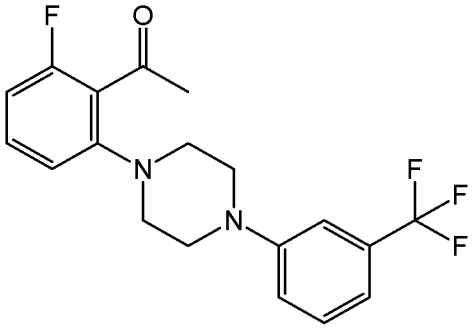


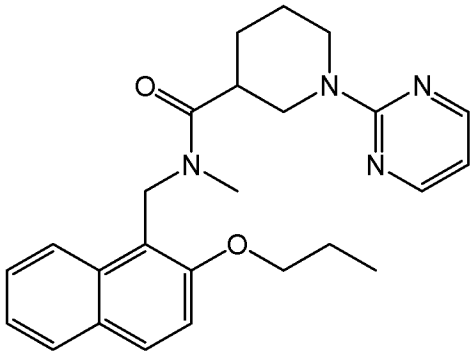


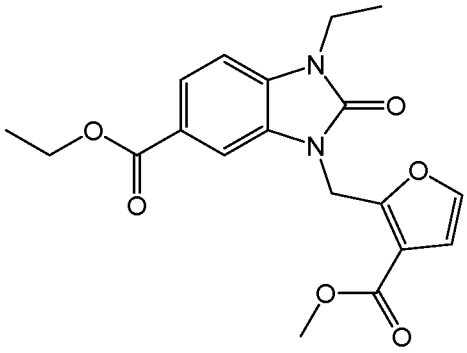


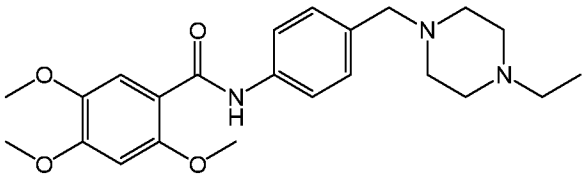


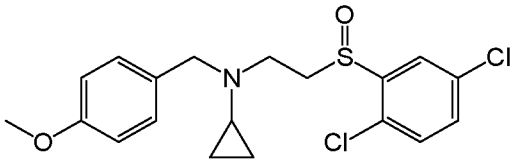


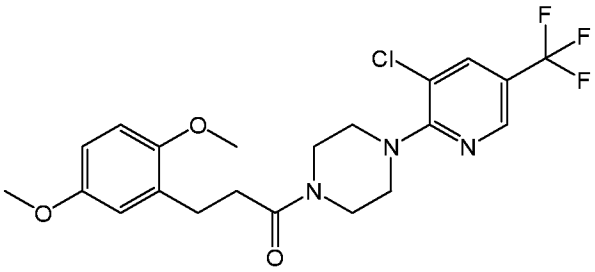


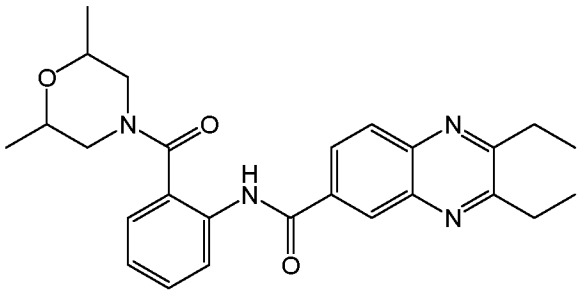


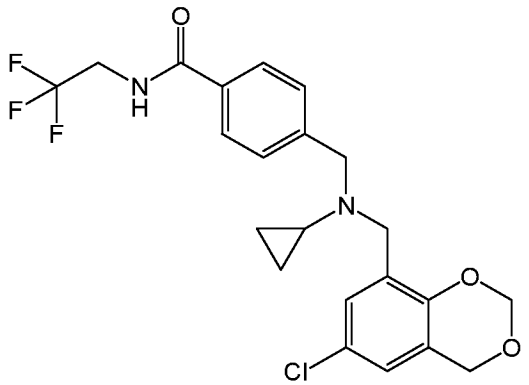


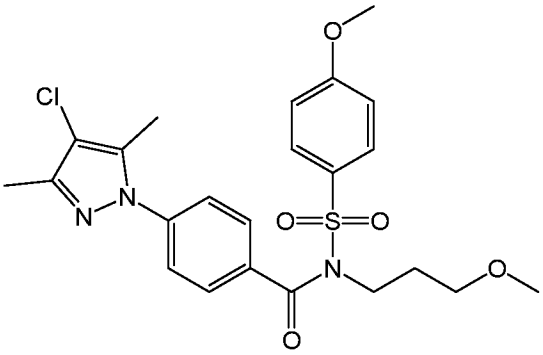


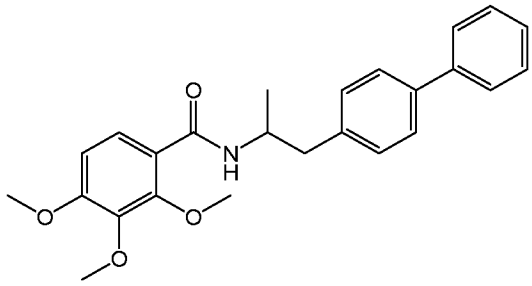


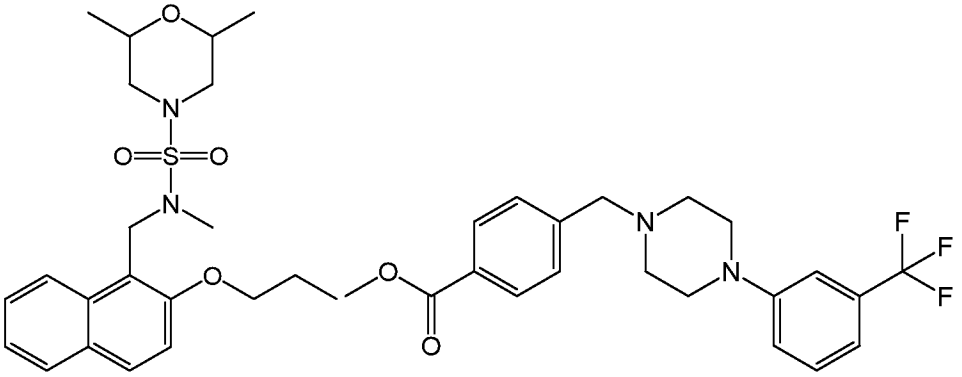


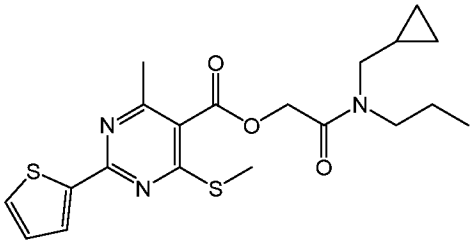


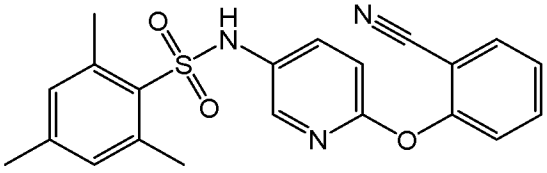


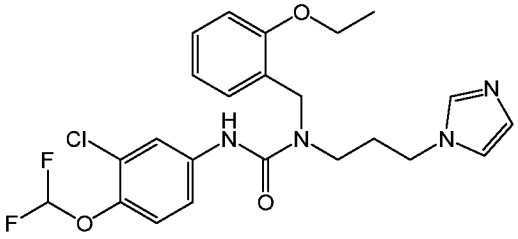


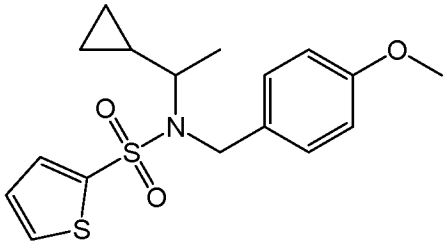


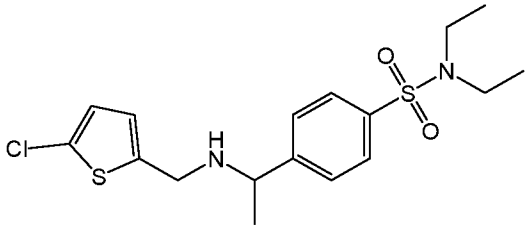


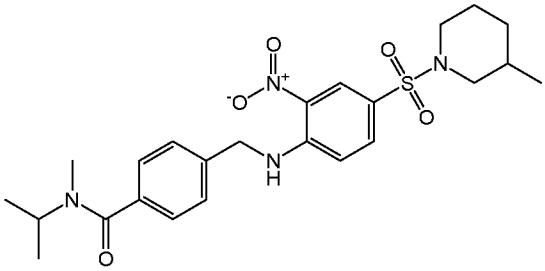


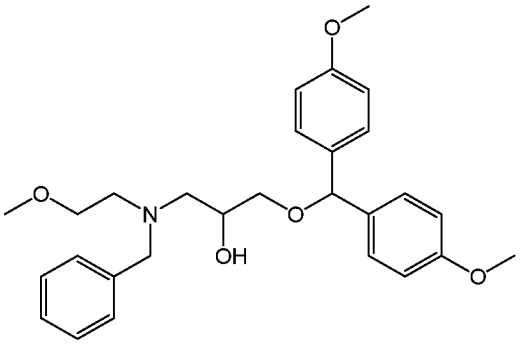


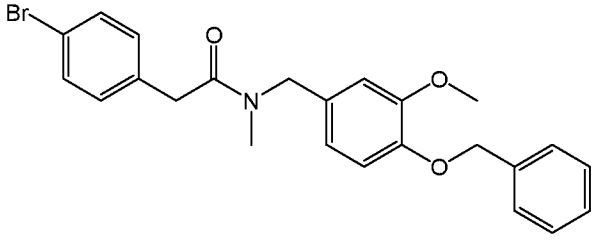


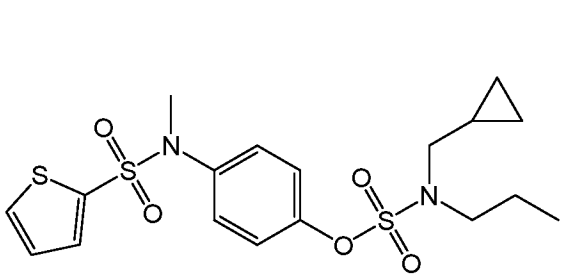


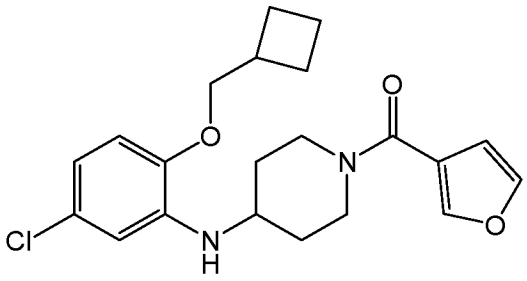


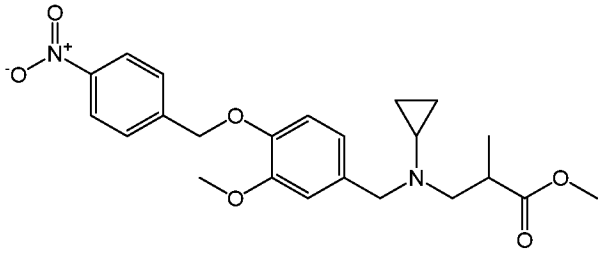


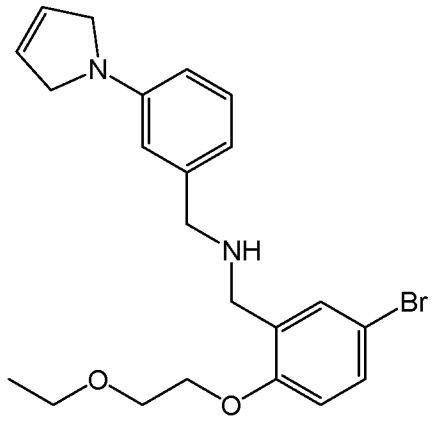


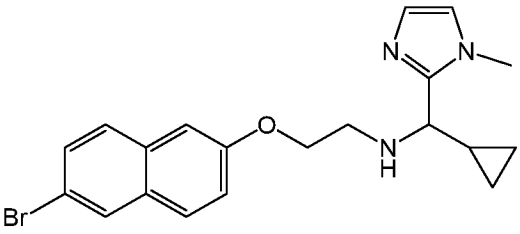


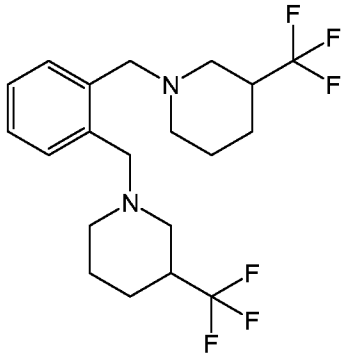


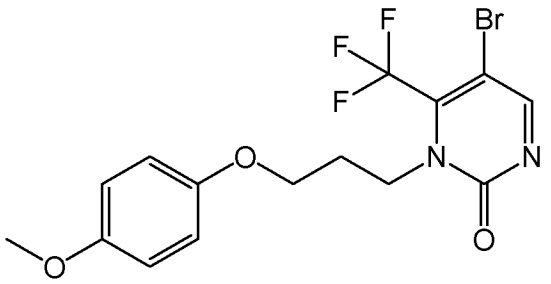


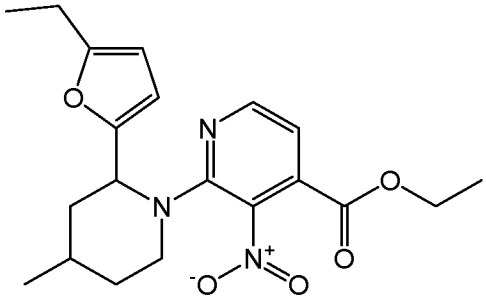


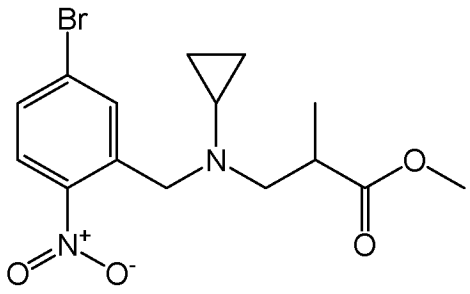


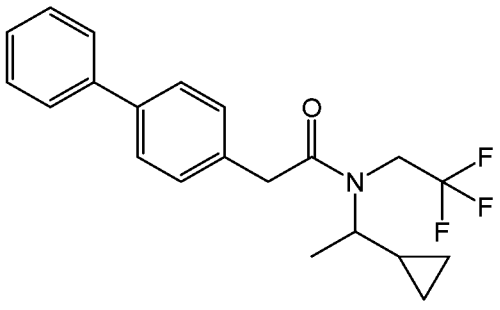


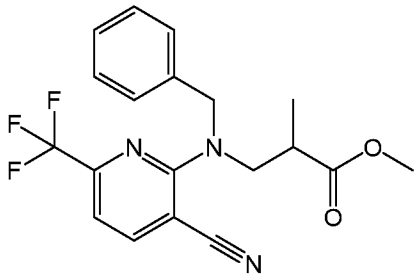


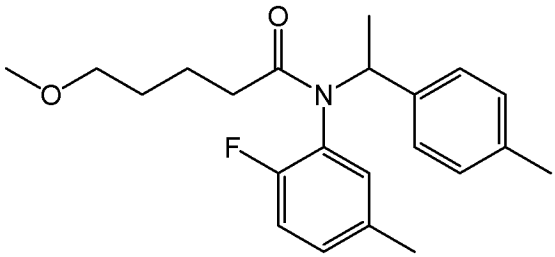


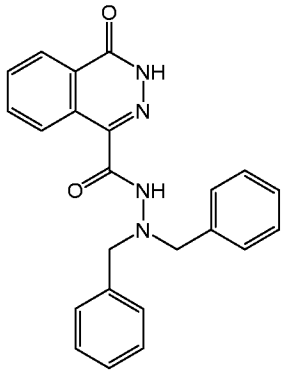


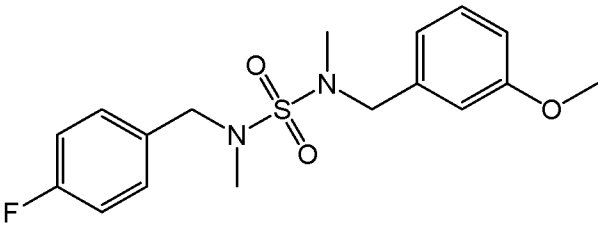


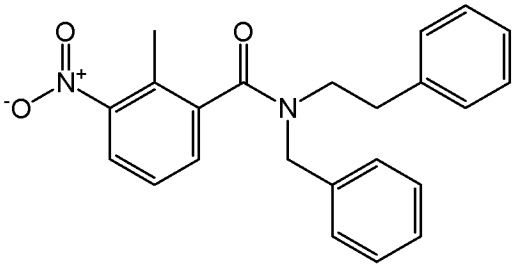


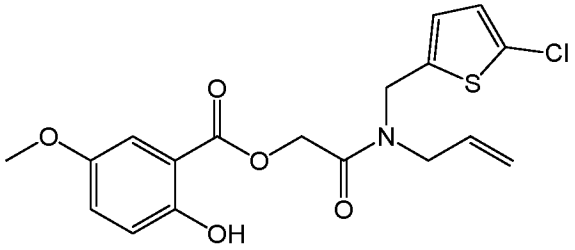


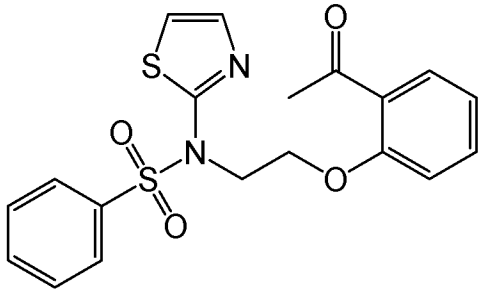


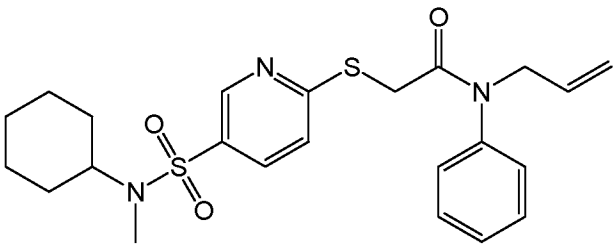


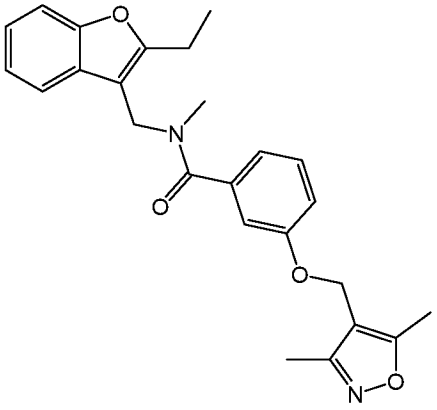


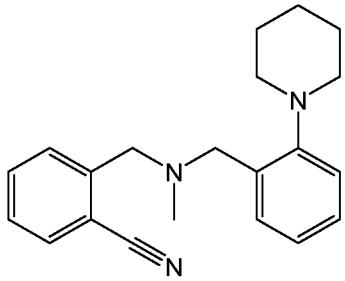


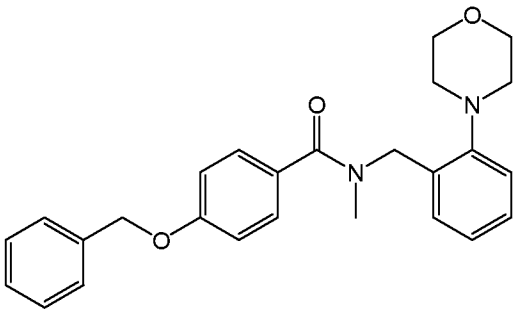


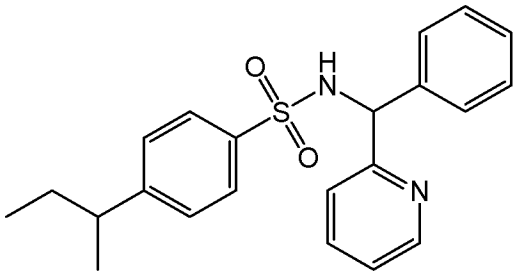


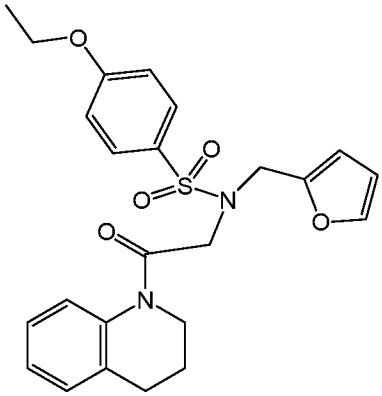


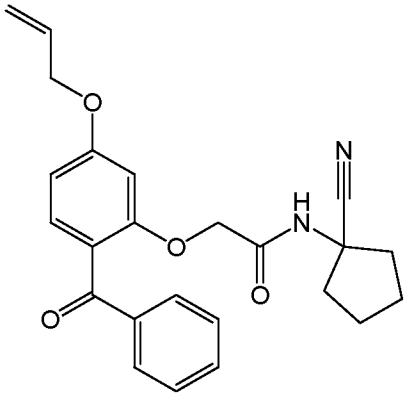


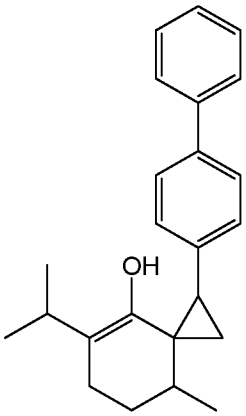


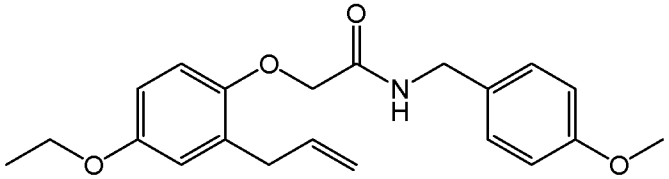


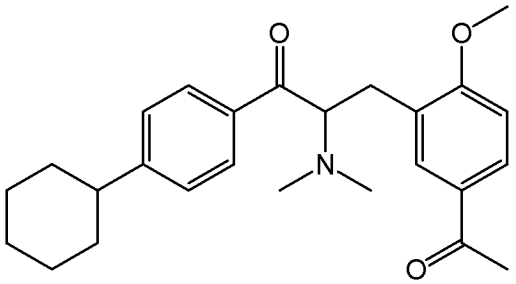


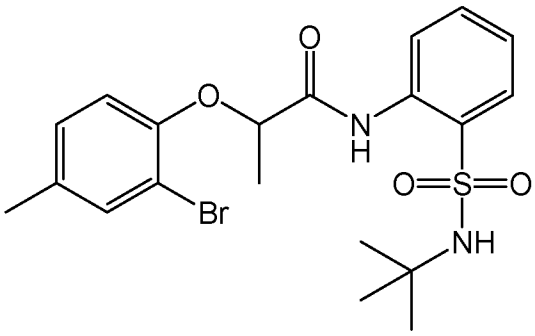


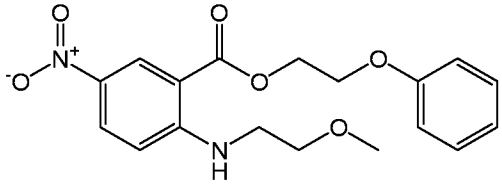


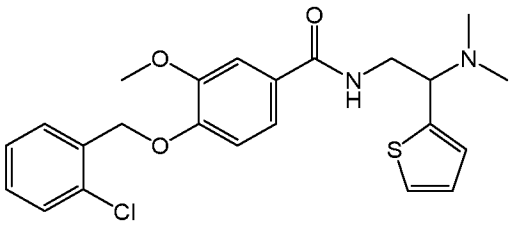


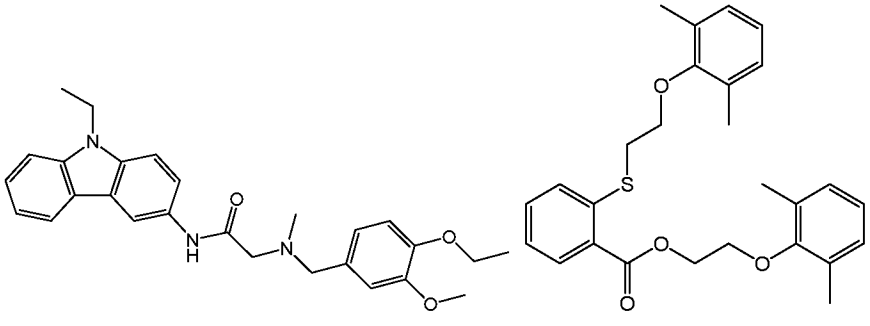


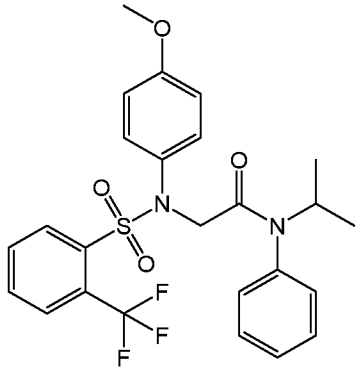






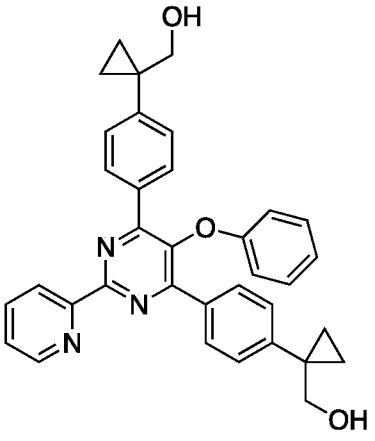






и .

[002024] В определенных вариантах осуществления изобретения соединение для применения в композициях и способах, предложенных в данном документе, представляет



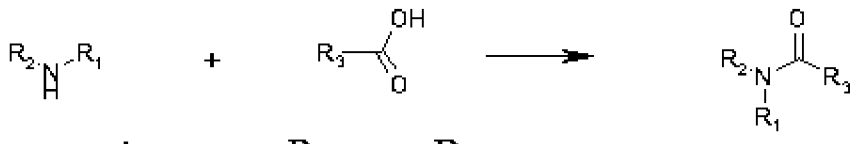
собой .

6,5. СИНТЕЗ СОЕДИНЕНИЙ

[002025] Предложенные в настоящем документе соединения могут быть получены из коммерческих источников или легко синтезированы способами, хорошо известными специалистам в данной области.

6.5.1 Методы синтеза

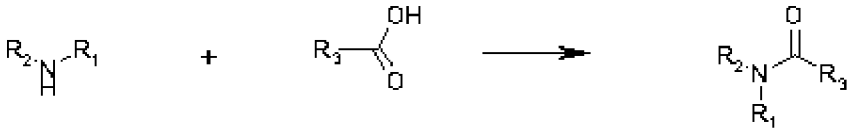
Амид



Реагент A Реагент B

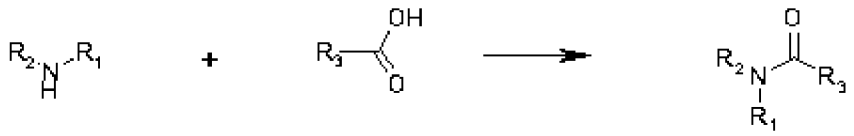
[002026] В сосуд загрузили 0,6 ммоль реагента B, 1,6 ммоль DIPEA и сухой ацетонитрил (1 мл). К перемешиваемой реакционной смеси 0,5 ммоль реагента A (в случае

соли амина дополнительно прибавляли 1,5 эквивалентного количества DIPEA к реакционной смеси) прибавляли 0,72 ммоль 2-хлор-N-метилпиридиний иодид. Реакционный сосуд поместили в водяную баню и оставили при 100°C в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавили 6 мл воды. Затем сосуд обработали ультразвуком. Если образовался кристаллический осадок, его отфильтровали. В случае образования маслянистого продукта флакон оставили на ночь, затем водный слой удаляли и прибавляли 2-пропанол (1 мл), чтобы вызвать кристаллизацию. Осадок отфильтровали, дважды промывали раствором карбоната натрия, а затем промывали метанолом. Очистку конечных соединений выполняли с помощью препаративной ВЭЖХ на Agilent 1260 Infinity systems, оснащенной DAD и масс-детекторами. Использовали препаративная колонка Waters Sunfire C18 OBD, 100Å, 5 мкм, 19 мм X 100 мм с препаративным защитным картриджем SunFire C18, 100Å, 10 мкм, 19 мм X 10 мм. В качестве растворителей использовали деионизированную воду (фаза A) и метанол ВЭЖХ (фаза B). Предустановленные градиентные методы хроматографии были выбраны исходя из свойств соединений.



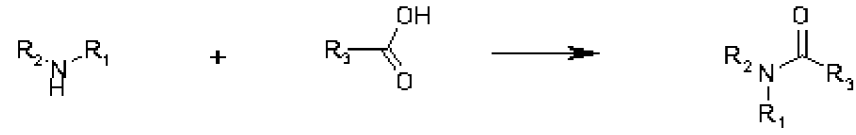
Реагент A Реагент B

[002027] В сосуд загрузили 0,6 ммоль реагента B, растворитель (1 мл раствора 200 г HOBt в 1 л ДМФА), 0,57 ммоль реагента A (в случае использования соли амина, дополнительно 1,5 эквивалентного количества DIPEA прибавляли к используемой смеси для перевода амина в основную форму) и 0,66 ммоль EDC. В случае, если реакционная смесь становится высоковязкой, то прибавляли 0,5 мл ДМФА. В случае если смесь была однородной, ее хранили при комнатной температуре в течение 72 часов. В противном случае реакционную смесь обрабатывали ультразвуком при комнатной температуре в течение 5 дней. Реакционную смесь разбавляли 6 мл 1% водного раствора фосфата натрия. Затем сосуд обработали ультразвуком. В случае образования кристаллического осадка, его отфильтровали. В случае образования маслянистого продукта продукт растворили в метаноле и осаждали добавлением 4% соляной кислоты. Альтернативно, 2-пропанол (1 мл) смешивали с неочищенным продуктом, и смесь обрабатывали ультразвуком. Затем раствор разбавляли 5% водным гидрокарбонатом натрия (процедуру повторяли 2-3 раза при необходимости). Очистку соединений выполняли с помощью препаративной ВЭЖХ на Agilent 1260 Infinity systems, оснащенной DAD и масс-детекторами. Использовали препаративная колонка Waters Sunfire C18 OBD, 100Å, 5 мкм, 19 мм X 100 мм с препаративным защитным картриджем SunFire C18, 100Å, 10 мкм, 19 мм X 10 мм. В качестве растворителей использовали деионизированную воду (фаза A) и метанол ВЭЖХ (фаза B). Предустановленные градиентные методы хроматографии были выбраны исходя из свойств соединений.



Реагент A Реагент B

[002028] В сосуд загрузили 0.57 ммоль реагента B и сухого ДМФА (1 мл). К перемешиваемой реакционной смеси прибавляли 0,57 ммоль N, N-карбодиимидазола. После 1 часа перемешивания сосуд открывали и оставшуюся смесь оставляли на 2 часа в сушильной печи при 60 °C. Затем 0,52 ммоль реагента A (в случае соли амина дополнительно прибавляли 1,5 эквивалентного количества DIPEA к реакционной смеси) прибавляли, сосуд плотно закрыли, реакционную смесь перемешивали. Реакционную смесь сосуд поместили на водяную баню и оставили при 100°C в течение времени, указанного на этикетке сосуда. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и прибавляли воду, пока сосуд не был полон. Затем сосуд обработали ультразвуком. В случае образования кристаллического осадка сосуд направляли на фильтрацию. В случае образования маслянистого продукта флакон оставили на ночь, затем водный слой удаляли и прибавляли 2-пропанол (1 мл), чтобы вызвать кристаллизацию. Осадок отфильтровали, дважды промывали раствором карбоната натрия, а затем промывали раствором вода/2-пропанол (1:1). Очистку соединений выполняли с помощью препаративной ВЭЖХ на Agilent 1260 Infinity systems, оснащенной DAD и масс-детекторами. Использовали препаративная колонка Waters Sunfire C18 OBD, 100Å, 5 мкм, 19 мм X 100 мм с препаративным защитным картриджем SunFire C18, 100Å, 10 мкм, 19 мм X 10 мм. В качестве растворителей использовали деионизированную воду (фаза A) и метанол ВЭЖХ (фаза B). Предустановленные градиентные методы хроматографии были выбраны исходя из свойств соединений.

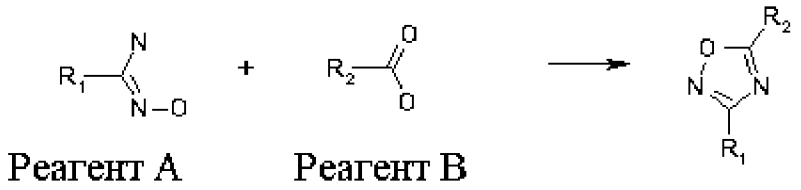


Реагент A Реагент B

[002029] В большой сосуд загружали 1,2 ммоль реагента B, затем 1 ммоль реагента A (в случае соли амина дополнительно прибавляли 1,5 эквивалентного количества DIPEA к реакционной смеси) и прибавляли полимерный EDC (3 ммоль, молекулярная масса 833 г/моль). Прибавляли 10 мл растворителя (30 г пентафторфенола в 1 л дихлорметана), пробирку закрывали и смесь перемешивали. Сосуд непрерывно встряхивали в течение 72 часов с использованием шейкера. Реакционную смесь отфильтровали, собирая фильтрат в большой тарированный сосуд. Осажденный полимер сохраняли. Фильтрат выпарили, остаток взвесили. Если количество остатка было низким, то небольшую порцию метанола (около 5 мл) прибавляли к осажденному полимеру и встряхивали в течение 4 часов. Раствор метанола отфильтровали в сосуд с высушенным остатком после первой фильтрации. Фильтрат снова выпарили и остаток передали в хроматографию. Очистку соединений

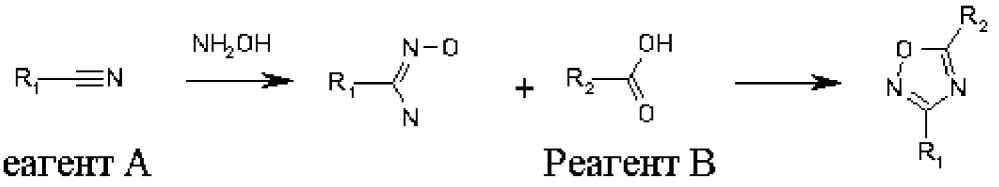
выполняли с помощью препаративной ВЭЖХ на Agilent 1260 Infinity systems, оснащенной DAD и масс-детекторами. Использовали препаративная колонка Waters Sunfire C18 OBD, 100Å, 5 мкм, 19 мм X 100 мм с препаративным защитным картриджем SunFire C18, 100Å, 10 мкм, 19 мм X 10 мм. В качестве растворителей использовали деионизированную воду (фаза A) и метанол ВЭЖХ (фаза B). Предустановленные градиентные методы хроматографии были выбраны исходя из свойств соединений.

Синтез оксадиазола



Реагент A Реагент B

[002030] 0,6 ммоль реагента B загрузили в небольшой сосуд. 0,6 мл растворителя (раствор 200 г N-оксибензотриазола в 1 л ДМФА) и 0,6 ммоль реагента A (в случае соли амина дополнительно 1,5 эквивалентного количества DIPEA прибавляли к соответствующей смеси) прибавляли к ней. После чего 0,9 ммоль EDC прибавляли к реакционной смеси. Если реакционная смесь была гомогенной, ее следовало хранить при комнатной температуре в течение 72 часов. Если нет, его следует обрабатывать ультразвуком в течение 5 дней при комнатной температуре без какого-либо серьезного нагревания. После этого прибавляли 0,6 ммоль TEA, и сосуд с реакционной смесью поместили на водяную баню и нагревали при 100 °C в течение времени, указанного на этикетке сосуда (около 3 ч). Реакционную смесь охлаждали и 3 мл CH2CL2 воды в количестве, достаточном для наполнения флакона прибавляли к нему. Органический слой дважды промывали водой. После этого всю воду удаляли и продукт направляли для дальнейшей сушки. Очистку соединений выполняли с помощью препаративной ВЭЖХ на Agilent 1260 Infinity systems, оснащенной DAD и масс-детекторами. Использовали препаративная колонка Waters Sunfire C18 OBD, 100Å, 5 мкм, 19 мм X 100 мм с препаративным защитным картриджем SunFire C18, 100Å, 10 мкм, 19 мм X 10 мм. В качестве растворителей использовали деионизированную воду (фаза A) и метанол ВЭЖХ (фаза B). Предустановленные градиентные методы хроматографии были выбраны исходя из свойств соединений.

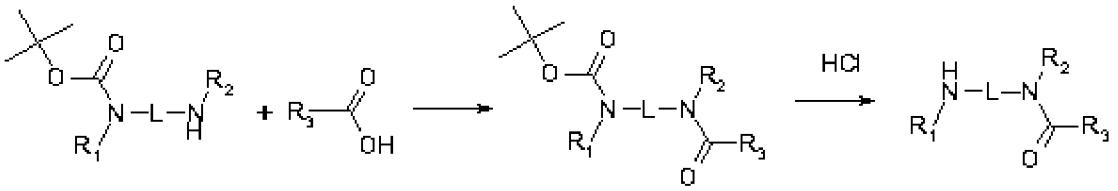


Реагент A Реагент B

[002031] 1,6 ммоль реагента A загружали в небольшой сосуд, затем прибавляли 2 мл этанола, 2,4 ммоль гидроксиламина и 3,2 ммоль TEA. Если реакционную смесь не является гомогенной, то другую порцию этанола (1 мл) прибавляли, перемешивали в течение 3-4 часов на шейкере и оставляли при комн. темп. в течение ночи. Затем ее нагревали при 80°C в течение 3 часов растворитель удаляли при пониженном давлении. Твердый остаток

растворили в 1 мл растворителя (1 мл раствора 200 г HOBt в 1 л ДМФА), 1,6 ммоль реагента B и 2,4 ммоль CDI обрабатывали ультразвуком в течение 3 дней при комн. темп.. В случае, если смесь была вязкой, дополнительно прибавляли 1 мл ДМФА. Затем прибавляли 1,6 ммоль TEA и сосуд нагревали при 100°C в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли 3мл воды и экстрагировали 3 мл CH_2Cl_2. Органический слой дважды промывали водой. После этого всю воду удаляли и продукт направляли для дальнейшей сушки. Очистку соединений выполняли с помощью препаративной ВЭЖХ на Agilent 1260 Infinity systems, оснащенной DAD и масс-детекторами. Использовали препаративная колонка Waters Sunfire C18 OBD, 100Å, 5 мкм, 19 мм X 100 мм с препаративным защитным картриджем SunFire C18, 100Å, 10 мкм, 19 мм X 10 мм. В качестве растворителей использовали деионизированную воду (фаза A) и метанол ВЭЖХ (фаза B). Предустановленные градиентные методы хроматографии были выбраны исходя из свойств соединений.

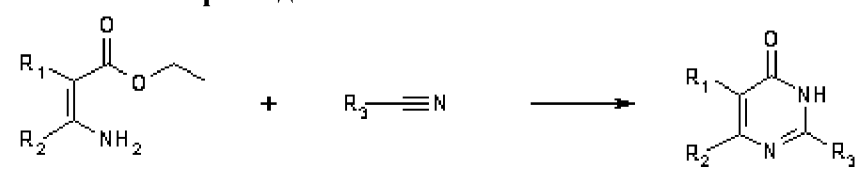
Синтез амино/амида



Реагент A Реагент B

[002032] 1,6 ммоль реагента A (в случае соли амина дополнительно 1,5 эквивалентного количества DIPEA прибавляли к реакционной смеси), 1,7 ммоль реагента B, прибавляли к 1 мл раствора 200 г бензотриазол-N-оксида в 1 л ДМФА. Затем к перемешиваемой смеси прибавляли 1,9 ммоль EDC. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение в 72 часов. Смесь затем разбавляли 5 мл 1% раствором фосфата натрия, обработанным ультразвуком. После этого прибавляли 2 мл раствора HCl в 1,4-диоксане, и смесь обрабатывали ультразвуком в течение 4 часов. Образовавшийся твердый или маслянистый неочищенный продукт выделяли и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ на Agilent 1260 Infinity systems, оснащенной DAD и масс-детекторами. Использовали препаративная колонка Waters Sunfire C18 OBD, 100Å, 5 мкм, 19 мм X 100 мм с препаративным защитным картриджем SunFire C18, 100Å, 10 мкм, 19 мм X 10 мм. В качестве растворителей использовали деионизированную воду (фаза A) и метанол ВЭЖХ (фаза B). Предустановленные градиентные методы хроматографии были выбраны исходя из свойств соединений.

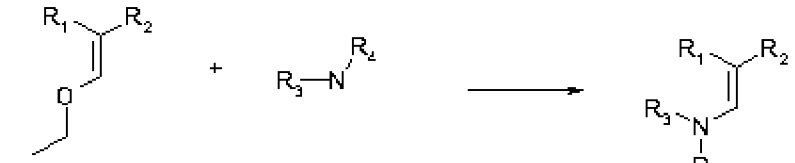
Синтез оксипиримидина



Реагент A Реагент B

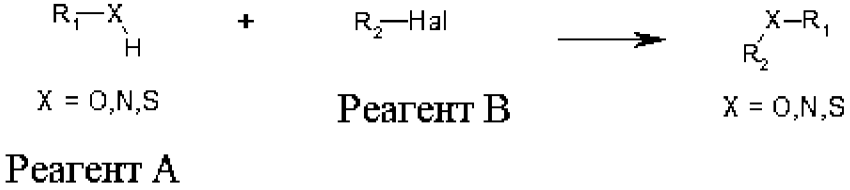
[002033] В небольшой сосуд загружали 1,6 ммоль реагента А, 1,6 ммоль реагента В и 1 мл 4М диоксанового раствора HCl. Сосуд нагревали при температуре 100°С в течение 4 часов. В случае, если реакционная смесь становилась высоковязкой, то прибавляли 0,5 мл диоксана. Затем ее разбавляли 3 мл воды и экстрагировали 3 мл $CHCl_3$. Органический слой промывали водой (2*2 мл), сушили и выпарили. Твердый остаток очищали препаративной хроматографией. В случае разумного количества остатка, образовавшегося в процессе экстракции, его отделяли от раствора и очищали препаративной хроматографией. Очистку соединений выполняли с помощью препаративной ВЭЖХ на Agilent 1260 Infinity systems, оснащенной DAD и масс-детекторами. Использовали препаративная колонка Waters Sunfire C18 OBD, 100Å, 5 мкм, 19 мм X 100 мм с препаративным защитным картриджем SunFire C18, 100Å, 10 мкм, 19 мм X 10 мм. В качестве растворителей использовали деионизированную воду (фаза А) и метанол ВЭЖХ (фаза В). Предустановленные градиентные методы хроматографии были выбраны исходя из свойств соединений.

Синтез енамина



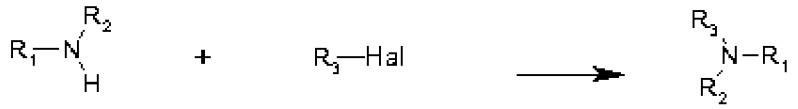
[002034] В сосуд загрузили 1,6 ммоль реагента А, 1 мл ДМФА и 1,6 ммоль реагента В. Реакционную смесь перемешивали и нагревали при 100°С в течение 4 ч. Затем ее охлаждали до комн. темп. В случае образования остатка его отфильтровали и очистили препаративной хроматографией. Иначе реакционную смесь разбавляли 3 мл воды и экстрагировали 3 мл $CHCl_3$. Органический слой промывали водой (2*2 мл), сушили и выпарили. Твердый остаток очищали препаративной ВЭЖХ на Agilent 1260 Infinity systems, оснащенной DAD и масс-детекторами. Использовали препаративная колонка Waters Sunfire C18 OBD, 100Å, 5 мкм, 19 мм X 100 мм с препаративным защитным картриджем SunFire C18, 100Å, 10 мкм, 19 мм X 10 мм. В качестве растворителей использовали деионизированную воду (фаза А) и метанол ВЭЖХ (фаза В). Предустановленные градиентные методы хроматографии были выбраны исходя из свойств соединений.

Замещение галогенов:образование связей углерод-кислород/азот/сера



[002035] К перемешиваемому раствору, содержащему 0,6 ммоль реагента А (в случае соли амина дополнительно прибавляли 1,5 эквивалентного количества DIPEA к реакционной смеси), прибавляли 0,72 ммоль DIPEA, 80 мг иодида калия в 1 мл ДМФА и

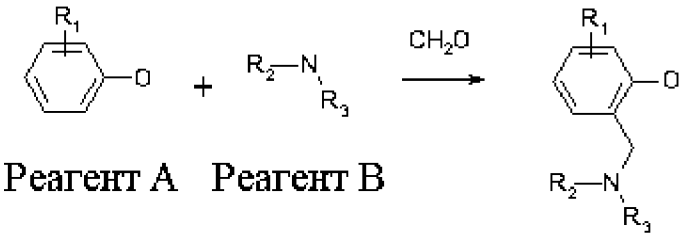
0,6 ммоль реагента B. Реакционную смесь оставили перемешиваться на кипящей водяной бане в течение приблизительно 5 минут. После полного растворения реагентов перемешиваемую смесь нагревали на водяной бане в течение времени, указанного на этикетке сосуда. Реакционную смесь растирали с избытком деионизированной воды и обрабатывали ультразвуком до образования кристаллического осадка. В случае, если растирание с водой не вызывало осаждение продукта, вместо него применяли 1 мл 2-пропанола с последующей обработкой ультразвуком. Осадок отфильтровали, дважды промывали метанолом и сушили. Очистку соединений выполняли с помощью препаративной ВЭЖХ на Agilent 1260 Infinity systems, оснащенной DAD и масс-детекторами. Использовали препаративная колонка Waters Sunfire C18 OBD, 100Å, 5 мкм, 19 мм X 100 мм с препаративным защитным картриджем SunFire C18, 100Å, 10 мкм, 19 мм X 10 мм. В качестве растворителей использовали деионизированную воду (фаза A) и метанол ВЭЖХ (фаза B). Предустановленные градиентные методы хроматографии были выбраны исходя из свойств соединений.



Реагент A Реагент B

[002036] В сосуд загрузили 0,6 ммоль реагента A (в случае соли амина дополнительно прибавляли 1,5 эквивалента количества DIPEA к реакционной смеси), сухой ДМФА (2 мл), и 1,4 ммоль DIPEA. К перемешиваемой реакционной смеси прибавляли 0,6 ммоль реагента B. Плотно закрытый реакционный сосуд поместили на водяную баню, и смесь перемешивали при 100 °C до полного растворения реакционного компонента. Затем гомогенную реакционную смесь нагревали на водяной бане при 100 °C в течение 6 часов. Сосуд был передан на очистку полимерным поглотителем. Затем растворитель удалили при пониженном давлении, К остатку прибавляли этилацетат (10 мл) и затем влажную анионную смолу (5 г). Перемешиваемую смесь нагревали на водяной бане при 70 °C в течение 6 часов. Затем смолу отфильтровали. Раствор переносили в предварительно взвешенный сосуд и растворитель удаляли при пониженном давлении. Очистку соединений выполняли с помощью препаративной ВЭЖХ на Agilent 1260 Infinity systems, оснащенной DAD и масс-детекторами. Использовали препаративная колонка Waters Sunfire C18 OBD, 100Å, 5 мкм, 19 мм X 100 мм с препаративным защитным картриджем SunFire C18, 100Å, 10 мкм, 19 мм X 10 мм. В качестве растворителей использовали деионизированную воду (фаза A) и метанол ВЭЖХ (фаза B). Предустановленные градиентные методы хроматографии были выбраны исходя из свойств соединений.

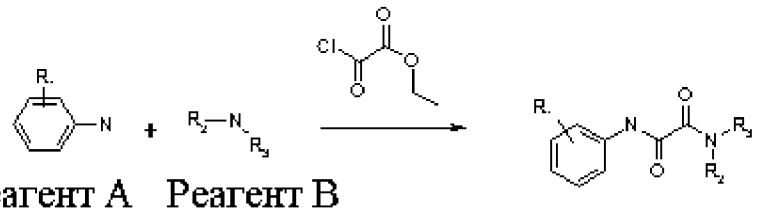
Синтез амина: Реакция Манниха



Реагент А Реагент В

[002037] В сосуд загрузили 1,6 ммоль реагента А, 2 мл метанола и 6,4 ммоль формалина. Если раствор не был гомогенным прибавляли дополнительные 0,5 мл метанола. Реакционную смесь обрабатывали ультразвуком в течение 1 ч. Затем прибавляли 1,6 ммоль реагента В и обрабатывали ультразвуком еще 1 час. В случае образования значительного количества остатка его отфильтровывали, промывали iPrOH (вода, затем iPrOH, если TEA присутствует в используемой смеси) и очищали препаративной ВЭЖХ. В противном случае реакционную смесь разбавляли 3 мл воды и экстрагировали 3 мл $CHCl_3$. Органический слой промывали водой (2*2 мл), сушили и выпаривали. Твердый остаток очищали препаративной ВЭЖХ на Agilent 1260 Infinity systems, оснащенной DAD и масс-детекторами. Использовали препаративная колонка Waters Sunfire C18 OBD, 100Å, 5 мкм, 19 мм X 100 мм с препаративным защитным картриджем SunFire C18, 100Å, 10 мкм, 19 мм X 10 мм. В качестве растворителей использовали деионизированную воду (фаза А) и метанол ВЭЖХ (фаза В). Предустановленные градиентные методы хроматографии были выбраны исходя из свойств соединений.

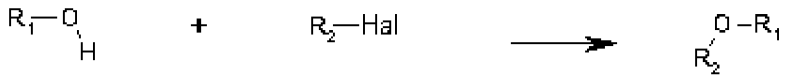
Синтез оксамида



Реагент А Реагент В

[002038] В сосуд загрузили 1,6 ммоль реагента А, 1 мл ацетонитрила, 2,9 ммоль DIPEA и 1,6 ммоль этилхлороксалата. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при комн. темп. и прибавляли 1,76 ммоль реагента В. Сосуд нагревали при 100°С в течение 6 часов. Реакционную смесь охлаждали до комн. темп., разбавляли 3 мл водой и экстрагировали 3 мл $CHCl_3$. Органический слой промывали водой (2*2 мл), сушили и выпаривали. Твердый остаток очищали препаративной ВЭЖХ на Agilent 1260 Infinity systems, оснащенной DAD и масс-детекторами. Использовали препаративная колонка Waters Sunfire C18 OBD, 100Å, 5 мкм, 19 мм X 100 мм с препаративным защитным картриджем SunFire C18, 100Å, 10 мкм, 19 мм X 10 мм. В качестве растворителей использовали деионизированную воду (фаза А) и метанол ВЭЖХ (фаза В). Предустановленные градиентные методы хроматографии были выбраны исходя из свойств соединений.

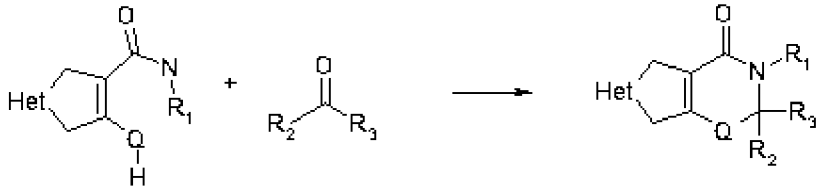
Синтез простого эфира



Реагент А Реагент В

[002039] В малый сосуд загрузили 0,6 ммоль реагента А (в случае соли амина дополнительно прибавляли 1,5 эквивалентного количества DIPEA к реакционной смеси), с последующим прибавлением 80 мг иодида калия в 0,7 мл ДМФА, а затем 0,6 ммоль реагента В. После перемешивания прибавляли 1 мл 4М раствора КОН в метаноле, сосуд плотно закрывали и встряхивали. Далее сосуд обрабатывали ультразвуком в течение 24 ч при температуре не более 35 °С. После этого сосуд заполняли хлороформом до краев. После перемешивания органический слой дважды промыли водой и высушили. Очистку соединений выполняли с помощью препаративной ВЭЖХ на Agilent 1260 Infinity systems, оснащенной DAD и масс-детекторами. Использовали препаративная колонка Waters Sunfire C18 OBD, 100Å, 5 мкм, 19 мм X 100 мм с препаративным защитным картриджем SunFire C18, 100Å, 10 мкм, 19 мм X 10 мм. В качестве растворителей использовали деионизированную воду (фаза А) и метанол ВЭЖХ (фаза В). Предустановленные градиентные методы хроматографии были выбраны исходя из свойств соединений.

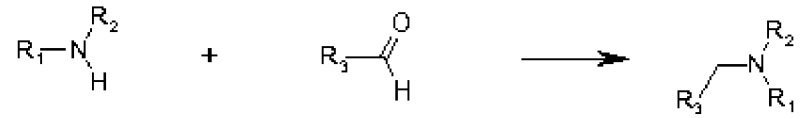
Синтез бициклов



Реагент А Реагент В

[002040] В сосуд загрузили 1,6 ммоль реагента А, 1 мл пиридина и 1,6 ммоль реагента В, перемешивали. Затем прибавляли 6,4 ммоль Me_3SiCl и реакционную смесь перемешивали и нагревали при 100°С в течение 8 ч. Затем ее охлаждали до комн. темп. и прибавляли 1,9 ммоль ТЕА , и сосуд нагревали в течение дополнительных 30 мин при 100°С. Затем реакционную смесь разбавляли 3 мл воды и экстрагировали 3 мл $CHCl_3$. Органический слой промывали водой (3*2 мл), сушили и выпаривали. Твердый остаток очищали препаративной ВЭЖХ на Agilent 1260 Infinity systems, оснащенной DAD и масс-детекторами. Использовали препаративная колонка Waters Sunfire C18 OBD, 100Å, 5 мкм, 19 мм X 100 мм с препаративным защитным картриджем SunFire C18, 100Å, 10 мкм, 19 мм X 10 мм. В качестве растворителей использовали деионизированную воду (фаза А) и метанол ВЭЖХ (фаза В). Предустановленные градиентные методы хроматографии были выбраны исходя из свойств соединений.

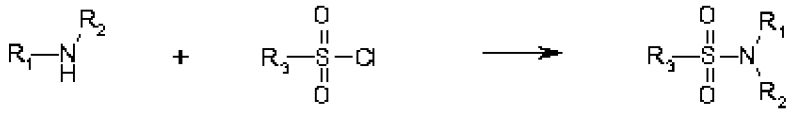
Синтез метиламина: восстановительное аминирование



Реагент A Реагент B

[002041] 0,6 ммоль реагента A (в случае соли амина дополнительно прибавляли 1,5 эквивалентного количества DIPEA к реакционной смеси) растворили в 3 мл метанола, и реакционную смесь перемешивали в сосуде при комн. темп. Затем к перемешиваемому раствору прибавляли 0,6 ммоль реагента B. Сосуд с реакционной смесью обработали ультразвуком при 58-60°C в течение 60-90 мин до полного растворения реагентов. Для завершения растворения реагентов можно добавить до 5 мл ацетонитрила. Реакционный сосуд охлаждали до 0°C и к реакционной смеси малыми порциями прибавляли борогидрид натрия (150 мг). Реакционную смесь перемешивали в открытом сосуде до растворения борогидрида натрия. Реакционный сосуд обрабатывали ультразвуком в течение 2 часов при комн. темп., закрыли, и оставили стоять в течение ночи при комн. темп. Затем открытый реакционный сосуд обрабатывали ультразвуком при 50 °C до тех пор, пока полностью не выпарили метанол. Реакционную смесь растирали с 5 мл метанола и перемешивали, пока большая часть его растворилась. Нерастворимая часть в основном состояла из неорганических солей. Продукт очищали путем пропускания метанольной суспензии через поглотители ионных полимеров. В случае неполного растворения продукта в метаноле можно добавить 5 мл деионизированной воды в метанольную суспензию, что приведет к осаждению продукта и растворению неорганических загрязнений. В случае образования эмульсии при добавлении метанола реакционную смесь отфильтровали через небольшую хроматографическую колонку, заполненную 8 г силикагеля. Продукт элюировали метанолом и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением продукта. Очистку соединений выполняли с помощью препаративной ВЭЖХ на Agilent 1260 Infinity systems, оснащенной DAD и масс-детекторами. Использовали препаративная колонка Waters Sunfire C18 OBD, 100Å, 5 мкм, 19 мм X 100 мм с препаративным защитным картриджем SunFire C18, 100Å, 10 мкм, 19 мм X 10 мм. В качестве растворителей использовали деионизированную воду (фаза A) и метанол ВЭЖХ (фаза B). Предустановленные градиентные методы хроматографии были выбраны исходя из свойств соединений.

Синтез сульфонамида

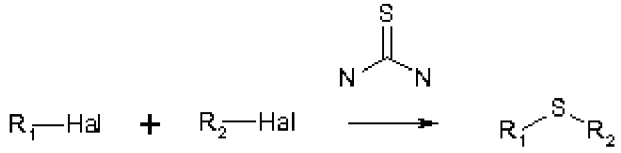


Реагент A Реагент B

[002042] В сосуд загрузили 0,6 ммоль реагента A (в случае соли амина дополнительно прибавляли 1,5 эквивалентного количества DIPEA к реакционной смеси), ацетонитрил (1 мл) и 0,72 ммоль триэтиламина. К перемешиваемой реакционной смеси

прибавляли 0,6 ммоль реагента B. Сосуд поместили на водяную баню и нагревали при 100 °C в течение 2 часов. 2% соляную кислоту (2 мл) прибавляли к реакционной смеси, и сосуд встряхивали. В случае образования твердого осадка сосуд направляли на фильтрацию. В случае образования маслянистого продукта сосуд обрабатывали ультразвуком, чтобы вызвать кристаллизацию. Могут быть приняты дополнительные меры, чтобы вызвать кристаллизацию маслянистого продукта, например, изменение количества воды и увеличение времени обработки ультразвуком. Очистку соединений выполняли с помощью препаративной ВЭЖХ на Agilent 1260 Infinity systems, оснащенной DAD и масс-детекторами. Использовали препаративная колонка Waters Sunfire C18 OBD, 100Å, 5 мкм, 19 мм X 100 мм с препаративным защитным картриджем SunFire C18, 100Å, 10 мкм, 19 мм X 10 мм. В качестве растворителей использовали деионизированную воду (фаза A) и метанол ВЭЖХ (фаза B). Предустановленные градиентные методы хроматографии были выбраны исходя из свойств соединений.

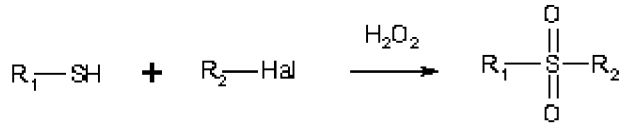
Синтез сульфида



Реагент A Реагент B

[002043] В сосуд загрузили 1,6 ммоль реагента A, 0,7 мл ДМФА и 1,76 ммоль тиомочевины. Реакционную смесь перемешивали и нагревали при 100°C в течение 2 ч. Затем ее охлаждали до комн. темп. и прибавляли 1 мл 4M раствора KOH и 1,6 ммоль реагента B. Реакционную смесь обрабатывали ультразвуком в течение 24 ч. Затем ее разбавляли 3 мл воды и экстрагировали 3 мл $CHCl_3$. В случае образования остатка его отфильтровали и очистили препаративной хроматографией. Органический слой промывали водой (2*2 мл), сушили и выпаривали. Твердый остаток очищали препаративной ВЭЖХ на Agilent 1260 Infinity systems, оснащенной DAD и масс-детекторами. Использовали препаративная колонка Waters Sunfire C18 OBD, 100Å, 5 мкм, 19 мм X 100 мм с препаративным защитным картриджем SunFire C18, 100Å, 10 мкм, 19 мм X 10 мм. В качестве растворителей использовали деионизированную воду (фаза A) и метанол ВЭЖХ (фаза B). Предустановленные градиентные методы хроматографии были выбраны исходя из свойств соединений.

Синтез сульфона

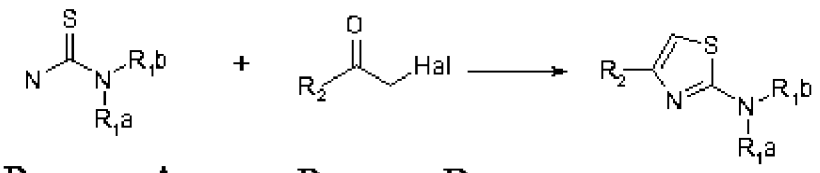


Реагент A Реагент B

[002044] В сосуд загрузили 1,6 ммоль реагента A, 1 мл i-PrOH, 1,6 ммоль реагента B и 1 мл 4M раствора KOH. Реакционную смесь обрабатывали ультразвуком при 50-60°C в

течение 2 часов. Затем прибавляли 1 мл метанола, 0,175 мл CH_3COOH, 0,45 мл о50% H_2O_2 и 0,175 мл 10% раствора молибдата аммония. Реакционную смесь обрабатывали ультразвуком при 70°C в течение 5 ч. Затем ее разбавляли 3 мл воды и экстрагировали 3 мл $CHCl_3$. В случае образования остатка его отфильтровали и очистили препаративной хроматографией. Органический слой промывали 10% раствором $NaHCO_3$ (5 мл), сушили и выпарили. Твердый остаток очищали препаративной ВЭЖХ на Agilent 1260 Infinity systems, оснащенной DAD и масс-детекторами. Использовали препаративная колонка Waters Sunfire C18 OBD, 100Å, 5 мкм, 19 мм X 100 мм с препаративным защитным картриджем SunFire C18, 100Å, 10 мкм, 19 мм X 10 мм. В качестве растворителей использовали деионизированную воду (фаза A) и метанол ВЭЖХ (фаза B). Предустановленные градиентные методы хроматографии были выбраны исходя из свойств соединений.

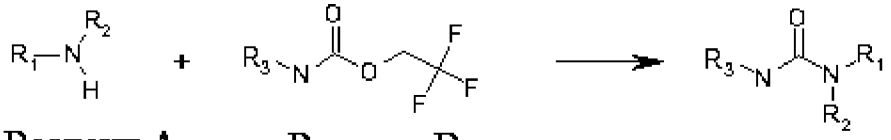
Синтез тиазола



Реагент A Реагент B

[002045] В сосуд загрузили 1,6 ммоль реагента A, 1,5 мл ДМФА и 1,6 ммоль реагента B. Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 2 часов. После охлаждения до комн. темп. 0,2 мл DIPEA, прибавляли 3 мл воды и экстрагировали 3 мл $CHCl_3$. Органический слой промывали водой (2*1 мл), сушили и выпарили. Твердый остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ на Agilent 1260 Infinity systems, оснащенной DAD и масс-детекторами. Использовали препаративная колонка Waters Sunfire C18 OBD, 100Å, 5 мкм, 19 мм X 100 мм с препаративным защитным картриджем SunFire C18, 100Å, 10 мкм, 19 мм X 10 мм. В качестве растворителей использовали деионизированную воду (фаза A) и метанол ВЭЖХ (фаза B). Предустановленные градиентные методы хроматографии были выбраны исходя из свойств соединений.

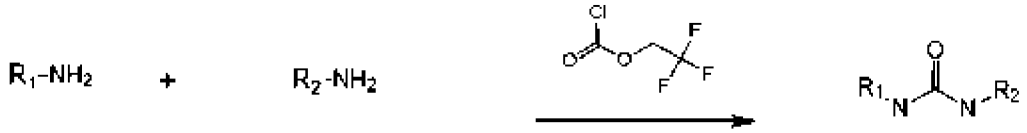
Синтез мочевины



Реагент A Реагент B

[002046] В сосуд загрузили 0,6 ммоль реагента A (в случае соли амина дополнительно прибавляли 1,5 эквивалентного количества DIPEA к реакционной смеси), 2 мл ацетонитрила и 0,6 ммоль DIPEA. Сосуд оставляли на 30 минут, затем загружали 0,6 ммоль реагента B. Сосуд помещали на кипящую водяную баню и нагревали в течение 8 часов, затем оставляли на 30 минут для охлаждения. К смеси прибавляли 1 мл воды, и сосуд обрабатывали ультразвуком. Если остаток кристаллизовался, смесь перемешивали до однородного состояния и передавали на фильтрацию, в противном случае воду прибавляли до тех пор, пока сосуд не был заполнен и использовалась стандартная обработка.

Отфильтрованное твердое вещество промывали 1 мл смеси 1:1 изопропиловый спирт-вода 2 раза. Очистку соединений выполняли с помощью препаративной ВЭЖХ на Agilent 1260 Infinity systems, оснащенной DAD и масс-детекторами. Использовали препаративная колонка Waters Sunfire C18 OBD, 100Å, 5 мкм, 19 мм X 100 мм с препаративным защитным картриджем SunFire C18, 100Å, 10 мкм, 19 мм X 10 мм. В качестве растворителей использовали деионизированную воду (фаза A) и метанол ВЭЖХ (фаза B). Предустановленные градиентные методы хроматографии были выбраны исходя из свойств соединений.

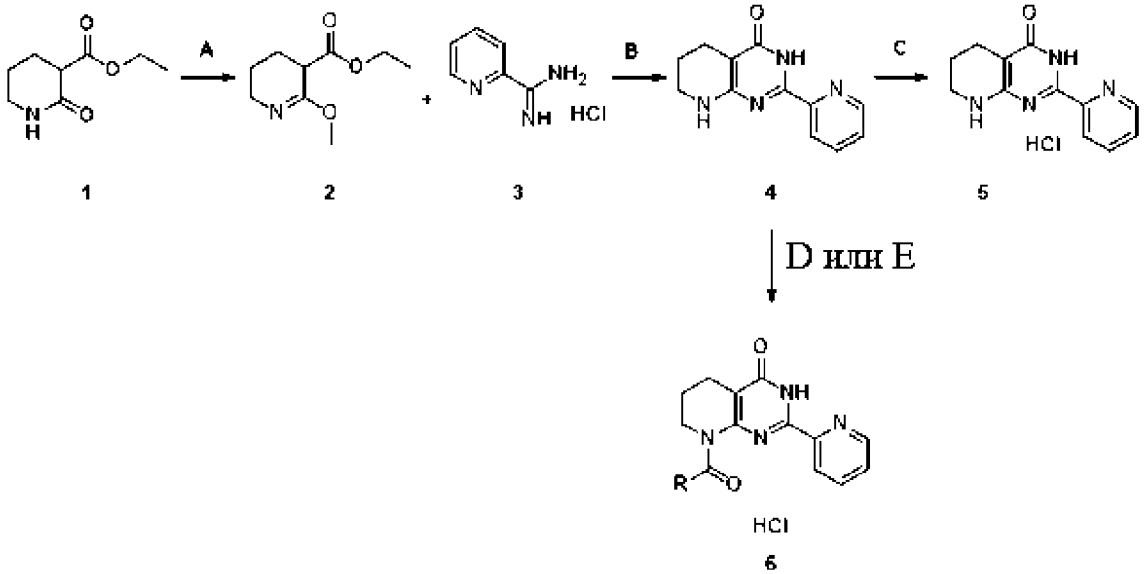


Реагент A Реагент B

[002047] В сосуд загрузили 0,6 ммоль реагента A (в случае соли амина дополнительно прибавляли 1,5 эквивалентного количества DIPEA к реакционной смеси), 2 мл ацетонитрила, 0,9 ммоль DIPEA, а затем по каплям 0,6 ммоль 2,2,2-трифторэтилхлорформиата. После оставления на 0,5 часа 0,73 ммоль реагента B прибавляли к смеси. Сосуд поместили на водяную баню на 8 часов. Через 0,5 часа охлаждения прибавили 1 мл воды, и сосуд передали на обработку ультразвуком. Полученный осадок отфильтровали и промывали дважды 1 мл 50% водного раствора 2-пропанола). Очистку соединений выполняли с помощью препаративной ВЭЖХ на Agilent 1260 Infinity systems, оснащенной DAD и масс-детекторами. Использовали препаративная колонка Waters Sunfire C18 OBD, 100Å, 5 мкм, 19 мм X 100 мм с препаративным защитным картриджем SunFire C18, 100Å, 10 мкм, 19 мм X 10 мм. В качестве растворителей использовали деионизированную воду (фаза A) и метанол ВЭЖХ (фаза B). Предустановленные градиентные методы хроматографии были выбраны исходя из свойств соединений.

Синтез пиперидино-оксипиримидина

Схема A



[002048] Стадия A. К раствору соединения **1** (50,0 г, 290 ммоль) в хлороформе (400 мл) прибавляли Me_3OBF_4 (34,5 г, 220 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч и затем промывали насыщенным водным раствором K_2CO_3 (2 × 300 мл). Органический слой отделили, сушили над $MgSO_4$ и выпарили в вакууме. Остаток очищали вакуумной перегонкой (темп. кип. 78˚C при 1 торр) с получением 45,6 г (247 ммоль, 85%) соединения **2** в виде бесцветного масла.

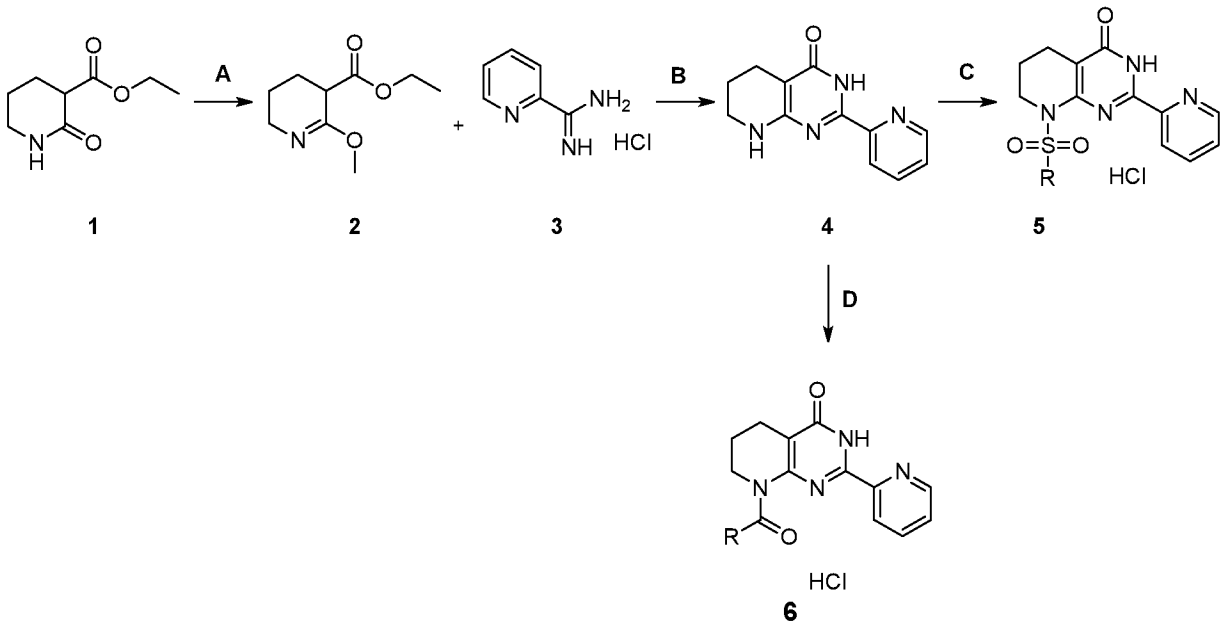
[002049] Стадия B. Na (12,7 г, 550 ммоль) растворили в EtOH (200 мл). Соединение **3** (37,5 г, 238 ммоль) прибавляли к раствору и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Затем прибавляли соединение **2** (45,6 г, 247 ммоль), реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч, и затем выпарили при пониженной давлении. Остаток растворили в воде и нейтрализовали 10% HCl. Твердое вещество, которое выпало в осадок, отфильтровали и перекристаллизовали из *i*-PrOH с получением 40,8 г (179 ммоль, 75%) соединения **4** в виде белого твердого вещества.

[002050] Стадия C. К суспензии соединения **4** (0,020 г, 0,088 ммоль) в сухом ацетонитриле (2 мл) по каплям прибавляли раствор 10% HCl в сухом диоксане до pH 3. После выдерживания в течение 0,5 ч растворители удаляли в вакууме с получением 0,023 г (0,088 ммоль, 100%) целевого соединения **5**.

[002051] Стадия D. К раствору соединения **4** (0,150 г, 0,66 ммоль) и DIPEA (0,256 г, 1,98 ммоль) в ацетонитриле прибавляли соответствующий хлорангидрид кислоты (1-3 экв.). Полученную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 3 часов и затем выпарили в вакууме. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ. Полученный продукт суспендировали в сухом ацетонитриле. 10% HCl в сухом диоксане по каплям прибавляли до pH 3. После выдерживания в течение 0,5 ч растворители удаляли при пониженном давлении с получением целевых амидов **6**.

[002052] Стадия E. К раствору соединения **4** (0,150 г, 0,66 ммоль) в ацетонитриле прибавляли [(4-метоксибензил)окси]уксусную кислоту (0,129 г, 0,66 ммоль), DIPEA (0,46 мл, 2,64 ммоль) и DMAP (0,005 г, 0,04 ммоль). Затем прибавляли TBTU (0,847 г, 2,64 ммоль), полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 8 часов и выпарили при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ с получением целевого амида **6**.

Схема B



[002053] Стадия A. К раствору соединения **1** (50,0 г, 290 ммоль) в хлороформе (400 мл) прибавляли Me_3OBF_4 (34,5 г, 220 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч и затем промывали насыщенным водным раствором K_2CO_3 (2 × 300 мл). Органический слой отделили, сушили над $MgSO_4$ и выпарили в вакууме. Остаток очищали вакуумной перегонкой (темп. кип. 78°C при 1 торр) с получением 45,6 г (247 ммоль, 85%) соединения **2** в виде бесцветного масла.

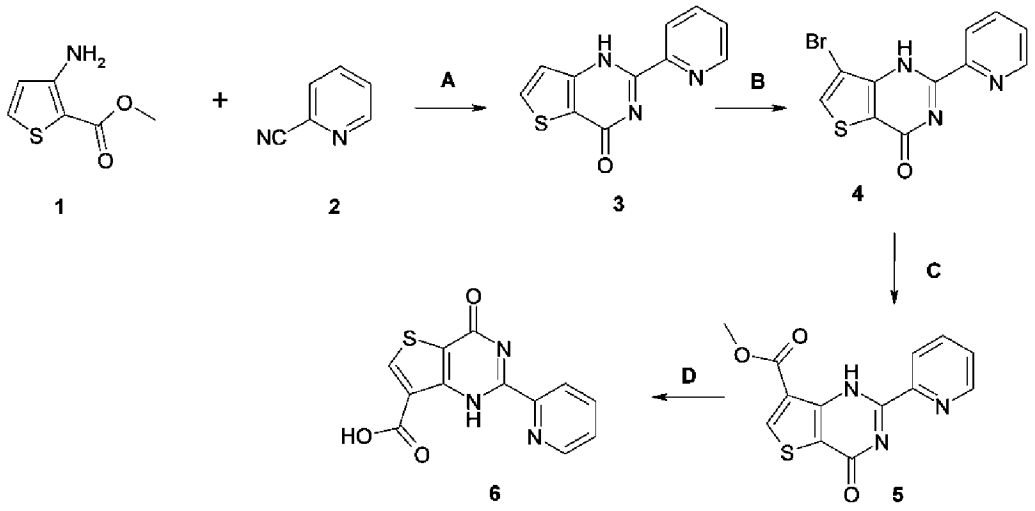
[002054] Стадия B. Na (12,7 г, 550 ммоль) растворили в EtOH (200 мл). Соединение **3** (37,5 г, 238 ммоль) прибавляли к раствору и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Затем прибавляли соединение **2** (45,6 г, 247 ммоль), реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч, и затем выпарили при пониженной давлении. Остаток растворили в воде и нейтрализовали 10% HCl. Твердое вещество, которое выпало в осадок, отфильтровали и перекристаллизовали из *i*-PrOH с получением 40,8 г (179 ммоль, 75%) соединения **4** в виде белого твердого вещества.

[002055] Стадия C. К раствору соединения **4** (0,150 г, 0,66 ммоль) и DIPEA (0,256 г, 1,98 ммоль) в ацетонитриле прибавляли соответствующий сульфонилхлорид (0,99 ммоль, 1,5 экв.) . Полученную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 2 ч и затем выпарили в вакууме. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ с получением целевых соединений **5**.

[002056] Стадия D. К раствору соединения **4** (0,150 г, 0,66 ммоль) и DIPEA (0,256 г, 1,98 ммоль) в ацетонитриле прибавляли соответствующий хлорангидрид кислоты (1,3-4 экв.). Полученную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 3 ч и затем выпарили в вакууме. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ с получением целевых амидов **6**.

Синтез тиено-оксипиримидина

Схема C



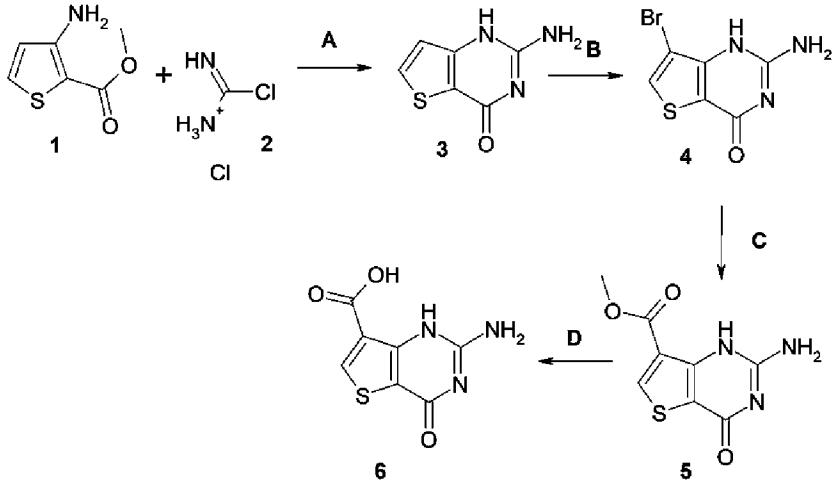
[002057] Стадия A. К раствору соединения **1** (30 г, 0,19 моль) в 300 мл диоксане HCl прибавляли соединение **2** (23,85 г, 0,23 моль). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи, разбавили диоксаном (300 мл), кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч, охладили и выпарили. Полученный остаток промывали смесью EtOAc-iPrOH (1 : 2). Выход составлял 36 г (0,157 моль, 83%).

[002058] Стадия B. К раствору соединения **3** (36 г, 0,157 моль) в 650 мл уксусной кислоты, прибавляли бром (35 мл) при комн. темп. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником 48 ч, охладили, выпарили, разбавили водой. Полученный осадок отфильтровали, промыли водой и высушили. Выход составлял 45 г (0,146 моль, 93%).

[002059] Стадия C. Смесь соединения **4** (35 г, 0,114 моль) и комплекса 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлоропалладия(II) с дихлорметаном CAS95464054 (2% моль) в метаноле (500 мл) перемешивали в течение ночи в атмосфере CO (10 бар) в автоклаве. Реакционную смесь отфильтровали и выпарили. Полученный осадок промыли водой и высушили. Выход составлял 26 г (0,091 моль, 80%).

[002060] Стадия D. Соединение **5** (16 г, 0,055 моль) прибавляли к раствору NaOH (21 г, 0,525 моль) в 600 мл метанола. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи, выпарили. Твердый остаток промывали водой и сушили на воздухе. Выход составлял 12,7 г (0,046 моль, 84%).

Схема D



[002061] Стадия A. Смесь соединения **1** (50 г, 0,318 моль), соединения **2** (54,86 г, 0,477 моль) и метилсульфонилметан (150,6 г, 1,59 моль) кипятили с обратным холодильником в течение ночи, охладили и выпарили. Полученный остаток промывали смесью EtOAc-iPrOH (1 : 2). Выход составлял 41,65 г (0,249 моль, 78%).

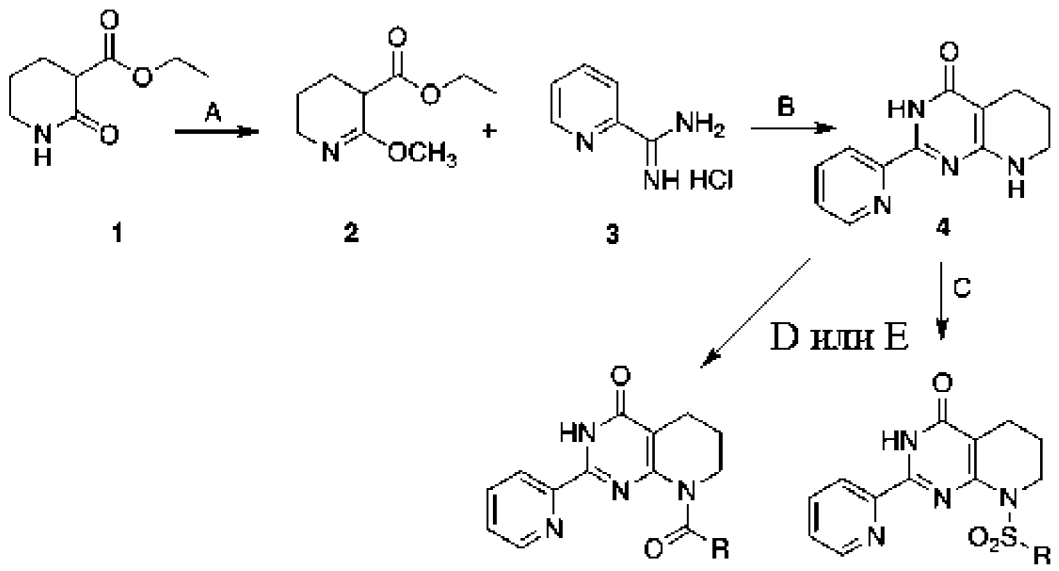
[002062] Стадия B. К раствору соединения **3** (41,65 г, 0,249 моль) в 700 мл уксусной кислоты прибавляли бром (42 мл) при комн. темп. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником 48 ч, охладили, выпарили, разбавили водой. Полученный осадок отфильтровали, промыли водой и высушили. Выход составлял 51 г (0,207 моль, 83%).

[002063] Стадия C. Смесь соединения **4** (35 г, 0,142 моль) и комплекса 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлоропалладия(II) с дихлорметаном CAS95464054 (2% моль) в метаноле (500 мл) перемешивали в течение ночи в атмосфере CO (10 бар) в автоклаве. Реакционную смесь отфильтровали и выпарили. Полученный осадок промыли водой и высушили. Выход составлял 28 г (0,124 моль, 88%).

[002064] Стадия D. Соединение **5** (15 г, 0,067 моль) прибавляли к раствору NaOH (20 г, 0,5 моль) в 600 мл метанола. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи, выпарили. Твердый остаток промывали водой и сушили на воздухе. Выход составлял 11,2 г (0,053 моль, 79%).

[002065] Синтез амида из соединения 6: Смесь 1,1 экв. кислоты 6 и 1 экв. соответствующего амина растворили в 1 мл раствора HOBt в ДМФА (9,5% мас.). Затем прибавляли 1,2 экв. EDC, и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи (16-18 ч). После завершения реакции, контролируемой ЖХМС, реакционную смесь разбавляли 4 мл дистиллированной воды и оставляли на ультразвуковой бане в течение 30-40 мин. Полученный остаток отфильтровали, промывали водой и сушили в высоком вакууме. Если осадок не образовывался, водный раствор экстрагировали 4 мл ДХМ, и органический слой промывали водой (2 × 4 мл), и растворитель удаляли при пониженном давлении. В случае низкой чистоты конечное соединение подвергали препаративной ВЭЖХ очистке.

Схема 1



[002066] Стадия A. К раствору соединения **1** (50,0 г, 290 ммоль) в хлороформе (400 мл) прибавляли Me_3OBF_4 (34,5 г, 220 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч и затем промывали насыщенным водным раствором K_2CO_3 (2 × 300 мл). Органический слой отделили, сушили над $MgSO_4$ и выпарили в вакууме. Остаток очищали вакуумной перегонкой (темп. кип. 78°C при 1 торр) с получением 45,6 г (247 ммоль, 85%) соединения **2** в виде бесцветного масла.

[002067] Стадия B. Na (12,7 г, 550 ммоль) растворили в EtOH (200 мл). Соединение **3** (37,5 г, 238 ммоль) прибавляли к раствору и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Затем прибавляли соединение **2** (45,6 г, 247 ммоль), реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч, и затем выпарили при пониженной давлении. Остаток растворили в воде и нейтрализовали 10% HCl. Твердое вещество, которое выпало в осадок, отфильтровали и перекристаллизовали из *i*-PrOH с получением 40,8 г (179 ммоль, 75%) соединения **4** в виде белого твердого вещества.

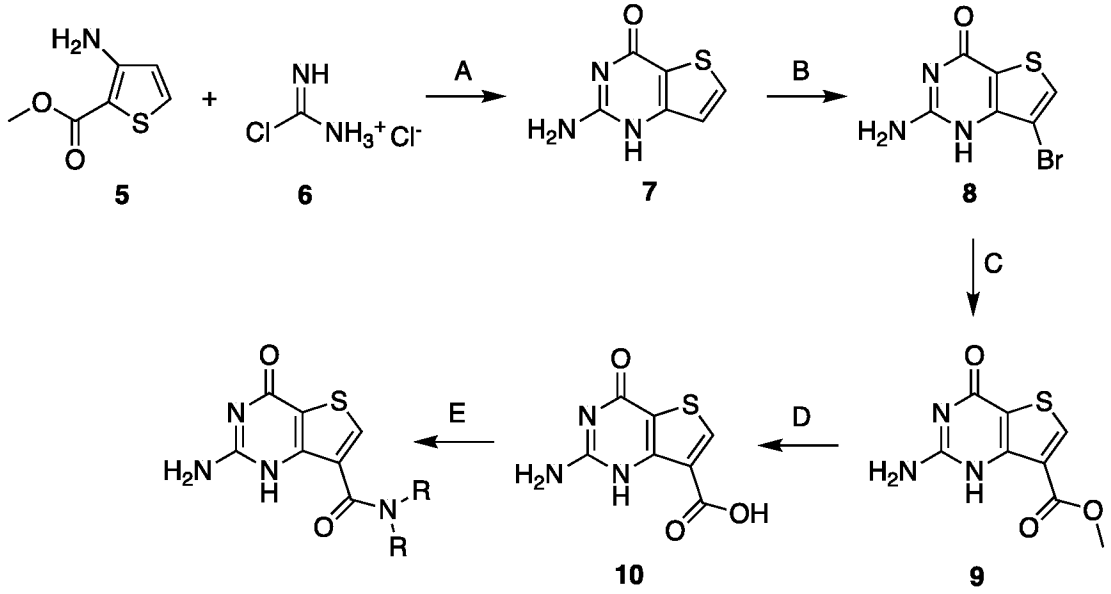
[002068] Стадия C. К раствору соединения **4** (0,150 г, 0,66 ммоль) и DIPEA (0,256 г, 1,98 ммоль) в ацетонитриле прибавляли соответствующий сульфонилхлорид (0,99 ммоль, 1,5 экв.) . Полученную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 2 ч и затем выпарили в вакууме. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ с получением целевых сульфонамидов.

[002069] Стадия D. К раствору соединения **4** (0,150 г, 0,66 ммоль) и DIPEA (0,256 г, 1,98 ммоль) в ацетонитриле прибавляли соответствующий хлорангидрид кислоты (1-3 экв.). Полученную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 3 часов и затем выпарили в вакууме. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ. Полученный продукт суспендировали в сухом ацетонитриле. 10% HCl в сухом диоксане по каплям прибавляли до pH 3. После выдерживания в течение 0,5 ч растворители удаляли при пониженном давлении с получением целевых амидов.

[002070] Стадия E. К раствору соединения **4** (0,150 г, 0,66 ммоль) и DIPEA (0,256 г,

1,98 ммоль) в ацетонитриле прибавляли соответствующий хлорангидрид кислоты (1,3-4 экв.). Полученную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 3 ч и затем выпарили в вакууме. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ с получением целевых амидов.

Схема 2



[002071] Стадия A. Смесь соединения **5** (50 г, 0,318 моль), соединения **6** (54,86 г, 0,477 моль) и метилсульфонилметан (150,6 г, 1,59 моль) кипятили с обратным холодильником в течение ночи, охладили и выпарили. Полученный остаток промывали EtOAc-iPrOH (1 : 2). Выход **7** составил 41,65 г (0,249 моль, 78%).

[002072] Стадия B. К раствору соединения **7** (41,65 г, 0,249 моль) в 700 мл уксусной кислоты прибавляли бром (42 мл) при комн. темп. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником 48 ч, охладили, выпарили, разбавили водой. Полученный осадок отфильтровали, промыли водой и высушили. Выход **8** составил 51 г (0,207 моль, 83%).

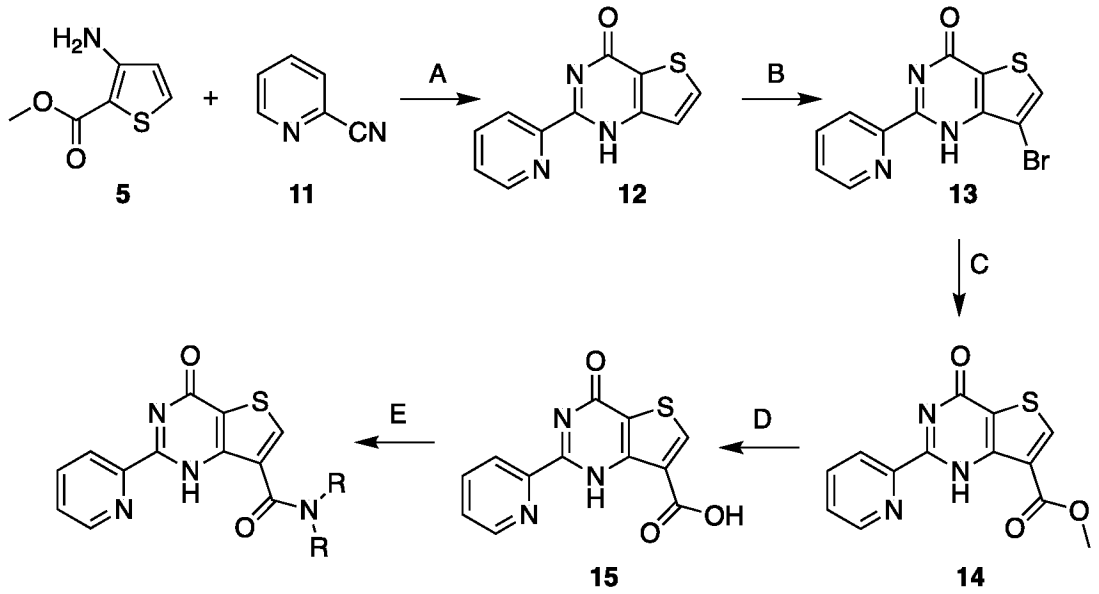
[002073] Стадия C. Смесь соединения **8** (35 г, 0,142 моль) и комплекса 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлоропалладия(II) с дихлорметаном CAS95464054 (2% моль) в метаноле (500 мл) перемешивали в течение ночи в атмосфере CO (10 бар) в автоклаве. Реакционную смесь отфильтровали и выпарили. Полученный осадок промыли водой и высушили. Выход **9** составил 28 г (0,124 моль, 88%).

[002074] Стадия D. Соединение **9** (15 г, 0,067 моль) прибавляли к раствору NaOH (20 г, 0,5 моль) в 600 мл метанола. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи и выпарили. Твердый остаток промывали водой и сушили на воздухе. Выход **10** составил 11,2 г (0,053 моль, 79%).

[002075] Стадия E. Синтез амида из соединения **10**: 1,1 экв. кислоты **10** и 1 экв. соответствующего амина растворили в 1 мл раствора HOBt в ДМФА (9,5% мас.). Затем прибавляли 1,2 экв. EDC, и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи (16-18 ч). После завершения реакции, контролируемой ЖХМС, реакционную смесь разбавляли 4 мл дистиллированной воды и оставляли на ультразвуковой бане в течение 30-

40 мин. Полученный остаток отфильтровали, промывали водой и сушили в высоком вакууме с получением целевого амида. Если осадок не образовывался, водный раствор экстрагировали 4 мл ДХМ, и органический слой промывали водой (2 × 4 мл), и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением целевого амида. В случае низкой чистоты конечное соединение подвергали препаративной ВЭЖХ очистке.

Схема 3



[002076] Стадия A. К раствору соединения **5** (30 г, 0,19 моль) в 300 мл диоксане HCl прибавляли соединение **11** (23,85 г, 0,23 моль). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи, разбавили диоксаном (300 мл), кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч, охладили и выпарили. Полученный остаток промывали EtOAc-iPrOH (1 : 2). Выход **12** составил 36 г (0,157 моль, 83%).

[002077] Стадия B. К раствору соединения **12** (36 г, 0,157 моль) в 650 мл уксусной кислоты, прибавляли бром (35 мл) при комн. темп. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником 48 ч, охладили, выпарили, разбавили водой. Полученный осадок отфильтровали, промыли водой и высушили. Выход **13** составил 45 г (0,146 моль, 93%).

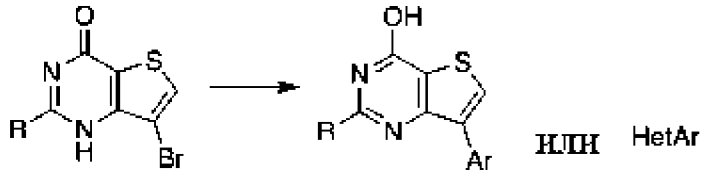
[002078] Стадия C. Смесь соединения **13** (35 г, 0,114 моль) и комплекса 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлоропалладия(II) с дихлорметаном CAS95464054 (2% моль) в метаноле (500 мл) перемешивали в течение ночи в атмосфере CO (10 бар) в автоклаве. Реакционную смесь отфильтровали и выпарили. Полученный осадок промыли водой и высушили. Выход **14** составил 26 г (0,091 моль, 80%).

[002079] Стадия D. Соединение **14** (16 г, 0,055 моль) прибавляли к раствору NaOH (21 г, 0,525 моль) в 600 мл метанола. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи, выпарили. Твердый остаток промывали водой и сушили на воздухе. Выход **15** составил 12,7 г (0,046 моль, 84%).

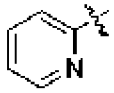
[002080] Стадия E. Синтез амида из соединения **14**: 1,1 экв. кислоты **15** и 1 экв. соответствующего амина растворили в 1 мл раствора HOBt в ДМФА (9,5% мас.). Затем прибавляли 1,2 экв. EDC, и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение

ночи (16-18 ч). После завершения реакции, контролируемой ЖХМС, реакционную смесь разбавляли 4 мл дистиллированной воды и оставляли на ультразвуковой бане в течение 30-40 мин. Полученный остаток отфильтровали, промывали водой и сушили в высоком вакууме с получением целевого амида. Если осадок не образовывался, водный раствор экстрагировали 4 мл ДХМ, и органический слой промывали водой (2 × 4 мл), и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением целевого амида. В случае низкой чистоты конечное соединение подвергали препаративной ВЭЖХ очистке.

Схема 4

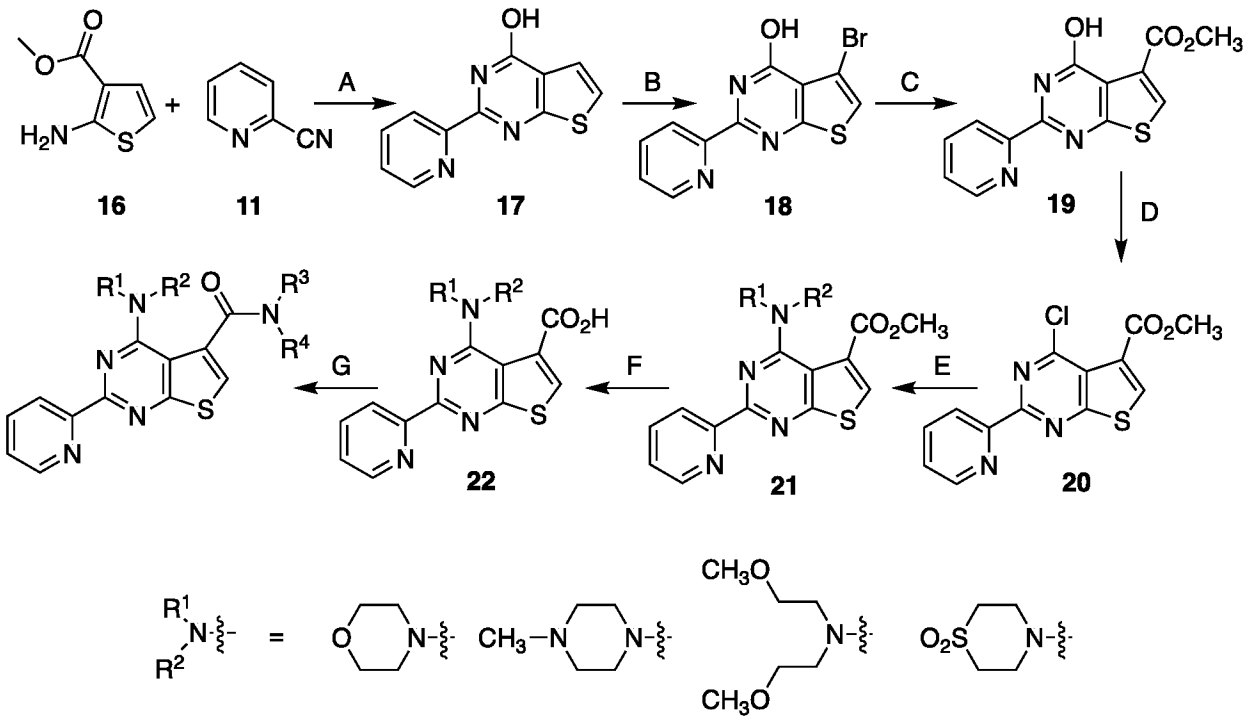


8 R = NH_2

13 R = 

[002081] Реакции проводили в 100 мг загрузке, исходя из соединения **8** (полученного на стадии B, Схема 2) или из соединения **13** (полученного на стадии B, Схема 3). Общая методика: Соединение **8** или соединение **13** (1 экв.), арилбороновую кислоту (1,5 экв.), K_2CO_3 (3 экв.) и *комплекс [1,1' бис(дифенилфосфино)-ферроцен]дихлоропалладий(II)-дихлорметан* (0,05 экв.) в смеси диоксана (3 мл) и H_2O (1 мл) перемешивали в течение ночи в атмосфере аргона при 95 °C. После охлаждения до комнатной температуры, смесь разбавляли CH_2Cl_2 и промывали водой. Органический слой выпарили и сушили в вакууме. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ с получением целевых соединений.

Схема 5



[002082] Стадия A. Соединение **16** (10 г, 0,063 моль, 1,0 экв.) и пиридин-2-карбонитрил **11** (6,62 г, 0,063 моль, 1,0 экв.) смешали в MeOH (200 мл). Смесь охлаждали до 0° C и прибавляли метоксид натрия (5,1 г, 0,094 моль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 24 ч, концентрировали в вакууме, разбавляли дихлорметаном и вылили в насыщенный раствор хлорида аммония. Органический слой промывали водой, насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Твердые вещества растирали с MTBE с получением соединения **17** (2,88 г, выход 20%).

[002083] Стадия B. К раствору соединения **17** (2 г, 8,72 ммоль) в 100 мл уксусной кислоты при комн. темп. прибавляли бром (4,1 г, 26,16 ммоль, 3,0 экв.). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником 48 ч, охладили, выпарили, разбавили водой. Полученный осадок отфильтровали, промывали водой и сушили с получением **18** в виде твердого вещества (2,4 г, выход 90%).

[002084] Стадия C. Смесь соединения **18** (2,4 г, 7,84 ммоль) и комплекса 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлоропалладия(II) с дихлорметаном CAS95464054 (2% моль) в метаноле (500 мл) перемешивали в течение ночи в атмосфере CO (10 бар) в автоклаве. Реакционную смесь отфильтровали и выпарили. Полученный осадок промыли водой и высушили. Выход **19** составил 1,8 г (6,27 ммоль, выход 80%).

[002085] Стадия D. Соединение **19** (5 г, 0,017 моль, 1 экв.) и фосфорилхлорид (100 мл) нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 24 ч. Реакционную смесь затем выпарили досуха. Неочищенный остаток растворили в CH_2Cl_2 и осторожно промывали ледяной водой и раствором 5% $NaHCO_3$. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и выпарили досуха с получением достаточно чистого соединения **20** в виде порошка (5,05 г, выход 95%).

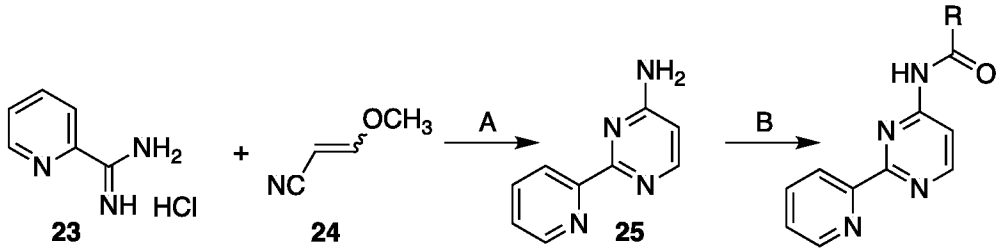
[002086] Стадия E. Общая методика замещения хлора К перемешиваемому раствору

20 в $CHCl_3$ одной порцией прибавляли триэтиламин (1,5 экв.) и подходящий амин (1,2 экв.), и реакцию оставляют перемешиваться при кипячении с обратным холодильником в течение 4 часов. Реакционную смесь дважды промывали водой и выпарили при пониженной давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией с использованием $CHCl_3$: MeCN (1 : 4) в качестве элюента с получением соединений **21**.

[002087] Стадия F. Общая методика гидролиза сложного эфира. Соединение **21** прибавляли к 1M раствору NaOH в метаноле. Реакционную смесь нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи и выпарили. Твердый остаток растворили в воде и подкислили 3N HCl до pH ~ 4-5. Образовавшийся осадок отфильтровали и промывали водой и сушили в вакууме с получением чистых кислот **22**.

[002088] Стадия G. Общая методика синтеза амида. Реакции проводили в 100 мг загрузке. 1,1 экв. кислоты **22** и 1 экв. соответствующего амина R^3R^4NH растворили в 1 мл раствора HOBt в ДМФА (9,5% мас.). Затем прибавляли 1,2 экв. EDC, и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи (16-18 ч). После завершения реакции, контролируемой ЖХМС, реакционную смесь разбавляли 4 мл дистиллированной воды и оставляли на ультразвуковой бане в течение 30-40 мин. Полученный остаток отфильтровали, промывали водой и сушили в высоком вакууме с получением целевых соединений. Если осадок не образовывался, водный раствор экстрагировали 4 мл ДХМ, и органический слой промывали водой (2 × 4 мл), и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением целевых соединений. В случаях низкой чистоты целевое соединение подвергали препаративной ВЭЖХ очистке.

Схема 6

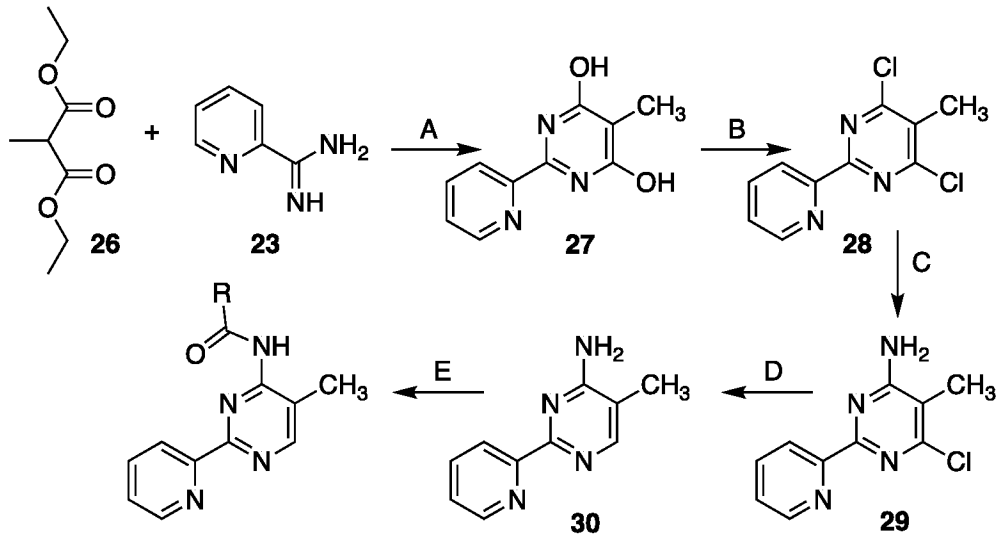


[002089] Стадия A. Смесь 157,8 г (1,0 моль) 2-пиридинекарбоксамидин гидрохлорида **23**, 54,2 г (1,0 моль), метоксида натрия в 400 мл сухого метанола перемешивали в течение 30 минут. Хлорид натрия отфильтровывали, и полученный фильтрат концентрировали досуха. Остаток и 83 г (1,0 моль) 3-метоксиакрилонитрила **24** нагревали (100-160 °C) вместе в течение 3 часов, в этот момент выделение этанола прекратилось, и расплав начал кристаллизоваться. Продукт **25** охлаждали до комнатной температуры, суспендировали в метаноле, фильтровали и сушили с получением **25** 125,6 г (выход 73%).

[002090] Стадия B. Реакции проводили в 100 мг загрузке. Общая методика синтеза амида: 1,1 экв. подходящей кислоты и 1 экв. **25** растворили в 1 мл раствора HOBt в ДМФА (9,5% мас.). Затем прибавляли 1,2 экв. EDC, и реакционную смесь перемешивали при комн.

темп. в течение ночи (16-18 ч). После завершения реакции, контролируемой ЖХМС, реакционную смесь разбавляли 4 мл дистиллированной воды и оставляли на ультразвуковой бане в течение 30-40 мин. Полученный остаток отфильтровали, промывали водой и сушили в высоком вакууме с получением целевого соединения. Если осадок не образовывался, водный раствор экстрагировали 4 мл ДХМ, и органический слой промывали водой (2 × 4 мл), и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением целевого соединения. В случае низкой чистоты конечное соединение подвергали препаративной ВЭЖХ очистке.

Схема 7



[002091] Стадия A. NaOMe (4,46 г, 82,64 ммоль) прибавляли к раствору диэтил-2-метилмалоната **26** (14,34 г, 82,64 ммоль) и пиридин-2-карбоксамидин **23** (10 г, 82,64 ммоль) в MeOH (200 мл). Реакционную смесь нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 40 мин, что приводило к образованию осадка. Реакционную смесь разбавляли MeOH (100 мл) и EtOAc (200 мл) и осадок растирали и собирали фильтрованием с получением **27** (11,57 г, 57 ммоль, выход 69%).

[002092] Стадия B. Соединение **27** нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 24 ч в фосфорилхлориде. Реакционную смесь затем выпарили досуха. Неочищенный остаток растворили в CH_2Cl_2 и осторожно промывали ледяной водой и раствором 5% $NaHCO_3$. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и выпарили досуха с получением соединения **28**.

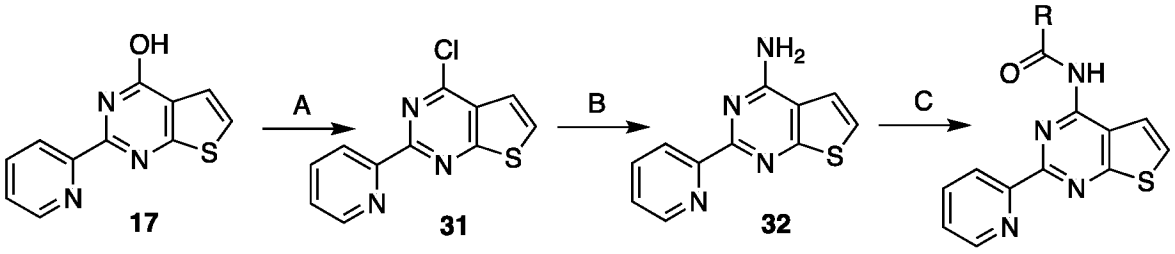
[002093] Стадия C. Раствор **28** (2 г, 8,36 ммоль) и аммиак в метаноле (100 мл) прибавляли в 0,5 л круглодонную колбу. Раствор перемешивали при 50°C в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Осадок отфильтровали, промывали холодным метанолом (20 мл) и сушили при пониженном давлении с получением **29** (1,5 г, выход 81%) в виде белого твердого вещества.

[002094] Стадия D. Соединение **29** (1,5 г, 6,81 ммоль) суспендировали в смеси метанола (10 мл), этилацетата (10 мл) и триэтиламина (0,948 мл, 6,81 ммоль). К смеси прибавляли 10% Pd/C, и полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре

в течение 2 часов в атмосфере водорода, а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения 30 (0,81 г, выход 64%) в виде коричневого твердого вещества.

[002095] Стадия E. Реакции проводили в 100 мг загрузке. 1,1 экв. подходящей кислоты и 1 экв. **30** растворили в 1 мл раствора HOBt в ДМФА (9,5% мас.). Затем прибавляли 1,2 экв. EDC, и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи (16-18 ч). После завершения реакции, контролируемой ЖХМС, реакционную смесь разбавляли 4 мл дистиллированной воды и оставляли на ультразвуковой бане в течение 30-40 мин. Полученный остаток отфильтровали, промывали водой и сушили в высоком вакууме с получением целевых соединений. Если осадок не образовывался, водный раствор экстрагировали 4 мл ДХМ, и органический слой промывали водой (2 × 4 мл), и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением целевых соединений. В случаях низкой чистоты конечное соединение подвергали препаративной ВЭЖХ очистке.

Схема 8



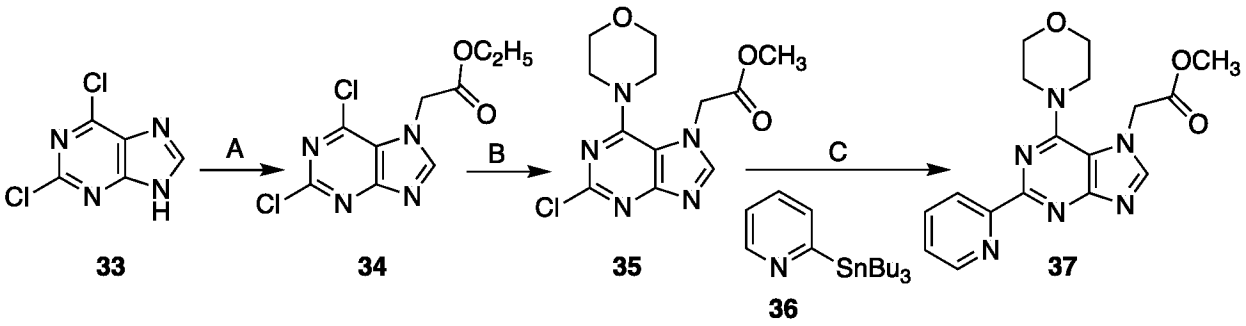
[002096] Стадия A. Соединение **17** (20 г, 0,087 моль, 1 экв.) и фосфорилхлорид (300 мл) нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 24 ч. Реакционную смесь затем выпарили досуха. Неочищенный остаток растворили в CH_2Cl_2 и осторожно промывали ледяной водой и раствором 5% $NaHCO_3$. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и выпарили досуха с получением достаточно чистого соединения **31** в виде желтого порошка (20,5 г, выход 95%).

[002097] Стадия B. Соединение **31** (10 г, 0,0405 моль, 1 экв.) перемешивали в 25% водном растворе аммиака (200 мл) при 100°C в автоклаве в течение 10 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комн. темп., и осадок отфильтровали, промывали водой и сушили на воздухе с получением соединения **32** в виде белого твердого вещества (8,77 г, выход 95%).

[002098] Стадия C. Реакции проводили в 100 мг загрузке. 1,1 экв. подходящей кислоты и 1 экв. **32** растворили в 1 мл раствора HOBt в ДМФА (9,5% мас.). Затем прибавляли 1,2 экв. EDC, и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи (16-18 ч). После завершения реакции, контролируемой ЖХМС, реакционную смесь разбавляли 4 мл дистиллированной воды и оставляли на ультразвуковой бане в течение 30-40 мин. Полученный остаток отфильтровали, промывали водой и сушили в высоком вакууме с получением целевых соединений. Если осадок не образовывался, водный раствор экстрагировали 4 мл ДХМ, и органический слой промывали водой (2 × 4 мл), и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением целевых соединений. В случае низкой

чистоты конечное соединение подвергали препаративной ВЭЖХ очистке.

Схема 9

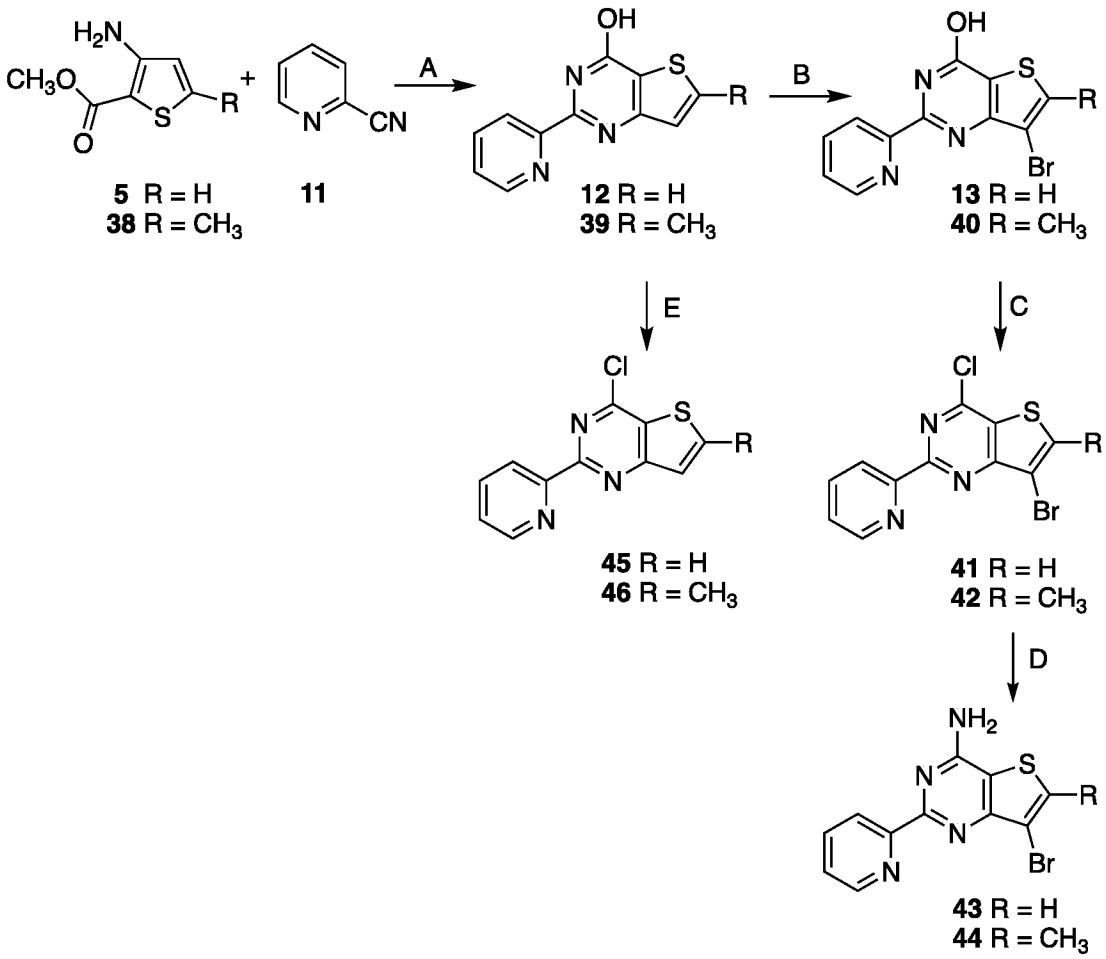


[002099] Стадия А. Соединение **33** (20 г, 105,8 ммоль, 1 экв.) суспендировали в безводном ТГФ (300 мл) и охладили до -100 °С. Прибавляли 3М MeMgCl раствор ТГФ (43 мл, 1,2 экв.), и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Раствор охладили до -78°С и по каплям прибавляли этилбромацетат (13 мл, 116,4 ммоль), и реакционную смесь оставили нагреваться до комнатной температуры. Через 18 часов реакцию погасили метанолом, и смесь концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением соединения **34** (7 г, выход 25%)

[002100] Стадия В. К раствору **34** (7 г, 26,8 ммоль) в ТГФ прибавляли морфолин (7 мл, 80,4 ммоль). Через 24 часа реакция была завершена. Реакционную смесь отфильтровали и промывали водой с получением **35** (6,5 г, выход 78%).

[002101] Стадия С. Раствор 2-(трибутилстаннил)пиридина **36** (7,82 г, 21,25 ммоль), соединения **35** (6,5 г, 20,85 ммоль) и $Pd(dppf)_2$ (5% моль) в ДМФА (100 мл) нагревали при 150°С в течение 5 дней. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и остаток растворили в МТВЕ (200 мл). Полученный органический раствор промывали водой (2х 100 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (100 мл). Органический слой разделили и сушили над Na_2SO_4, отфильтровали через слой SiO_2 и выпарили досуха. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением соединения **37** (1,8 г, выход 24%)

Схема 10



[002102] Стадия A. Соединение **39** получали аналогично **12**, как описано на Схеме 3, стадии A.

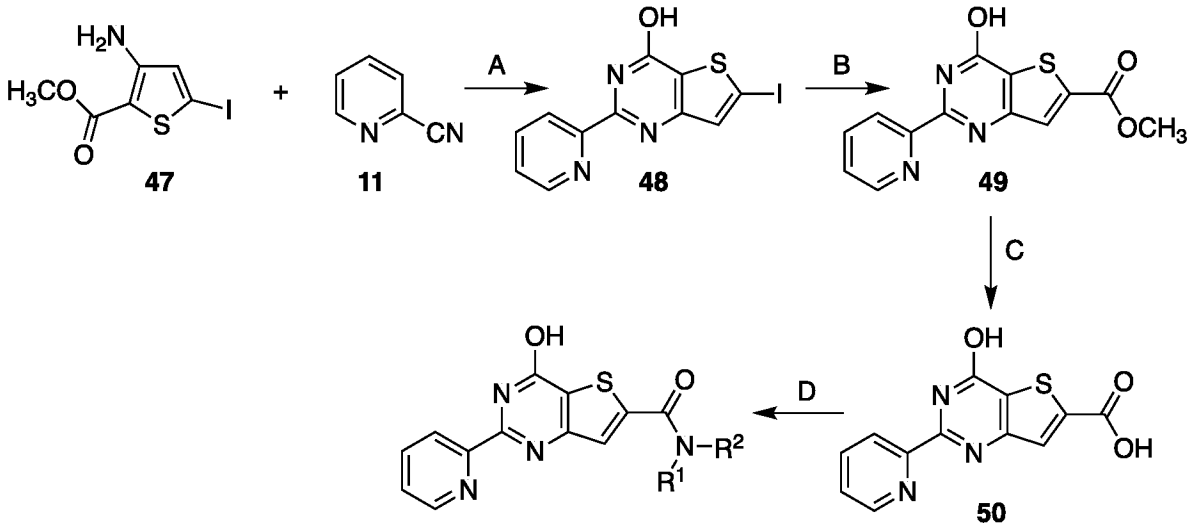
[002103] Стадия B. Соединение **40** получали аналогично **13**, как описано на Схеме 3, стадии B.

[002104] Стадия C. Соединение **41** получали из соединения **13**, и соединение **42** получали из соединения **40**, используя метод, аналогичный методу, описанной для стадии C Примера 65.

[002105] Стадия D. Соединение **43** получали из соединения **41**, и соединение **44** получали из соединения **42**, используя метод, аналогичный методу, описанной для стадии B, Схемы 8 для получения соединения **32**.

[002106] Стадия F. Соединение **45** получали из соединения **12**, как описано на Схеме 3, стадии A, и соединение **46** получали из соединения **39**, используя метод, аналогичный методу, описанной для стадии C Примера 65.

Схема 11



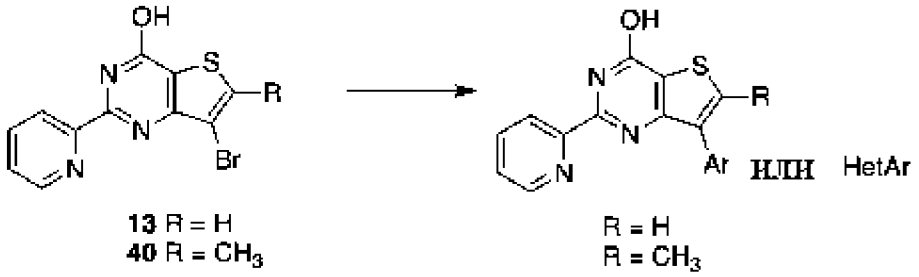
[002107] Стадия A. Соединение **48** получали из соединения **47** и соединение **11**, используя методику, аналогичную получению соединения **12** на стадии A, Схемы 3**.**

[002108] Стадия B. Смесь соединения **48** (4 г, 11,26 ммоль) и комплекса *1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлоропалладия(II) с дихлорметаном* CAS95464054 (2% моль) в метаноле (100 мл) перемешивали в течение ночи в атмосфере CO (10 бар) в автоклаве. Реакционную смесь отфильтровали и выпарили. Полученный осадок промыли водой и высушили. Выход **49** составил 2,65 г (9,24 ммоль, выход 82%).

[002109] Стадия C. Соединение **50** получали аналогично соединению **15** на стадии D Схемы 3, используя общую методику гидролиза сложного эфира.

[002110] Стадия D. Реакции проводили в 100 мг загрузке. 1,1 экв. кислоты **50** и 1 экв. соответствующего амина растворили в 1 мл раствора HOBt в ДМФА (9,5% мас.). Затем прибавляли 1,2 экв. EDC, и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи (16-18 ч). После завершения реакции, контролируемой ЖХМС, реакционную смесь разбавляли 4 мл дистиллированной воды и оставляли на ультразвуковой бане в течение 30-40 мин. Полученный остаток отфильтровали, промывали водой и сушили в высоком вакууме с получением целевых амидов. Если осадок не образовывался, водный раствор экстрагировали 4 мл ДХМ, и органический слой промывали водой (2 × 4 мл), и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением целевых амидов. В случае низкой чистоты конечное соединение подвергали препаративной ВЭЖХ очистке.

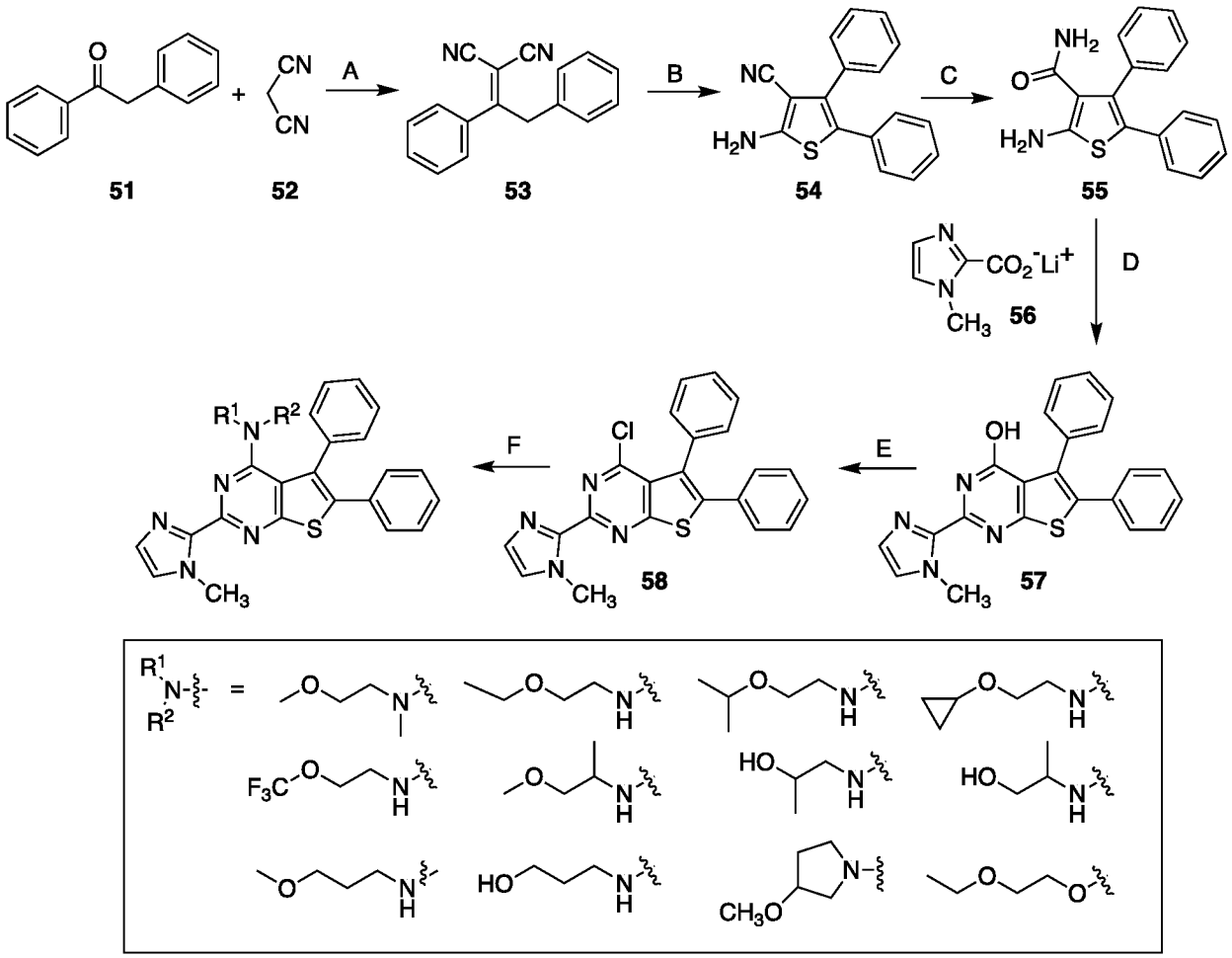
Схема 12



[002111] Реакции проводили в 100 мг загрузке, исходя из соединения **13**

(полученного на стадии B, Схема 3) или из соединения **40** (полученного на стадии B, Схема 10). Общая методика: Соединение **13** или соединение **40** (1 экв.), подходящую арил- или гетероарилбороновую кислоту (1,5 экв.), K_2CO_3 (3 экв.) и *комплекс [1,1' бис(дифенилфосфино)-ферроцен]дихлоропалладий(II)-дихлорметан* (0,05 экв.) в смеси диоксана (3 мл) и H_2O (1 мл) перемешивали в течение ночи в атмосфере аргона при 95 °C. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли CH_2Cl_2 и промывали водой. Органический слой выпарили и сушили в вакууме. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ с получением целевых соединений.

Схема 13



[002112] Стадия A. По каплям прибавляли гексаметилдисилазан (1,5 экв.) к HOAc (7 мл). Полученную смесь прибавляли к суспензии малононитрила **52** (2,0 экв.) и соединения **51** (1,0 экв.) в HOAc (5 мл). Реакционную смесь затем перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи, оставили остывать до комнатной температуры и разбавляли толуолом (30 мл) и водой (20 мл). Органический слой отделили, промывали водой (3*2 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **53**. Загрузку рассчитали на основе теоретического выхода 2 г продукта.

[002113] Стадия B. Серу (1,2 экв.) прибавляли к раствору соединения **53** (1,0 экв.) в ТГФ (20 мл). Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 30 минут, а затем

добавляли $NaHCO_3$ (1,0 экв.). Затем реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение ночи и разбавляли EtOAc. Органическую фазу сушили с Na_2SO_4 и выпарили в вакууме с получением соединения **54**. Загрузку рассчитали на основе теоретического выхода 1,4 г продукта.

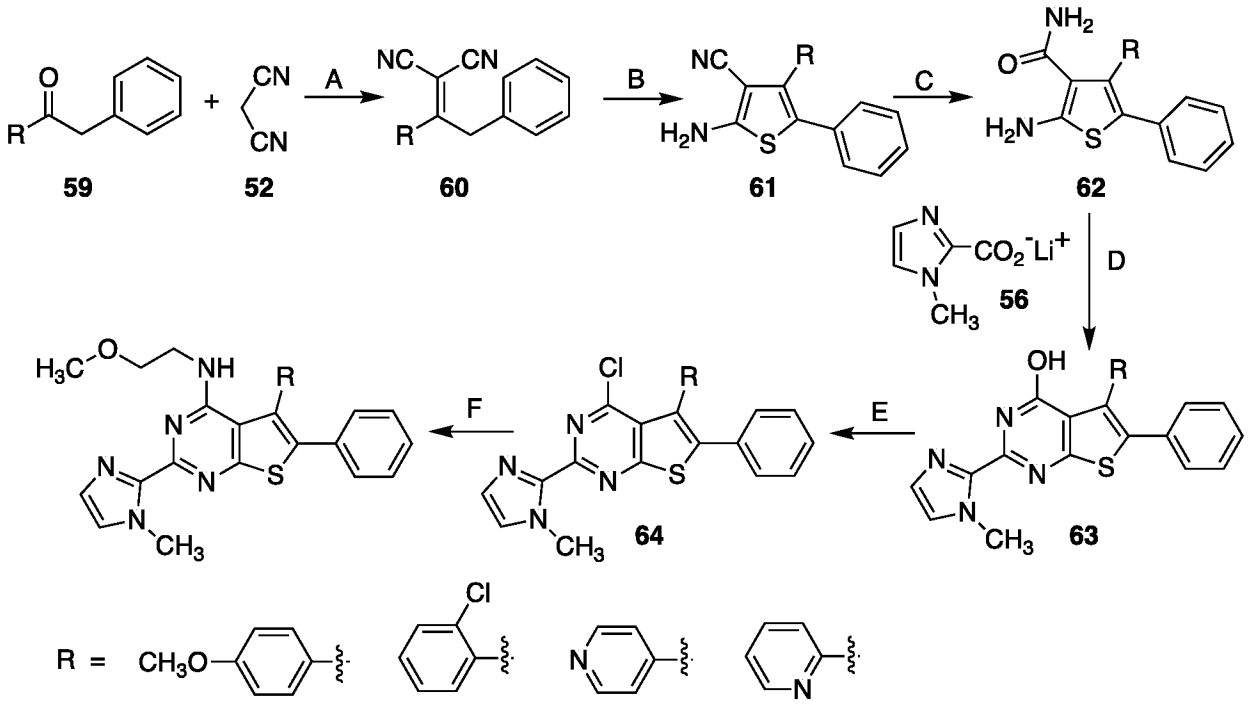
[002114] Стадия C. Соединение **54** (1,0 экв.) и 80% H_2SO_4 (10 мл) перемешивали при комн. темп. в течение 18 ч. После завершения реакции (контролировали с помощью ЖХМС), реакционную смесь вылили на лед и прибавляли водный раствор аммиака (5 мл). Образованный осадок отфильтровали промывали водой и сушили на воздухе. Загрузку рассчитали на основе теоретического выхода 0,5 г продукта.

[002115] Стадия D. 1-метил-*1H*-имидазол-2-карбоксилат лития **56** (1,3 экв.), триэтиламин (1,4 экв.) и 1-метил-*1H*-имидазол (2,5 экв.) растворили в CH_2Cl_2 (15 мл). Полученную смесь охлаждали до 0°C и по каплям прибавляли метансульфонилхлорид (1,2 экв.). Затем полученную суспензию перемешивали в течение 30 мин и соединение **55** (1,0 экв.) прибавляли одной порцией. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи и затем выпарили в вакууме. Остаток растворили в ДМСО и прибавляли *трет*-бутоксид калия (2,0 экв.). Полученную суспензию перемешивали в течение ночи при 80°C и прибавляли HOAc (5 мл). Полученный осадок отфильтровали, промывали водой и сушили с получением **57**. Загрузку рассчитали на основе теоретического выхода 300 мг продукта.

[002116] Стадия E. Соединение **57** (1,0 экв.) и фосфорилхлорид (7 мл) перемешивали при 90°C в течение 18 ч. Реакционную смесь вылили на лед и экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили (Na_2SO_4), фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением соединение **58**. Загрузку рассчитали на основе теоретического выхода 170 мг продукта.

[002117] Стадия F. К раствору соединения **58** (1,0 экв.) в ДМСО (3 мл) прибавляли подходящий амин (1,0 экв.) и DIPEA (1,3 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 60°C. Затем реакционную суспензию вылили в воду и экстрагировали EtOAc. Растворитель выпарили и остаток очищали с помощью ВЭЖХ с получением целевых соединений. Загрузку рассчитали на основе теоретического выхода 100 мг конечного продукта.

Схема 14



[002118] Стадия A. По каплям прибавляли гексаметилдисилазан (1,5 экв.) к HOAc (7 мл). Полученную смесь прибавляли к суспензии малононитрила **52** (2,0 экв.) и соединения **59** (1,0 экв.) в HOAc (5 мл). Реакционную смесь затем перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи, оставили остывать до комнатной температуры и разбавляли толуолом (30 мл) и водой (20 мл). Органический слой отделили, промывали водой (3*2 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **60**. Загрузку рассчитали на основе теоретического выхода 2 г продукта.

[002119] Стадия B. Серу (1,2 экв.) прибавляли к раствору соединения **60** (1,0 экв.) в ТГФ (20 мл). Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 30 минут, а затем добавляли $NaHCO_3$ (1,0 экв.). Затем реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение ночи и разбавляли EtOAc. Органическую фазу сушили с Na_2SO_4 и выпарили в вакууме с получением соединения **61**. Загрузку рассчитали на основе теоретического выхода 0,5 г продукта.

[002120] стадия C, где R=4-метоксифенил: Соединение **61** (1,0 экв.) и полифосфорную кислоту (10 мл) перемешивали при 80 °C в течение 18 ч. После завершения реакции (контролировали с помощью ЖХМС) реакционную смесь выливали на лед и прибавляли гидроксид натрия (5 мл). Полученный осадок отфильтровали, промывали водой и сушили. Выход составлял 61%. Загрузку рассчитали на основе теоретического выхода 0,5 г продукта.

[002121] стадия C, где R=2-хлорфенил: Соединение **61** (1,0 экв.) и 80% H_2SO_4 (10 мл) перемешивали при комн. темп. в течение 18 ч. После завершения реакции (контролировали с помощью ЖХМС), реакционную смесь вылили на лед и прибавляли водный раствор аммиака (5 мл). Образованный осадок отфильтровали промывали водой и сушили на воздухе. Загрузку рассчитали на основе теоретического выхода 0,5 г продукта.

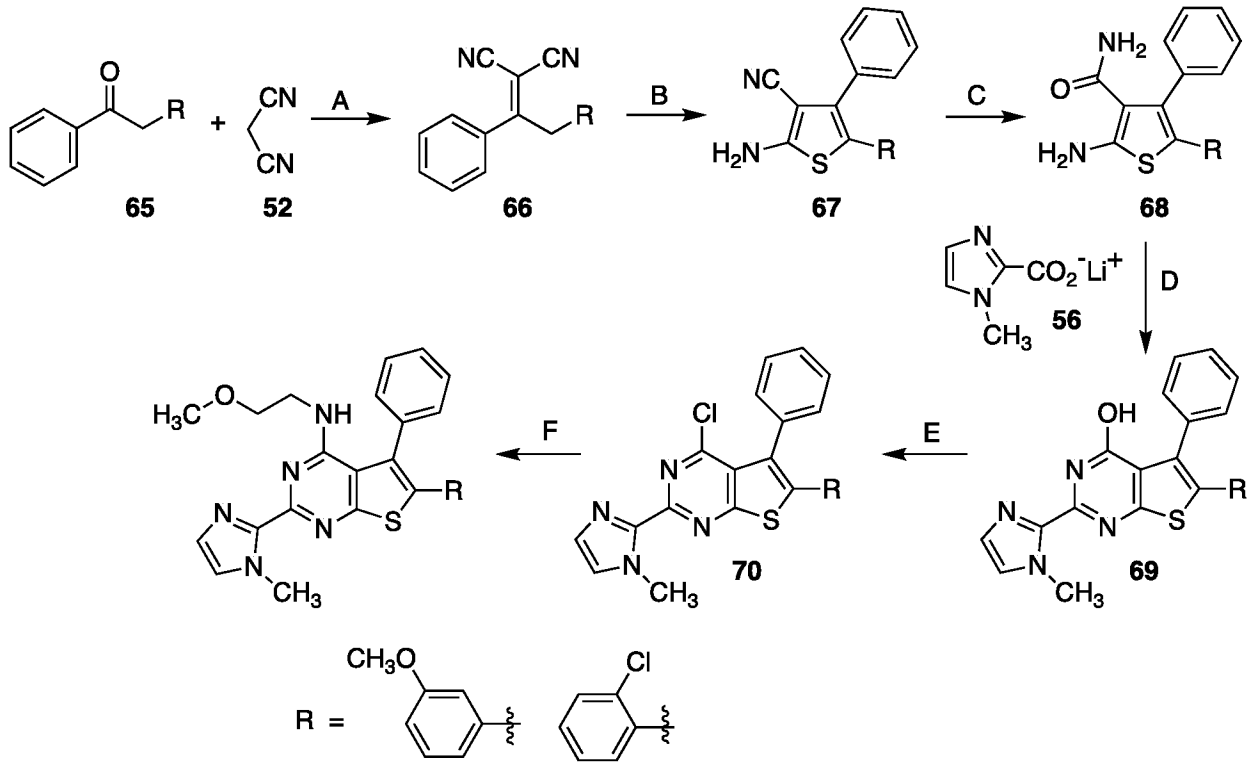
[002122] стадия C, где R=4-пиридинил или 2-пиридинил: Соединение **61** (1,0 экв.) и 80% H_2SO_4 (10 мл) перемешивали при 80°C в течение 24 ч. После завершения реакции (контролировали с помощью ЖХМС), реакционную смесь вылили на лед и прибавляли раствор аммиака (5 мл). Полученный осадок отфильтровали, промывали водой и сушили на воздухе. Выход составлял 72%. Загрузку рассчитали на основе теоретического выхода 0,5 г продукта.

[002123] Стадия D. 1-метил-*1H*-имидазол-2-карбоксилат лития **56** (1,3 экв.), триэтиламин (1,4 экв.) и 1-метил-*1H*-имидазол (2,5 экв.) растворили в CH_2Cl_2 (15 мл). Полученную смесь охлаждали до 0°C и по каплям прибавляли метансульфонилхлорид (1,2 экв.). Затем полученную суспензию перемешивали в течение 30 мин и соединение **62** (1,0 экв.) прибавляли одной порцией. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи и затем выпарили в вакууме. Остаток растворили в ДМСО и прибавляли *трет*-бутоксид калия (2,0 экв.). Полученную суспензию перемешивали в течение ночи при 80°C и прибавляли HOAc (5 мл). Полученный осадок отфильтровали, промывали водой и сушили с получением **63**. Загрузку рассчитали на основе теоретического выхода 300 мг продукта.

[002124] Стадия E. Соединение **63** (1,0 экв.) и фосфорилхлорид (7 мл) перемешивали при 90°C в течение 18 ч. Реакционную смесь вылили на лед и экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили (Na_2SO_4), фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением соединение **64**. Загрузку рассчитали на основе теоретического выхода 180 мг продукта.

[002125] Стадия F. К раствору соединения **64** (1,0 экв.) в ДМСО (3 мл) прибавляли 2-метоксиэтанамин (1,0 экв.) и DIPEA (1,3 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 60°C. Затем реакционную суспензию вылили в воду и экстрагировали EtOAc. Растворитель выпарили и остаток очищали с помощью ВЭЖХ с получением целевых соединений. Загрузку рассчитали на основе теоретического выхода 100 мг конечного продукта.

Схема 15



[002126] Стадия A. По каплям прибавляли гексаметилдисилазан (1,5 экв.) к HOAc (7 мл). Полученную смесь прибавляли к суспензии малононитрила **52** (2,0 экв.) и соединения **65** (1,0 экв.) в HOAc (5 мл). Реакционную смесь затем перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи, оставили остывать до комнатной температуры и разбавляли толуолом (30 мл) и водой (20 мл). Органический слой отделили, промывали водой (3*2 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **66**. Загрузку рассчитали на основе теоретического выхода 2 г продукта.

[002127] Стадия B. Серу (1,2 экв.) прибавляли к раствору соединения **66** (1,0 экв.) в ТГФ (20 мл). Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 30 минут, а затем добавляли $NaHCO_3$ (1,0 экв.). Затем реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение ночи и разбавляли EtOAc. Органическую фазу сушили с Na_2SO_4 и выпарили в вакууме с получением соединения **67**. Загрузку рассчитали на основе теоретического выхода 1,5 г продукта.

[002128] стадия C, где R=3-метоксифенил: Соединение **67** (1,0 экв.) и полифосфорную кислоту (10 мл) перемешивали при 80 °C в течение 18 ч. После завершения реакции (контролировали с помощью ЖХМС) реакционную смесь выливали на лед и прибавляли гидроксид натрия (5 мл). Полученный осадок отфильтровали, промывали водой и сушили с получением **68**. Загрузку рассчитали на основе теоретического выхода 0,5 г продукта.

[002129] стадия C, где R=2-хлорфенил: Соединение **67** (1,0 экв.) и 80% H_2SO_4 (10 мл) перемешивали при комн. темп. в течение 18 ч. После завершения реакции (контролировали с помощью ЖХМС), реакционную смесь вылили на лед и прибавляли водный раствор аммиака (5 мл). Образованный осадок отфильтровали, промывали водой и сушили на

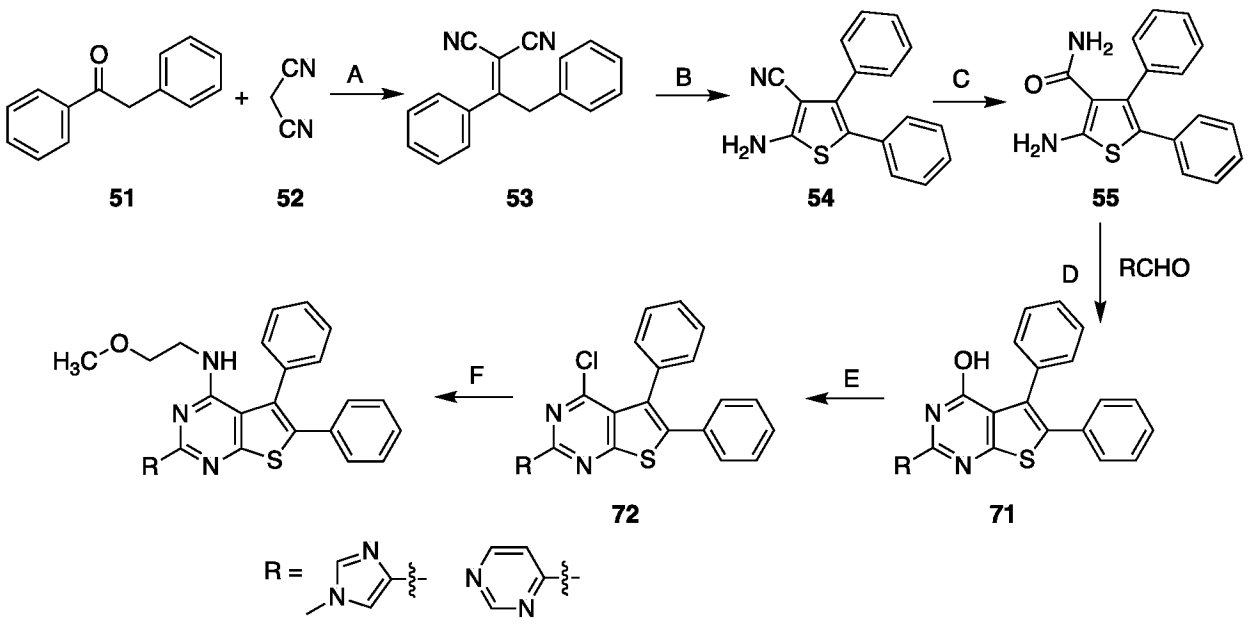
воздухе с получением **68**. Загрузку рассчитали на основе теоретического выхода 0,5 г продукта.

[002130] Стадия D. 1-метил-*1H*-имидазол-2-карбоксилат лития **56** (1,3 экв.), триэтиламин (1,4 экв.) и 1-метил-*1H*-имидазол (2,5 экв.) растворили в CH_2Cl_2 (15 мл). Полученную смесь охлаждали до 0°C и по каплям прибавляли метансульфонилхлорид (1,2 экв.). Затем полученную суспензию перемешивали в течение 30 мин и соединение **68** (1,0 экв.) прибавляли одной порцией. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи и затем выпарили в вакууме. Остаток растворили в ДМСО и прибавляли *трет*-бутоксид калия (2,0 экв.). Полученную суспензию перемешивали в течение ночи при 80°C и прибавляли HOAc (5 мл). Полученный осадок отфильтровали, промывали водой и сушили с получением **69**. Загрузку рассчитали на основе теоретического выхода 300 мг продукта.

[002131] Стадия E. Соединение **69** (1,0 экв.) и фосфорилхлорид (7 мл) перемешивали при 90°C в течение 18 ч. Реакционную смесь вылили на лед и экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили (Na_2SO_4), фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением соединение **70**. Загрузку рассчитали на основе теоретического выхода 170 мг продукта.

[002132] Стадия F. К раствору соединения **70** (1,0 экв.) в ДМСО (3 мл) прибавляли 2-метоксиэтанамин (1,0 экв.) и DIPEA (1,3 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 60°C. Затем реакционную суспензию вылили в воду и экстрагировали EtOAc. Растворитель выпарили и остаток очищали с помощью ВЭЖХ с получением целевых соединений. Загрузку рассчитали на основе теоретического выхода 100 мг конечного продукта.

Схема 16



[002133] Стадия A. По каплям прибавляли гексаметилдисилазан (1,5 экв.) к HOAc (7 мл). Полученную смесь прибавляли к суспензии малононитрила **52** (2,0 экв.) и соединения **51** (1,0 экв.) в HOAc (5 мл). Реакционную смесь затем перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи, оставили остывать до комнатной температуры и

разбавляли толуолом (30 мл) и водой (20 мл). Органический слой отделили, промывали водой (3*2 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **53**. Загрузку рассчитали на основе теоретического выхода 2 г продукта.

[002134] Стадия B. Серу (1,2 экв.) прибавляли к раствору соединения **53** (1,0 экв.) в ТГФ (20 мл). Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 30 минут, а затем добавляли $NaHCO_3$ (1,0 экв.). Затем реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение ночи и разбавляли EtOAc. Органическую фазу сушили с Na_2SO_4 и выпарили в вакууме с получением соединения **54**. Загрузку рассчитали на основе теоретического выхода 1,5 г продукта.

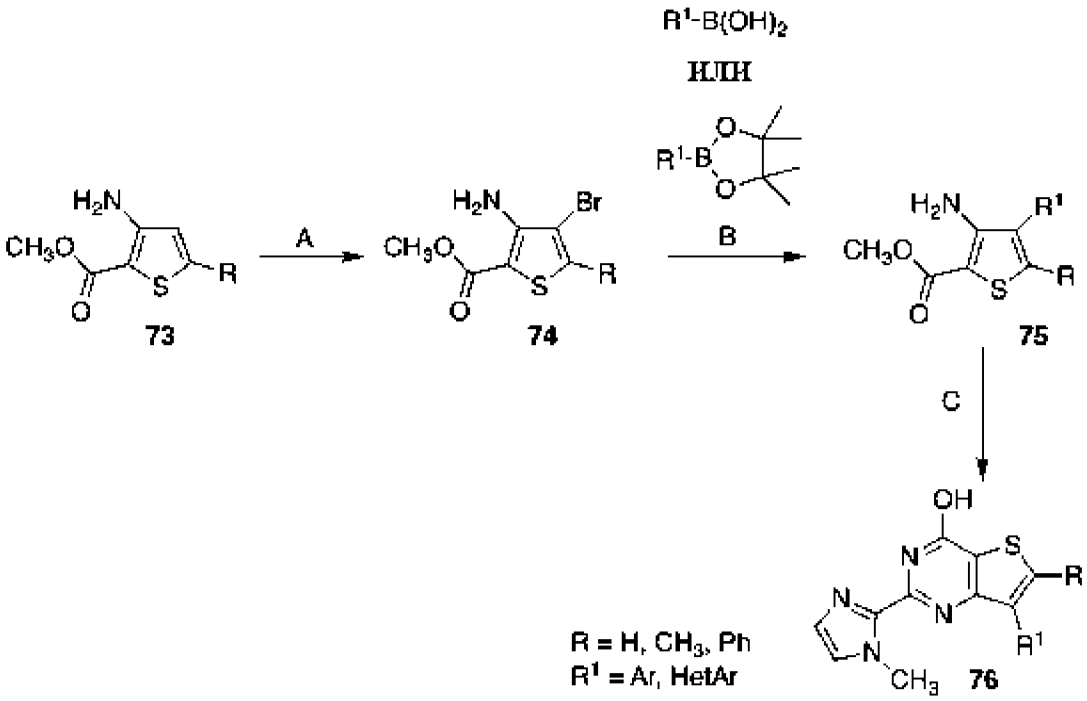
[002135] Стадия C. Соединение **54** (1,0 экв.) и 80% H_2SO_4 (10 мл) перемешивали при комн. темп. в течение 18 ч. После завершения реакции (контролировали с помощью ЖХМС), реакционную смесь вылили на лед и прибавляли водный раствор аммиака (5 мл). Образованный осадок отфильтровали, промывали водой и сушили на воздухе с получением **55**. Загрузку рассчитали на основе теоретического выхода 0,5 г продукта.

[002136] Стадия D. К раствору соединения **55** (1,0 экв.) в ДМФА (5 мл) прибавляли подходящий альдегид (1,5 экв.). Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. Затем смесь разбавляли водой (5 мл), и продукт экстрагировали CH_2Cl_2 (3*2 мл). Органическую фазу сушили с Na_2SO_4 и выпарили в вакууме с получением неочищенного продукта. Остаток перекристаллизовали из MeOH с получением чистого продукта **71** (выход 51%). Загрузку рассчитали на основе теоретического выхода 300 мг продукта.

[002137] Стадия E. Соединение **71** (1,0 экв.) и фосфорилхлорид (7 мл) перемешивали при 90°C в течение 18 ч. Реакционную смесь вылили на лед и экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили (Na_2SO_4), фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением соединение **72**. Загрузку рассчитали на основе теоретического выхода 160 мг продукта.

[002138] Стадия F. К раствору соединения **72** (1,0 экв.) в ДМСО (3 мл) прибавляли 2-метоксиэтанамин (1,0 экв.) и DIPEA (1,3 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 60°C. Затем реакционную суспензию вылили в воду и экстрагировали EtOAc. Растворитель выпарили и остаток очищали с помощью ВЭЖХ с получением целевых соединений. Загрузку рассчитали на основе теоретического выхода 100 мг конечного продукта.

Схема 17

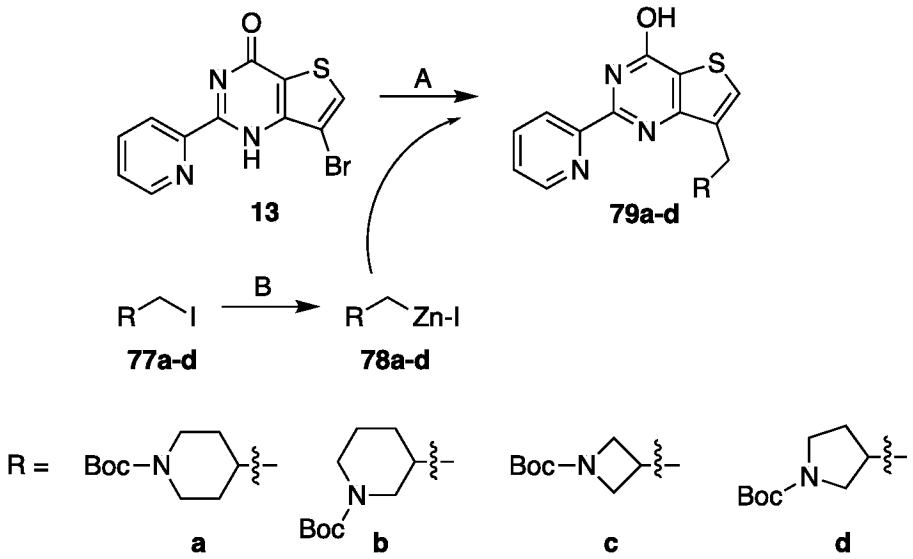


[002139] Стадия A. К раствору соединения **73** (1,0 экв.) в HOAc (15,0 мл) прибавляли Br_2 (3,0 экв.). Реакционную смесь нагревали до 60° C и оставили перемешиваться в течение 45 минут. Избыток Br_2 нейтрализовали избытком $Na_2S_2O_3$, неочищенный продукт экстрагировали (3*25 мл) ДХМ. Объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме с получением неочищенного соединения **74** в виде светло-желтого твердого вещества. Продукты использовали на следующей стадии без очистки. Загрузку реакции рассчитали на основе теоретического выхода 1 г **74**.

[002140] Стадия B. Соединение **74** (1,0 экв.), подходящую бороновую кислоту (1,1 экв.), $Pd(dppf)Cl_2*CH_2Cl_2$ (0,02 экв.) и карбонат калия (2,0 экв.) в диоксане (2 мл) и воды (1 мл) нагревали при 90° C в течение ночи в атмосфере Ar. После охлаждения смесь очищали флэш-хроматографией на силикагеле, используя 1:4 этилацетат/смесь гексанов с получением целевых соединений **75**. Загрузку реакции рассчитали на основе теоретического выхода 0,5 г **75**.

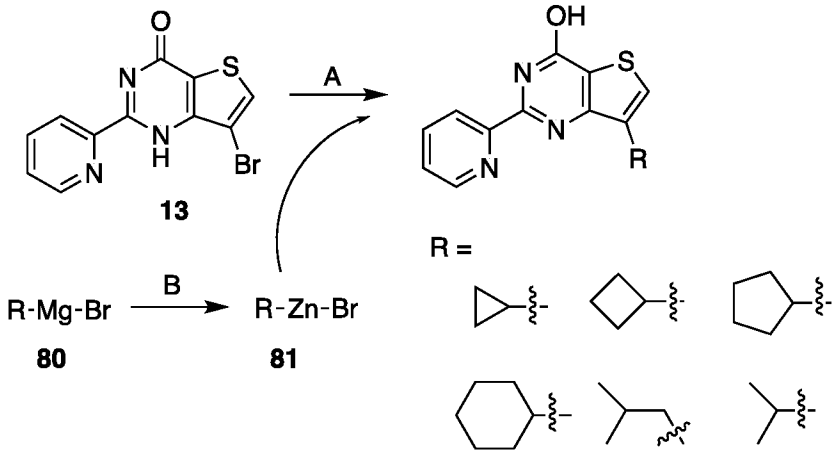
[002141] Стадия C. Соединение **75** (1,0 экв.), 1-метил-2-цианоимидазол (1,1 экв.) и *трет*-бутоксид натрия (2,0 экв.) в сухом ТГФ (2 мл) нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 12 часов. После охлаждения смесь вылили в воду (2 мл). Образовавшееся осажденное твердое вещество собирали и очищали с помощью ВЭЖХ с получением целевых соединений **76**. Загрузку реакции рассчитали на основе теоретического выхода 200 мг **76**.

Схема 18



[002142] **стадия A - стадия B:** В 500 мл колбу загружали **13** (1 г, 3,25 ммоль, 1 экв.), комплекс [1,1′ бис(дифенилфосфино)-ферроцен]дихлоропалладий(II)-дихлорметан (0,132 г, 0,16 ммоль, 0,05 экв.), иодид меди (0,061 г, 0,32 ммоль, 0,1 экв.) и ТГФ (50 мл). Полученную смесь дегазировали попеременной откачкой и впуском азота. Затем прибавляли отфильтрованный цинкорганический реагент **78** (9,75 ммоль, получали, как описано в *J. Org. Chem. 2004, 69, 5120-5123* из иодида **77**). Смесь дегазировали еще один раз и затем нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 24 ч. Реакционную смесь затем охладили до 20°C и обработали MTBE (метил трет-бутиловым эфиром, 130 мл) и 1 N хлоридом аммония (130 мл). Смесь перемешивали при 20-30°C в течение 30 мин и затем отфильтровали. Нижний водный слой удаляли, а оставшийся органический слой обрабатывали насыщенным водным NH_4Cl (50 мл) и перемешивали в течение 30 мин. После отстаивания нижний водный слой удаляли и органический слой собирали. Полученный органический раствор затем фильтровали через небольшой слой SiO_2. Слой SiO_2 промывали MTBE (25 мл). Растворитель выпарили, и остаток очищали с помощью ВЭЖХ с получением продуктов **79**.

Схема 19



[002143] В 500 мл колбу загружали **13** (1 г, 3,25 ммоль, 1 экв.), комплекс [1,1′ бис(дифенилфосфино)-ферроцен]дихлоропалладий(II)-дихлорметан (0,132 г, 0,16 ммоль,

0,05 экв.), иодид меди (0,061 г, 0,32 ммоль, 0,1 экв.) и ТГФ (50 мл). Полученную смесь дегазировали попеременной откачкой и впуском азота. Затем прибавляли отфильтрованный цинкорганический реагент **81** (9,75 ммоль, получали, как описано в *J. Org. Chem. 2004, 69, 5120-5123* из **80**). Смесь дегазировали еще один раз и затем нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 24 ч. Реакционную смесь затем охладили до 20°C и обработали MTBE (метил трет-бутиловым эфиром, 130 мл) и 1 N хлоридом аммония (130 мл). Смесь перемешивали при 20-30°C в течение 30 мин и затем отфильтровали. Нижний водный слой удаляли, а оставшийся органический слой обрабатывали насыщенным водным NH_4Cl (50 мл) и перемешивали в течение 30 мин. После отстаивания нижний водный слой удаляли и органический слой собирали. Полученный органический раствор затем фильтровали через небольшой слой SiO_2. Слой SiO_2 промывали MTBE (25 мл). Растворитель выпарили, и остаток очищали с помощью ВЭЖХ с получением целевых соединений.

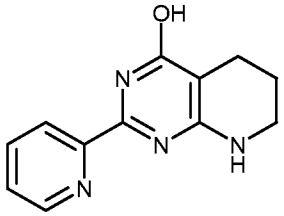
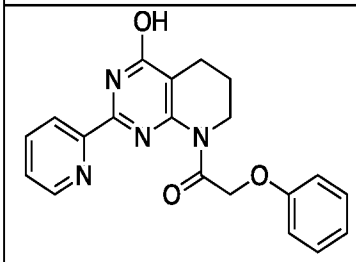
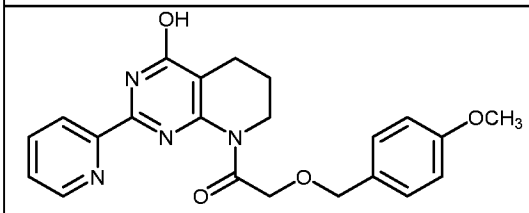
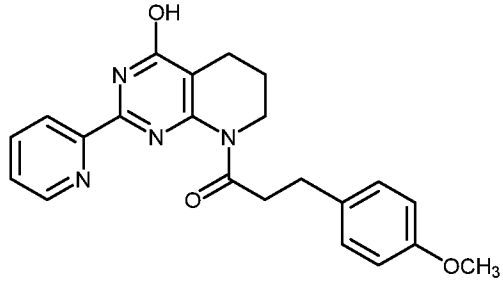
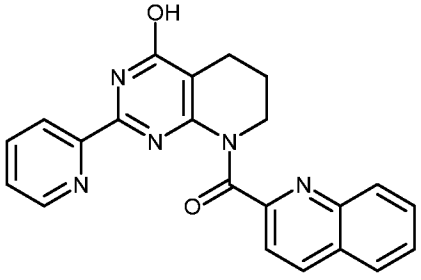
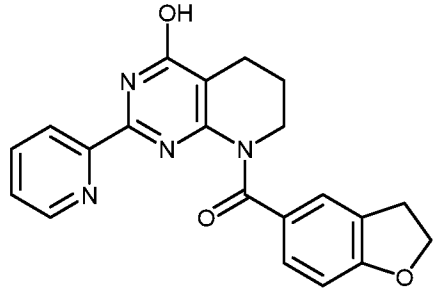
Очистка и аналитические методы:

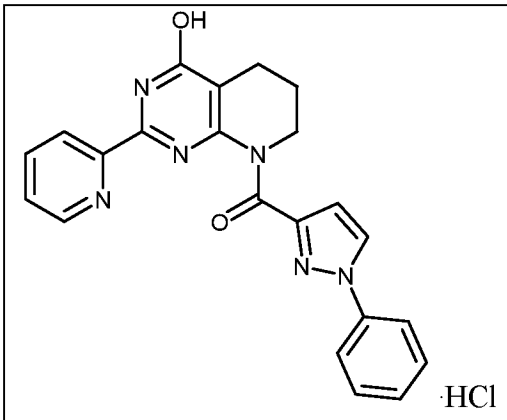
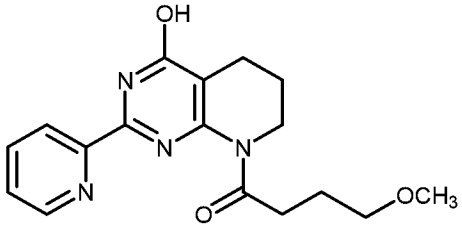
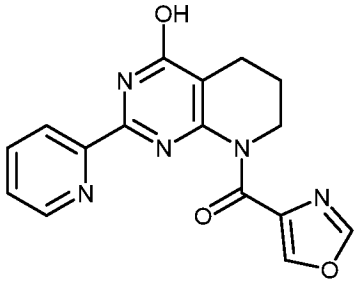
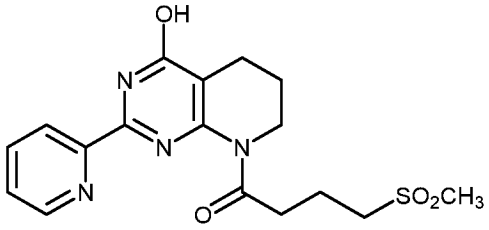
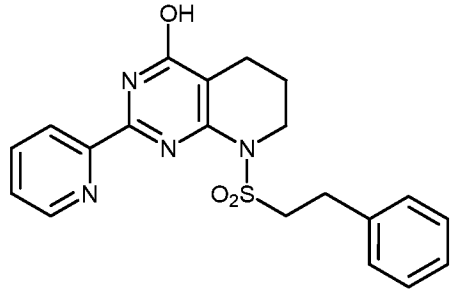
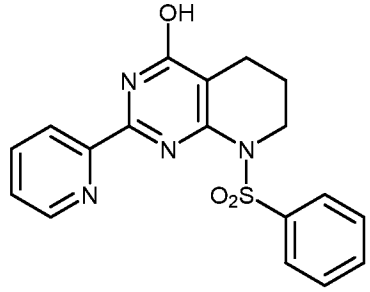
[002144] Очистку выполняли, используя ВЭЖХ (H_2O - MeOH; Agilent 1260 Infinity systems, оснащенную DAD и масс-детекторами. Препаративная колонка Waters Sunfire C18 OBD, 100Å, 5 мкм, 19 мм X 100 мм с препаративным защитным картриджем SunFire C18, 100Å, 10 мкм, 19 мм X 10 мм) Материал растворили в 0,7 мл ДМСО. Скорость потока: 30 мл/мин. Чистоту полученных фракций проверяли с помощью аналитической ЖХМС. Спектры записывали для каждой фракции, так как она была получена сразу после хроматографии в форме раствора. Растворитель выпарили в потоке N_2 при нагревании до 80 °C. На основании постхроматографического анализа ЖХМС фракции были объединены. Твердые фракции растворили в 0,5 мл MeOH и перенесли в предварительно взвешенные маркированные сосуды. Полученные растворы снова выпарили в потоке N_2 при нагревании до 80 °C. После сушки продукты были наконец охарактеризованы с помощью ЖХМС и ^1H NMR.

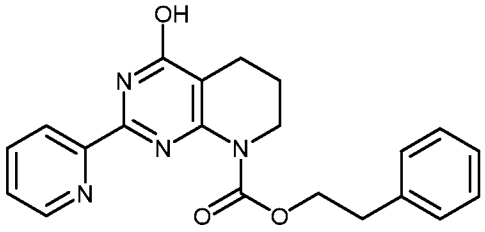
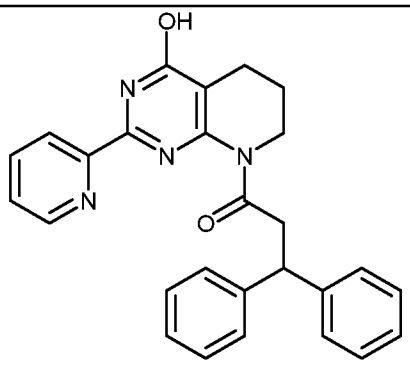
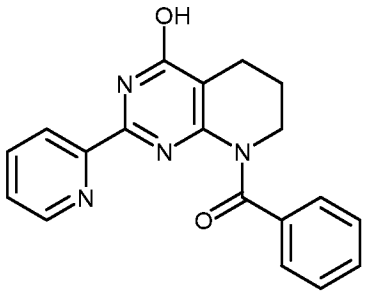
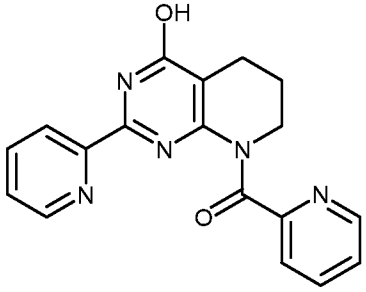
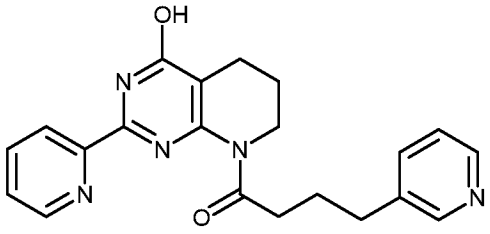
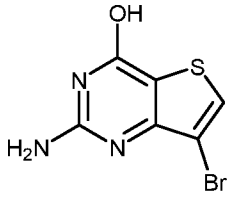
[002145] **Технические характеристики прибора ЯМР:** Bruker AVANCE DRX 500, Varian UNITYplus 400.

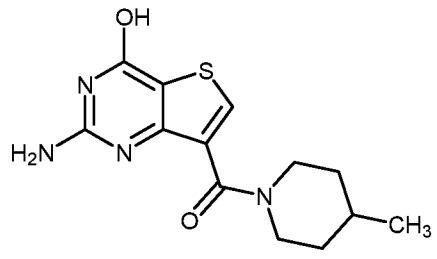
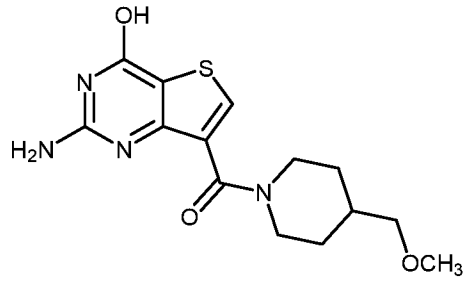
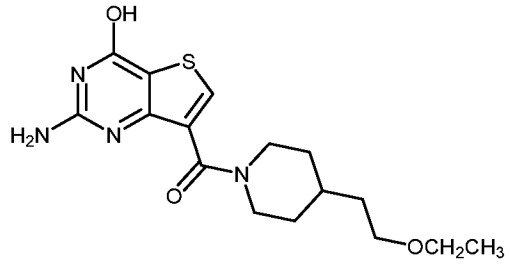
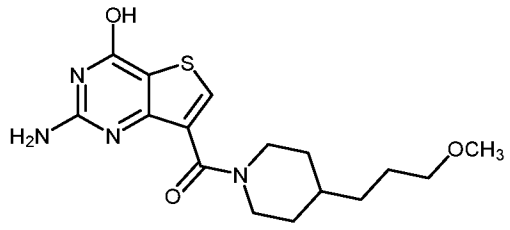
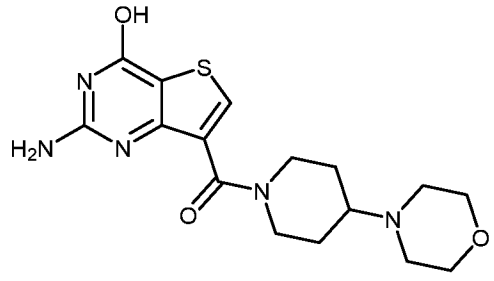
[002146] **Технические характеристики прибора ЖХ/МС:** Agilent 1100 Series LC/MSD system с DAD\ELSD и Agilent LC\MSD VL (G1956A), масс-спектрометр SL (G1956B). Agilent 1200 Series LC/MSD system с DAD\ELSD и Agilent LC\MSD SL (G6130A), масс-спектрометр SL (G6140A). Все данные ЖХ/МС были получены, используя переключение положительного/отрицательного переключения. **Колонка** Zorbax SB-C18 1,8 мкм 4,6×15 мм картридж сверхвысокоэффективной ВЭЖХ (PN 821975-932) **Подвижная фаза** A - ацетонитрил, 0,1% муравьиная кислота, B - вода (0,1% муравьиная кислота) **Скорость потока** 3 мл/мин **Градиент** 0 мин - 100% B, 0,01 мин - 100% B, 1,5 мин - 0% B, 1,8 мин - 0% B, 1,81 мин - 100% B. **Объем введенной пробы** 1 мкл. **Режим ионизации** химическая ионизация при атмосферном давлении (APCI). **Диапазон развертки** m/z 80-1000

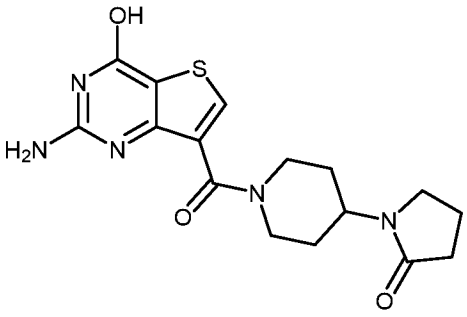
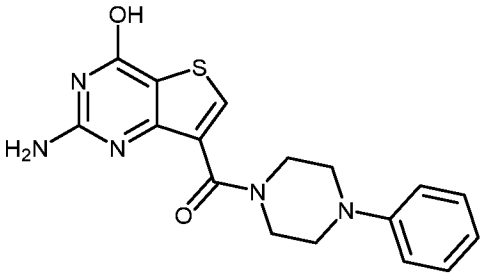
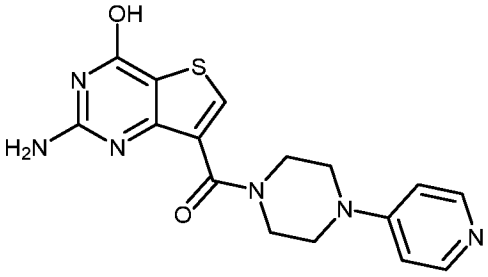
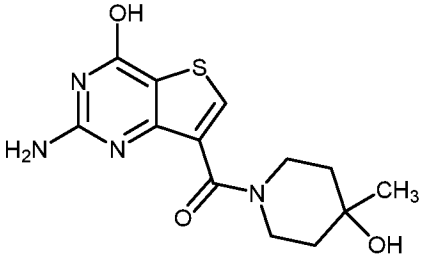
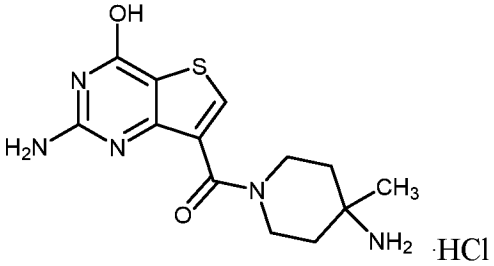
Таблица 3: Данные масс-спектрометрии

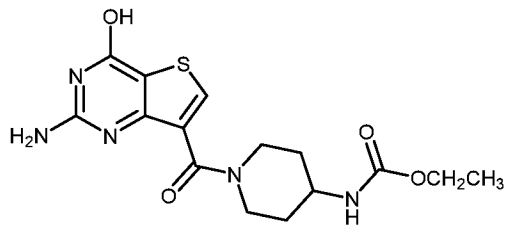
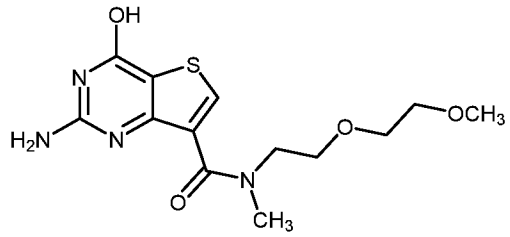
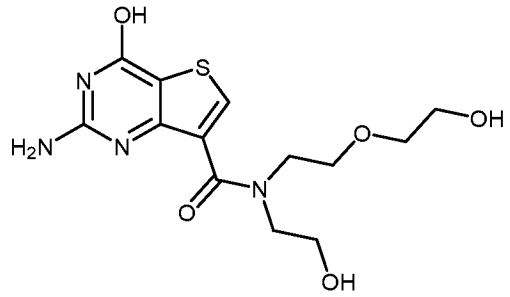
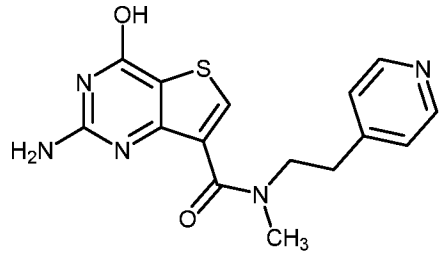
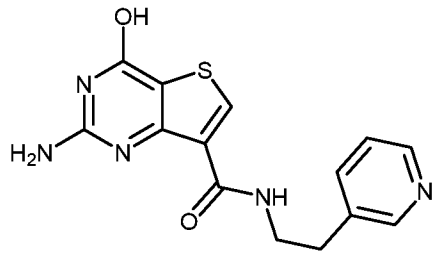
Соединение	ММ	M+H (рассчитано)	M+H (наблюдали)
 ·HCl	265	229,1	229,2
 . HCl	399	363,1	363,0
	406	407,2	407,2
 ·HCl	427	391,2	391,2
 ·HCl	420	384,2	384,0
 ·HCl	411	375,2	375,1

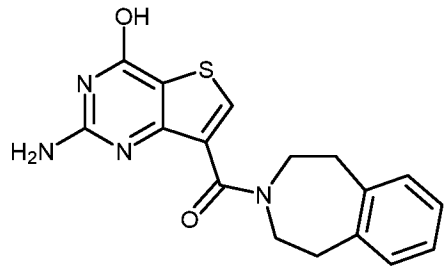
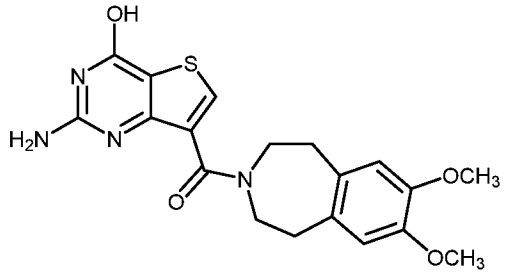
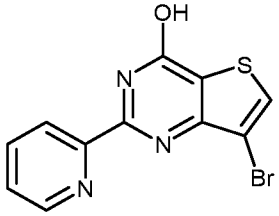
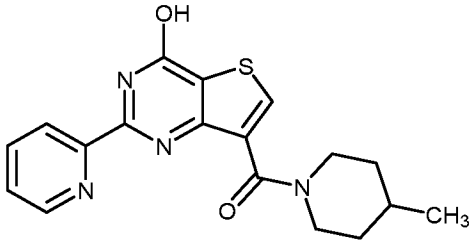
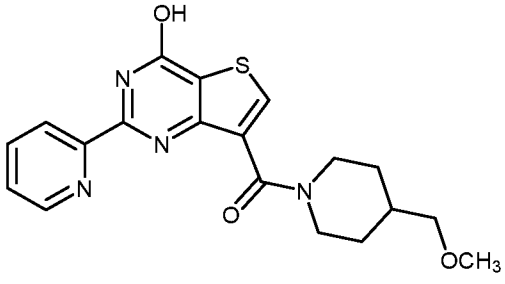
 ·HCl	435	399,2	399,2
	328	329,2	329,2
	323	324,1	324,2
	376	377,1	377,2
	396	397,1	397,2
	368	369,1	369,2

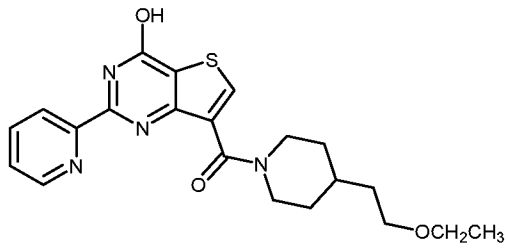
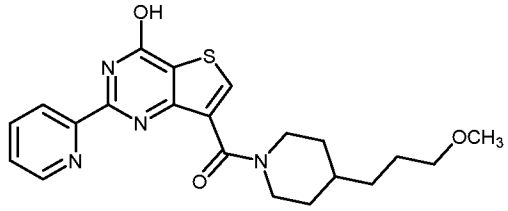
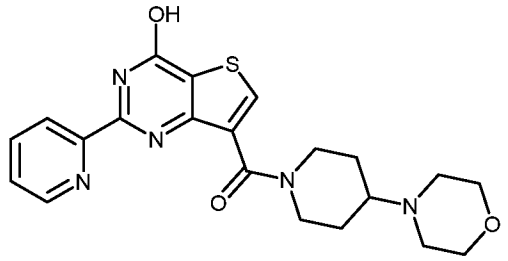
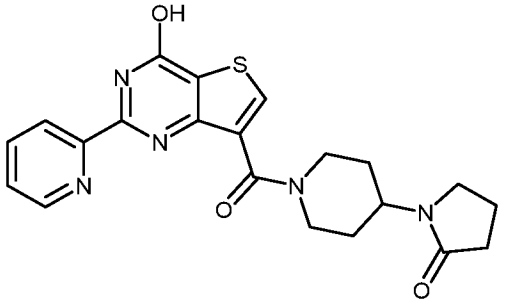
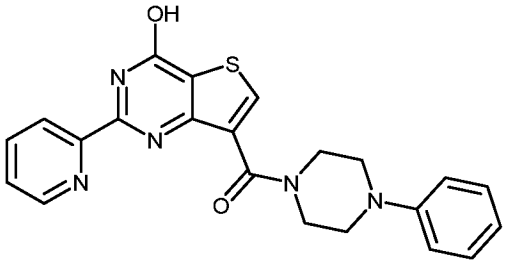
	376	377,2	377,2
	437	437,2	437,1
	332	333,1	333,2
	333	334,1	334,0
	375	376,2	376,2
	246	245,9	246,0

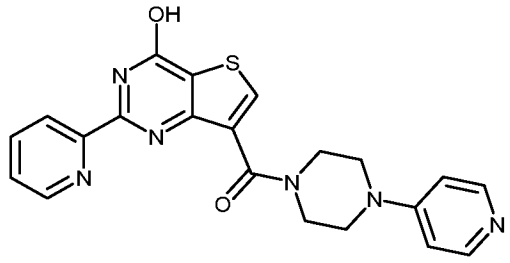
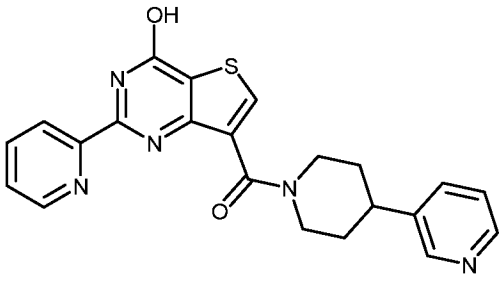
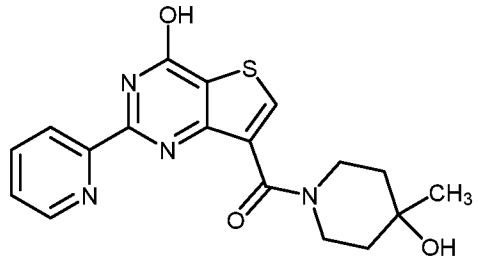
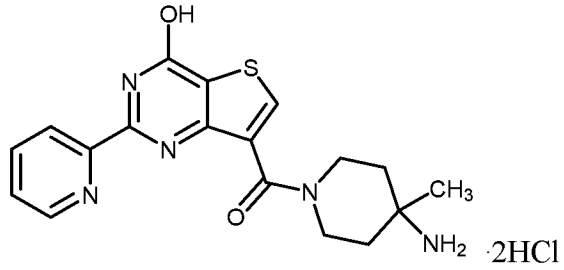
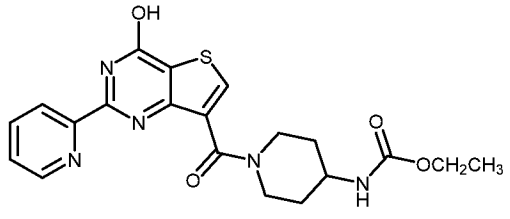
	292	293,1	293,0
	322	323,1	323,0
	350	351,1	351,0
	350	351,2	351,2
	363	364,1	364,2

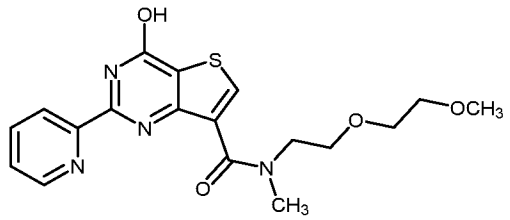
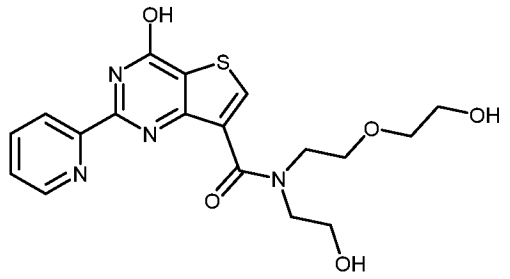
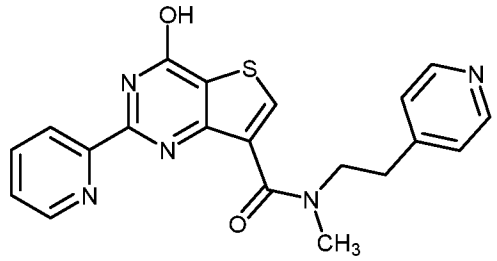
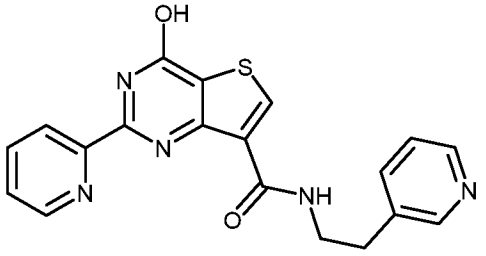
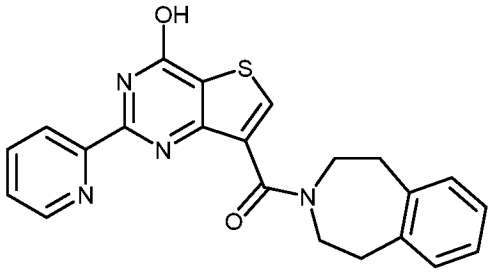
	361	362,1	362,2
	355	356,1	356,1
	356	357,1	357
	308	309,1	309,0
	344	308,1	308,2

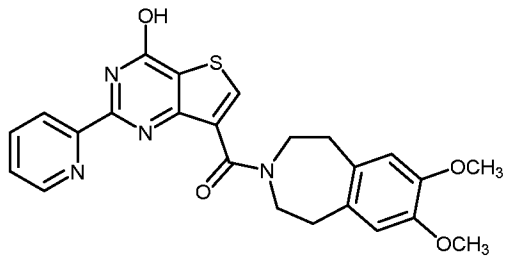
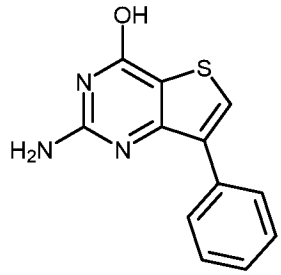
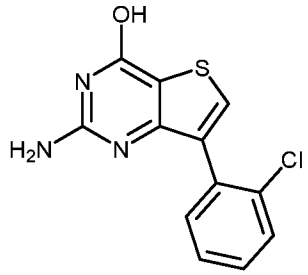
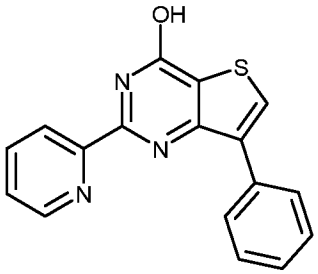
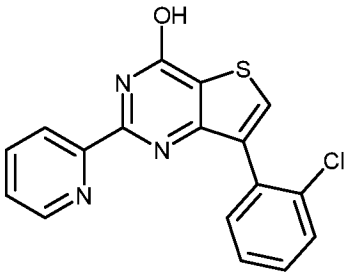
	365	366,1	366,0
	326	327,1	327,0
	342	343,1	343,2
	329	330,1	330,2
	315	316,1	316,0

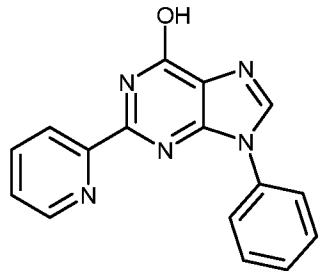
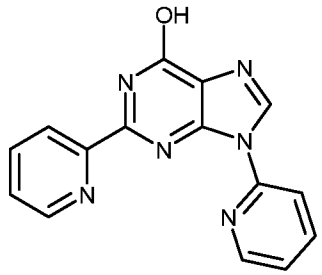
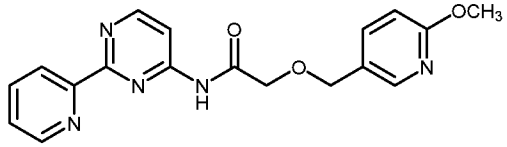
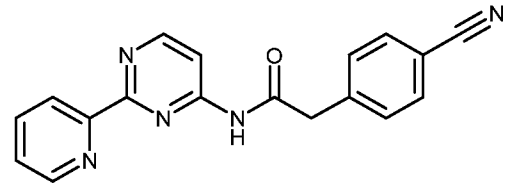
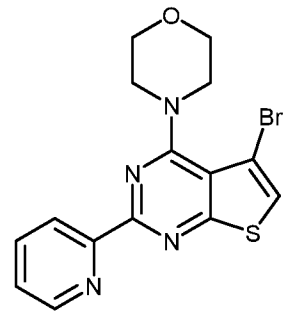
	340	341,1	341,2
	400	401,1	401,0
	308	307,9	308,0
	354	355,1	355,2
	384	385,1	385,0

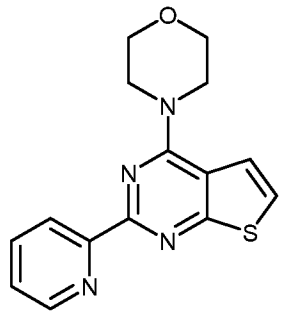
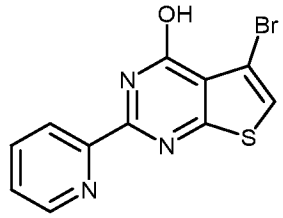
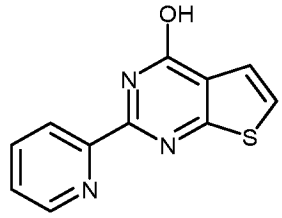
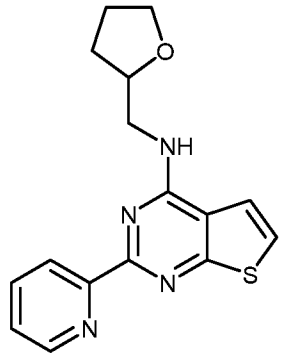
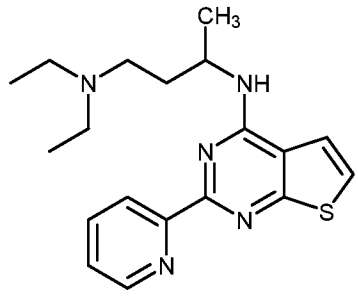
	413	413,2	413,2
	413	413,2	413,2
	426	426,2	426,0
	423	424,2	424,2
	417	418,1	418,2

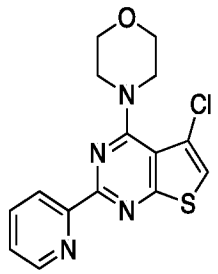
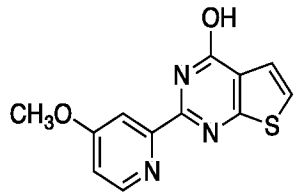
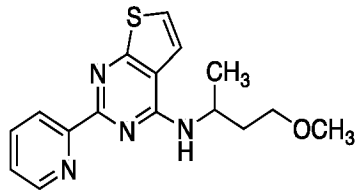
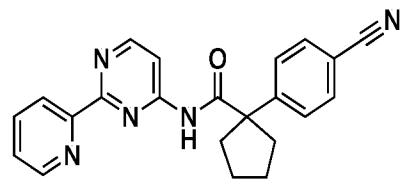
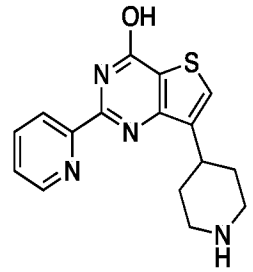
	418	419,1	419,0
	417	418,1	418,2
	370	371,1	371,0
	442	370,1	370,2
	427	428,1	428,0

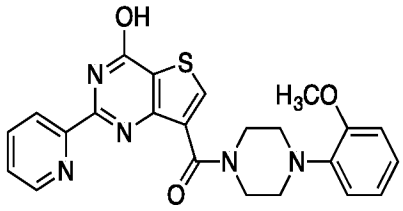
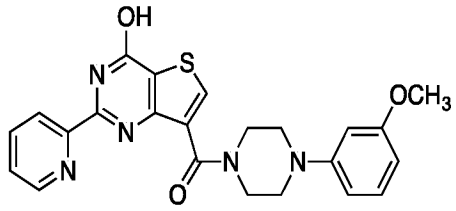
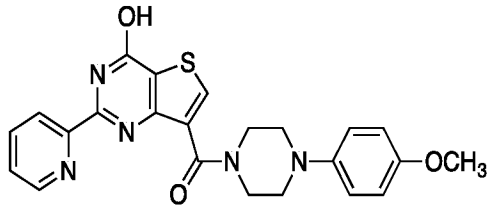
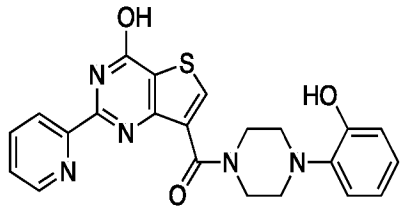
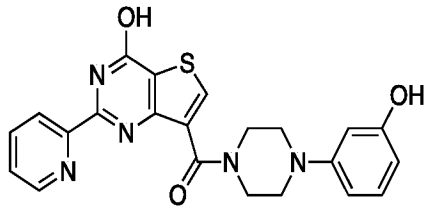
	388	389,1	389,2
	404	405,1	405,0
	391	392,1	392,2
	377	378,1	378,2
	402	403,1	403,0

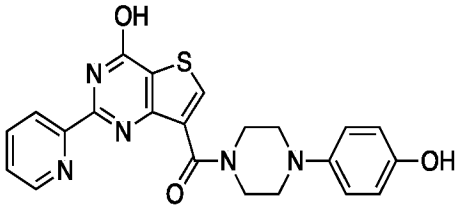
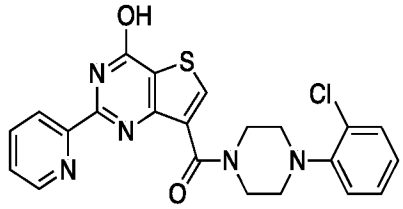
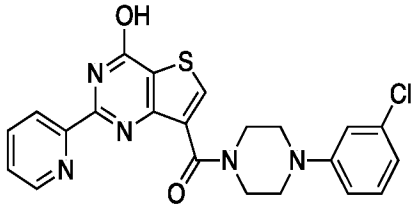
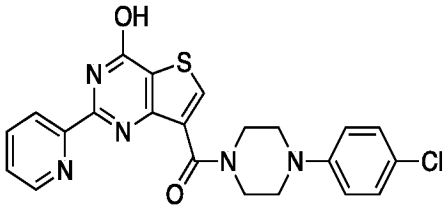
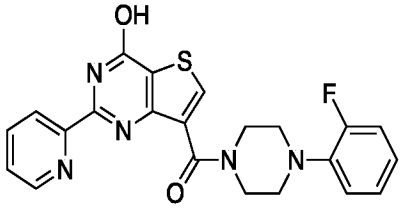
	463	463,2	463,2
	243	244,3	244,0
	278	278,0	278,0
	305	306,1	306,0
	340	340,0	339,9

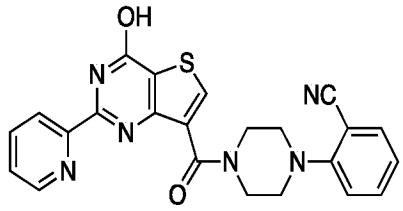
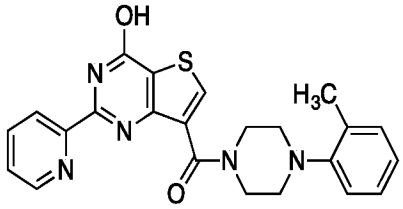
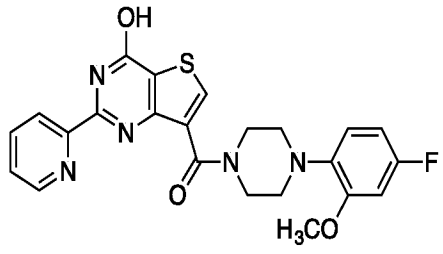
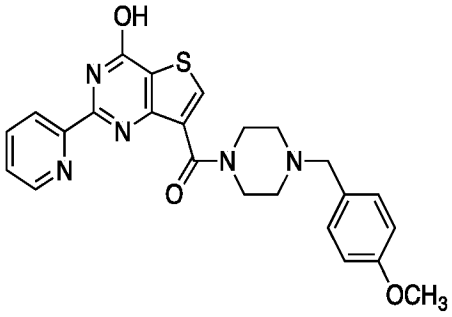
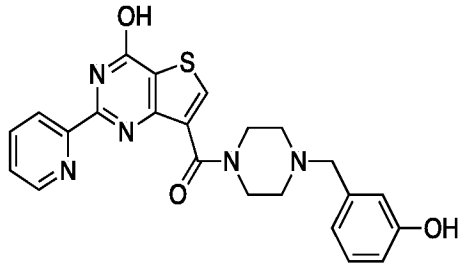
	289	290,1	290,2
	290	291,1	291,0
	351	352,1	352,2
	315	316,1	316,0
	377	377,0	377,0

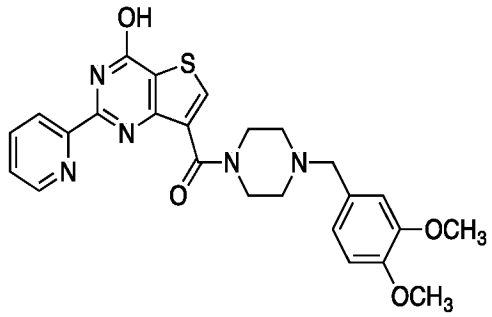
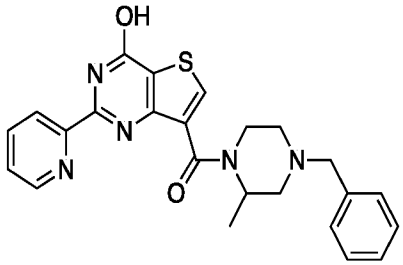
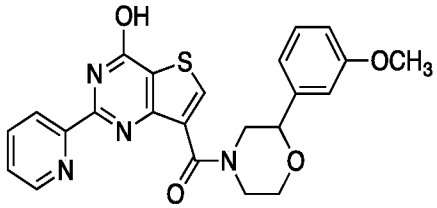
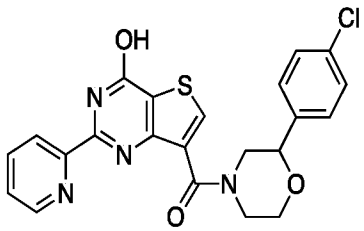
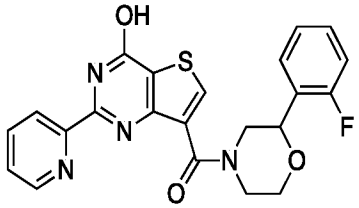
	298	299,1	299,1
	308	307,9	308,0
	229	230,0	230,0
	312	313,1	313,0
	356	356,2	356,2

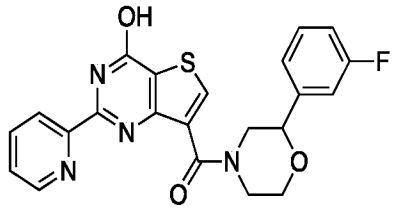
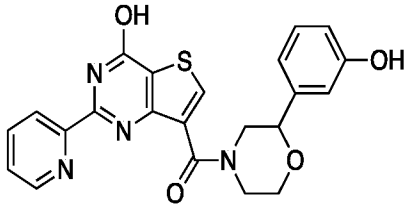
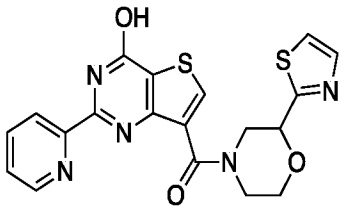
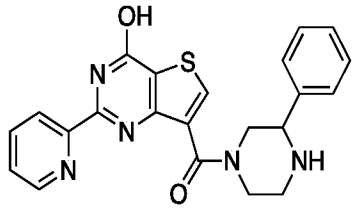
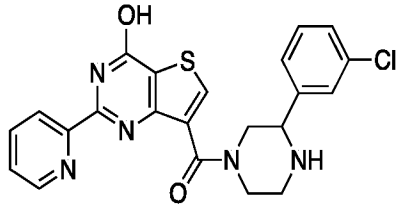
	333	333,1	333,0
	259	260,0	260,2
	314	315,1	315,1
	369	370,2	370,2
 2 HCl	385	313,1	313,2

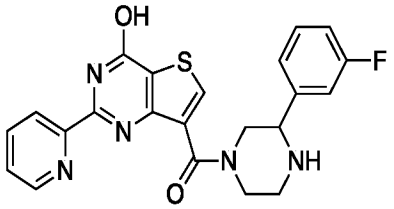
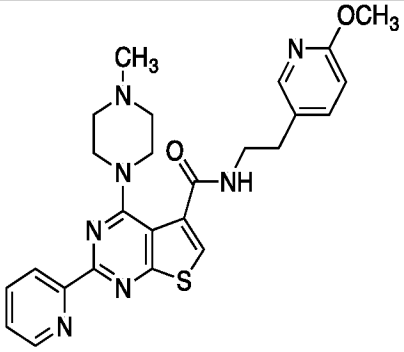
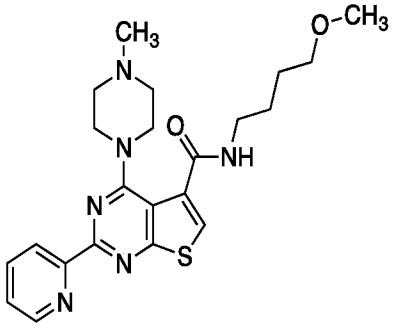
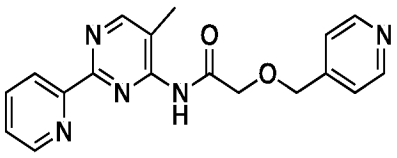
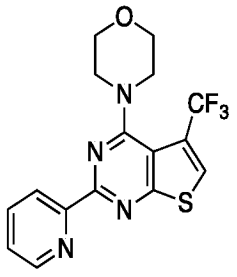
	448	448,2	448,0
	448	448,2	448,2
	448	448,2	448,2
	433	434,1	434,0
	433	434,1	434,0

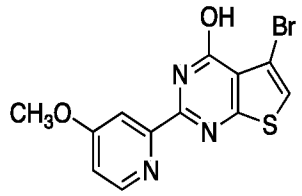
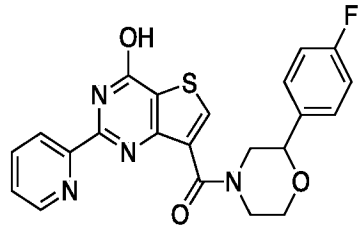
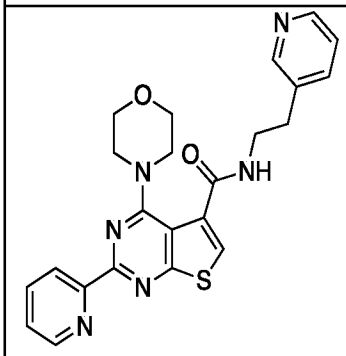
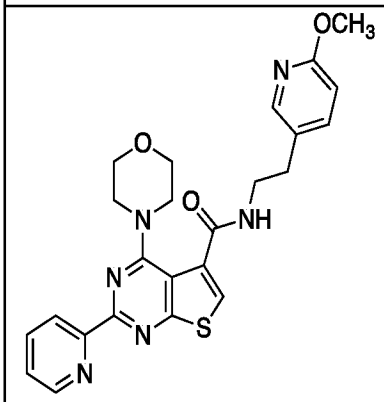
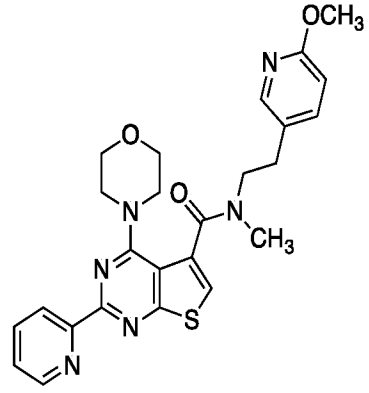
	433	434,1	434,0
	452	452,1	452,0
	452	452,1	452,1
	452	452,1	452,0
	435	436,1	436,0

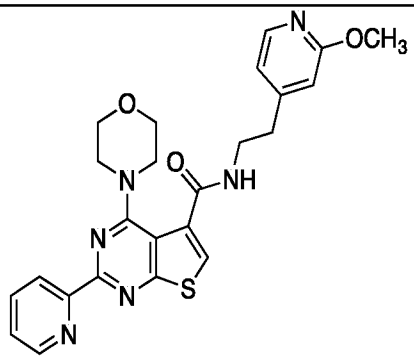
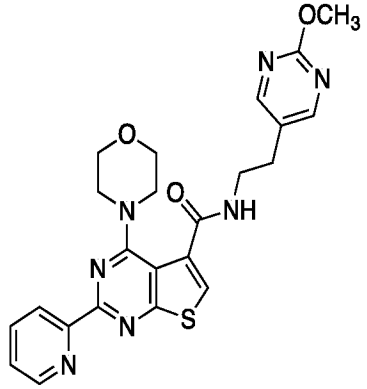
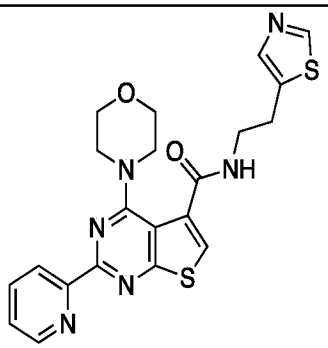
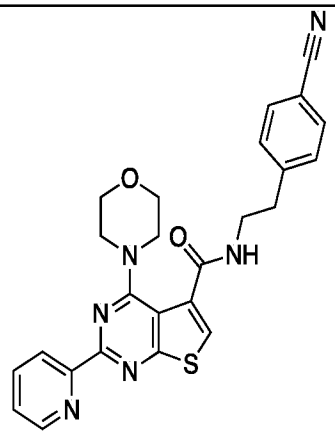
	442	443,1	443,0
	432	432,2	432,2
	466	466,1	466,0
	462	462,2	462,2
	448	448,2	448,2

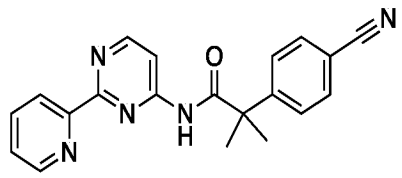
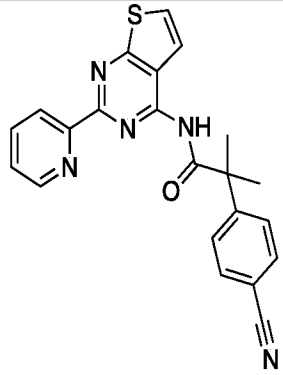
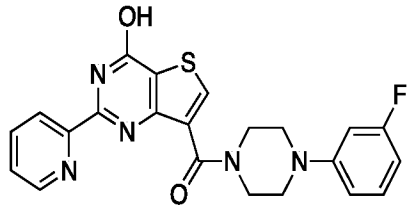
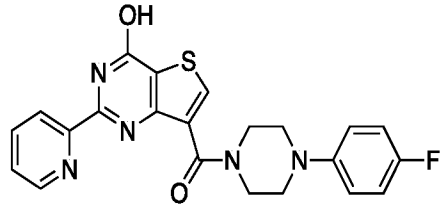
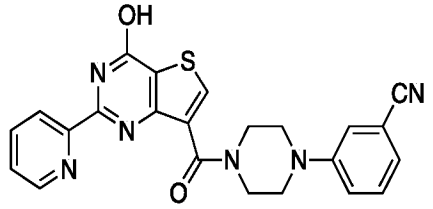
	492	492,2	492,2
	446	446,2	446,2
	448	449,1	449,0
	453	453,1	453,0
	436	437,1	437,0

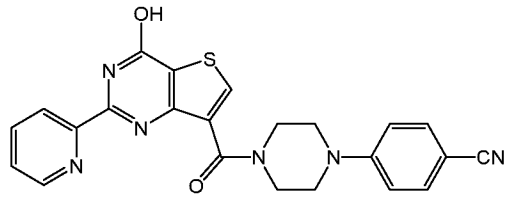
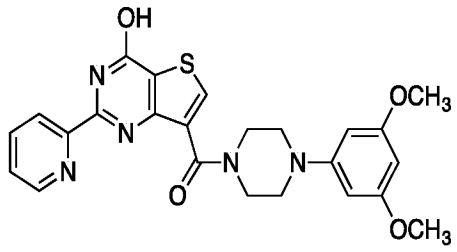
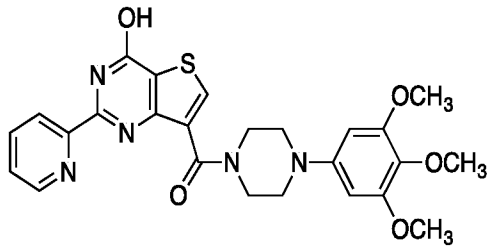
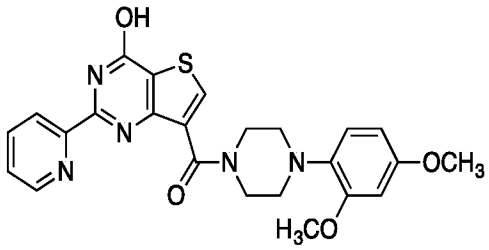
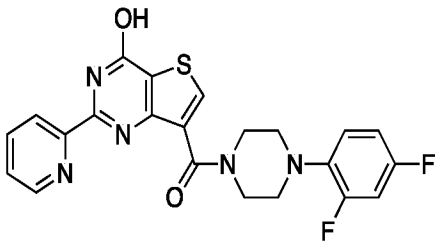
	436	437,1	437,0
	434	435,1	435,0
	425	426,1	426,0
	417	418,1	418,2
	452	452,1	452,0

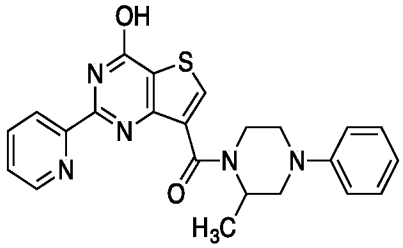
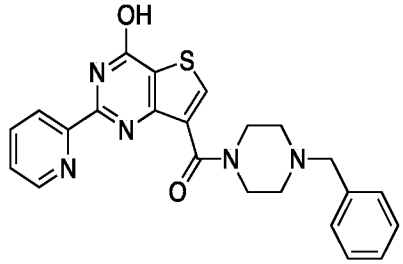
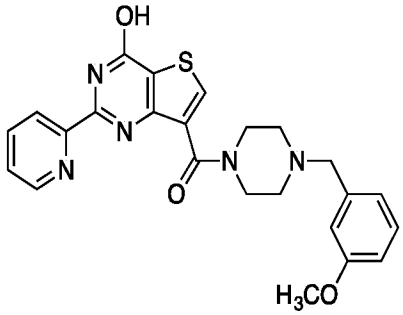
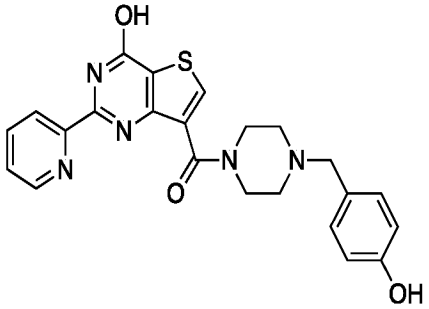
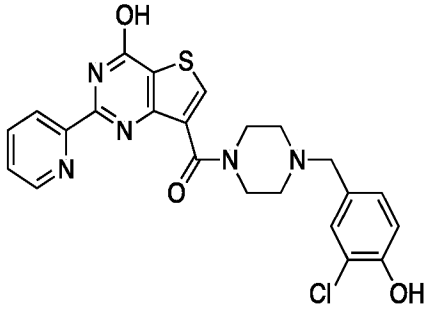
	435	436,1	436,0
	490	490,2	490,2
	441	441,2	441,2
	335	336,2	336,2
	366	367,1	367,0

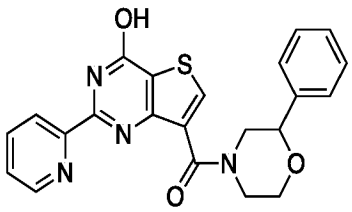
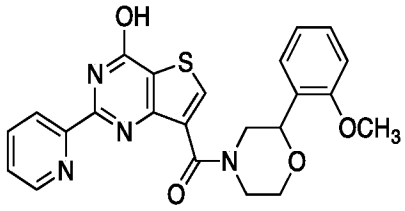
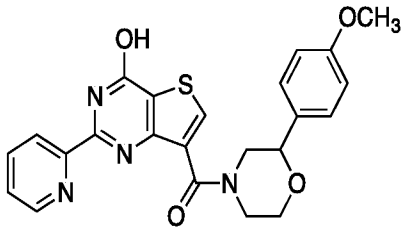
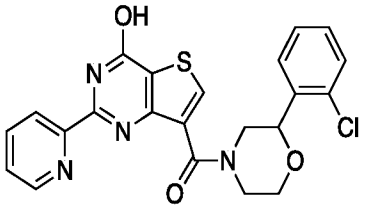
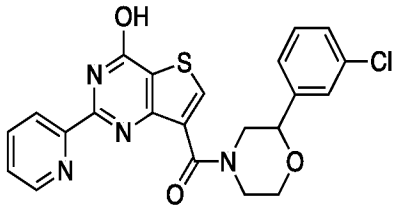
	338	338,0	338,0
	436	437,1	437,2
	447	447,2	447,1
	477	477,2	477,1
	491	491,2	491,1

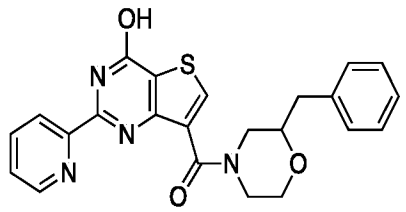
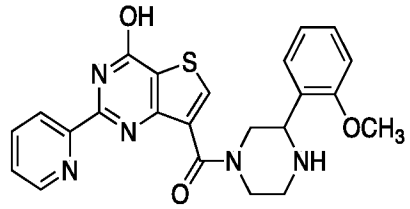
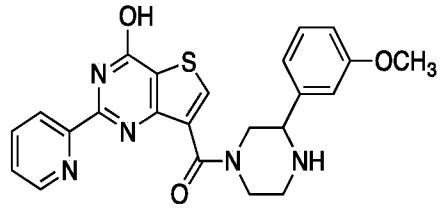
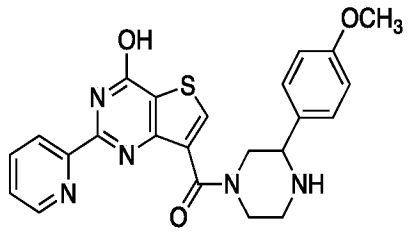
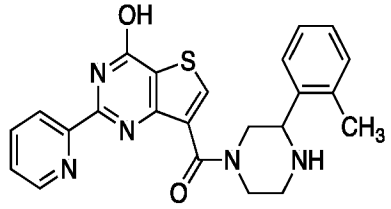
	477	477,2	477,1
	478	478,2	478,0
	453	453,1	453,1
	471	471,2	471,1

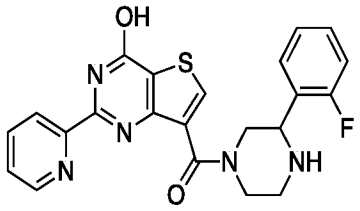
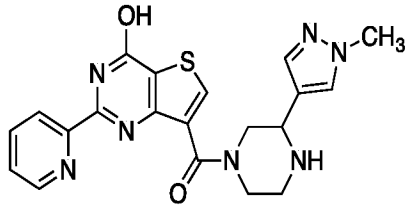
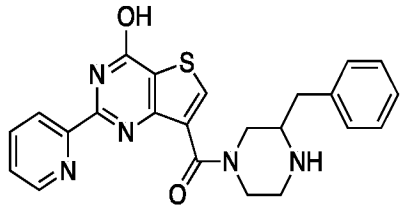
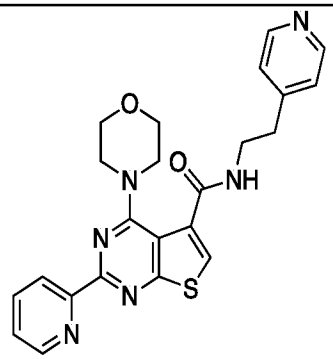
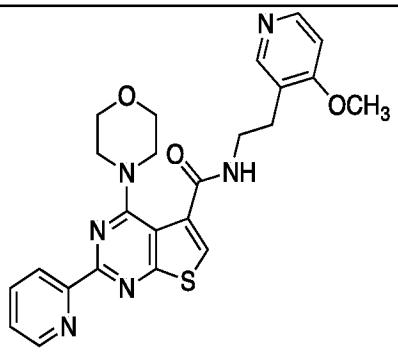
	343	344,2	344,3
	399	400,1	400,2
	435	436,1	436,0
	435	436,1	436,0
	442	443,1	443,1

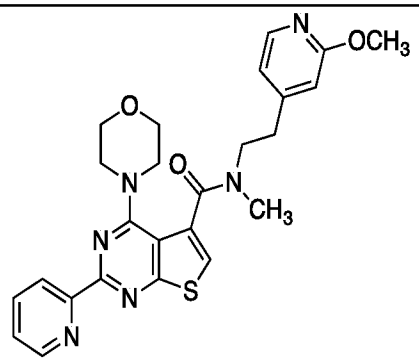
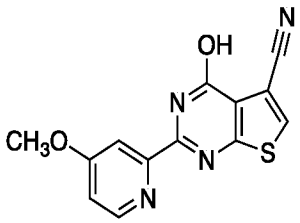
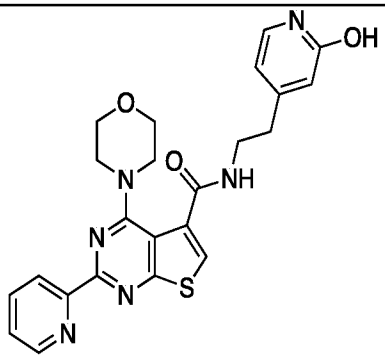
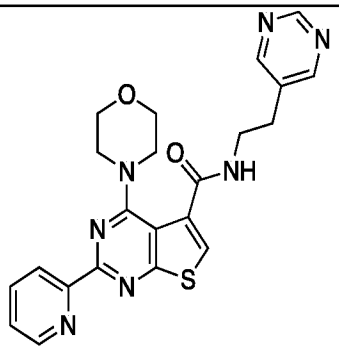
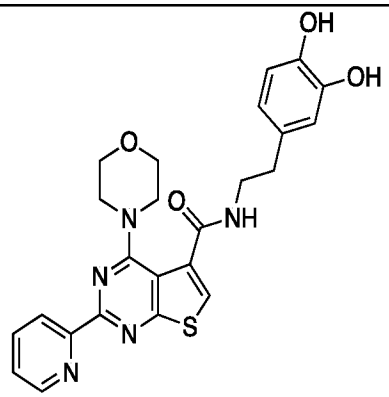
	442	443,1	443,1
	478	478,2	478,0
	508	508,2	508,2
	478	478,2	478,2
	453	454,1	454,2

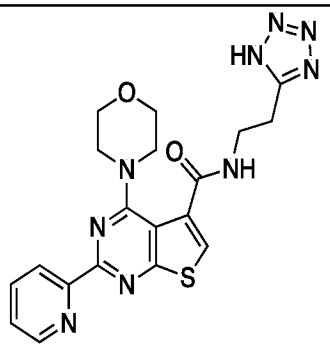
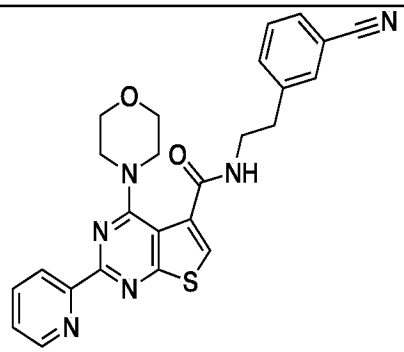
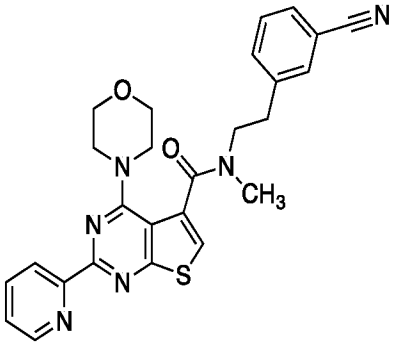
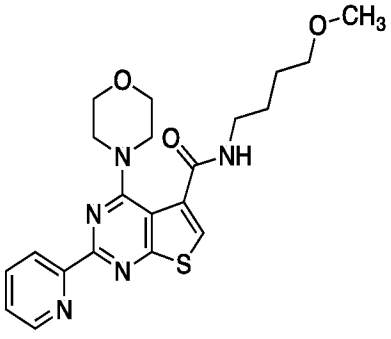
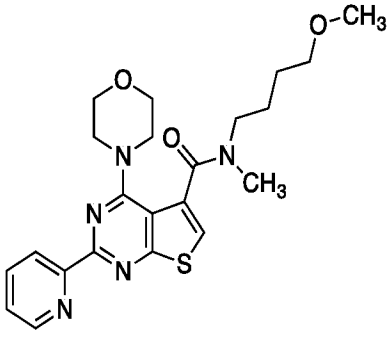
	432	432,2	432,2
	432	432,2	432,2
	462	462,2	462,2
	448	448,2	448,0
	482	482,1	482,1

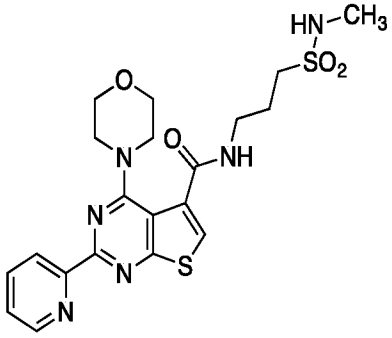
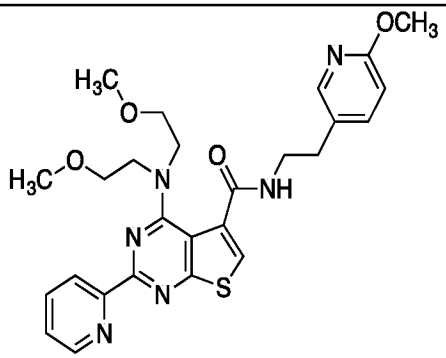
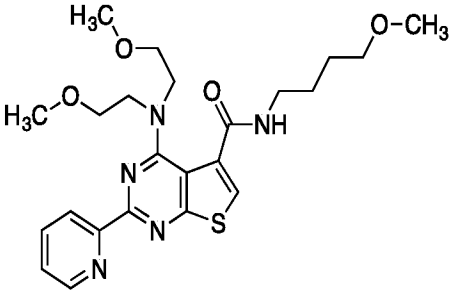
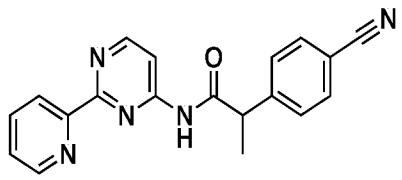
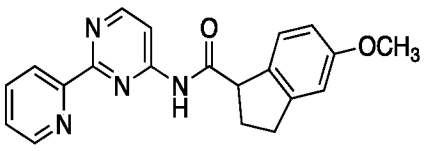
	418	419,1	419,0
	448	449,1	449,2
	448	449,1	449,1
	453	453,1	453,2
	453	453,1	453,2

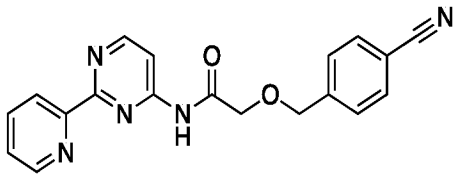
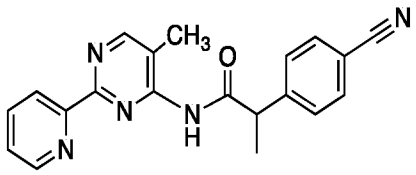
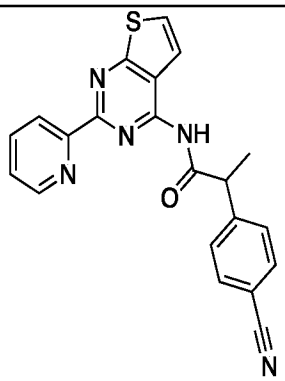
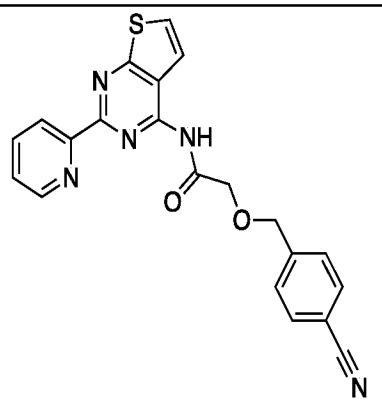
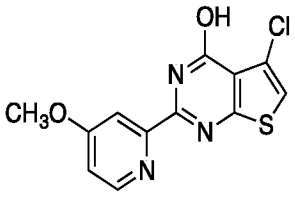
	432	433,1	433,2
	448	448,2	448,0
	448	448,2	448,0
	448	448,2	448,0
	432	432,1	432,1

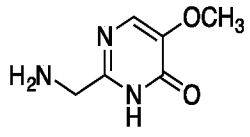
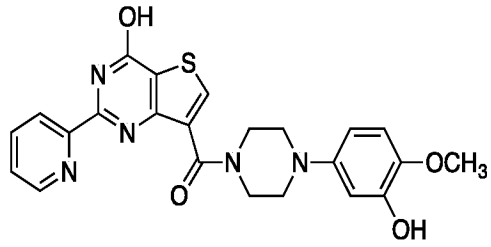
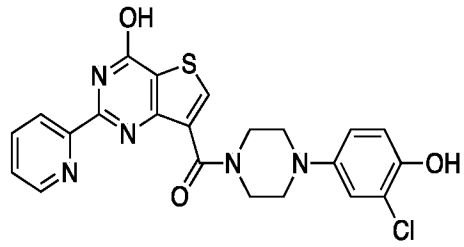
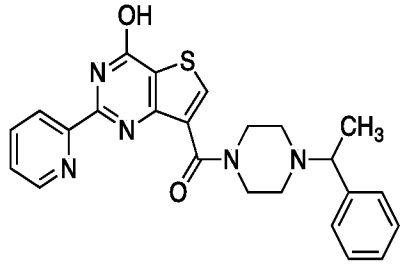
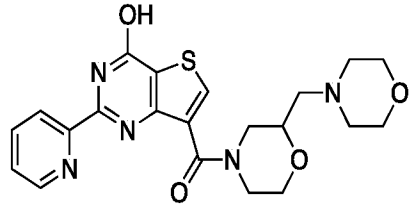
	435	436,1	436,0
	421	422,1	422,1
	432	432,2	432,1
	447	447,2	447,2
	477	477,2	477,2

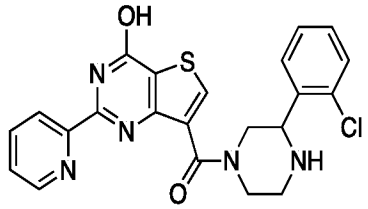
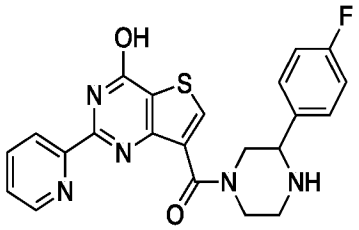
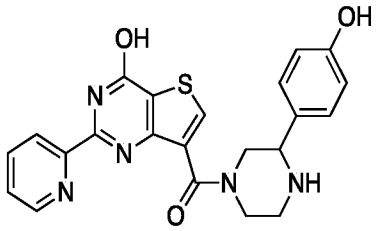
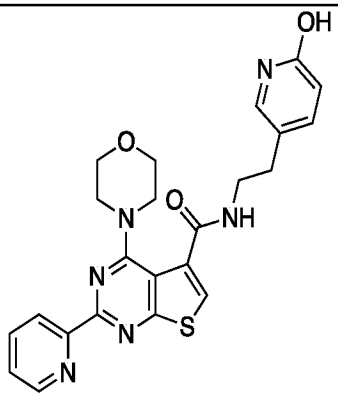
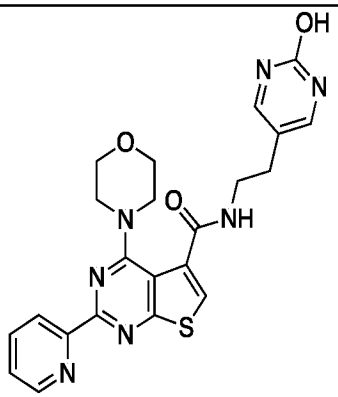
	491	491,2	491,2
	284	285,0	285,0
	463	463,2	463,2
	448	448,2	448,2
	478	478,2	478,2

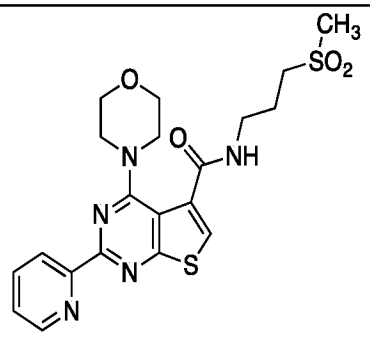
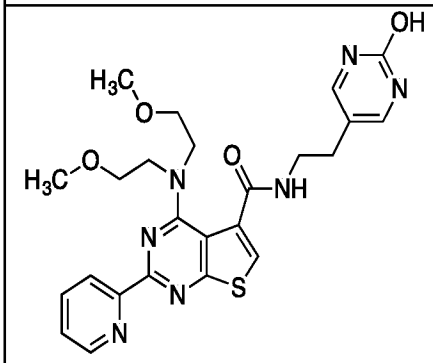
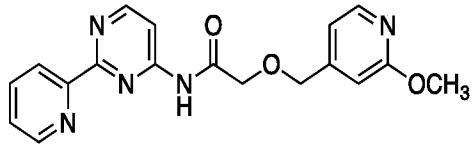
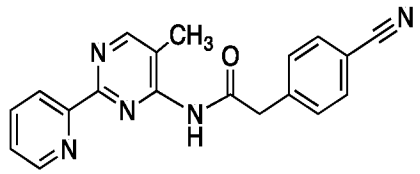
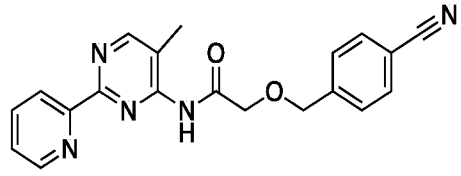
	437	438,1	438,2
	471	471,2	471,1
	485	485,2	485,2
	428	428,2	428,2
	442	442,2	442,2

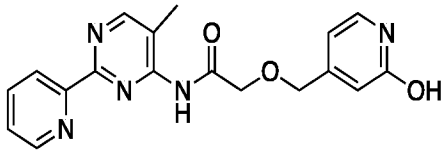
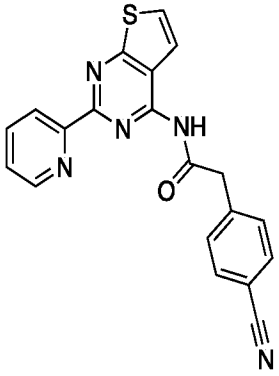
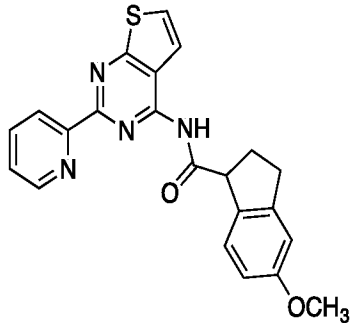
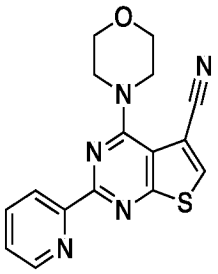
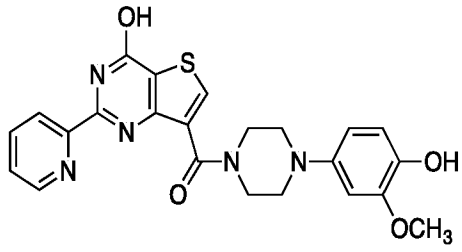
	477	477,1	477,2
	523	523,2	523,2
	474	474,2	474,2
	329	330,1	330,1
	346	347,2	347,2

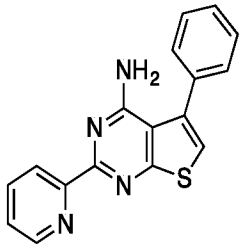
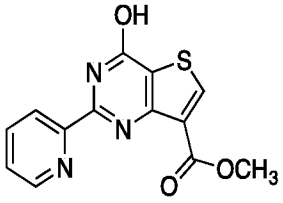
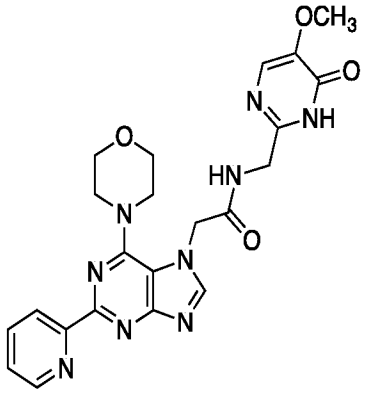
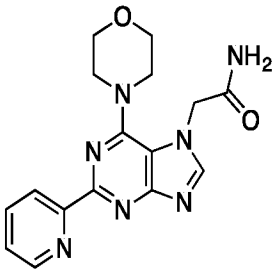
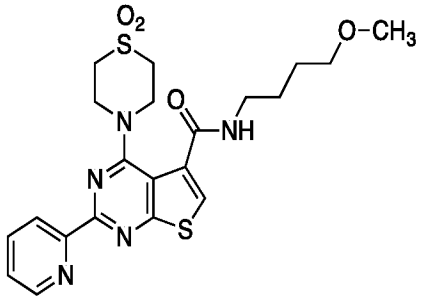
	345	346,1	346,2
	343	344,2	344,1
	385	386,1	386,0
	401	402,1	402,2
	294	294,0	294,0

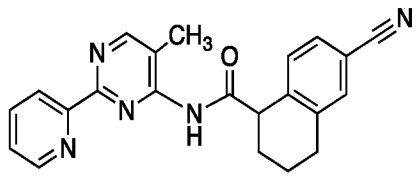
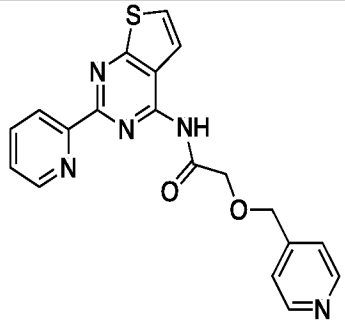
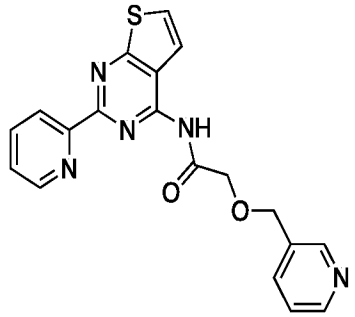
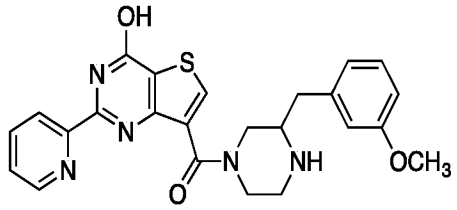
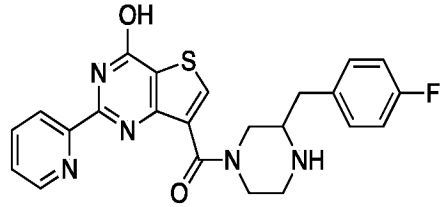
 HCl	192	156,1	156,2
	464	464,1	464,0
	468	468,1	468,2
	446	446,2	446,2
	442	442,2	442,2

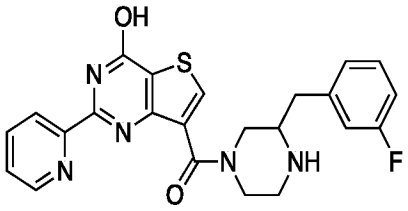
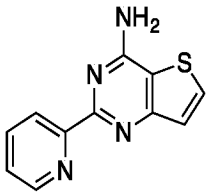
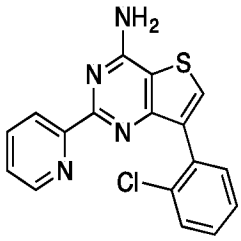
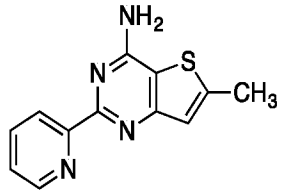
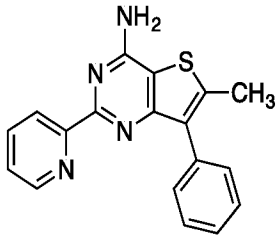
	452	452,1	452,2
	435	436,1	436,0
	433	434,1	434,0
	463	463,2	463,2
	464	464,2	464,2

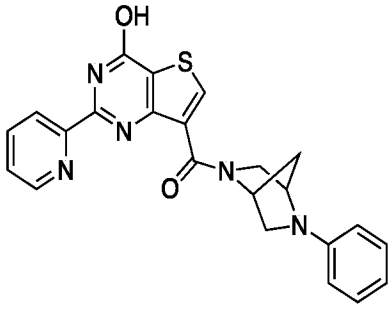
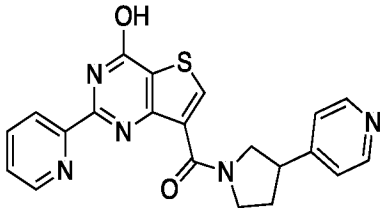
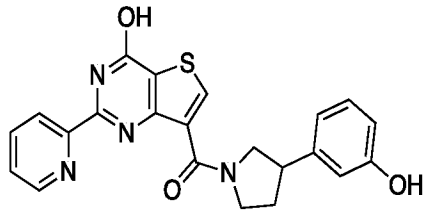
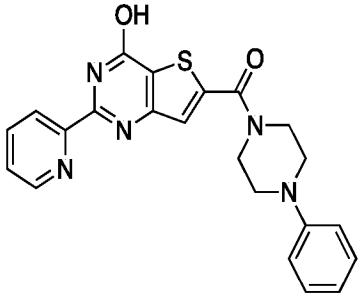
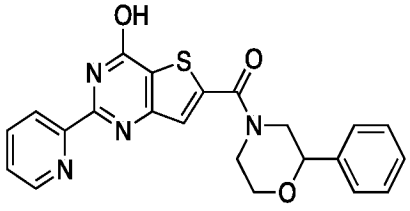
	462	462,1	462,1
	510	510,2	510,2
	351	352,1	352,2
	329	330,1	330,0
	359	360,2	360,0

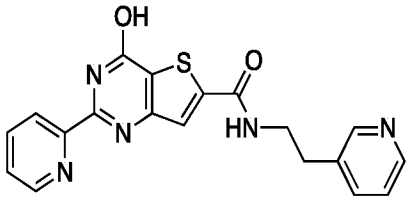
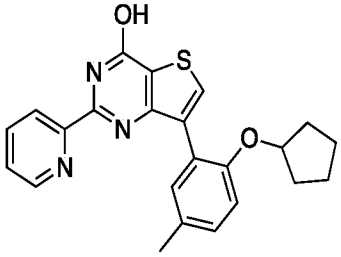
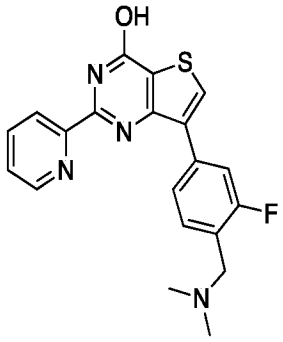
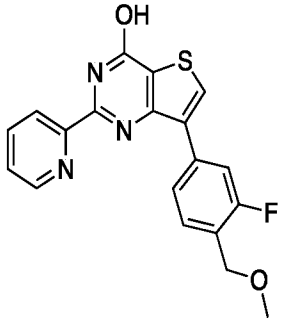
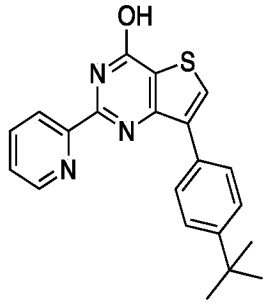
	351	352,1	352,2
	371	372,1	372,0
	402	403,1	403,0
	323	324,1	324,0
	464	464,1	464,2

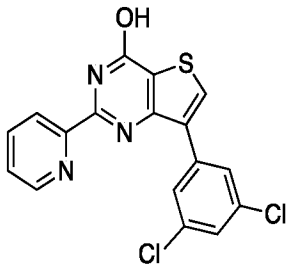
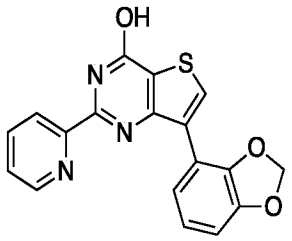
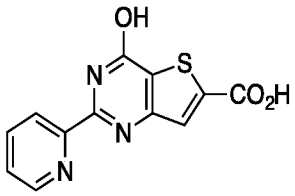
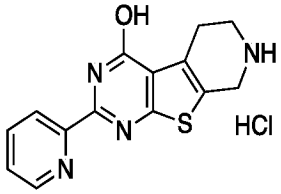
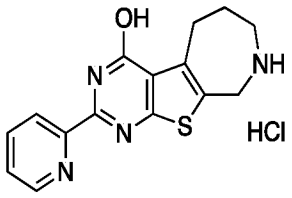
	304	305,1	305,0
	287	288,0	288,0
	477	478,2	478,2
	339	340,1	340,2
	476	476,2	476,2

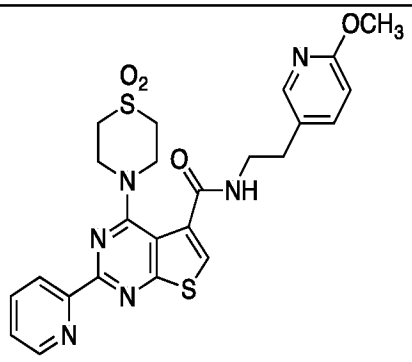
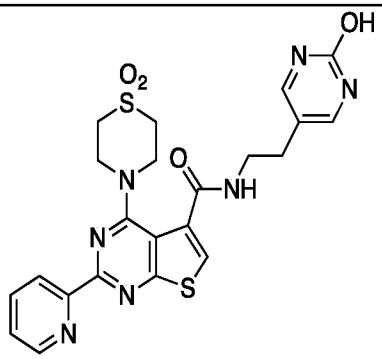
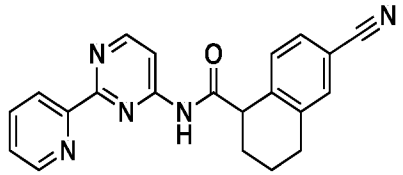
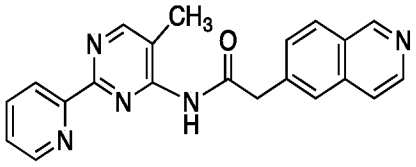
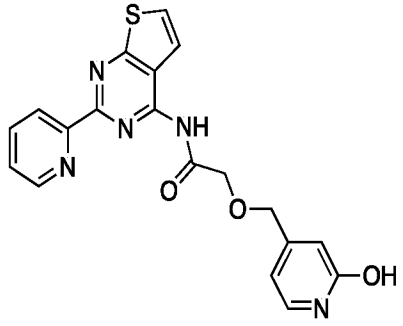
	369	370,2	370,2
	377	378,1	378,0
	377	378,1	378,0
	462	462,2	462,2
	450	450,2	450,0

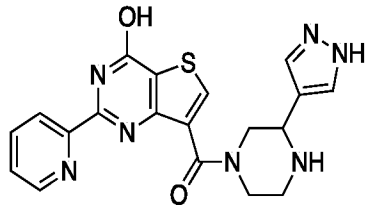
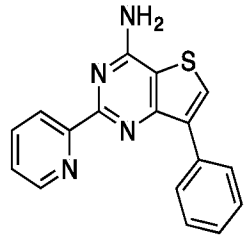
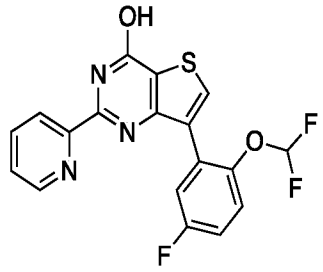
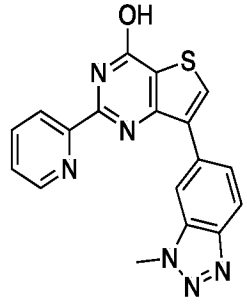
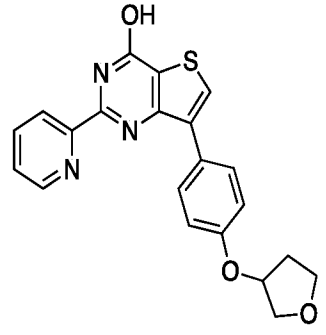
	450	450,2	450,0
	228	229,1	229,0
	339	339,1	339,2
	242	243,1	243,0
	318	319,1	319,2

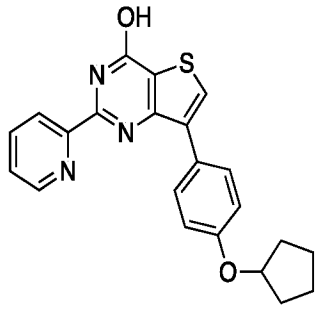
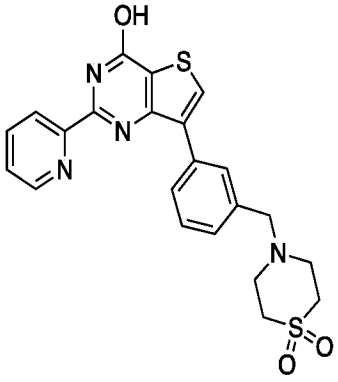
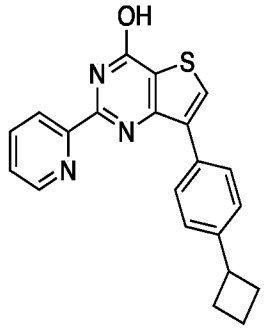
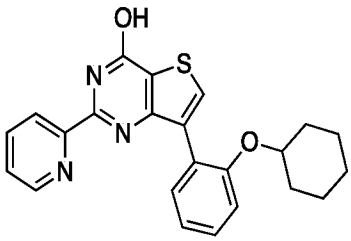
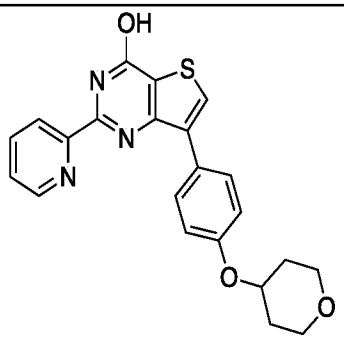
	429	430,1	430,2
	403	404,1	404,1
	418	419,1	419,0
	417	418,1	418,2
	418	419,1	419,0

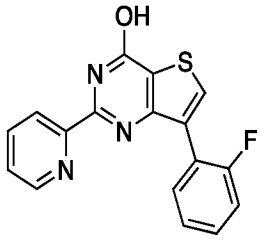
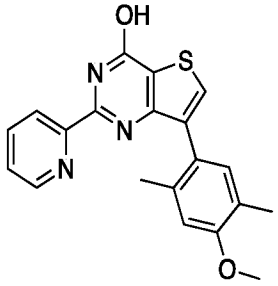
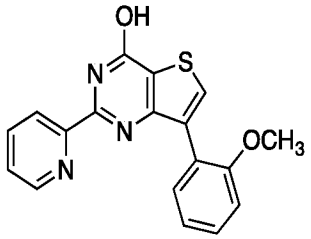
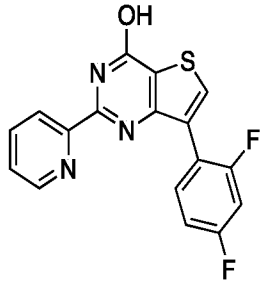
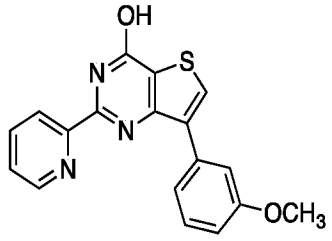
	377	378,1	378,2
	403	404,2	404,0
	380	381,1	381,0
	367	368,1	368,1
	361	362,2	362,2

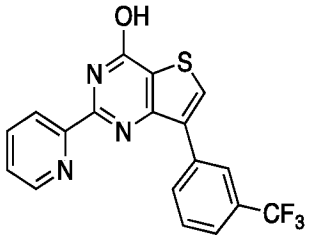
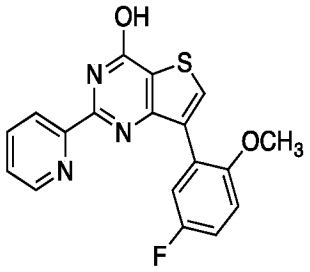
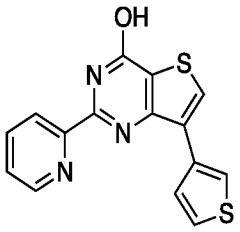
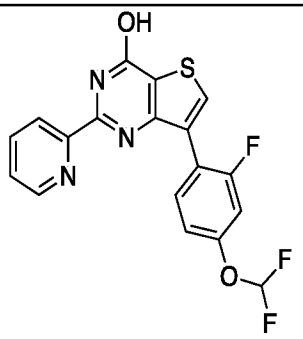
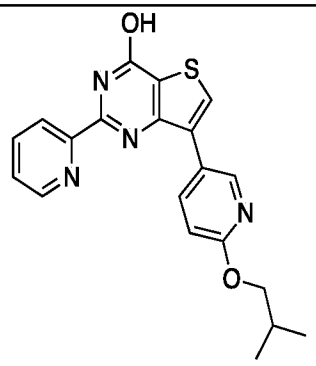
	374	374,0	374,0
	349	350,1	350,1
	273	274,0	274,0
	321	285,1	285,1
	335	299,1	299,1

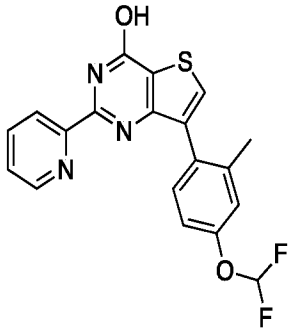
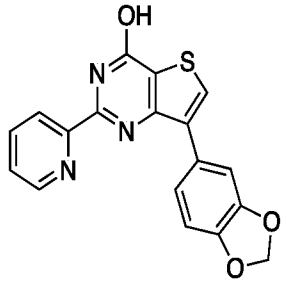
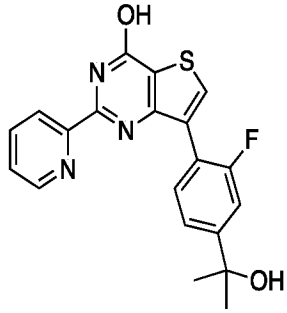
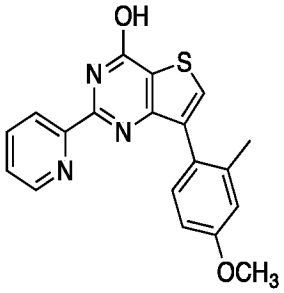
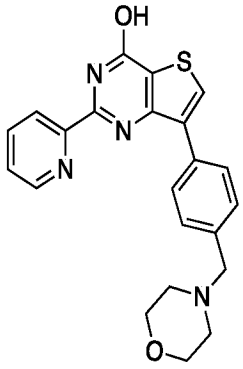
	525	525,1	525,2
	512	512,1	512
	355	356,2	356,0
	355	356,1	356,3
	393	394,1	394,0

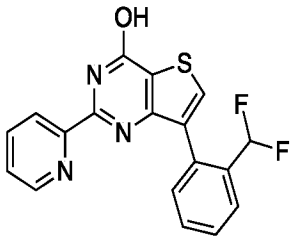
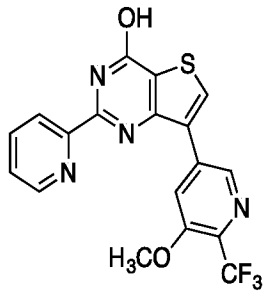
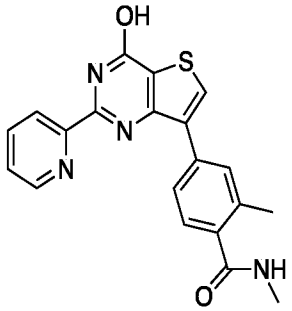
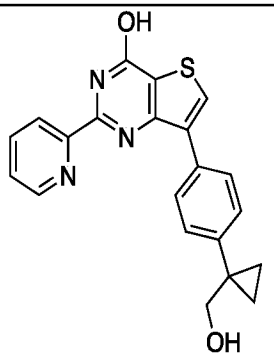
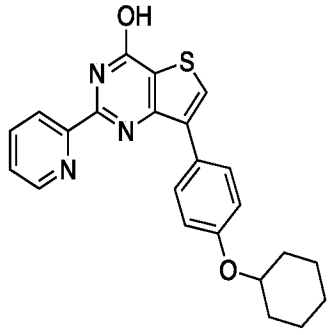
	407	408,1	408,0
	304	305,1	305,2
	389	390,1	390,0
	360	361,1	361,0
	391	392,1	392,2

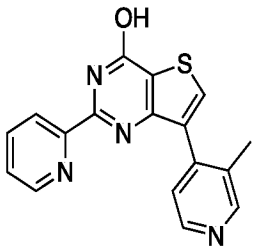
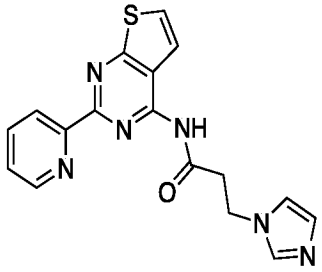
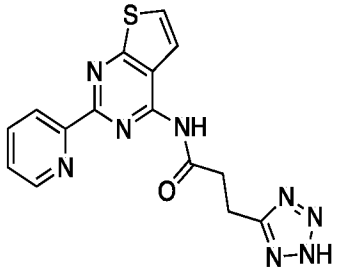
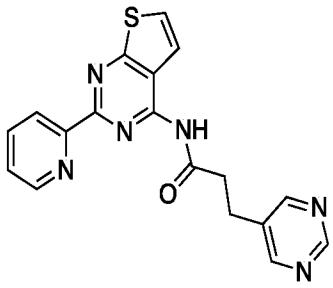
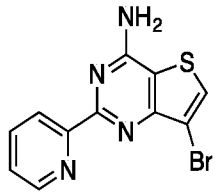
	389	390,1	390,0
	453	453,1	453,0
	359	360,1	360,0
	403	404,2	404,2
	405	406,1	406,2

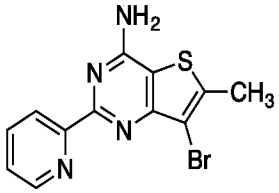
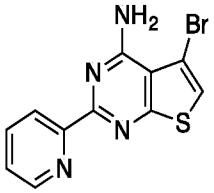
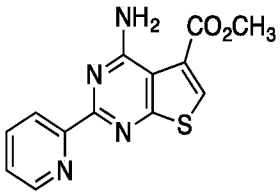
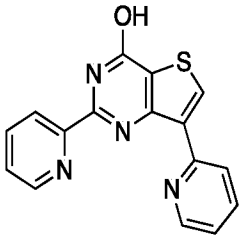
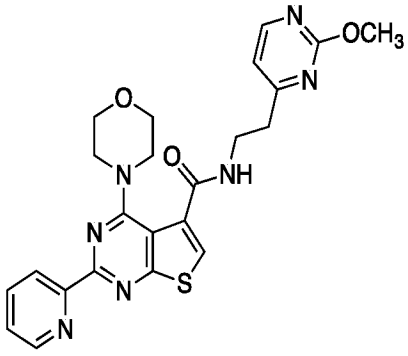
	323	324,1	324,1
	363	364,1	364,2
	335	336,1	336,0
	341	342,1	342,0
	335	336,1	336,2

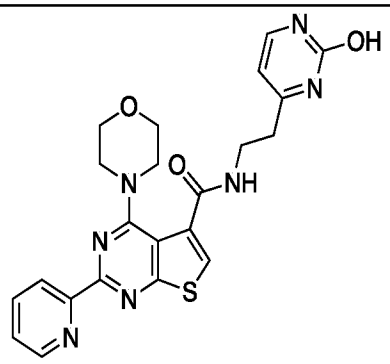
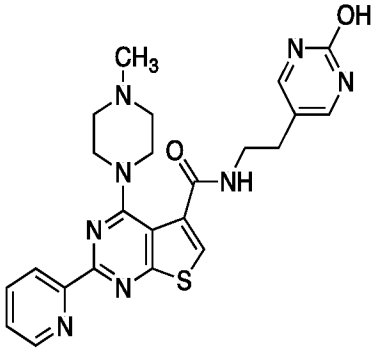
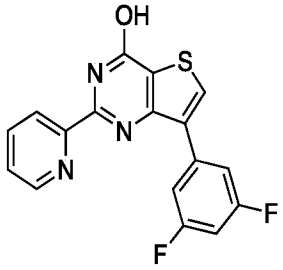
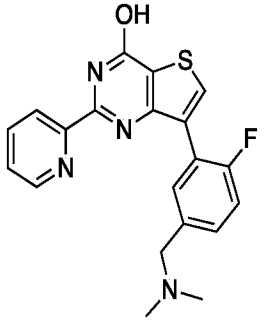
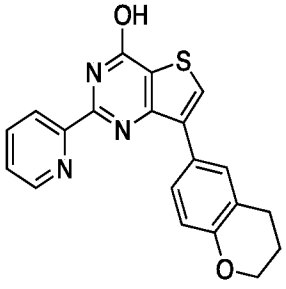
	373	374,1	374,2
	353	354,1	354,0
	311	312,0	312,0
	389	390,1	390,2
	378	379,1	379,2

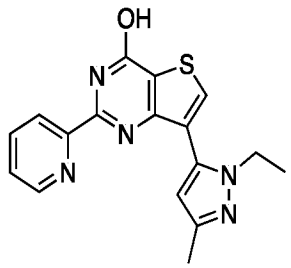
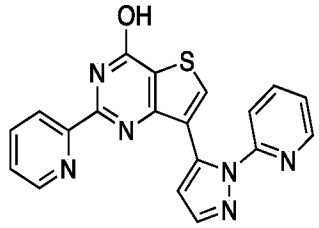
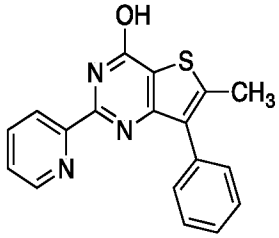
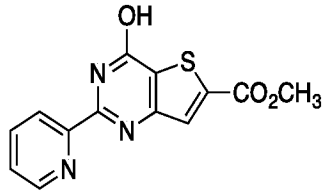
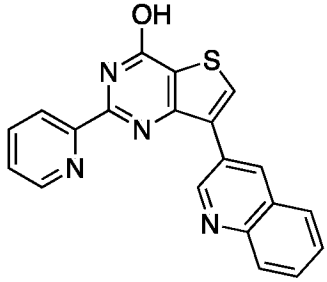
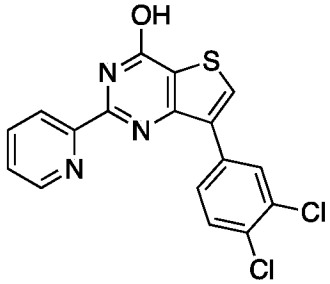
	385	386,1	386,2
	349	350,1	350,2
	381	382,1	382,0
	349	350,1	350,1
	404	405,2	405,2

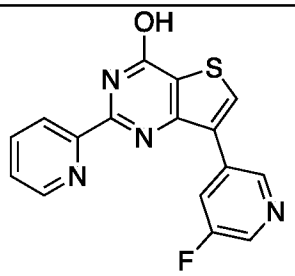
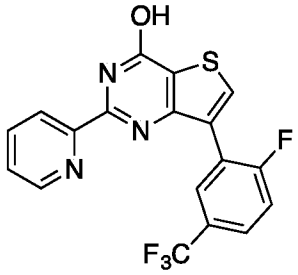
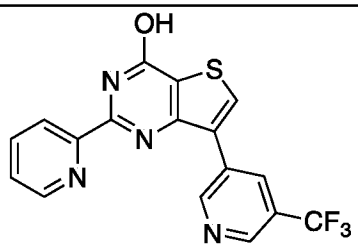
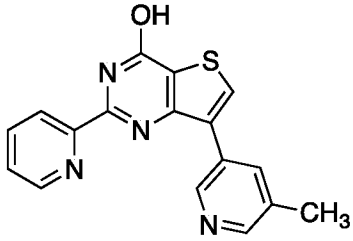
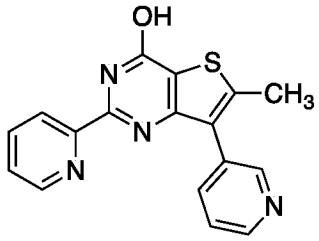
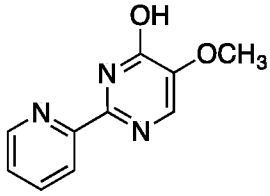
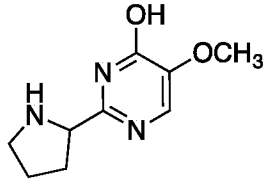
	355	356,1	356,2
	404	405,1	405,0
	376	377,1	377,0
	375	376,1	376,0
	403	404,2	404,2

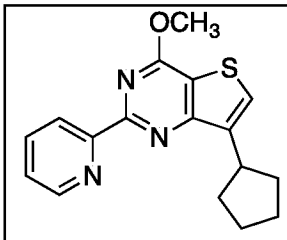
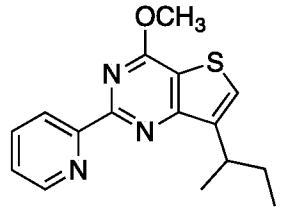
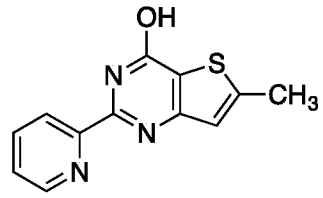
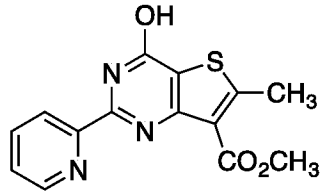
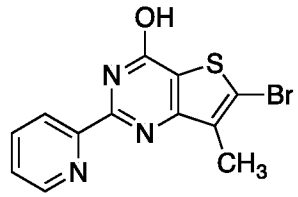
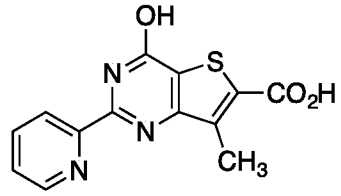
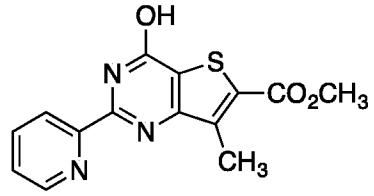
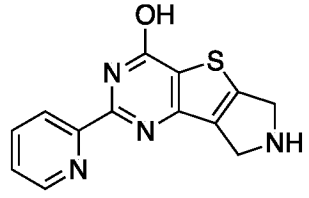
	320	321,1	321,1
	350	351,1	351,2
	352	[M-1] 351,1	[M-1] 351,0
	362	363,1	363,0
	307	307,0	307,0

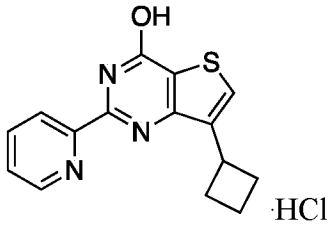
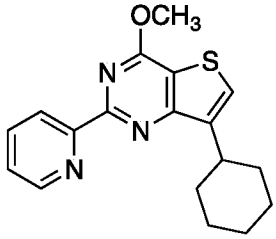
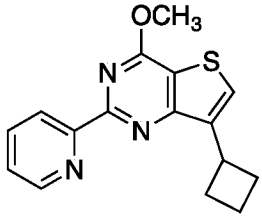
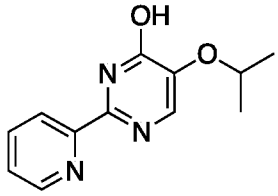
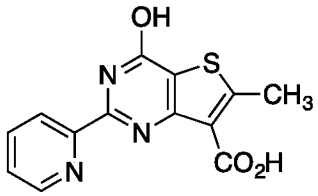
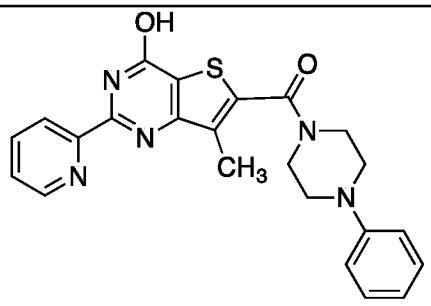
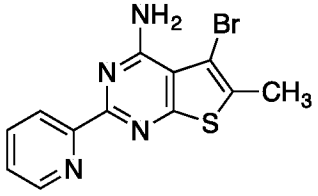
	321	321,0	321,0
	307	307,0	307,0
	286	287,1	287,0
	468	307,1	307,0
	478	478,2	478,2

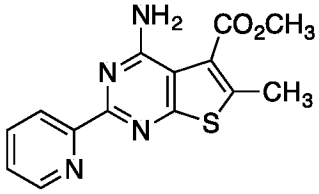
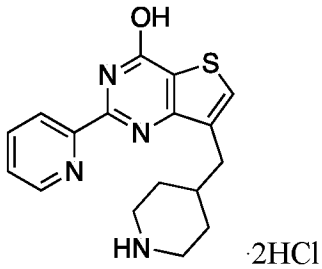
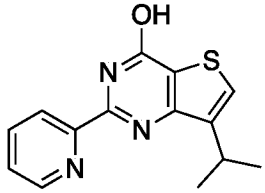
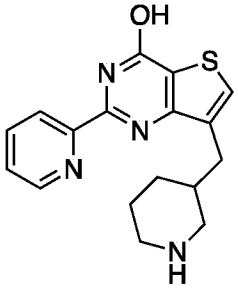
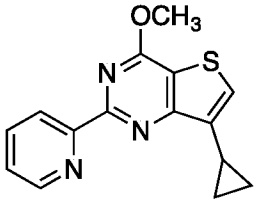
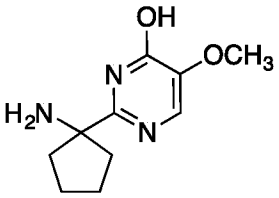
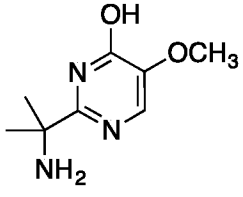
	464	464,1	464,2
	477	477,2	477,2
	341	342,1	342,2
	380	381,1	381,2
	361	362,1	362,2

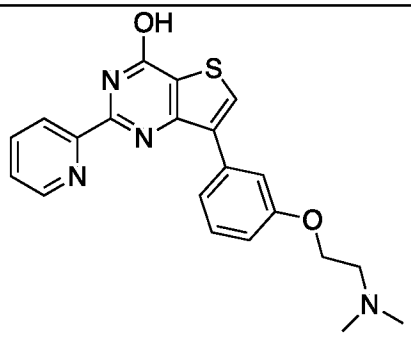
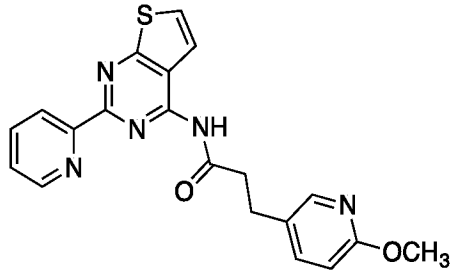
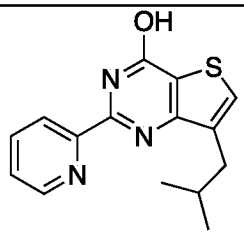
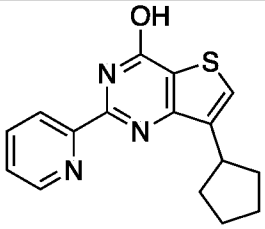
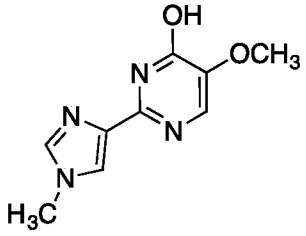
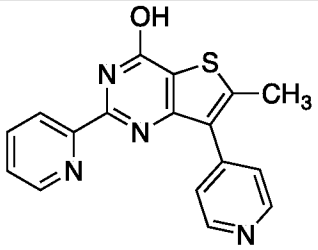
	337	338,1	338,1
	372	373,1	373,0
	319	320,1	320,0
	287	288,0	288,1
	356	357,1	357,0
	374	374,0	374,0

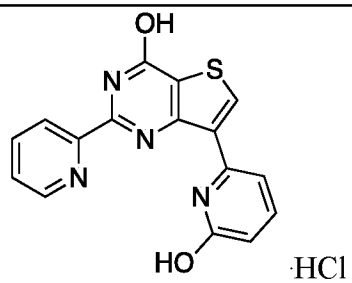
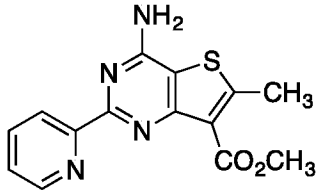
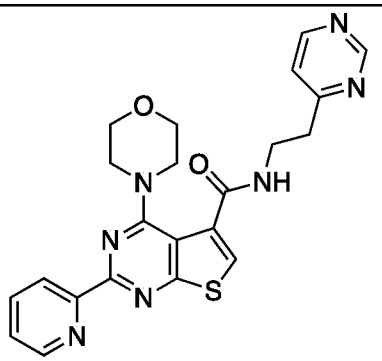
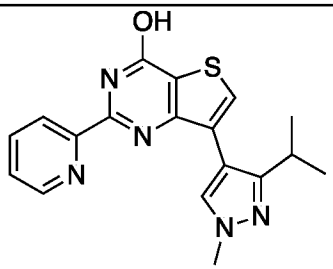
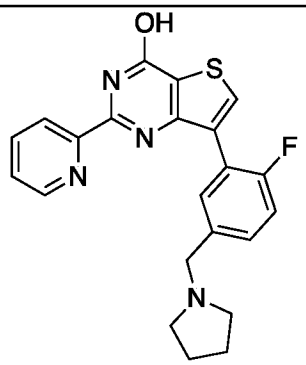
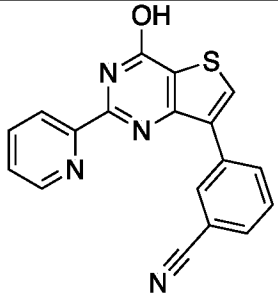
	324	325,1	325,2
	391	392,1	392,0
	374	375,1	375,2
	320	321,1	321,2
	320	321,1	321,0
	203	204,1	204,2
 ·HCl	232	196,1	196,2

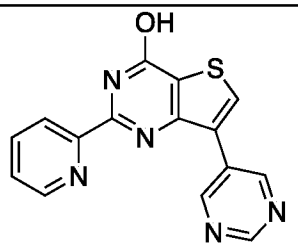
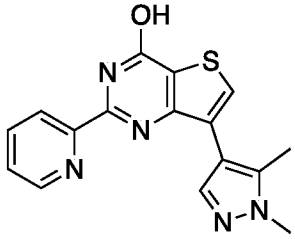
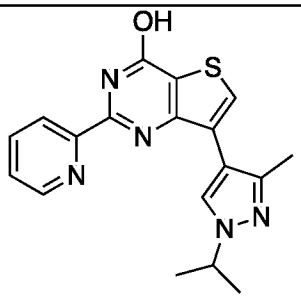
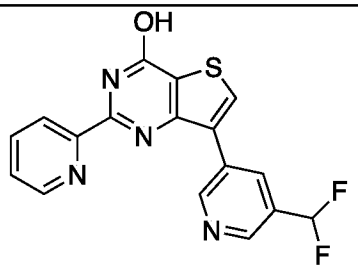
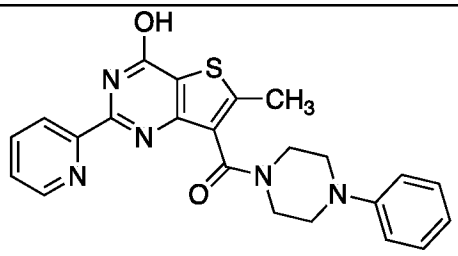
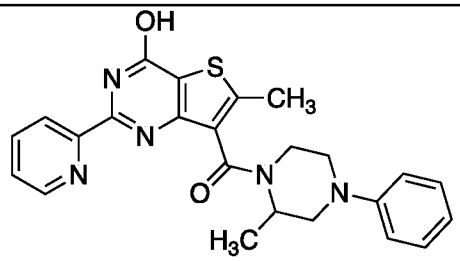
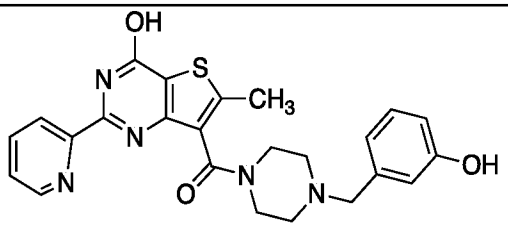
	311	312,1	312,0
	299	300,1	300,0
	243	244,1	244,2
	301	302,1	302,0
	322	322,0	322,0
	287	288,0	288,0
	301	302,1	302,0
 ·HCl	307	271,1	271,0

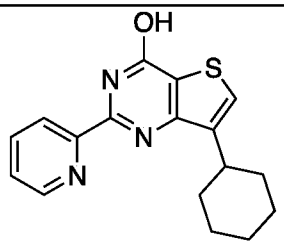
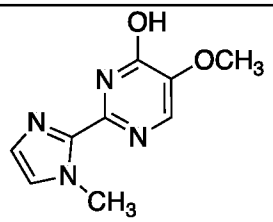
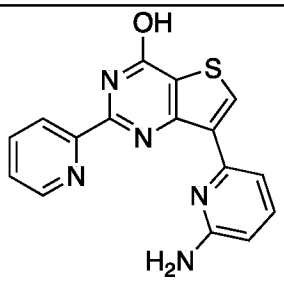
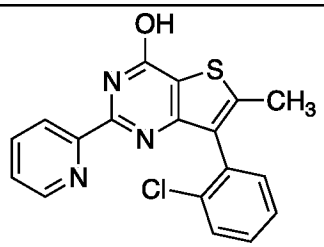
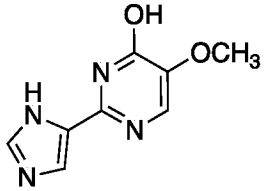
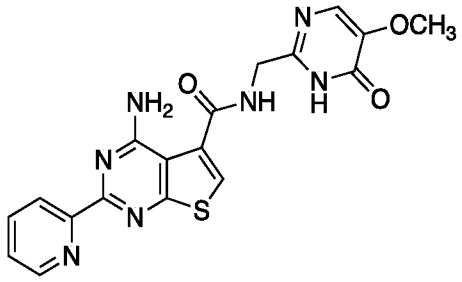
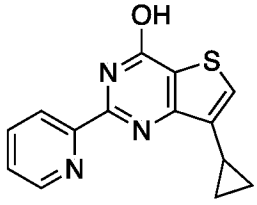
	320	284,1	284,1
	325	326,2	326,2
	297	298,1	298,0
	231	232,1	232,2
	287	288,0	288,0
	432	432,2	432,2
	321	322,2	322,0

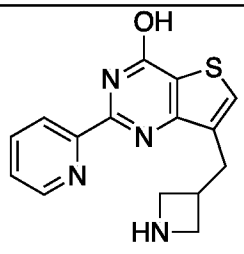
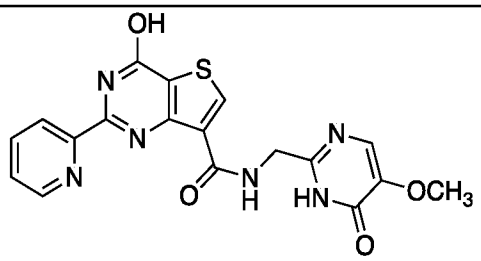
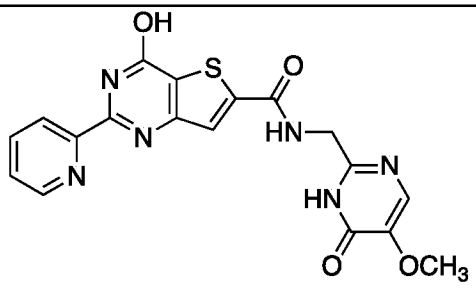
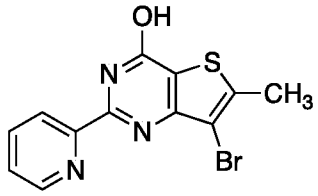
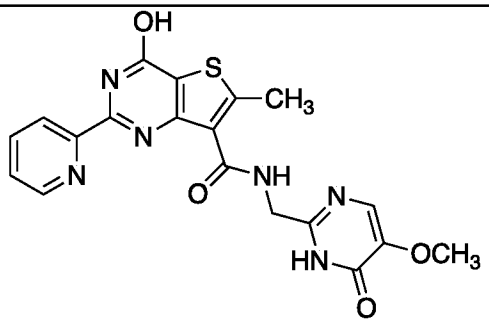
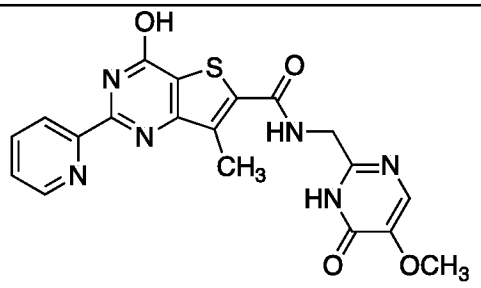
	300	301,1	301,0
 ·2HCl	399	327,1	327,0
 ·HCl	308	272,1	272,0
 ·2HCl	399	327,1	327,0
	283	284,1	284,0
 ·HCl	246	210,1	210,2
 ·HCl	220	184,1	184,2

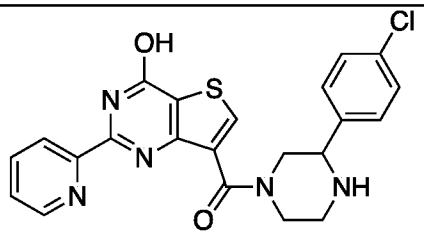
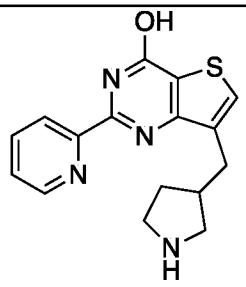
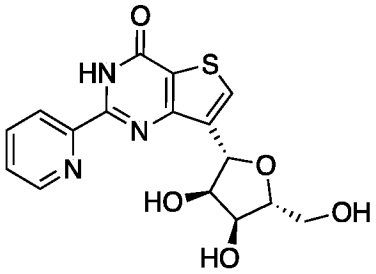
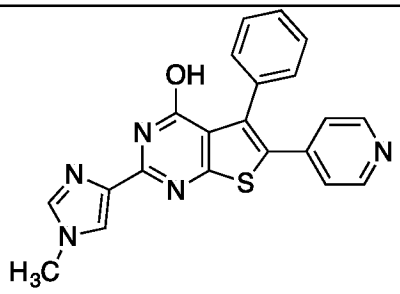
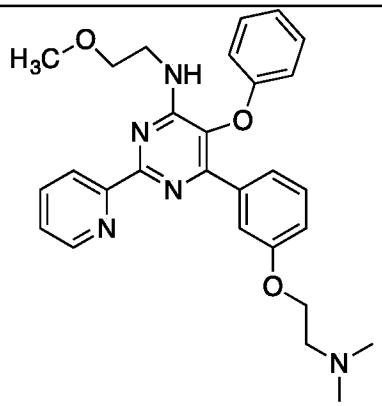
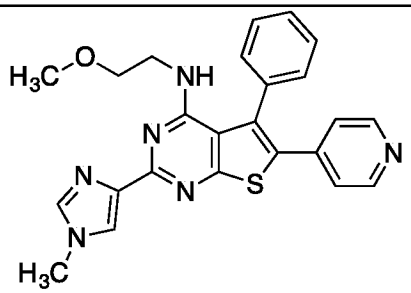
	392	393,2	393,0
	391	392,1	392,0
	285	286,1	286,0
	297	298,1	298,0
	206	207,1	207,0
	320	321,1	321,0

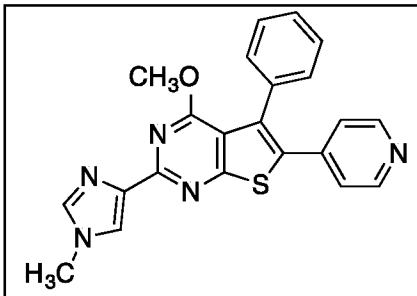
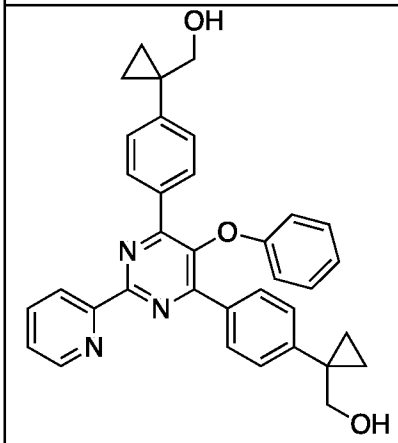
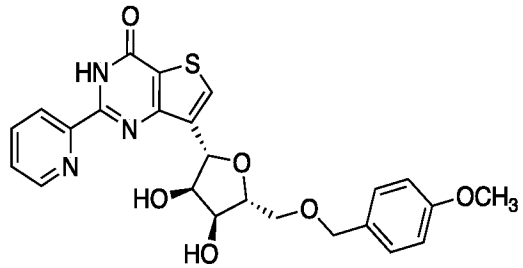
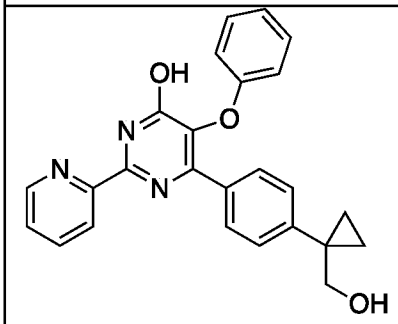
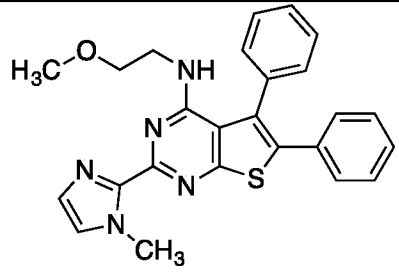
 ·HCl	322	323,1	323,1
	300	301,1	301,0
	448	448,2	448,0
	351	352,1	352,2
	406	407,2	407,2
	330	331,1	331,0

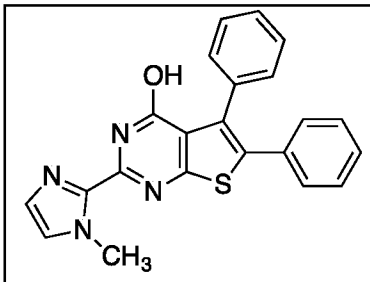
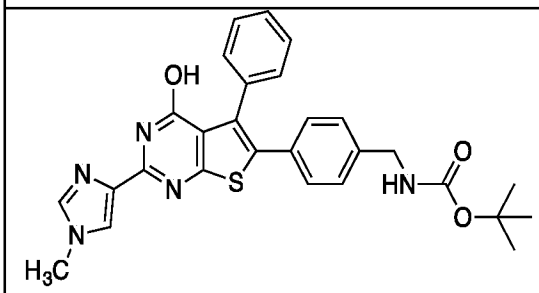
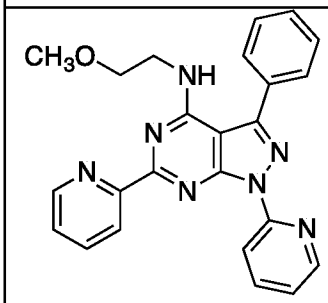
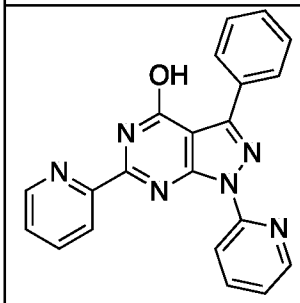
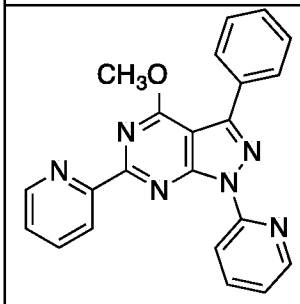
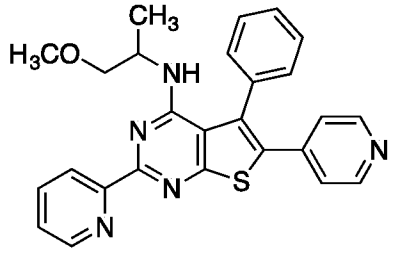
	307	308,1	308,0
	323	324,1	324,0
	351	352,1	352,2
	356	357,1	357,0
	432	432,2	432,2
	446	446,2	446,0
	462	462,2	462,0

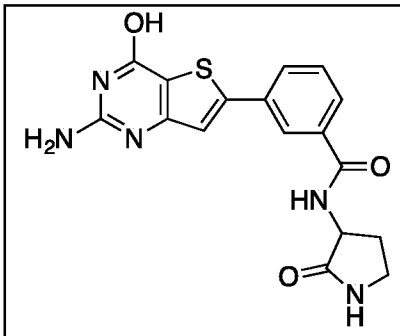
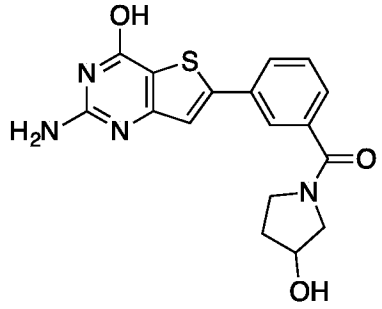
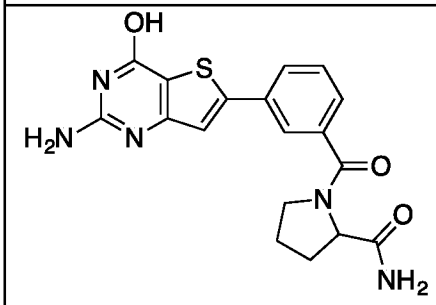
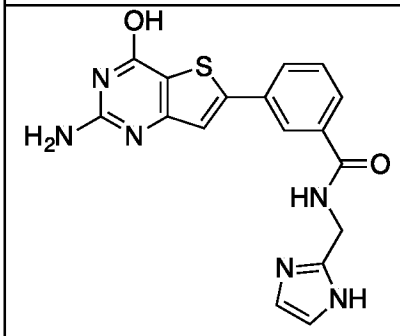
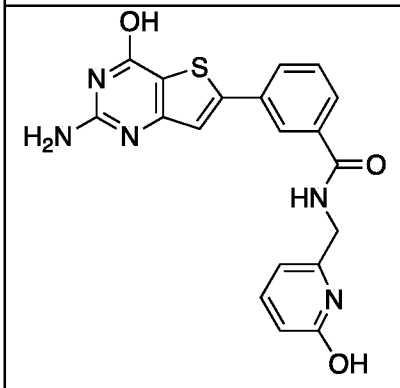
 ·HCl	348	311,1	312,0
	206	207,1	207,2
 ·2HCl	394	322,1	322,0
	354	354,0	354,0
	192	193,1	193,2
	409	410,1	410,0
	269	270,1	270,0

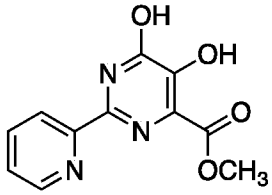
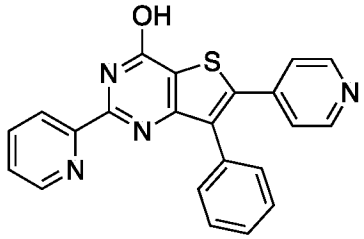
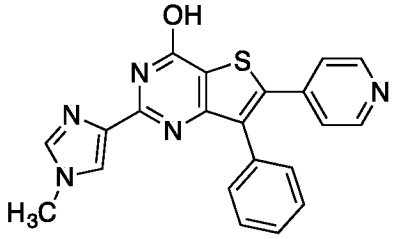
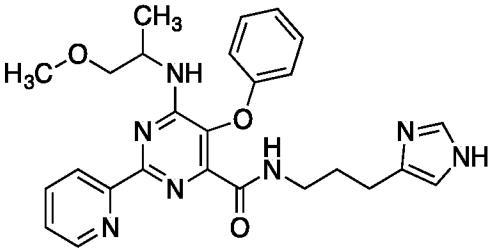
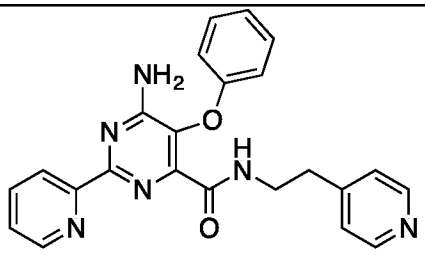
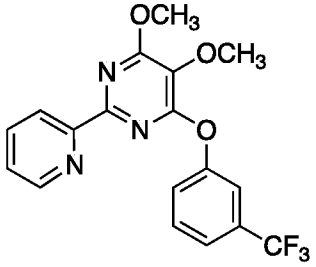
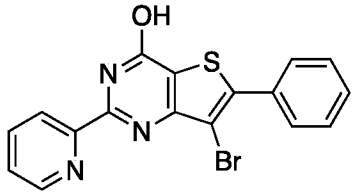
 ·2HCl	371	299,1	299,0
	410	411,1	411,1
	410	411,1	411,0
	322	322,0	321,9
	424	425,1	425,2
	424	425,1	425,2

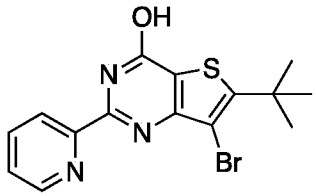
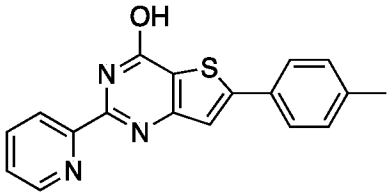
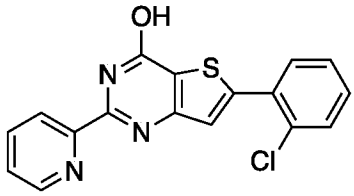
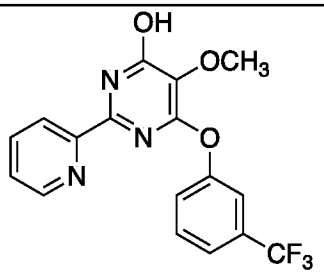
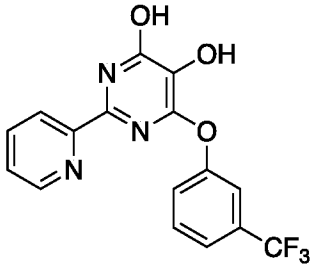
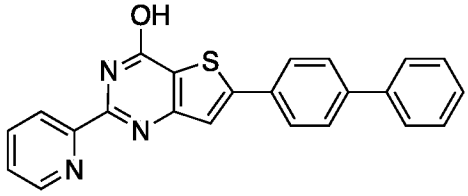
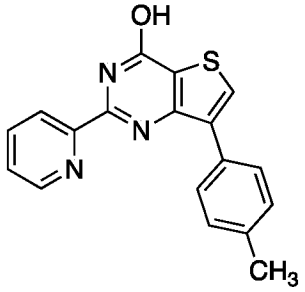
	452	452,1	452,0
 ·2HCl	385	313,1	313,2
	361	362,1	362,0
 ·2HCl	458	386,1	386,2
	486	486,2	486,2
	443	443,2	443,2

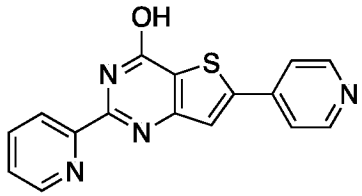
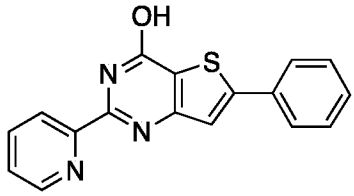
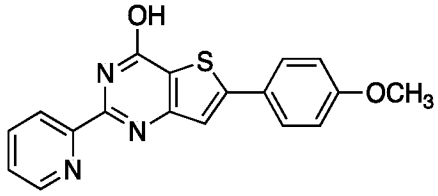
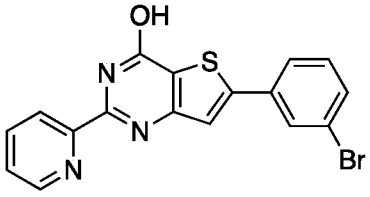
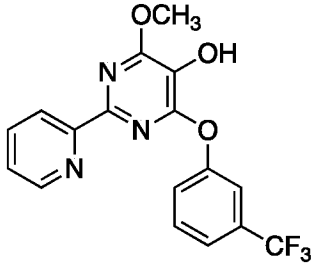
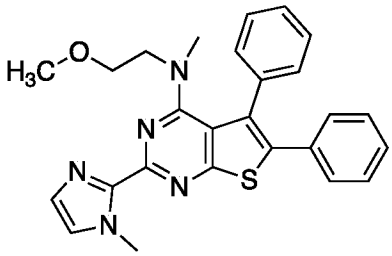
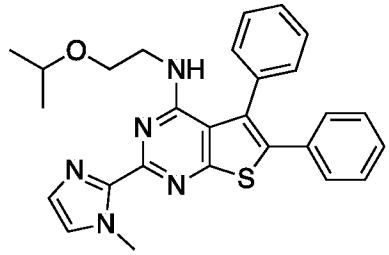
	399	400,1	400,2
	542	542,2	542,3
	482	482,1	482,2
	411	412,2	412,0
	442	442,2	442,2

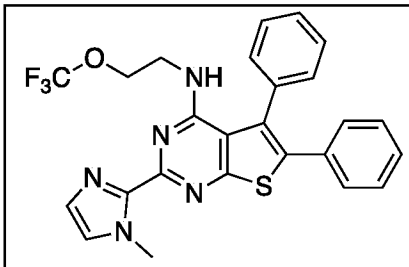
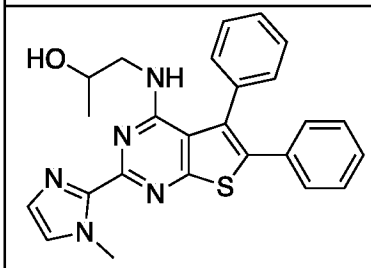
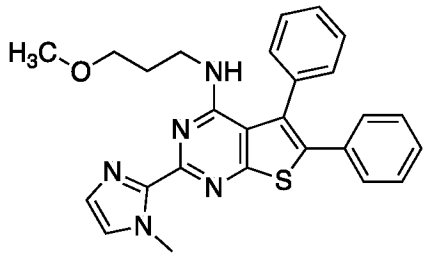
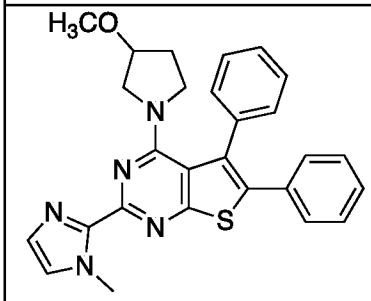
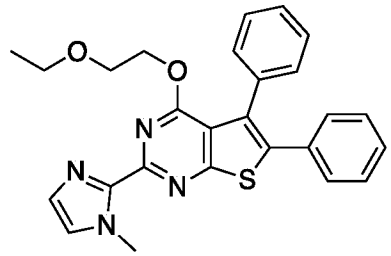
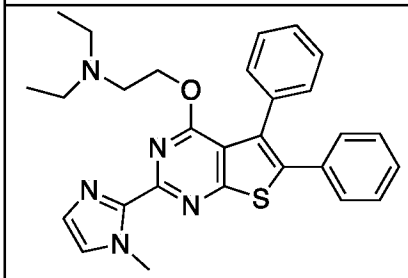
	384	385,1	385,0
	514	514,2	514,2
	423	424,2	424,2
	366	367,1	367,1
	380	381,1	381,2
	454	454,2	454,2

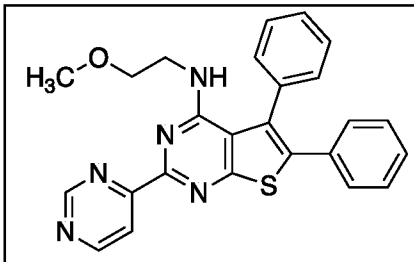
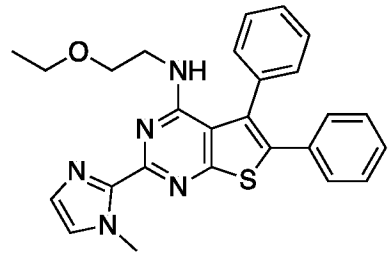
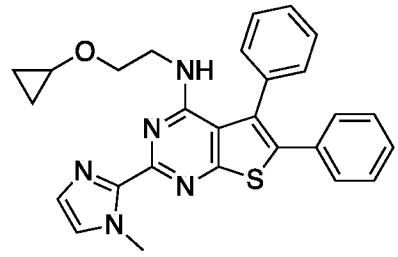
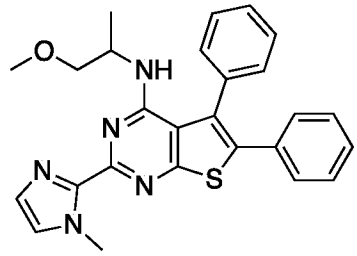
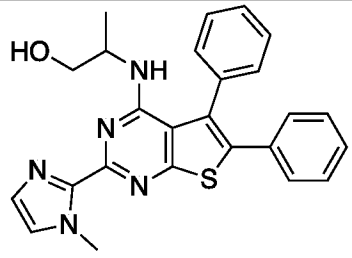
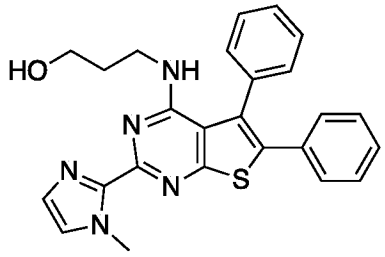
	369	370,1	370,0
	356	357,1	357,0
	383	384,1	384,2
	366	367,1	367,0
	393	394,1	394,2

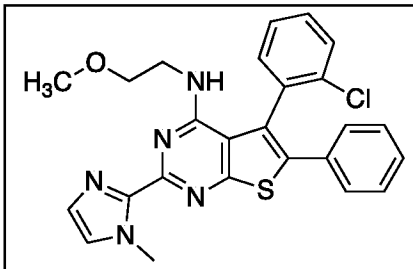
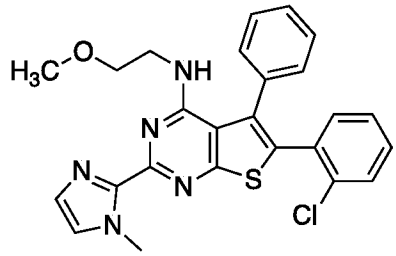
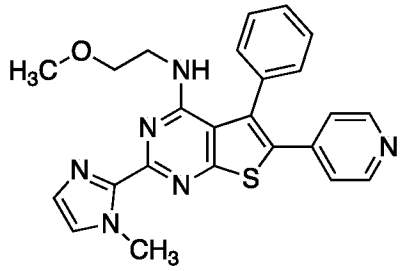
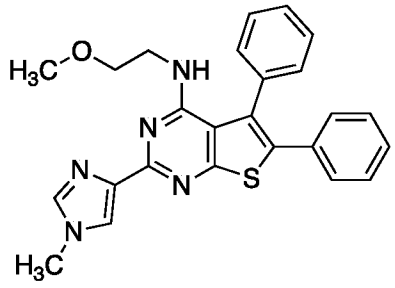
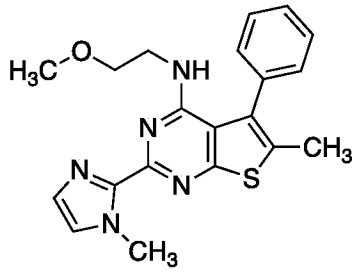
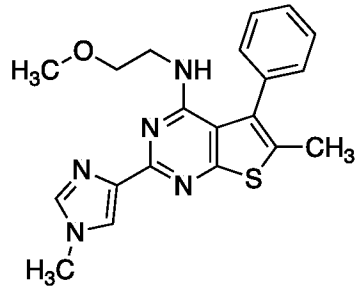
	247	248,1	247,9
	382	383,1	383,2
	385	386,1	386,2
	488	488,2	488,2
	412	413,2	413,2
	377	378,1	378,0
	384	384,0	384,0

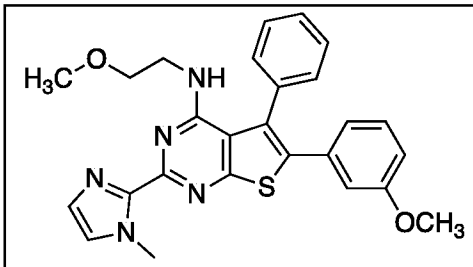
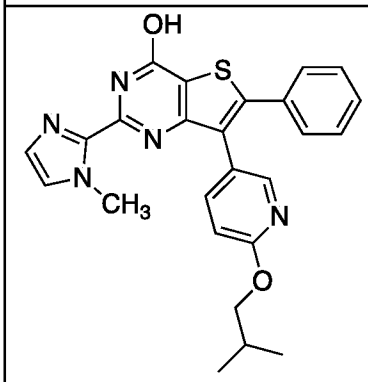
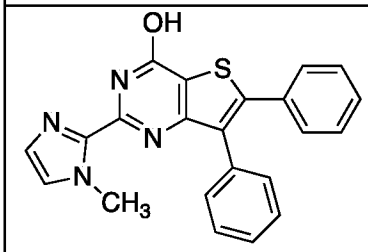
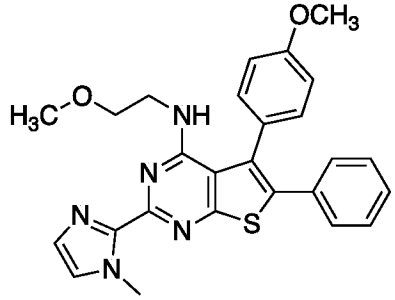
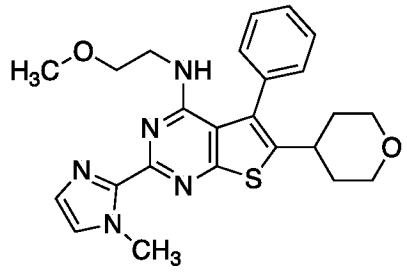
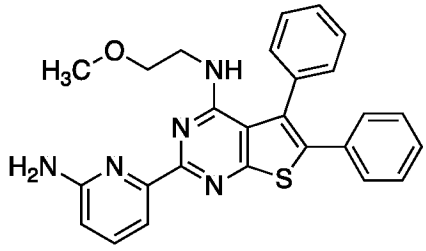
	364	364,0	364,0
	319	320,1	320,0
	340	340,0	340,0
	363	364,1	364,0
	349	350,1	350,1
	381	382,1	382,0
	319	320,1	320,0

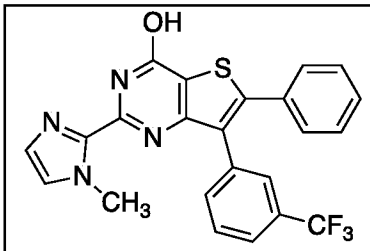
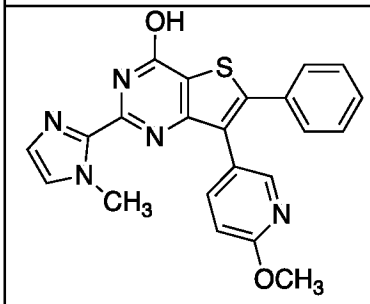
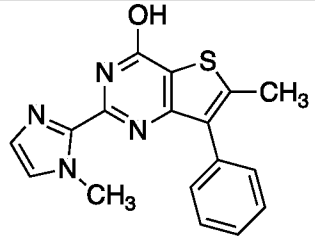
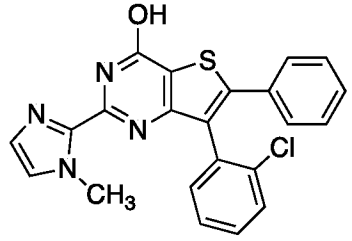
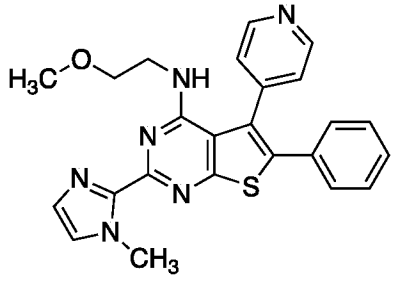
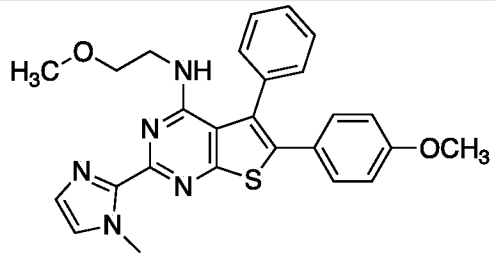
	306	307,1	307,0
	305	306,1	306,0
	335	336,1	336,0
	384	384,0	384,0
	363	364,1	364,0
	456	456,2	456,2
	470	470,2	470,2

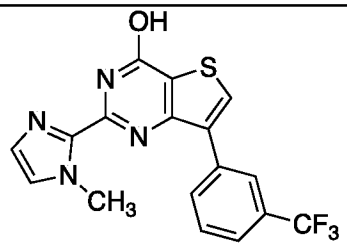
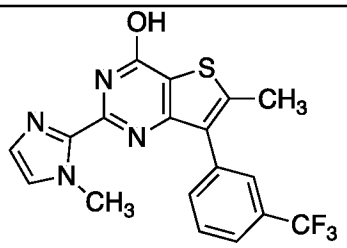
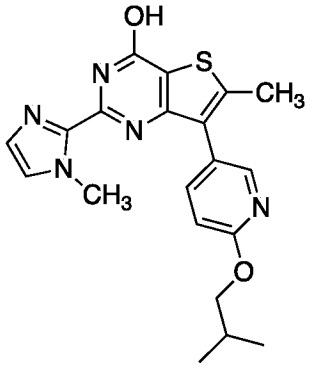
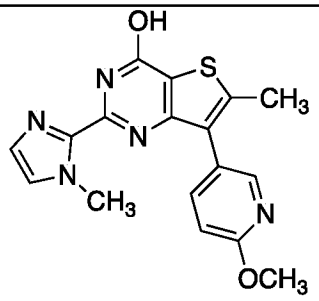
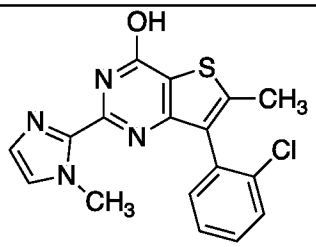
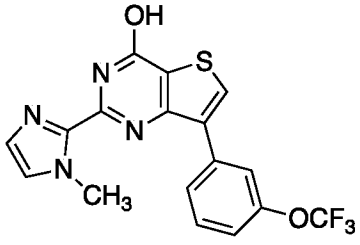
	496	410,2 рассчитано [M-85,0]	410,2
	442	442,2	422,2
	456	456,2	456,2
	468	468,2	468,2
	457	457,2	457,0
	484	484,3	484,0

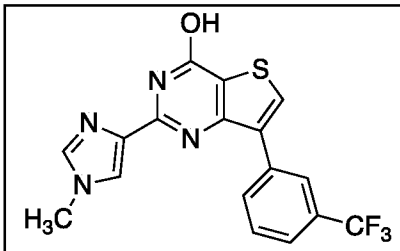
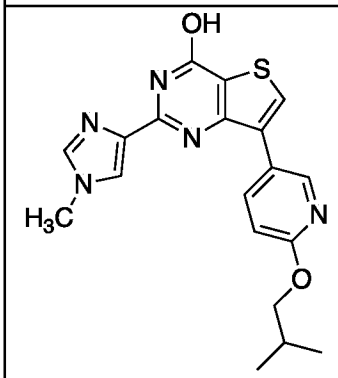
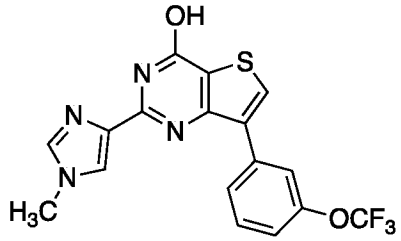
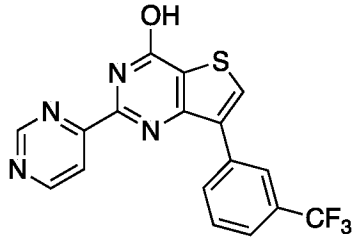
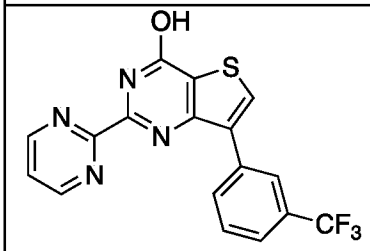
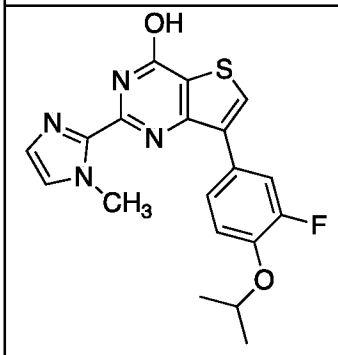
	440	440,2	440,2
	456	456,2	456,2
	468	468,2	468,2
	456	456,2	456,2
	442	442,2	442,2
	442	442,2	442,0

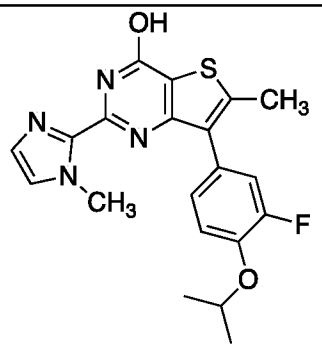
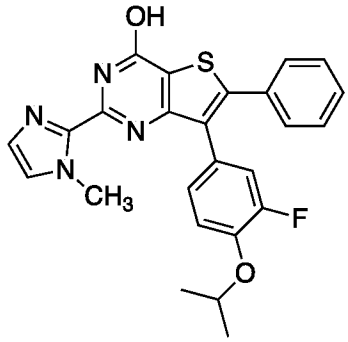
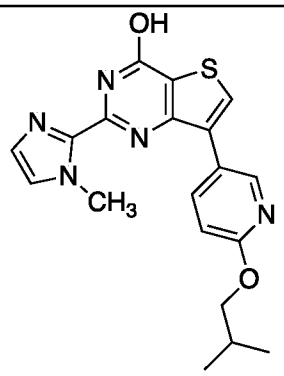
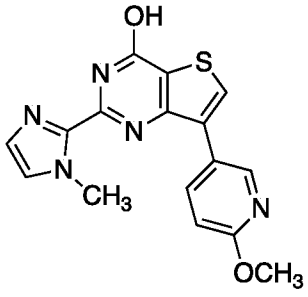
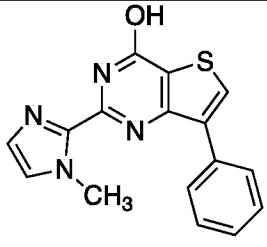
	476	476,2	476,2
	476	476,2	476,2
	443	443,2	443,2
	442	442,2	442,2
	379	380,2	380,2
	379	380,2	380,2

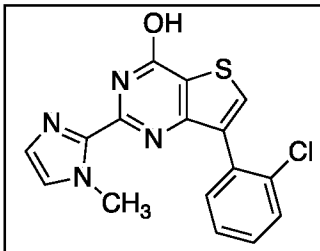
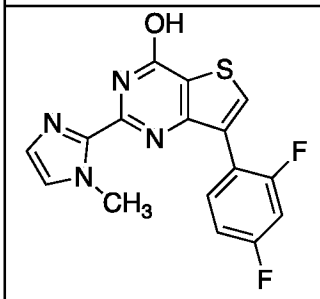
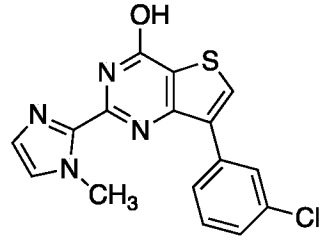
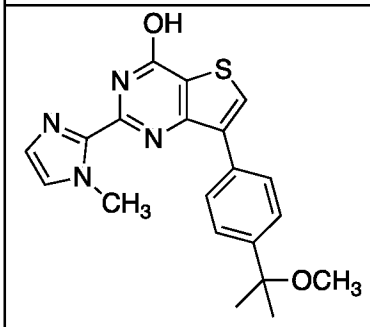
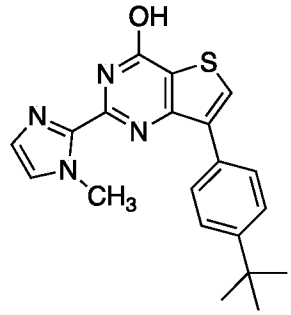
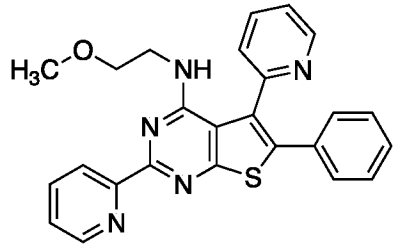
	472	472,2	472,2
	458	458,2	458,2
	384	384,1	385,2
	472	472,2	472,2
	450	450,2	450,2
	454	454,2	454,2

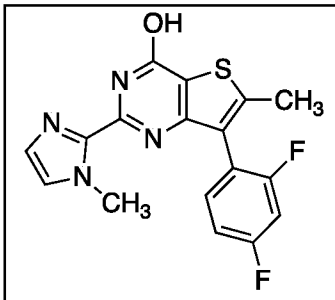
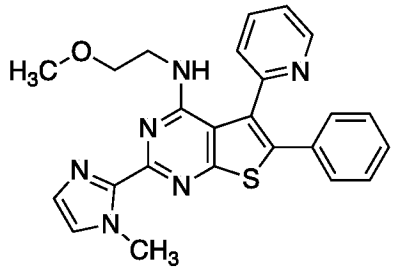
	452	453,1	453,0
	415	416,1	416,0
	322	323,1	323,1
	419	419,1	419,0
	443	443,2	443,2
	472	472,2	472,2

	376	377,1	377,0
	390	391,1	391,0
	395	396,2	396,2
	353	354,4	нет
	357	357,1	357,0
	392	393,1	393,0

	376	377,1	377,0
	381	382,1	382,2
	392	393,1	393,0
	374	375,1	375,0
	374	375,1	375,0
	384	385,1	385,0

	398	399,1	399,1
	460	461,2	461,1
	381	382,1	382,2
	339	340,1	340,0
	308	309,1	309,0

	342	343,0	343,0
	344	345,1	345,0
	342	343,0	343,0
	380	383,1	381,2
	364	365,1	365,2
	440	440,2	440,2

	358	359,1	359,2
	443	443,2	443,2

6,6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

[002147] Фармацевтические композиции, предложенные в настоящем документе, содержат терапевтически эффективные количества одного или более соединений, предложенных в настоящем документе, и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или эксципиент.

[002148] Соединения могут быть приготовлены в виде подходящих фармацевтических препаратов, таких как растворы, суспензии, таблетки, диспергируемые таблетки, пилюли, капсулы, порошки, составы с замедленным высвобождением или эликсиры, для перорального введения или в стерильных растворах или суспензиях для офтальмологического или парентерального введения, а также в виде трансдермального пластыря и ингаляторов сухого порошка. Обычно соединения, описанные выше, готовят в фармацевтических композициях с использованием методик и процедур, хорошо известных в данной области техники (см., например, Ansel Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, Seventh Edition 1999).

[002149] В композициях эффективные концентрации одного или нескольких более приемлемых солей смешивают с подходящим фармацевтическим носителем или несущей средой. В определенных вариантах осуществления изобретения концентрации соединений в композициях эффективны для доставки количества, при введении, которое лечит, предотвращает или ослабляет один или более из симптомов и/или прогрессирование заболевания или расстройства, раскрытых в настоящем документе.

[002150] Как правило, композиции приготовлены для однократного введения. Чтобы приготовить композицию, массовую долю соединения растворяют, суспендируют, диспергируют или смешивают иным образом в выбранной несущей среде в эффективной концентрации, так что состояние, подлежащее лечению, уменьшается или улучшается. Фармацевтические носители или несущие среды, подходящие для введения соединений, предложенных в настоящем документе, включают любые такие носители, известные специалистам в данной области, которые подходят для конкретного способа введения.

[002151] Кроме того, соединения могут быть приготовлены в виде единственного фармацевтически активного ингредиента в композиции или могут быть объединены с другими активными ингредиентами. Липосомные суспензии, включая тканевые целевые липосомы, такие как опухолевые липосомы, также могут быть пригодны в качестве фармацевтически приемлемых носителей. Они могут быть получены в соответствии со способами, известными специалистам в данной области. Например, липосомные составы могут быть получены, как известно в данной области. Вкратце, липосомы, такие как многослойные везикулы (MLV), могут быть образованы путем высушивания яичного фосфатидилхолина и фосфатидилсерина в мозге (мольное соотношение 7: 3) внутри колбы. Растворное соединение, предложенное в настоящем документе, в фосфатно-солевом буфере, не содержащем двухвалентных катионов (PBS), добавляют и колбу встряхивают до тех пор, пока липидная пленка не диспергируется. Полученные везикулы промывают для удаления неинкапсулированного соединения, осаждают центрифугированием и затем ресуспендируют в PBS.

[002152] Активное соединение включено в фармацевтически приемлемый носитель в количестве, достаточном для оказания терапевтически пригодного эффекта при отсутствии нежелательных побочных эффектов у субъекта, которого лечат. Терапевтически эффективная концентрация может быть определена эмпирически путем тестирования соединений в системах in vitro и in vivo, описанных в настоящем документе, а затем экстраполирована из них для доз для людей. В некоторых вариантах осуществления активное соединение вводят способом, позволяющим достичь терапевтически эффективной концентрации лекарственного средства. В некоторых вариантах осуществления сопутствующая диагностика (см., например, Olsen D and Jorgensen JT, *Front. Oncol.*, 2014 May 16, 4:105, doi: 10,3389/fonc,2014,00105) используется для определения терапевтической концентрации и профиля безопасности активного соединения у конкретных субъектов или групп населения.

[002153] Концентрация активного соединения в фармацевтической композиции будет зависеть от скорости всасывания, распределения в тканях, инактивации и выведения активного соединения, физико-химических характеристик соединения, схемы дозировки и вводимого количества, а также других факторов, известных специалистам в данной области техники. Например, доставляемое количество является достаточным для ослабления одного или более симптомов заболевания или расстройства, раскрытых в настоящем документе.

[002154] В определенных вариантах осуществления изобретения терапевтически эффективная дозировка должна давать концентрацию активного ингредиента в сыворотке от около 0,1 нг/мл до около 50-100 мкг/мл. В одном варианте осуществления изобретения фармацевтические композиции обеспечивают дозировку от около 0,001 мг до около 2000 мг соединения на килограмм массы тела в день. Фармацевтические стандартные лекарственные формы готовятся для обеспечения от около 1 до около 1000 мг, а в некоторых вариантах осуществления изобретения от около 10 до около 500 мг необходимого активного ингредиента или комбинации основных ингредиентов на

стандартную лекарственную форму.

[002155] Активный ингредиент может быть введен сразу или может быть разделен на несколько меньших доз, вводимых через определенные промежутки времени. Понятно, что точная дозировка и продолжительность лечения являются функцией заболевания, которое лечат, и могут быть определены эмпирически с использованием известных протоколов тестирования или путем экстраполяции из данных испытаний in vivo или in vitro. Следует отметить, что концентрации и значения дозировки также могут варьироваться в зависимости от тяжести состояния, подлежащего облегчению. Кроме того, следует понимать, что для любого конкретного субъекта конкретные режимы дозировки должны корректироваться с течением времени в соответствии с индивидуальной потребностью и профессиональным суждением лица, вводящего или контролирующего введение композиций, и что диапазоны концентраций, изложенные в настоящем документе, являются только иллюстративными и не предназначены для ограничения объема или практики заявленных композиций.

[002156] Таким образом, эффективные концентрации или количества одного или более соединений, описанных в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемых солей смешивают с подходящим фармацевтическим носителем или несущей средой для системного, местного или наружного введения для образования фармацевтических композиций. Соединения включены в количестве, эффективном для ослабления одного или более симптомов или для лечения, замедления прогрессирования или предотвращения. Концентрация активного соединения в композиции будет зависеть от абсорбции, распределения тканей, инактивации, скорости выведения активного соединения, схемы дозировки, вводимого количества, конкретной композиции, а также других факторов, известных специалистам в данной области.

[002157] Композиции предназначены для введения подходящим путем, включая, но не ограничиваясь этим, пероральный, парентеральный, подкожный, внутривенный, внутримышечный, внутрибрюшинный, интратекальный, мукозальный, дермальный, трансдермальный, буккальный, ректальный, местный, местный, назальный или ингаляционный. Для перорального введения могут быть приготовлены составы в капсулах и таблетках. Композиции находятся в жидкой, полужидкой или твердой форме и приготовлены подходящим способом для каждого пути введения.

[002158] Растворы или суспензии, используемые для парентерального, внутрикожного, подкожного или местного применения, могут включать любой из следующих компонентов: стерильный разбавитель, такой как вода для инъекций, физиологический раствор, фиксированное масло, полиэтиленгликоль, глицерин, пропиленгликоль, диметилацетамид или другие синтетические растворитель; антимикробные агенты, такие как бензиловый спирт и метилпарабены; антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота и бисульфит натрия; хелатирующие агенты, такие как этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА); буферы, такие как ацетаты, цитраты и фосфаты; а также агенты для корректировки тоничности, такие как хлорид натрия или

декстроза. Парентеральные препараты могут быть заключены в ампулы, ручки, одноразовые шприцы или флаконы с одной или более дозами, изготовленные из стекла, пластика или другого подходящего материала.

[002159] В случаях, когда соединения проявляют недостаточную растворимость, могут быть использованы способы солюбилизации соединений. Такие способы известны специалистам в данной области и включают, но не ограничиваются ими, использование сорастворителей, таких как диметилсульфоксид (ДМСО), с использованием поверхностно-активных веществ, таких как TWEEN®, или растворение в водном гидрокарбонате натрия.

[002160] При смешивании или добавлении соединения (й) полученная смесь может представлять собой раствор, суспензию, эмульсию или тому подобное. Форма полученной смеси зависит от ряда факторов, включая предполагаемый способ введения и растворимость соединения в выбранном носителе или несущей среде. Эффективная концентрация достаточна для ослабления симптомов заболевания, расстройства или патологического состояния, которое лечат, и может быть определена эмпирически.

[002161] Фармацевтические композиции предназначены для введения людям и животным в единичных дозированных формах, таких как таблетки, капсулы, пилюли, порошки, гранулы, стерильные парентеральные растворы или суспензии и пероральные растворы или суспензии, а также масляно-водные эмульсии, содержащие подходящие количества соединений или его фармацевтически приемлемые соли. Фармацевтически терапевтически активные соединения и их соли приготавливают и вводят в единичных дозированных формах или в множественных дозированных формах. Используемые в настоящем документе формы единичной дозы относятся к физически дискретным единичным дозам, подходящим для людей и животных и упакованным индивидуально, как известно в данной области. Каждая стандартная доза содержит заранее определенное количество терапевтически активного соединения, достаточное для получения желаемого терапевтического эффекта, в сочетании с необходимым фармацевтическим носителем, несущей средой или разбавителем. Примеры стандартных дозированных форм включают ампулы и шприцы и индивидуально упакованные таблетки или капсулы. Стандартные дозированные формы могут вводиться в виде фракций или кратных им. Форма для многократных доз представляет собой множество идентичных стандартных дозированных форм, упакованных в один контейнер, для введения в форме раздельных стандартных доз. Примеры форм многократных доз включают флаконы, флаконы с таблетками или капсулами или флаконы с пинтами или галлонами. Следовательно, форма многократной дозы представляет собой множество единичных доз, которые не разделены в упаковке.

[002162] Также могут быть приготовлены препараты с замедленным высвобождением. Подходящие примеры препаратов с замедленным высвобождением включают полупроницаемые матрицы из твердых гидрофобных полимеров, содержащие предложенное в настоящем документе соединение, причем эти матрицы имеют форму профилированных изделий, например пленок или микрокапсул. Примеры матриц с замедленным высвобождением включают в себя пластыри для ионтофореза, сложные

полиэфиры, гидрогели (например, поли(2-гидроксиэтилметакрилат) или поли(виниловый спирт)), полилактиды, сополимеры L-глутаминовой кислоты и этил-L-глутамата, не разлагаемый этилен-винилацетат, разлагаемые сополимеры молочной кислоты и гликолевой кислоты, такие как LUPRON DEPOT™ (инъецируемые микросферы, состоящие из сополимера молочной кислоты-гликолевой кислоты и ацетата лейпролида) и поли-D-(-)-3-гидроксимасляной кислоты. Хотя полимеры, такие как этилен-винилацетат и молочная кислота-гликолевая кислота, позволяют высвобождать молекулы в течение более 100 дней, некоторые гидрогели высвобождают белки в течение более коротких периодов времени. Когда капсулированное соединение остается в организме в течение длительного времени, оно может денатурировать или агрегировать в результате воздействия влаги при 37 °C, что приводит к потере биологической активности и возможным изменениям в их структуре. Рациональные стратегии могут быть разработаны для стабилизации в зависимости от вовлеченного механизма действия. Например, если обнаружено, что механизм агрегации заключается в образовании межмолекулярных S-S связей посредством тиодисульфидного обмена, стабилизация может быть достигнута путем модификации сульфгидрильных остатков, лиофилизации из кислых растворов, контроля содержания влаги, использования соответствующих добавок и разработки специфического полимера. матричные композиции.

[002163] Могут быть приготовлены лекарственные формы или композиции, содержащие активный ингредиент в диапазоне от 0,005% до 100% с балансом, составленным из нетоксичного носителя. Для перорального введения фармацевтически приемлемую нетоксичную композицию образуют путем включения любого из обычно используемых эксципиентов, таких как, например, фармацевтические сорта маннита, лактозы, крахмала, стеарата магния, талька, производных целлюлозы, натрий-кроскармелозы, глюкозы, сахароза, карбонат магния или сахарин натрия. Такие композиции включают растворы, суспензии, таблетки, капсулы, порошки и составы с замедленным высвобождением, такие как, без ограничения, имплантаты и системы микрокапсулированной доставки, и биоразлагаемые, биосовместимые полимеры, такие как коллаген, этилен-винилацетат, полиангидриды, полигликолевая кислота, полиортоэфиры, полимолочная кислота и другие. Способы приготовления этих композиций известны специалистам в данной области. Рассматриваемые композиции могут содержать от около 0,001% до около 100% активного ингредиента, в определенных вариантах осуществления, от около 0,1% до около 85% или около 75-95%.

[002164] Активные соединения или фармацевтически приемлемые соли могут быть получены с носителями, которые защищают соединение от быстрого выведения из организма, такими как составы с временным высвобождением или покрытия.

[002165] Композиции могут включать другие активные соединения для получения желаемых комбинаций свойств. Соединения, предложенные в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые соли, как описано в настоящем документе, также могут преимущественно вводиться в терапевтических или профилактических целях вместе с

другим фармакологическим агентом, известным в уровне техники, который представляет ценность для лечения одного или более заболеваний или медицинских состояний, упомянутых выше, такие как заболевания, связанные с окислительным стрессом. Следует понимать, что такая комбинированная терапия представляет собой еще один аспект композиций и способов лечения, предложенных в настоящем документе.

[002166] Композиции без лактозы, предложенные в настоящем документе, могут содержать эксципиенты, которые хорошо известны в данной области и перечислены, например, в Фармакопее США (USP) SP (XXI)/NF (XVI). Как правило, безлактозные композиции содержат активный ингредиент, связующее вещество/наполнитель и смазывающее вещество в фармацевтически совместимых и фармацевтически приемлемых количествах. Типичные безлактозные лекарственные формы содержат активный ингредиент, микрокристаллическую целлюлозу, предварительно желатинизированный крахмал и стеарат магния.

[002167] Далее включены безводные фармацевтические композиции и лекарственные формы, содержащие соединение, предложенное в настоящем документе Например, добавление воды (например, 5%) широко применяется в фармацевтике в качестве средства имитации длительного хранения для определения таких характеристик, как срок годности или стабильность составов во времени. См., например, Jens T. Carstensen, Drug Stability: Principles & Practice, 2d. Ed., Marcel Dekker, Нью-Йорк, Нью-Йорк, 1995, стр. 379-80. В результате вода и тепло ускоряют разложение некоторых соединений. Таким образом, влияние воды на композицию может иметь большое значение, поскольку влага и/или влажность обычно встречаются при изготовлении, обработке, упаковке, хранении, транспортировке и использовании композиций.

[002168] Безводные фармацевтические композиции и дозированные формы, предложенные в настоящем документе, могут быть получены с использованием безводных или содержащих низкую влажность ингредиентов и условий низкой влажности или низкой влажности. Фармацевтические композиции и лекарственные формы, которые содержат лактозу и по меньшей мере один активный ингредиент, который содержит первичный или вторичный амин, являются безводными, если ожидается значительный контакт с влагой и/или влажностью во время производства, упаковки и/или хранения.

[002169] Изготовление и хранение безводной фармацевтической композиции должно осуществляться таким образом, чтобы сохранить безводную природу композиции. Соответственно, безводные композиции упаковывают с использованием материалов, которые могут препятствовать взаимодействию с водой. Такие материалы включены в соответствующие справочники. Примеры допустимых упаковочных материалов включают, помимо прочего, герметичные пленки, пластики и контейнеры для одноразовых доз (например, ампулы), блистеры и контурные упаковки ленточного типа.

Пероральные лекарственные формы

[002170] Пероральные фармацевтические лекарственные формы являются как твердыми, гелевыми, так и жидкими. Твердые лекарственные формы представляют собой

таблетки, капсулы, гранулы и сыпучие порошки. Типы пероральных таблеток включают прессованные жевательные пастилки и таблетки, которые могут быть покрыты энтеросолюбильной, сахарной или пленочной оболочкой. Капсулы могут быть твердыми или мягкими желатиновыми капсулами, в то время как гранулы и порошки могут быть предоставлены в нешипучей или шипучей форме в сочетании с другими ингредиентами, известными специалистам в данной области.

[002171] В определенных вариантах осуществления изобретения составы представляют собой твердые лекарственные формы, такие как капсулы или таблетки. Таблетки, пилюли, капсулы, таблетки и тому подобное могут содержать любой из следующих ингредиентов или соединений аналогичной природы: связующее вещество; разбавитель; дезинтегрирующий агент; смазка; глидант; подсластитель; а также ароматизатор.

[002172] Примеры связующих включают микрокристаллическую целлюлозу, трагакантовую камедь, раствор глюкозы, слизь акации, раствор желатина, сахарозу и крахмальную пасту. Смазывающие вещества включают тальк, крахмал, стеарат магния или кальция, ликоподий и стеариновую кислоту. Разбавители включают, например, лактозу, сахарозу, крахмал, каолин, соль, маннит и дикальцийфосфат. Глиданты включают без ограничений коллоидный диоксид кремния. Дезинтегрирующие агенты включают кроскармелозу натрия, натрий крахмал гликолят, альгиновую кислоту, кукурузный крахмал, картофельный крахмал, бентонит, метилцеллюлозу, агар и карбоксиметилцеллюлозу. Красящие агенты включают, например, любой из утвержденных сертифицированных водорастворимых красителей FD и C, их смеси; а также нерастворимые в воде красители FD и C, суспендированные в гидрате окиси алюминия. Подсластители включают сахарозу, лактозу, маннит и искусственные подсластители, такие как сахарин, и любое количество ароматизаторов, высушенных распылением. Ароматизирующие агенты включают натуральные ароматизаторы, экстрагируемые из растений, таких как фрукты и синтетические смеси соединений, которые вызывают приятные ощущения, такие как, но не ограничиваясь ими, мята перечная и метилсалицилат. Смачивающие агенты включают пропиленгликольмоностеарат, сорбитанмоноолеат, диэтиленгликольмонолаурат и полиоксиэтиленлауриловый эфир. Рвотные покрытия включают жирные кислоты, жиры, воски, шеллак, аммонизированный шеллак и фталаты ацетата целлюлозы. Пленочные покрытия включают гидроксиэтилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу натрия, полиэтиленгликоль 4000 и ацетатфталат целлюлозы.

[002173] Если желательно пероральное введение, соединение может быть предоставлено в композиции, которая защищает его от кислой среды желудка. Например, композиция может быть приготовлена в энтеросолюбильной оболочке, которая сохраняет свою целостность в желудке и высвобождает активное соединение в кишечнике. Композиция также может быть приготовлена в комбинации с антацидом или другим таким ингредиентом.

[002174] Когда стандартная лекарственная форма представляет собой капсулу, она

может содержать, помимо материала вышеуказанного типа, жидкий носитель, такой как жирное масло. Кроме того, стандартные лекарственные формы могут содержать различные другие материалы, которые модифицируют физическую форму лекарственной формы, например, покрытия из сахара и других энтеросолюбильных агентов. Соединения также можно вводить в качестве компонента эликсира, суспензии, сиропа, вафли, обсыпки, жевательной резинки или тому подобного. Сироп может содержать в дополнение к активным соединениям сахарозу в качестве подсластителя и некоторые консерванты, красители, красящие агенты и ароматизаторы.

[002175] Активные материалы также могут быть смешаны с другими активными материалами, которые не нарушают желаемое действие, или с материалами, которые дополняют желаемое действие, такими как антациды, блокаторы H2 и диуретики. Активный ингредиент представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль, как описано в настоящем документе. Могут быть включены более высокие концентрации до около 98% по массе активного ингредиента.

[002176] Фармацевтически приемлемые носители, включенные в таблетки, представляют собой связующие вещества, смазывающие вещества, разбавители, дезинтегрирующие агенты, красители, ароматизаторы и смачивающие агенты. Таблетки с энтеросолюбильным покрытием благодаря энтеросолюбильному покрытию противостоят действию желудочной кислоты и растворяются или распадаются в нейтральной или щелочной среде кишечника. Таблетки с сахарным покрытием представляют собой прессованные таблетки, на которые наносят различные слои фармацевтически приемлемых веществ. Таблетки с пленочным покрытием представляют собой прессованные таблетки, которые были покрыты полимером или другим подходящим покрытием. Множество прессованных таблеток представляют собой прессованные таблетки, изготовленные более чем одним циклом прессования с использованием фармацевтически приемлемых веществ, упомянутых ранее. Красящие агенты также могут быть использованы в указанных выше дозированных формах. Ароматизаторы и подслащивающие агенты используются в прессованных таблетках, покрытых сахаром, многократных прессованных и жевательных таблетках. Ароматизаторы и подслащивающие агенты особенно подходят при образовании жевательных таблеток и пастилок.

[002177] Жидкие пероральные лекарственные формы включают водные растворы, эмульсии, суспензии, растворы и/или суспензии, восстановленные из нешипучих гранул, и шипучие препараты, восстановленные из шипучих гранул. Водные растворы включают, например, эликсиры и сиропы. Эмульсии представляют собой масло в воде или воду в масле. В некоторых вариантах осуществления изобретения суспензия представляет собой суспензию микрочастиц или наночастиц. В некоторых вариантах осуществления изобретения эмульсия представляет собой эмульсию микрочастиц или наночастиц.

[002178] Эликсиры представляют собой прозрачные, подслащенные, водноспиртовые препараты. Фармацевтически приемлемые носители, используемые в эликсирах, включают растворители. Сиропы представляют собой концентрированные

водные растворы сахара, например сахарозы, и могут содержать консервант. Эмульсия представляет собой двухфазную систему, в которой одна жидкость диспергирована в форме маленьких шариков в другой жидкости. Фармацевтически приемлемые носители, используемые в эмульсиях, представляют собой неводные жидкости, эмульгирующие агенты и консерванты. В суспензиях используют фармацевтически приемлемые суспендирующие агенты и консерванты. Фармацевтически приемлемые вещества, используемые в нешипучих гранулах для разведения в жидкую пероральную лекарственную форму, включают разбавители, подсластители и смачивающие агенты. Фармацевтически приемлемые вещества, используемые в шипучих гранулах для разведения в жидкую пероральную лекарственную форму, включают органические кислоты и источник углекислого газа. Красящие и ароматизирующие агенты используются во всех вышеперечисленных лекарственных формах.

[002179] Растворители включают глицерин, сорбит, этил спирт и сироп. Примеры консервантов включают глицерин, метил- и пропилпарабен, бензойную кислоту, бензоат натрия и спирт. Примеры неводных жидкостей, используемых в эмульсиях, включают минеральное масло и хлопковое масло. Примеры эмульгаторов включают желатин, акацию, трагакант, бентонит и поверхностно-активные вещества, такие как полиоксиэтилен сорбитанмоноолеат. Суспендирующие агенты включают карбоксиметилцеллюлозу натрия, пектин, трагакант, вигум и акацию. Разбавители включают лактозу и сахарозу. Подсластители включают сахарозу, сиропы, глицерин и искусственные подсластители, такие как сахарин. Смачивающие агенты включают пропиленгликольмоностеарат, сорбитанмоноолеат, диэтиленгликольмонолаурат и полиоксиэтиленлауриловый эфир. Органические добавки включают лимонную и винную кислоты. Источники углекислого газа включают гидрокарбонат натрия и карбонат натрия. Красящие агенты включают любой из утвержденных сертифицированных водорастворимых красителей FD и C и их смеси. Ароматизирующие агенты включают натуральные ароматизаторы, экстрагируемые из растений, таких как фрукты и синтетические смеси соединений, которые вызывают приятные вкусовые ощущения.

[002180] Для твердой лекарственной формы раствор или суспензию, например, в пропиленкарбонате, растительных маслах или триглицеридах, заключают в желатиновую капсулу. Такие растворы, а также их получение и капсулирование раскрыты в патентах США №№ 4328245; 4409239; а также 4410545. Для жидкой лекарственной формы раствор, например, в полиэтиленгликоле, может быть разбавлен достаточным количеством фармацевтически приемлемого жидкого носителя, например водой, чтобы его можно было легко измерить для введения.

[002181] Альтернативно, жидкие или полутвердые составы для перорального применения могут быть получены путем растворения или диспергирования активного соединения или соли в растительных маслах, гликолях, триглицеридах, сложных эфирах пропиленгликоля (например, пропиленкарбонате) и других таких носителях и инкапсулирования этих растворов или суспензий в твердые или мягкие желатиновые

капсульные оболочки. Другие подходящие составы включают, но не ограничиваются ими, такие, которые содержат соединение, предложенное в настоящем документе, диалкилированный моно- или поли-алкиленгликоль, включая, но не ограничиваясь ими, 1,2-диметоксиметан, диглим, триглим, тетраглим, полиэтиленгликоль-350-диметиловый эфир, полиэтиленгликоль-550-диметиловый эфир, полиэтиленгликоль-750-диметиловый эфир, причем 350, 550 и 750 относятся к приблизительной средней молекулярной массе полиэтиленгликоля и одного или более антиоксидантов, таких как бутилированный гидрокситолуол (BHT),бутилированный гидроксианизол (BHA), пропилгаллат, витамин E, гидрохинон, гидроксикумарины, этаноламин, лецитин, цефалин, аскорбиновая кислота, яблочная кислота, сорбит, фосфорная кислота, тиодипропионовая кислота и ее сложные эфиры и дитиокарбаматы.

[002182] Другие составы включают, но не ограничиваются ими, водно-спиртовые растворы, включая фармацевтически приемлемый ацеталь. Спирты, используемые в этих составах, представляют собой любые фармацевтически приемлемые смешивающиеся с водой растворители, имеющие одну или более гидроксигрупп, включая, но не ограничиваясь ими, пропиленгликоль и этанол. Ацетали включают, но не ограничиваются ими, ди (низший алкил) ацетали низших алкилальдегидов, таких как ацетальдегид диэтилацеталь.

[002183] Во всех вариантах осуществления изобретения композиции таблеток и капсул могут быть покрыты оболочкой, как известно специалистам в данной области техники, для модификации или поддержания растворения активного ингредиента. Так, например, они могут быть покрыты обычным энтеросолюбильным покрытием, таким как фенилсалицилат, воски и фталат ацетата целлюлозы.

Инъекции, растворы и эмульсии

[002184] Парентеральное введение, обычно характеризуемое инъекцией, подкожно, внутримышечно или внутривенно, также рассматривается в настоящем документе. Инъецируемые препараты могут быть приготовлены в обычных формах, либо в виде жидких растворов или суспензий, в твердых формах, подходящих для раствора, или в виде суспензии в жидкости перед инъекцией или в виде эмульсий. В некоторых вариантах осуществления изобретения суспензия представляет собой суспензию микрочастиц или наночастиц. В некоторых вариантах осуществления изобретения эмульсия представляет собой эмульсию микрочастиц или наночастиц. Подходящими эксципиентами являются, например, вода, физиологический раствор, декстроза, глицерин или этанол. Кроме того, при желании, фармацевтические композиции для введения могут также содержать незначительные количества нетоксичных вспомогательных веществ, таких как смачивающие или эмульгирующие агенты, pH-буферные агенты, стабилизаторы, усилители растворимости и другие такие агенты, как, например, ацетат натрия, сорбитанмонолаурат, триэтаноламинолеат и циклодекстрины. Здесь также рассматривается имплантация системы с медленным высвобождением или с замедленным высвобождением, так что поддерживается постоянный уровень дозировки. Кратко, соединение предложенное

в настоящем документе, диспергируют в твердой внутренней матрице, например, полиметилметакрилате, полибутилметакрилате, пластифицированном или непластифицированном поливинилхлориде, пластифицированном нейлоне, пластифицированном полиэтилентерефталате, натуральном каучуке, полиизопрене, полиизобутилене, полибутадиене, полиэтилене, сополимерах этилен-винилацетат, силиконовых каучуках, полидиметилсилоксанах, силикон-карбонатных сополимерах, гидрофильных полимерах, таких как гидрогели сложных эфиров акриловой и метакриловой кислот, коллагена, сшитого поливинилового спирта и сшитого частично гидролизованного поливинилацетата, который окружен внешней полимерной мембраной, например полиэтилена, полипропилена, сополимеры этилен/пропилен, сополимеры этилен/этилакрилат, этилен/винилацетатные сополимеры, силиконовые каучуки, полидиметилсилоксаны, неопреновый каучук, хлорированный полиэтилен, поливинилхлорид, винилхлоридные сополимеры с винилацетатом, винилиденхлоридом, этиленом и пропиленом, иономеры полиэтилентерефталата, бутилкаучук, эпихлоргидриновый спирт, сополимер этилен/виниловый спирт, терполимер этилен/винилацетат/виниловый спирт и сополимер этилен/винилоксиэтанол, нерастворимый в жидкостях организма. Соединение диффундирует через внешнюю полимерную мембрану на этапе контроля скорости высвобождения. Процентное содержание активного соединения, содержащегося в таких парентеральных композициях, сильно зависит от его конкретной природы, а также от активности соединения и потребностей субъекта.

[002185] Парентеральное введение композиций включает внутривенное, подкожное и внутримышечное введение. Препараты для парентерального введения включают стерильные растворы, готовые к инъекции, стерильные сухие растворимые продукты, такие как лиофилизированные порошки, готовые к объединению с растворителем непосредственно перед использованием, включая таблетки для подкожных инъекций, стерильные суспензии, готовые к инъекции, стерильные сухие нерастворимые продукты, готовые к объединению с транспортным средством непосредственно перед использованием и стерильными эмульсиями. Растворы могут быть водными или неводными.

[002186] При внутривенном введении подходящие носители включают физиологический солевой раствор или физиологический раствор с фосфатным буфером (PBS) и растворы, содержащие загущающие и солюбилизирующие агенты, такие как глюкоза, полиэтиленгликоль и полипропиленгликоль и их смеси.

[002187] Фармацевтически приемлемые носители, используемые в парентеральных препаратах, включают водные носители, неводные носители, антимикробные агенты, изотонические агенты, буферы, антиоксиданты, местные анестетики, суспендирующие и диспергирующие агенты, эмульгирующие агенты, изолирующие или хелатирующие агенты и другие фармацевтически приемлемые вещества.

[002188] Примеры водных носителей включают инъекцию хлорида натрия, инъекцию Рингера, инъекцию изотонической декстрозы, инъекцию стерильной воды,

инъекцию декстрозы и лактата Рингера. Неводные парентеральные носители включают жирные масла растительного происхождения, хлопковое масло, кукурузное масло, кунжутное масло и арахисовое масло. Антимикробные агенты в бактериостатических или фунгистатических концентрациях должны быть добавлены к парентеральным препаратам, упакованным в контейнеры с многократными дозами, которые включают фенолы или крезолы, препараты, содержащие ртуть, бензиловый спирт, хлорбутанол, метиловый и пропиловые эфиры п-гидроксибензойной кислоты, тимеросал, хлорид бензалкония и хлорид бензетония. Изотонические агенты включают хлорид натрия и декстрозу. Буферы включают фосфат и цитрат. Антиоксиданты включают бисульфат натрия. Местные анестетики включают гидрохлорид прокаина. Суспендирующие и диспергирующие агенты включают карбоксиметилцеллюлозу натрия, гидроксипропилметилцеллюлозу и поливинилпирролидон. Эмульгирующие агенты включают полисорбат 80 (TWEEN® 80). Секвестрирующий или хелатообразующий агент ионов металлов включает ЭДТА. Фармацевтические носители также включают этиловый спирт, полиэтиленгликоль и пропиленгликоль для смешивающихся с водой носителей и гидроксид натрия, соляную кислоту, лимонную кислоту или молочную кислоту для корректировки pH.

[002189] Концентрация фармацевтически активного соединения регулируется таким образом, чтобы инъекция обеспечивала эффективное количество для получения желаемого фармакологического эффекта. Точная доза зависит от возраста, веса и состояния субъекта или животного, как известно в данной области.

[002190] Стандартная доза парентеральных препаратов расфасовывается в ампулу, флакон или шприц с иглой. Все препараты для парентерального введения должны быть стерильными, как это известно и практикуется в данной области.

[002191] Иллюстративно, внутривенная или внутриартериальная инфузия стерильного водного раствора, содержащего активное соединение, представляет собой эффективный способ введения. Другим вариантом осуществления является стерильный водный или масляный раствор или суспензия, содержащая активный материал, вводимый по мере необходимости для получения желаемого фармакологического эффекта.

[002192] Инъекционные препараты предназначены для местного и системного применения. Как правило, терапевтически эффективная дозировка приготавливает так, чтобы она содержала концентрацию по меньшей мере от около 0,1% мас./мас. до около 90% мас./мас. или более, например, более 1% мас./мас. активного соединения в обрабатываемой ткани (ях). Активный ингредиент может быть введен сразу или может быть разделен на несколько меньших доз, вводимых через определенные промежутки времени. Понятно, что точная дозировка и продолжительность лечения являются функцией ткани, которую лечат, и могут быть определены эмпирически с использованием известных протоколов тестирования или путем экстраполяции из данных испытаний in vivo или in vitro. Следует отметить, что концентрации и дозировки также могут варьироваться в зависимости от возраста индивидуума, которого лечат. Кроме того, следует понимать, что для любого конкретного субъекта конкретные режимы дозировки должны корректироваться с

течением времени в соответствии с индивидуальной потребностью и профессиональным суждением лица, вводящего или контролирующего введение составов, и что диапазоны концентраций, изложенные в настоящем документе, являются только иллюстративными и не предназначены для ограничения объема или практики заявленных составов.

[002193] Соединение может быть суспендировано в микронизированной или другой подходящей форме или может быть дериватизировано для получения более растворимого активного продукта или для получения пролекарства. Форма полученной смеси зависит от ряда факторов, включая предполагаемый способ введения и растворимость соединения в выбранном носителе или несущей среде. Эффективная концентрация достаточна для ослабления симптомов патологического состояния, которая может быть определена эмпирически.

Лиофилизированные порошки

[002194] В данном случае представляют интерес также лиофилизированные порошки, которые можно восстанавливать для введения в виде растворов, эмульсий и других смесей. Они также могут быть восстановлены и приготовлены в виде твердых веществ или гелей.

[002195] Стерильный лиофилизированный порошок готовят путем растворения соединения, предложенного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли в подходящем растворителе. Растворитель может содержать эксципиент, улучшающий стабильность, или другой фармакологический компонент порошка или восстановленного раствора, приготовленного из порошка. Эксципиенты, которые могут быть использованы, включают, но не ограничиваются ими, декстрозу, сорбитал, фруктозу, кукурузный сироп, ксилит, глицерин, глюкозу, сахарозу или другой подходящий агент. Растворитель также может содержать буфер, такой как цитрат, фосфат натрия или калия, или другой такой буфер, известный специалистам в данной области техники, в одном варианте осуществления при приблизительно нейтральном pH. Последующая стерильная фильтрация раствора с последующей лиофилизацией в стандартных условиях, известных специалистам в данной области, дает желаемый состав. Как правило, полученный раствор будет распределен во флаконы для лиофилизации. Каждый флакон будет содержать одну дозу (включая, но не ограничиваясь ими, 10-1000 мг или 100-500 мг) или несколько доз соединения. Лиофилизированный порошок может храниться в соответствующих условиях, например, при температуре около 4°C до комнатной температуры.

[002196] Восстановление этого лиофилизированного порошка водой для инъекций обеспечивает состав для использования при парентеральном введении. Для восстановления добавляют около 1-50 мг, около 5-35 мг или около 9-30 мг лиофилизированного порошка на мл стерильной воды или другого подходящего носителя. Точное количество зависит от выбранного соединения. Такое количество может быть определено опытным путем.

Местное введение

[002197] Смеси для местного применения получают, как указано для местного и системного применения. Полученная смесь может представлять собой раствор, суспензию,

эмульсию или тому подобное и готовиться в виде кремов, гелей, мазей, эмульсий, растворов, эликсиров, лосьонов, суспензий, настоек, паст, пен, аэрозолей, инфузий, спреев, суппозиториев, повязок, дермальных средств, пластырей или любых других составов, подходящих для местного применения.

[002198] Соединения или их фармацевтически приемлемые соли могут быть приготовлены в виде аэрозолей для местного применения, например, путем ингаляции (см., например, патенты США № 4044126, 4414209 и 4364923, в которых описаны аэрозоли для доставки стероида, подходящего для лечения воспалительных заболеваний, особенно астмы). Эти составы для введения в дыхательные пути могут быть в форме аэрозоля или раствора для небулайзера или в виде мелкодисперсного порошка для инсуффляции, отдельно или в комбинации с инертным носителем, таким как лактоза. В таком случае частицы препарата будут иметь диаметры, равные менее 50 микрон или менее 10 микрон.

[002199] Соединения могут быть приготовлены для местного или наружного применения, такого как местное нанесение на кожу и слизистые оболочки, например в глаза, в форме гелей, кремов и лосьонов и для нанесения на глаз или для внутрицистернального или интраспинального применения. Местное введение предназначено для трансдермальной доставки, а также для введения в глаза или слизистую оболочку или для ингаляционной терапии. Также могут быть введены назальные растворы активного соединения отдельно или в комбинации с другими фармацевтически приемлемыми наполнителями.

[002200] Эти растворы, особенно предназначенные для офтальмологического применения, могут быть приготовлены в виде 0,01% -10% изотонических растворов, pH около 5-7, с соответствующими солями.

Композиции для других путей введения

[002201] Другие пути введения, такие как местное применение, трансдермальные пластыри и ректальное введение, также рассматриваются в настоящем документе.

[002202] Например, фармацевтические лекарственные формы для ректального введения представляют собой ректальные суппозитории, капсулы и таблетки для системного действия. Ректальные суппозитории, используемые в настоящем документе, означают твердые тела для введения в прямую кишку, которые плавятся или размягчаются при температуре тела, высвобождая один или более фармакологически или терапевтически активных ингредиентов. Фармацевтически приемлемые вещества, используемые в ректальных суппозиториях, представляют собой основы или несущие среды и агенты для повышения температуры плавления. Примеры оснований включают масло какао, глицерин желатин, карбовакс (полиоксиэтиленгликоль) и соответствующие смеси моно-, ди- и триглицеридов жирных кислот. Можно использовать комбинации различных оснований. Агенты для повышения температуры плавления суппозиториев включают спермацет и воск. Суппозитории для ректального введения могут быть приготовлены способом прессования или формования. Примерный вес ректального суппозитория составляет около 2-3 граммов.

[002203] Таблетки и капсулы для ректального введения изготавливают с использованием того же фармацевтически приемлемого вещества и теми же способами, что и для составов для перорального введения.

Композиции с замедленным высвобождением

[002204] Предложенные в настоящем документе активные ингредиенты можно вводить с помощью средств с контролируемым высвобождением или с помощью устройств доставки, которые хорошо известны специалистам в данной области. Примеры включают, но не ограничиваются ими, описанные в патентах США №№: 3845770; 3916899; 3536809; 3598123; а также 4008719, 5674533, 5059595, 5591767, 5120548, 5073543, 5639476, 5354556, 5639480, 5733566, 5739108, 5891474, 5922356, 5972891, 5980945, 5993855, 6045830, 6087324, 6113943, 6197350, 6248363, 6264970, 6267981, 6376461, 6419961, 6589548, 6613358, 6699500 и 6740634, каждый из которых включен в данный документ посредством ссылки. Такие лекарственные формы можно использовать для обеспечения медленного или контролируемого высвобождения одного или более активных ингредиентов с использованием, например, гидропропилметилцеллюлозы, других полимерных матриц, гелей, проницаемых мембран, осмотических систем, многослойных покрытий, микрочастиц, липосом, микросфер или их комбинации, чтобы обеспечить желаемый профиль высвобождения в различных пропорциях. Подходящие составы с контролируемым высвобождением, известные специалистам в данной области техники, включая описанные в настоящем документе, могут быть легко выбраны для использования с активными ингредиентами, представленными в настоящем документе.

[002205] Все фармацевтические продукты с контролируемым высвобождением имеют общую цель улучшения лекарственной терапии по сравнению с тем, что достигается их неконтролируемыми аналогами. В одном варианте осуществления изобретения использование оптимально разработанного препарата с контролируемым высвобождением в лечении характеризуется минимальным количеством лекарственного вещества, используемого для лечения или контроля состояния в минимальное количество времени. В определенных вариантах осуществления изобретения преимущества составов с контролируемым высвобождением включают расширенную активность лекарственного средства, сниженную частоту дозирования и повышенную приверженность субъекта. Кроме того, составы с контролируемым высвобождением могут использоваться для воздействия на время начала действия или других характеристик, таких как уровни лекарственного средства в крови, и, таким образом, могут влиять на возникновение побочных (например, неблагоприятных) эффектов.

[002206] Большинство составов с контролируемым высвобождением предназначены для первоначального высвобождения количества лекарственного средства (активного ингредиента), которое быстро дает желаемый терапевтический эффект, и постепенного и непрерывного высвобождения других количеств лекарственного средства для поддержания этого уровня терапевтического или профилактического эффекта в течение длительного периода времени. Чтобы поддерживать этот постоянный уровень лекарственного средства

в организме, лекарственное средство должно высвобождаться из лекарственной формы со скоростью, которая будет замещать количество лекарственного средства, которое метаболизируется и выводится из организма. Контролируемое высвобождение активного ингредиента может стимулироваться различными условиями, включая, но не ограничиваясь ими, pH, температуру, ферменты, воду или другие физиологические условия или соединения.

[002207] В определенных вариантах осуществления изобретения агент может вводиться с использованием внутривенной инфузии, имплантируемого осмотического насоса, трансдермального пластыря, липосом или других способов введения. В одном варианте осуществления изобретения можно использовать насос (см., Sefton, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201 (1987); Buchwald et al., Surgery 88:507 (1980); Saudek et al., N. Engl. J. Med. 321:574 (1989). В другом варианте осуществления могут быть использованы полимерные материалы. В еще одном варианте осуществления система с контролируемым высвобождением может быть размещена в непосредственной близости от терапевтической мишени, то есть, таким образом, требуется только часть системной дозы (см., например, Goodson, Medical Applications of Controlled Release, том 2, стр. 115-138 (1984).

[002208] В некоторых вариантах осуществления устройство с контролируемым высвобождением вводят субъекту вблизи участка неуместной иммунной активации или опухоли. Другие системы с контролируемым высвобождением обсуждаются в обзоре Langer (Science 249:1527-1533 (1990). Активный ингредиент может быть диспергирован в твердой внутренней матрице, например, полиметилметакрилате, полибутилметакрилате, пластифицированном или непластифицированном поливинилхлориде, пластифицированном нейлоне, пластифицированном полиэтилентерефталате, натуральном каучуке, полиизопрене, полиизобутилене, полибутадиене, полиэтилене, сополимерах этилен-винилацетат, силиконовых каучуках, полидиметилсилоксанах, силикон-карбонатных сополимерах, гидрофильных полимерах, таких как гидрогели сложных эфиров акриловой и метакриловой кислот, коллагена, сшитого поливинилового спирта и сшитого частично гидролизованного поливинилацетата, который окружен внешней полимерной мембраной, например полиэтилена, полипропилена, сополимеры этилен/пропилен, сополимеры этилен/этилакрилат, этилен/винилацетатные сополимеры, силиконовые каучуки, полидиметилсилоксаны, неопреновый каучук, хлорированный полиэтилен, поливинилхлорид, винилхлоридные сополимеры с винилацетатом, винилиденхлоридом, этиленом и пропиленом, иономеры полиэтилентерефталата, бутилкаучук, эпихлоргидриновый спирт, сополимер этилен/виниловый спирт, терполимер этилен/винилацетат/виниловый спирт и сополимер этилен/винилоксиэтанол, нерастворимый в жидкостях организма. Активный ингредиент затем диффундирует через внешнюю полимерную мембрану на этапе контроля скорости высвобождения. Процентное содержание активного ингредиента, содержащегося в таких парентеральных композициях, сильно зависит от его конкретной природы, а также потребностей субъекта.

Направленные составы

[002209] Соединения, предложенные в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые соли, также могут быть приготовлены так, чтобы быть направленными на конкретную ткань, рецептор или другую область тела субъекта, подлежащего лечению, включая системы доставки на основе липосом, повторно запечатанных эритроцитов и антител. Многие такие способы направления хорошо известны специалистам в данной области. Все такие способы направления рассматриваются в настоящем документе для использования в быстрорастворимых композициях. Неограничивающие примеры способов направления см., например, в патентах США №№ 6316652, 6274552, 6271359, 6253872, 6139865, 6131570, 6120751, 6071495, 6060082, 6048736, 6039975, 6004534, 5985307, 5972366, 5900252, 5840674, 5759542 и 5709874.

[002210] В одном варианте осуществления изобретения система доставки на основе антител представляет собой конъюгат антитело-лекарственное средство («ADC»), например, как описано в Hamilton GS, *Biologicals*, сентябрь 2015, 43(5):318-32; Kim EG и Kim KM, *Biomol. Ther. (Seoul)*, ноябрь 2015, 23(6):493-509; а также Peters C и Brown S, Biosci. Rep., 12 июня 2015, 35(4) pii: e00225, каждый из которых включен в настоящий документ посредством ссылки.

[002211] В одном варианте осуществления изобретения липосомные суспензии, включая тканевые целевые липосомы, такие как опухолевые липосомы, также могут быть пригодны в качестве фармацевтически приемлемых носителей. Они могут быть получены в соответствии со способами, известными специалистам в данной области. Например, липосомные составы могут быть доступны, как описано в патенте США № 4522811. Вкратце, липосомы, такие как многослойные везикулы (MLV), могут быть образованы путем высушивания яичного фосфатидилхолина и фосфатидилсерина в мозге (мольное соотношение 7: 3) внутри колбы. Растворное соединение, предложенное в настоящем документе, в фосфатно-солевом буфере, не содержащем двухвалентных катионов (PBS), добавляют и колбу встряхивают до тех пор, пока липидная пленка не диспергируется. Полученные везикулы промывают для удаления неинкапсулированного соединения, осаждают центрифугированием и затем ресуспендируют в PBS.

Изделия производства

[002212] Соединения или фармацевтически приемлемые соли могут быть упакованы в виде изделий, содержащих упаковочный материал, соединение или его фармацевтически приемлемую соль, предложенных в настоящем документе, которые используются для лечения, профилактики или ослабления одного или более симптомов или прогрессирования заболевания или расстройства, раскрытого в настоящем документе, и этикетку, которая указывает, что соединение или его фармацевтически приемлемая соль, которые используются для лечения, профилактики или ослабления одного или более симптомов или прогрессирования заболевания или расстройства, раскрытых в настоящем документе.

[002213] Готовые изделия, предложенные в настоящем документе, содержат упаковочные материалы. Упаковочные материалы для использования в упаковке фармацевтических продуктов хорошо известны специалистам в данной области. См.,

например, патенты США № 5323907; 5052558 и 5033252. Примеры фармацевтических упаковочных материалов включают, но не ограничиваются ими, блистерные упаковки, флаконы, тюбики, ингаляторы, насосы, пакеты, флаконы, контейнеры, шприцы, ручки, флаконы и любой упаковочный материал, подходящий для выбранного состава и предполагаемого способа введения и лечения. Предлагается широкий спектр составов соединений и композиций, предложенных в настоящем документе.

[002214] В определенных вариантах осуществления изобретения в настоящем документе также предложены наборы, которые при использовании практикующим врачом могут упростить введение субъекту подходящего количества активных ингредиентов. В определенных вариантах осуществления изобретения набор, предложенный в настоящем документе, включает контейнер и дозированную форму соединения, предложенного в настоящем документе, включая один энантиомер или их смесь диастереомеров; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство.

[002215] В определенных вариантах осуществления изобретения набор включает контейнер, содержащий дозированную форму соединения, предложенного в настоящем документе, включая один энантиомер или их смесь диастереомеров; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство в контейнере, содержащем один или более других терапевтических агентов, описанных в настоящем документе.

[002216] Наборы, предложенные в настоящем документе, могут дополнительно включать устройства, которые используются для введения активных ингредиентов. Примеры таких устройств включают, но не ограничиваются ими, шприцы, безыгольные инъекционные капельницы, пластыри и ингаляторы. Наборы, предложенные в настоящем документе, могут также включать презервативы для введения активных ингредиентов.

[002217] Наборы, предложенные в настоящем документе, могут дополнительно включать фармацевтически приемлемые несущие среды, которые можно использовать для введения одного или более активных ингредиентов. Например, если активный ингредиент предоставляется в твердой форме, которая должна быть восстановлена для парентерального введения, набор может содержать герметичный контейнер с подходящим носителем, в котором активный ингредиент может быть растворен с образованием стерильного раствора без частиц, который является подходит для парентерального введения. Примеры фармацевтически приемлемых носителей включают, но не ограничиваются ими: водные несущие среды, включая, но не ограничиваясь ими, воду для инъекций USP, инъекцию хлорида натрия, инъекцию Рингера, инъекцию декстрозы, инъекцию декстрозы и хлорида натрия и инъекцию лактата Рингера; смешивающиеся с водой несущие среды, включая, но не ограничиваясь ими, этиловый спирт, полиэтиленгликоль и полипропиленгликоль; а также неводные носители, включая, но не ограничиваясь ими, кукурузное масло, хлопковое масло, арахисовое масло, кунжутное масло, этилолеат, изопропилмиристат и бензилбензоат.

6.7. ДОЗИРОВАНИЕ

[002218] Соединения и фармацевтические композиции, предложенные в настоящем

документе, могут быть дозированы в определенных терапевтически или профилактически эффективных количествах, определенных временных интервалах, определенных дозированных формах и определенных дозированных способах введения, как описано ниже.

[002219] В определенных вариантах осуществления изобретения терапевтически или профилактически эффективное количество соединения составляет от около 0,005 до около 1000 мг в день, от около 0,01 до около 500 мг в день, от около 0,01 до около 250 мг в день, от около 0,01 до около 100 мг в день, от около 0,1 до около 100 мг в день, от около 0,5 до около 100 мг в день, от около 1 до около 100 мг в день, от около 0,01 до около 50 мг в день, от около 0,1 до около 50 мг в день, от около 0,5 до около 50 мг в день, от около 1 до около 50 мг в день, от около 0,02 до около 25 мг в день, от около 0,05 до около 10 мг в день, от около 0,05 до около 5 мг в день, от около 0,1 до около 5 мг в день или от около 0,5 до около 5 мг в день.

[002220] В определенных вариантах осуществления изобретения, терапевтически или профилактически эффективное количество составляет около 0,1, около 0,2, около 0,5, около 1, около 2, около 3, около 4, около 5, около 6, около 7, около 8, около 9, около 10, около 15, около 20, около 25, около 30, около 40, около 45, около 50, около 60, около 70, около 80, около 90, около 100 или около 150 мг в день.

[002221] В одном варианте осуществления изобретения рекомендуемый диапазон суточной дозы соединения, предложенного в данном документе, или его производного, для патологических состояний, описанных в настоящем документе, находится в диапазоне от около 0,5 мг до около 50 мг в день, в одном варианте осуществления, вводимый в дозе один раз в день, или в разделенных дозах в течение дня. В некоторых вариантах осуществления дозировки находятся в диапазоне от около 1 мг до около 50 мг в день. В других вариантах осуществления дозировки находятся от около 0,5 до около 5 мг в день. Конкретные дозы в день включают 0,1, 0,2, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 или 50 мг в день.

[002222] В конкретном варианте осуществления рекомендуемая начальная дозировка может составлять 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25 или 50 мг в день. В другом варианте осуществления рекомендуемая начальная дозировка может составлять 0,5, 1, 2, 3, 4 или 5 мг в день. Доза может быть увеличена до 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 и 50 мг/день. В специфическом варианте осуществления изобретения соединение может быть введено в количестве, равном около 25 мг/день. В конкретном варианте осуществления изобретения соединение может быть введено в количестве, равном около 10 мг/день. В конкретном варианте осуществления изобретения соединение может быть введено в количестве, равном около 5 мг/день. В конкретном варианте осуществления изобретения соединение может быть введено в количестве, равном около 4 мг/день. В конкретном варианте осуществления изобретения соединение может быть введено в количестве, равном около 3 мг/день.

[002223] В определенных вариантах осуществления изобретения, терапевтически

или профилактически эффективное количество составляет от около 0,001 до около 100 мг/кг/день, от около 0,01 до около 50 мг/кг/день, от около 0,01 до около 25 мг/кг/день, от около 0,01 до около 10 мг/кг/день, от около 0,01 до около 9 мг/кг/день, 0,01 до около 8 мг/кг/день, от около 0,01 до около 7 мг/кг/день, от около 0,01 до около 6 мг/кг/день, от около 0,01 до около 5 мг/кг/день, от около 0,01 до около 4 мг/кг/день, от около 0,01 до около 3 мг/кг/день, от около 0,01 до около 2 мг/кг/день, от около 0,01 до около 1 мг/кг/день или от около 0,01 до около 0,05 мг/кг/день.

[002224] Вводимая доза также может быть выражена в единицах, отличных от мг/кг/день. Например, дозы для парентерального введения могут быть выражены в мг/м^2/день. Средний специалист в данной области техники легко определит, как преобразовать дозы из мг/кг/день в мг/м^2/день в данные о росте или весе субъекта или их обоих (см., www.fda.gov/cder/cancer/animalframe.htm). Например, доза равна 1 мг/кг/день для человека весом 65 кг приблизительно равна 38 мг/м^2/день.

[002225] В определенных вариантах осуществления изобретения количество вводимого соединения является достаточным для обеспечения концентрации соединения в плазме в устойчивом состоянии, в диапазоне от около 0,001 до около 500 мкМ, около 0,002 до около 200 мкМ, около 0,005 до около 100 мкМ, около 0,01 до около 50 мкМ, от около 1 до около 50 мкМ, около 0,02 до около 25 мкМ, от около 0,05 до около 20 мкМ, от около 0,1 до около 20 мкМ, от около 0,5 до около 20 мкМ или от около 1 до около 20 мкМ.

[002226] В других вариантах осуществления количество вводимого соединения является достаточным для обеспечения концентрации соединения в плазме в устойчивом состоянии в диапазоне от около 5 до около 100 нМ, около 5 до около 50 нМ, около 10 до около 100 нМ, около 10 до около 50 нМ или от около 50 до около 100 нМ.

[002227] В контексте настоящего документа термин «концентрация в плазме в стационарном состоянии» представляет собой концентрацию, достигаемую после периода введения соединения, предложенного в данном документе, или его производного. Как только установившееся состояние достигнуто, на кривой зависимости концентрации соединения в плазме от времени наблюдаются незначительные пики и впадины.

[002228] В определенных вариантах осуществления изобретения количество вводимого соединения является достаточным для обеспечения максимальной концентрации соединения в плазме (пиковой концентрации) в диапазоне от около 0,001 до около 500 мкМ, около 0,002 до около 200 мкМ, около 0,005 до около 100 мкМ, около 0,01 до около 50 мкМ, от около 1 до около 50 мкМ, около 0,02 до около 25 мкМ, от около 0,05 до около 20 мкМ, от около 0,1 до около 20 мкМ, от около 0,5 до около 20 мкМ или от около 1 до около 20 мкМ.

[002229] В определенных вариантах осуществления изобретения количество вводимого соединения является достаточным для обеспечения минимальной концентрации соединения в плазме (минимальной концентрации) в диапазоне от около 0,001 до около 500 мкМ, около 0,002 до около 200 мкМ, около 0,005 до около 100 мкМ, около 0,01 до около 50 мкМ, от около 1 до около 50 мкМ, около 0,01 до около 25 мкМ, от около 0,01 до около 20

мкМ, от около 0,02 до около 20 мкМ, от около 0,02 до около 20 мкМ или от около 0,01 до около 20 мкМ.

[002230] В определенных вариантах осуществления изобретения, количество вводимого соединения является достаточным для обеспечения площади под кривой (AUC) соединения, в диапазоне от около 100 до около 100000 нг*ч/мл, от около 1000 до около 50000 нг*ч/мл, от около 5000 до около 25000 нг*ч/мл или от около 5000 до около 10000 нг*ч/мл.

[002231] Способы, предложенные в настоящем документе, охватывают лечение пациента независимо от возраста субъекта, хотя некоторые заболевания или расстройства чаще встречаются в определенных возрастных группах.

[002232] В зависимости от заболевания, подлежащего лечению, и состояния субъекта, соединение, предложенное в настоящем документе или его производная, может быть введено пероральным, парентеральным (например, внутримышечным, внутрибрюшинным, внутривенным, CIV, путем внутрицистальной инъекции или инфузии, подкожной инъекции или в виде имплантата), путем ингаляции, назальным, вагинальным, ректальным, сублингвальным или местным (например, трансдермальным или местным) путями введения. Соединение, предложенное в настоящем документе, или его производная, может быть составлено отдельно или вместе в подходящей дозированной форме с фармацевтически приемлемыми эксципиентами, носителями, адъювантами и носителями, подходящими для каждого пути введения.

[002233] В одном варианте осуществления изобретения соединение, предложенное в данном документе, или его производную, вводят перорально. В другом варианте осуществления соединение, предложенное в данном документе, или его производную, вводят парентерально. В еще одном варианте осуществления соединение, предложенное в данном документе, или его производную, вводят внутривенно.

[002234] Соединение, предложенное в настоящем документе, или его производная, может быть доставлено в виде единичной дозы, такой как, например, однократная болюсная инъекция или пероральные таблетки, или пилюли; или с течением времени, например, в виде непрерывной инфузии во времени или путем разделения болюсных доз во времени. Соединение можно вводить повторно, если необходимо, например, до тех пор, пока субъект не испытывает стабильное заболевание или регрессию, или пока субъект не испытывает прогрессирование заболевания или неприемлемую токсичность. Например, стабильное заболевание для солидных опухолей обычно означает, что перпендикулярный диаметр измеримых повреждений не увеличился на 25% или более от последнего измерения. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Guidelines, Journal of the National Cancer Institute 92(3): 205 216 (2000). Стабильное заболевание или его отсутствие определяют способами, известными в данной области, такими как оценка симптомов пациента, физическое обследование, визуализация опухоли, которая была визуализирована с использованием рентгенографии, CAT, PET или MRI-сканирования и других общепринятых методов оценки.

[002235] Соединение, предложенное в указанном документе или его производное, можно вводить один раз в день (QD) или разделить на несколько ежедневных доз, таких как два раза в день (BID), три раза в день (TID) и четыре раза в день (QID). Кроме того, введение может быть непрерывным (то есть ежедневно в течение последовательных дней или каждый день), прерывистым, например, циклами (то есть, включая дни, недели или месяцы отдыха без лекарств). В контексте настоящего документа термин «ежедневно» предназначен для обозначения того, что терапевтическое соединение, такое как соединение, предложенное в настоящем документе, или его производную, вводят один или более раз в день, например, в течение определенного периода времени. Термин «непрерывный» предназначен для обозначения того, что терапевтическое соединение, такое как соединение, предложенное в настоящем документе, или его производное, вводят ежедневно в течение непрерывного периода по меньшей мере от 10 дней до 52 недель. Термин «прерывистый» или «прерывисто», используемый в настоящем документе, предназначен для обозначения остановки и запуска с регулярными или нерегулярными интервалами. Например, прерывистое введение соединения, предложенного в настоящем документе, или его производного, представляет собой введение в течение от одного до шести дней в неделю, введение в циклах (например, ежедневное введение в течение двух-восьми последовательных недель, затем период отдыха без введения в течение до одной недели) или введение через день. Термин «циклический», используемый в настоящем документе, предназначен для обозначения того, что терапевтическое соединение, такое как соединение, предложенное в настоящем документе, или его производное, вводят ежедневно или непрерывно, но с периодом отдыха. В некоторых таких вариантах осуществления изобретения введение осуществляется один раз в день в течение двух-шести дней, затем период отдыха без введения в течение пяти-семи дней.

[002236] В некоторых вариантах осуществления изобретения частота введения находится в диапазоне, равном от около суточной дозы до около месячной дозы. В определенных вариантах осуществления изобретения введение производят один раз в день, два раза в день, три раза в день, четыре раза в день, один раз через день, два раза в неделю, один раз в неделю, один раз каждые две недели, один раз каждые три недели или один раз каждые четыре недели. В одном варианте осуществления изобретения соединение, предложенное в данном документе, или его производную, вводят один раз в день. В другом варианте осуществления изобретения соединение, предложенное в данном документе, или его производную, вводят два раза в день. В еще одном варианте осуществления изобретения соединение, предложенное в данном документе, или его производную, вводят три раза в день. В еще одном оставшемся варианте осуществления изобретения соединение, предложенное в данном документе, или его производную, вводят четыре раза в день.

[002237] В определенных вариантах осуществления изобретения соединение, предложенное в данном документе, или его производную, вводят один раз в день, от одного дня до шести месяцев, от одной недели до трех месяцев, от одной недели до четырех недель, от одной недели до трех недель или от одной недели до двух недель. В определенных

вариантах осуществления изобретения соединение, предложенное в данном документе, или его производную, вводят один раз в день в течение одной недели, двух недель, трех недель или четырех недель. В одном варианте осуществления изобретения соединение, предложенное в данном документе, или его производную, вводят один раз в день в течение 4 дней. В одном варианте осуществления изобретения соединение, предложенное в данном документе, или его производную, вводят один раз в день в течение 5 дней. В одном варианте осуществления изобретения соединение, предложенное в данном документе, или его производную, вводят один раз в день в течение 6 дней. В одном варианте осуществления изобретения соединение, предложенное в данном документе, или его производную, вводят один раз в день в течение одной недели. В другом варианте осуществления соединение, предложенное в данном документе, или его производную, вводят один раз в день в течение двух недель. В еще одном варианте осуществления соединение, предложенное в данном документе, или его производную, вводят один раз в день в течение трех недель. В дополнительном варианте осуществления соединение, соединение, предложенное в данном документе, или его производную, вводят один раз в день в течение четырех недель.

Комбинированная терапия со вторым активным агентом

[002238] Соединение, предложенное в данном документе, или его производная, может также комбинироваться или применяться в сочетании с другими терапевтическими агентами, пригодными для лечения и/или профилактики рака, воспалительных заболеваний, Ras-опатий или фиброзных заболеваний.

[002239] В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения, профилактики или лечения раковых заболеваний, воспалительных заболеваний, Ras-опатий и фиброзных заболеваний, включающий введение субъекту соединения, предложенного в указанных документах, или его производного; в сочетании с одним или более вторыми активными агентами.

[002240] В контексте настоящего документа термин «в комбинации» включает использование более чем одной терапии (например, одного или более профилактических и/или терапевтических агентов). Однако использование термина «в комбинации» не ограничивает порядок, в котором методы лечения (например, профилактические и/или терапевтические агенты) вводятся субъекту с заболеванием или расстройством. Первая терапия (например, профилактическое или терапевтическое средство, такое как соединение, предложенное в настоящем документе, соединение, предложенное в настоящем документе, например, соединение, предложенное в данном документе или его производная) может быть введена до (например, за 5 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 12 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа, 96 часов, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель или 12 недель), одновременно с или последовательно (например, через 5 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 12 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа, 96 часов, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель или 12 недель) введения второй терапии (например, профилактического или терапевтического средства) субъекту. Тройная терапия также

рассматривается в настоящем документе.

[002241] Введение субъекту соединения, предложенного в настоящем документе, или его производного, и одного или более вторых активных агентов может происходить одновременно или последовательно одним и тем же или разными путями введения. Пригодность конкретного пути введения, используемого для конкретного активного агента, будет зависеть от самого активного агента (например, можно ли его вводить перорально без разложения до попадания в кровоток) и от заболевания или расстройства, подлежащего лечению.

[002242] Способ введения соединения, предложенного в настоящем документе, или его производного, не зависит от способа введения второй терапии. В одном варианте осуществления изобретения соединение, предложенное в данном документе, или его производную, вводят перорально. В другом варианте осуществления соединение, предложенное в данном документе, или его производную, вводят внутривенно. Таким образом, в соответствии с этими вариантами осуществления соединение, предложенное в данном документе, или его производную, вводят перорально или внутривенно, и вторая терапия может быть введена перорально, парентерально, внутрибрюшинно, внутривенно, внутриартериально, трансдермально, сублингвально, внутримышечно, ректально, трансбуккально , интраназально, липосомально, посредством ингаляции, вагинально, внутриглазно, посредством локальной доставки с помощью катетера или стента, подкожно, интраадипозально, внутрисуставно, интратекально или в лекарственной форме с медленным высвобождением. В одном варианте осуществления изобретения соединение, предложенное в настоящем документе, или его производное, и вторую терапию вводят тем же способом введения, перорально или путем IV. В другом варианте осуществления соединение, предложенное в данном документе, или его производное, вводят одним способом введения, например, путем IV, тогда как второй агент вводят другим способом введения, например перорально.

[002243] В одном варианте осуществления изобретения второй активный агент вводят внутривенно или подкожно и один или два раза в день в количестве от около 1 до около 1000 мг, от около 5 до около 500 мг, от около 10 до около 350 мг или от около 50 до около 200 мг. Конкретное количество второго активного агента будет зависеть от конкретного используемого агента, типа заболевания, подлежащего лечению или лечения, серьезности и стадии заболевания, а также количества соединения, предложенного в данном документе, или его производного, и любых необязательных дополнительных активных агентов, одновременно вводимых субъекту.

[002244] Один или более вторых активных ингредиентов или агентов могут использоваться вместе с соединением, предложенным в настоящем документе, или его производного, в способах и композициях, предложенных в настоящем документе. Вторые активные агенты могут быть высокомолекулярными молекулами (например, белками) или малыми молекулами (например, синтетическими неорганическими, металлоорганическими или органическими молекулами).

[002245] Примеры высокомолекулярных активных агентов включают, но не ограничиваются ими, гематопоэтические факторы роста, цитокины и моноклональные и поликлональные антитела, в частности терапевтические антитела к антигенам рака. Типичными высокомолекулярными активными веществами являются высокомолекулярные молекулы, такие как встречающиеся в природе или синтетические или рекомбинантные белки.

[002246] В одном варианте осуществления изобретения соединение, предложенное в данном документе, или его производная, могут быть введены в количестве в диапазоне от около 0,1 до около 150 мг, от около 1 до около 25 мг или от около 2 до около 10 мг перорально и ежедневно отдельно или в комбинации со вторым активным агентом до, во время или после применения традиционной терапии.

7. ПРИМЕРЫ

[002247] Следующие примеры предлагаются для иллюстрации, но не для ограничения раскрытия.

ПРИМЕР 1 Вычислительная процедура для моделирования

[002248] Белковые структуры, использованные в этой работе, были получены из RCSB PDB (www.rcsb.org).

[002249] Эти структуры были подготовлены для моделирования с использованием набора инструментов подготовки структуры, доступных в программном обеспечении Molecular Operating Environment (MOE). MOE представляет собой современный пакет молекулярного моделирования, лицензированный Chemical Computing Group (Molecular Operating Environment (MOE), 2016,08; Chemical Computing Group Inc., 1010 Sherbrooke St. West, Suite #910, Монреаль, Квебек, Канада, H3A 2R7, 2016). Он широко используется в фармацевтической промышленности для выполнения широкого спектра мероприятий по разработке лекарств с помощью компьютера. В частности, каждая структура была проверена на отсутствие атомов и разрывов цепей. Там, где это возможно, они были исправлены путем моделирования неполных остатков или кеппирования. Лиганд также был оценен для обеспечения правильной структуры и порядка связывания. Все титруемые остатки и лиганд были подвергнуты Protonate3D (Labute, P.; Protonate3D: Assignment of Ionization States and Hydrogen Coordinates to Macromolecular Structures; Proteins 75 (2008) 187-205), чтобы определить наиболее вероятные состояния протонирования при pH 7. Наконец, среда вокруг лиганда подверглась сдержанной оптимизации для удаления плохих межмолекулярных контактов и снижения энергии деформации для лиганда.

[002250] Интересующие соединения были смоделированы в соответствующем сайте связывания с использованием множества методов, доступных в MOE. Во многих случаях лиганды должны были быть подвергнуты докингу с сайтом. Докинг представляет собой автоматизированный подход к исследованию всех возможных способов, которыми лиганд мог бы вписаться в интересующий сайт связывания белка и оценке возможностей. Эти оцененные структуры были использованы, чтобы предложить лучшую общую структуру белка-лиганда. Подвергнутые докингу структуры могут быть дополнительно оценены с

использованием других энергетических или структурных оценок. Во многих случаях мы также вычислили расположение и вклад молекул воды в связывание. Этот анализ, основанный на расчетах 3D-RISM (Luchko, T., Gurasov, S., Roe, D.R., Simmerling, C., Case, D.A., Tuszynski, J., Kovalenko, A.; Three-Dimensional Molecular Theory of Solvation Coupled with Molecular Dynamics in Amber; J. Chem. Theory Comput. 6 (2010) 607-624.), может быть очень полезным для понимания взаимодействий, опосредованных водой, и новых потенциальных сайтов связывания в белке, которые могут быть использованы с соответствующей заменой предполагаемого лиганда.

[002251] Способность строить вычислительные модели перед их синтезом является мощным инструментом для повышения скорости и успеха открытия лекарств (Merz, Kenneth M.; Ringe, Dagmar; Reynolds, Charles H., Editors, Drug design: ligand and structure based approaches, Cambridge University Press, 2010.).

[002252] Модели докинга, показанные на фигурах, включают остатки с любым атомом в непосредственной близости к расстоянию 2,5 ангстрем от любого атома в лиганде. Кроме того, остатки в пределах приблизительно 2,5 ангстрем от лиганда со специфическими взаимодействиями (то есть водородной связью) включены и выделены на картах 2D-взаимодействий..

[002253] **На Фиг. 1** изображена ГДФ связь с сайтом ГТФ-связывания KRas, как определено кристаллической структурой ГДФ с KRas, код PDB: 4epr. Остатки KRas в пределах 2,5 ангстрем от лиганда или приблизительно 2,5 ангстрем от лиганда с конкретными взаимодействиями представляют собой Gly13, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Val29, Asp30, Asn116, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146 и Lys147.

[002254] **На Фиг. 2** изображено раскрытое в настоящем документе соединение, связывающееся с областью связывания гуанозина сайта ГТФ-связывания KRas, как определено молекулярным моделированием соединения, раскрытого в настоящем документе, с кодом PDB кристаллической структуры KRas: 4epr. Остатки KRas в пределах 2,5 ангстрем от лиганда или приблизительно 2,5 ангстрем от лиганда с конкретными взаимодействиями представляют собой Ala18, Asp30, Pro34, Lys117, Asp119, Leu120, Ala146 и Lys147.

[002255] **На Фиг. 3** изображено раскрытое в настоящем документе соединение, связывающееся с областью связывания металла сайта ГТФ-связывания KRas, как определено молекулярным моделированием соединения, раскрытого в настоящем документе, с кодом PDB кристаллической структуры KRas: 4epr. Остатки KRas в пределах 2,5 ангстрем от лиганда или приблизительно 2,5 ангстрем от лиганда с конкретными взаимодействиями представляют собой Asp12, Gly13, Ala18, Pro34, Asp119, Leu120, Lys147 и Mg202.

[002256] **На Фиг. 4** изображено раскрытое в настоящем документе соединение, связывающееся с сайтом связывания гуанозина альтернативной конформации Tyr32 в сайте ГТФ-связывания KRas, как определено молекулярным моделированием соединения, раскрытого в настоящем документе, с кодом PDB кристаллической структуры KRas: 3gft.

Остатки KRas в пределах 2,5 ангстрем или приблизительно 2,5 ангстрем от лиганда с конкретными взаимодействиями лиганда представляют собой Gly15, Ser17, Ala18, Phe28, Asp30, Tyr32, Asp119, Ala146 и Lys147.

[002257] **На Фиг. 5** изображено раскрытое в настоящем документе соединение, связывающееся с областью связывания металла альтернативной конформации Tyr32 “Tyr конформация” в сайте ГТФ-связывания KRAS, как определено молекулярным моделированием соединения, раскрытого в настоящем документе, с кодом PDB кристаллической структуры KRas: 3gft. Остатки KRas в пределах 2,5 ангстрем или приблизительно 2,5 ангстрем от лиганда с конкретными взаимодействиями лиганда представляют собой Gly13, Gly15, Ser17, Ala18, Tyr32, Asp33, Lys117, Lys147 и Mg202.

[002258] **На Фиг. 6** изображено раскрытое в настоящем документе соединение, связывающееся с сайтом связывания гуанозина сайта ГТФ-связывания KRas, как определено молекулярным моделированием соединения, раскрытого в настоящем документе, с кодом PDB кристаллической структуры KRas: 4epr. Остатки KRas в пределах 2,5 ангстрем или приблизительно 2,5 ангстрем от лиганда с конкретными взаимодействиями лиганда представляют собой Gly15, Phe28, Asn116, Asp119, Leu120 и Lys147.

[002259] **На Фиг. 7** изображено раскрытое в настоящем документе соединение, связывающееся с областью связывания металла сайта ГТФ-связывания KRas, как определено молекулярным моделированием соединения, раскрытого в настоящем документе, с кодом PDB кристаллической структуры KRAS: 4epr. Остатки KRas в пределах 2,5 ангстрем или приблизительно 2,5 ангстрем от лиганда с конкретными взаимодействиями лиганда представляют собой Asp12, Gly13, Ala18, Pro34 и Mg202.

[002260] **На Фиг. 8** изображено раскрытое в настоящем документе соединение, связывающееся с сайтом связывания гуанозина альтернативной конформации Tyr32 в сайте ГТФ-связывания KRas, как определено молекулярным моделированием соединения, раскрытого в настоящем документе, с кодом PDB кристаллической структуры KRas: 3gft. Остатки KRas в пределах 2,5 ангстрем или приблизительно 2,5 ангстрем от лиганда с конкретными взаимодействиями лиганда представляют собой Gly15, Tyr32, Lys117, Asp119, Ala146 и Lys147.

[002261] **На Фиг. 9** изображено раскрытое в настоящем документе соединение, связывающееся с областью связывания металла альтернативной конформации Tyr32 в сайте ГТФ-связывания KRas, как определено молекулярным моделированием соединения, раскрытого в настоящем документе, с кодом PDB кристаллической структуры KRas: 3gft. Остатки KRas в пределах 2,5 ангстрем или приблизительно 2,5 ангстрем от лиганда с конкретными взаимодействиями лиганда представляют собой Gly13, Gly15, Ser17, Ala18, Asp30, Tyr32, Asp33 и Mg 202.

[002262] **На Фиг. 10** изображено раскрытое в настоящем документе соединение, связывающееся с областью связывания металла альтернативной конформации Tyr32 в сайте ГТФ-связывания KRas, как определено молекулярным моделированием соединения,

раскрытого в настоящем документе, с кодом PDB кристаллической структуры KRas: 3gft. Остатки KRas в пределах 2,5 ангстрем или приблизительно 2,5 ангстрем от лиганда с конкретными взаимодействиями лиганда представляют собой Ala11, Gly12, Lys16, Ser17, Tyr32, Thr35, Lys36, Lys117, Asp119 и Mg 202.

[002263] **На Фиг. 11** изображено раскрытое в настоящем документе соединение, связывающееся с областью связывания металла альтернативной конформации Tyr32 в сайте ГТФ-связывания KRas, как определено молекулярным моделированием соединения, раскрытого в настоящем документе, с кодом PDB кристаллической структуры KRas: 3gft. Остатки KRas в пределах 2,5 ангстрем или приблизительно 2,5 ангстрем от лиганда с конкретными взаимодействиями лиганда представляют собой Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Phe28, Val29, Glu31, Thr35, Gly60, Lys117, Leu120 и Mg 202.

[002264] **На Фиг. 12** изображено раскрытое в настоящем документе соединение, связывающееся с областью связывания металла альтернативной конформации Tyr32 в сайте ГТФ-связывания KRas, как определено молекулярным моделированием соединения, раскрытого в настоящем документе, с кодом PDB кристаллической структуры KRas: 3gft. Остатки KRas в пределах 2,5 ангстрем или приблизительно 2,5 ангстрем от лиганда с конкретными взаимодействиями лиганда представляют собой Ala11, Gly12, Gly15, Ser17, Ala18, Val29, Tyr32, Asp33, Thr35 и Mg 202.

[002265] **На Фиг. 13** изображено раскрытое в настоящем документе соединение, связывающееся с областью связывания металла сайта ГТФ-связывания Rac-1, как определено молекулярным моделированием соединения, раскрытого в настоящем документе, с кодом PDB кристаллической структуры Rac-1: 2p2l. Остатки Rac-1 в пределах 2,5 ангстрем или приблизительно 2,5 ангстрем от лиганда с конкретными взаимодействиями лиганда представляют собой Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Lys116, Asp118, Leu119 и Mg 202.

[002266] **На Фиг. 14** изображено раскрытое в настоящем документе соединение, связывающееся с областью связывания металла сайта ГТФ-связывания Rac-1, как определено молекулярным моделированием соединения, раскрытого в настоящем документе, с кодом PDB кристаллической структуры Rac-1: 2p2l. Остатки Rac-1 в пределах 2,5 ангстрем или приблизительно 2,5 ангстрем от лиганда с конкретными взаимодействиями лиганда представляют собой Gly12, Ala13, Thr17, Ile33, Pro34, Val36, Ala59 и Mg 202.

[002267] **На Фиг. 15** изображено раскрытое в настоящем документе соединение, связывающееся с областью связывания металла сайта ГТФ-связывания Rac-1, как определено молекулярным моделированием соединения, раскрытого в настоящем документе, с кодом PDB кристаллической структуры Rac-1: 2p2l. Остатки Rac-1 в пределах 2,5 ангстрем или приблизительно 2,5 ангстрем от лиганда с конкретными взаимодействиями лиганда представляют собой Ala13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Thr115, Cys157, Ala159 и Mg 202.

[002268] **На Фиг. 16** изображено раскрытое в настоящем документе соединение,

связывающееся с областью связывания металла сайта ГТФ-связывания Rho-A, как определено молекулярным моделированием соединения, раскрытого в настоящем документе, с кодом PDB кристаллической структуры Rho-A: 5hpy. Остатки Rho-A в пределах 2,5 ангстрем или приблизительно 2,5 ангстрем от лиганда с конкретными взаимодействиями лиганда представляют собой Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Phe30, Pro31, Val35, Lys118, Asp120 и Mg 202.

[002269] **На Фиг. 17** изображено раскрытое в настоящем документе соединение, связывающееся с областью связывания металла сайта ГТФ-связывания Rho-A, как определено молекулярным моделированием соединения, раскрытого в настоящем документе, с кодом PDB кристаллической структуры Rho-A: 5hpy. Остатки Rho-A в пределах 2,5 ангстрем или приблизительно 2,5 ангстрем от лиганда с конкретными взаимодействиями лиганда представляют собой Gly14, Ala15, Lys18, Thr19, Cys20, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37 и Mg 202.

[002270] **На Фиг. 18** изображено раскрытое в настоящем документе соединение, связывающееся с областью связывания металла сайта ГТФ-связывания Rho-A, как определено молекулярным моделированием соединения, раскрытого в настоящем документе, с кодом PDB кристаллической структуры Rho-A: 5hpy. Остатки Rho-A в пределах 2,5 ангстрем или приблизительно 2,5 ангстрем от лиганда с конкретными взаимодействиями лиганда представляют собой Gly17, Thr19, Phe30, Tyr34, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Lys162 и Mg 202.

ПРИМЕР 2 Протокол для анализа фосфорилирования на основе клеток MAPK

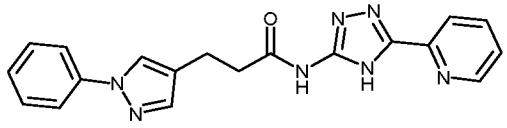
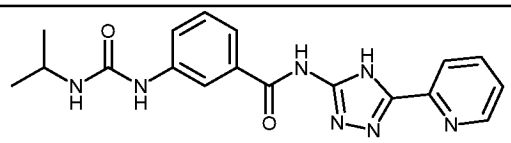
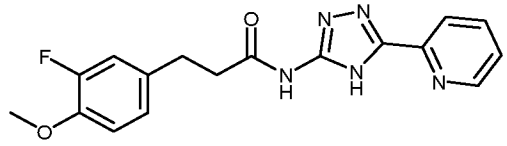
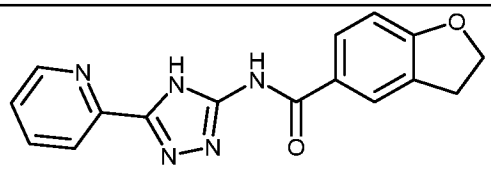
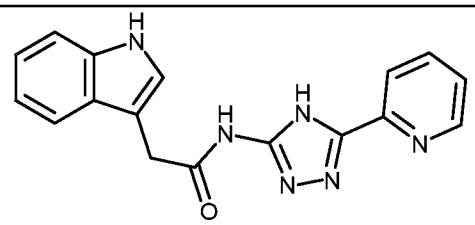
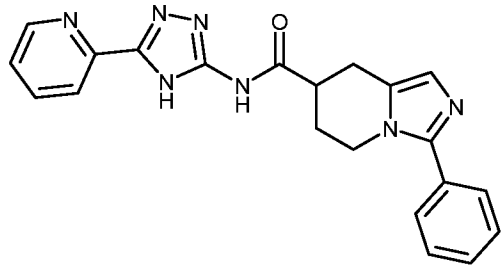
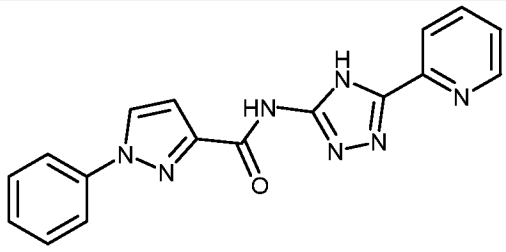
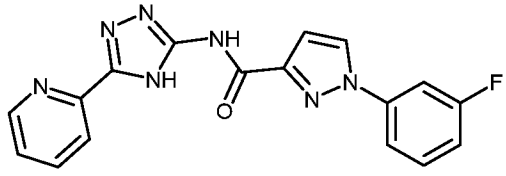
[002271] Клеточные линии: Полученные из клеточной линии рака поджелудочной железы PANC-1 были приобретены у ATCC и хранились в соответствии с рекомендацией ATCC.

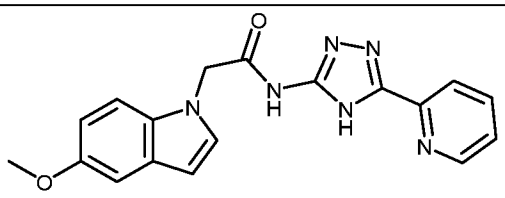
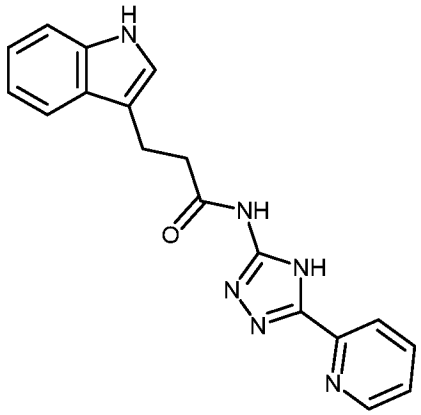
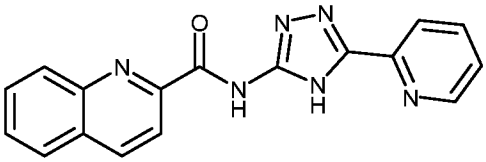
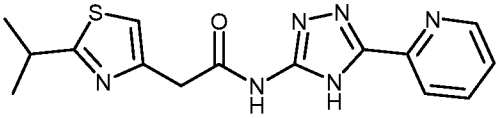
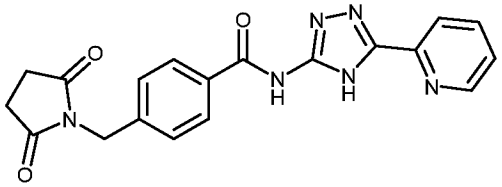
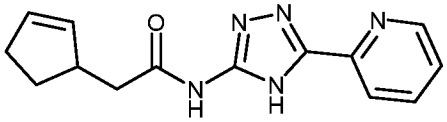
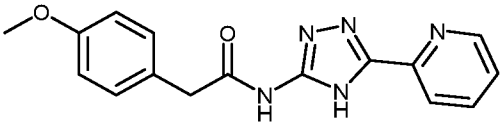
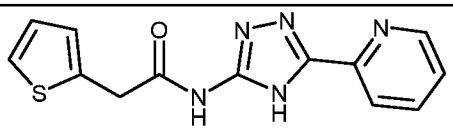
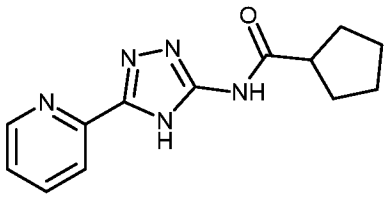
[002272] Способ: Клетки высевали при плотности 7500 клеток/лунку в 96-луночный планшет, голодали в течение ночи, и малые молекулы, подлежащие тестированию, прибавляли к клеткам в конечной концентрации 30 мкМ с 0,3% ДМСО в течение 6 часов инкубации при 37°C. Для определения значения IC_{50} серийные разведения соединения прибавляли к клеткам в одинаковых условиях. Затем клетки стимулировали 1,5 нг/мл EGF в течение 15 минут с последующей фиксацией клеток 4% формальдегидом в PBS при комнатной температуре в течение 20 минут. Уровень фосфорилирования MAPK определяли методом Cell-direct ИФА.

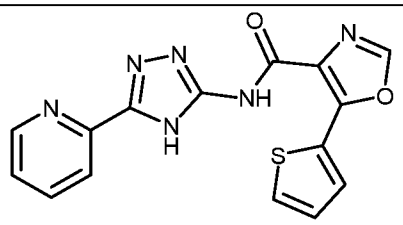
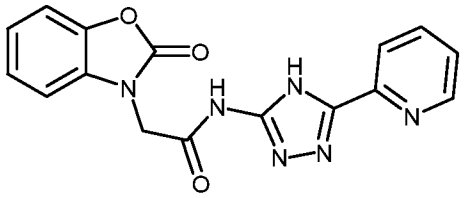
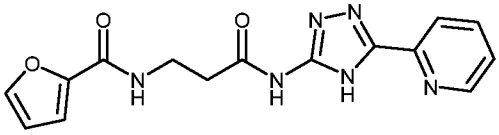
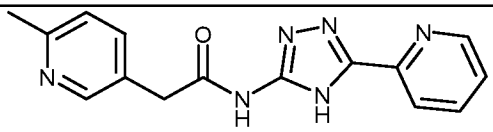
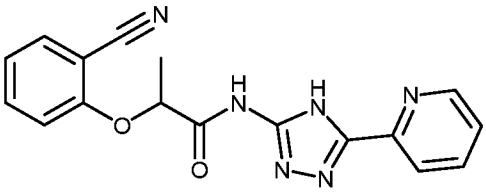
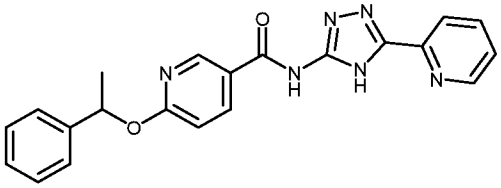
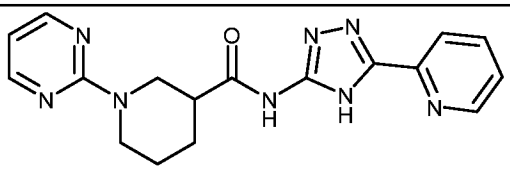
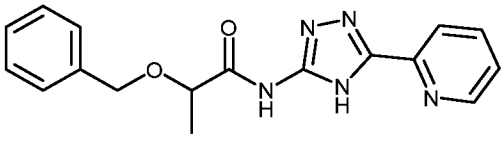
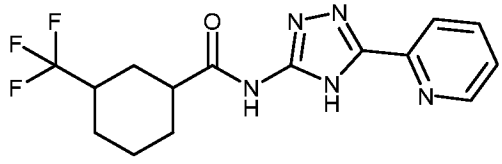
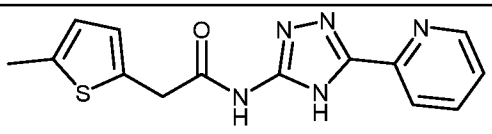
[002273] Клеточный прямой ИФА. Для каждой лунки клетки были проницаемы для 0,1% PBS-тритона, гасились 0,6% H_2O_2 в 0,1% PBS-тритона и зондировались антителами анти-фосфо-MAPK (R&D Systems) с последующим конъюгированием с HRP вторичное антитело (Jackson Immunoresearch, Вест-Гроув, Пенсильвания). Далее прибавляли 50 мкМ флуоресцентного субстрата AmpliFlu Red (Sigma) и инкубировали при комнатной температуре в течение 20 мин. В конце времени инкубации флуоресценцию измеряли при 595 нм на считывающем устройстве для микропланшетов (AF2200; Eppendorf, Inc., Гамбург, Германия).

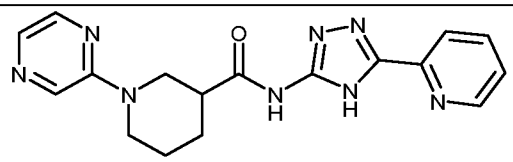
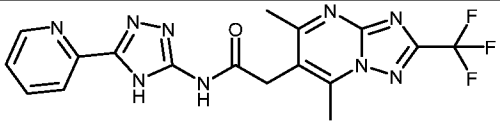
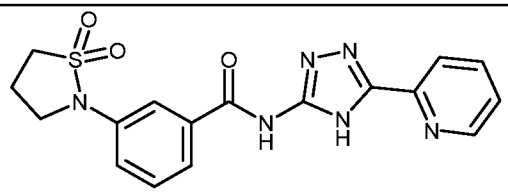
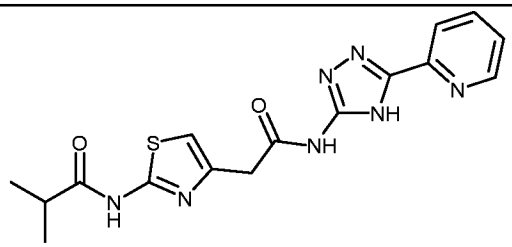
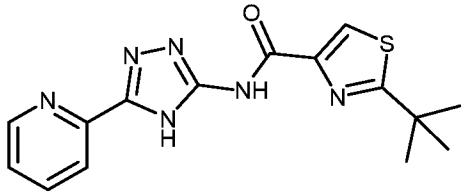
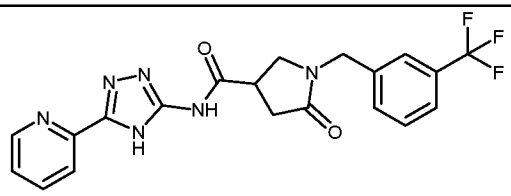
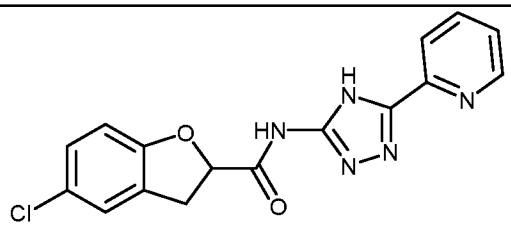
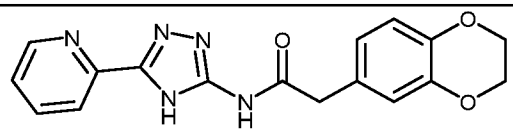
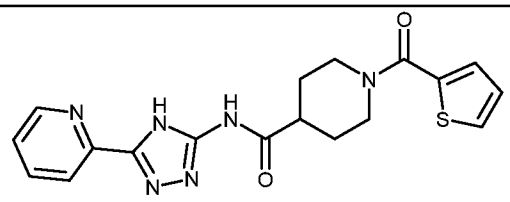
[002274] В Таблице 4 приведены данные ингибирования для выбранных соединений, протестированных в клеточном анализе, описанном выше.

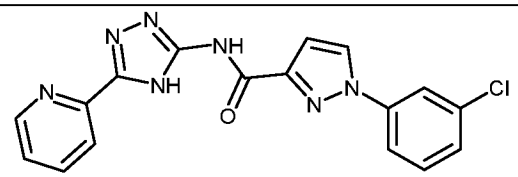
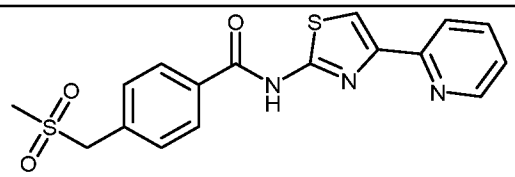
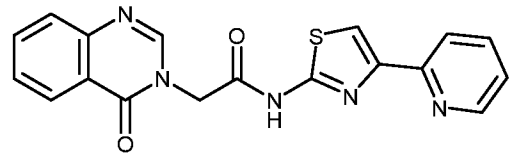
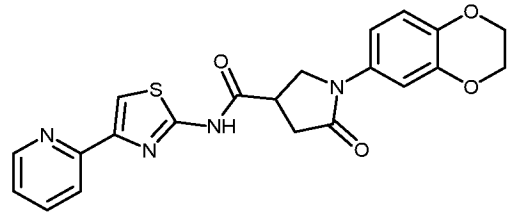
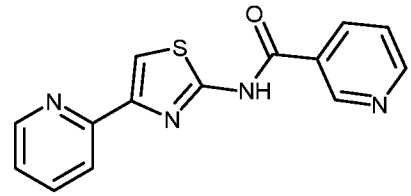
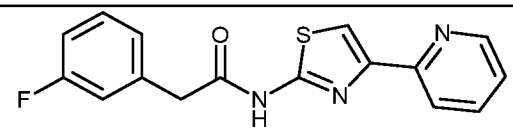
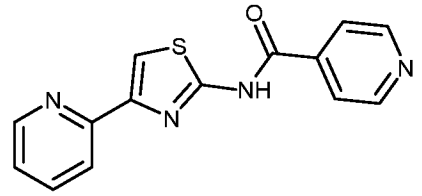
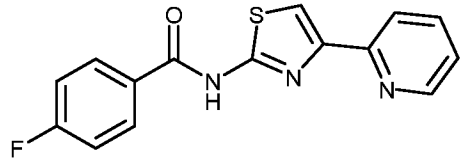
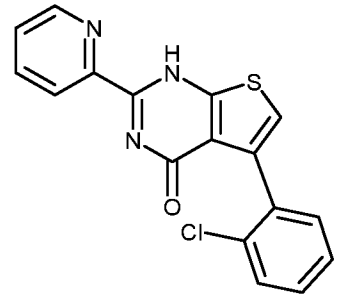
Таблица 4: % Ингибирование фосфорилирования MAPK при 30 мкМ в клеточной линии рака поджелудочной железы PANC-1 и выбор данных IC_{50}

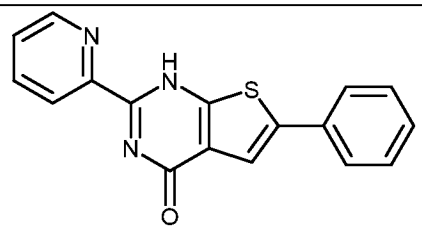
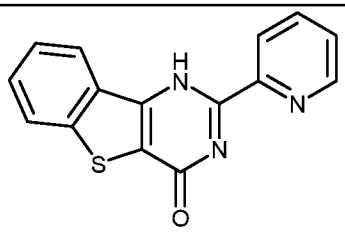
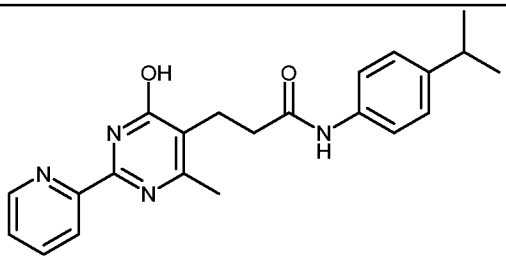
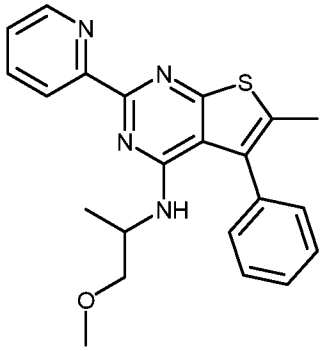
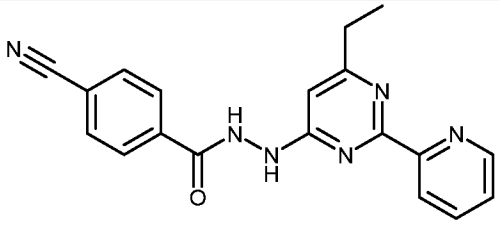
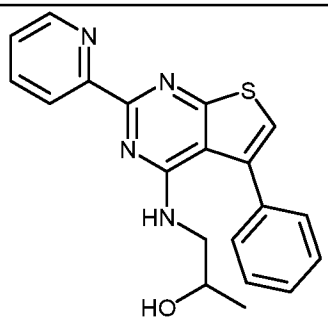
Соединение	PANC-1	IC_{50} (мкМ)
	B	
	A	
	C	
	A	
	C	
	A	
	A	
	A	

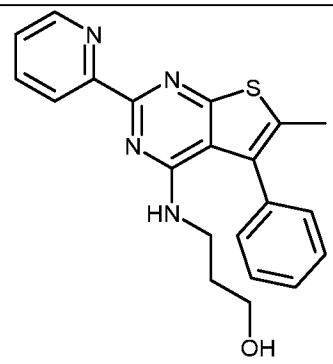
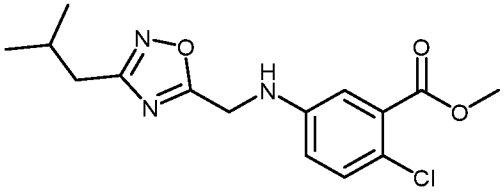
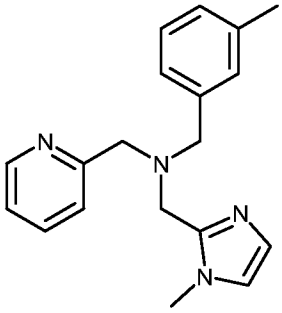
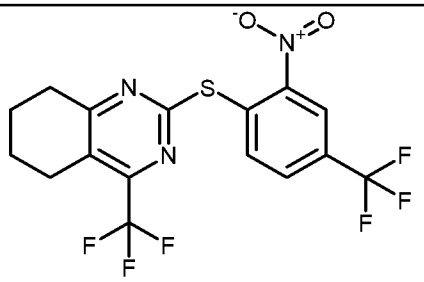
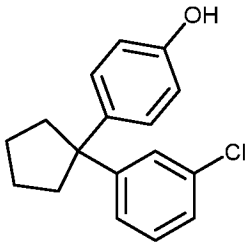
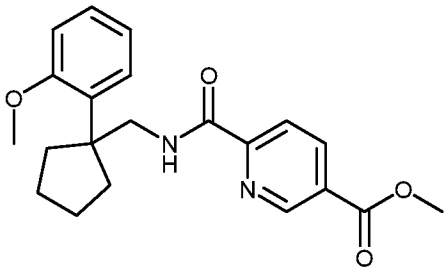
	A	
	B	
	A	
	A	
	A	
	A	
	A	
	B	
	A	

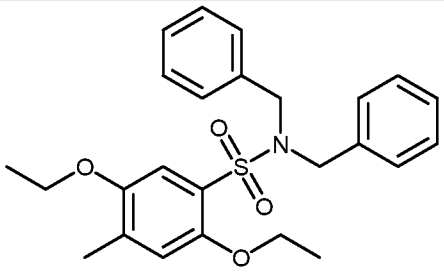
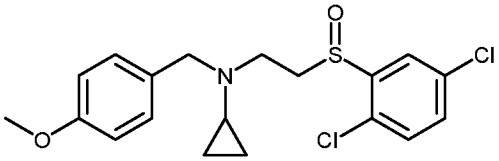
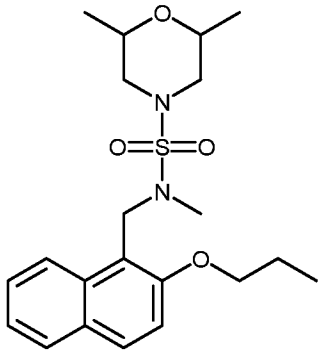
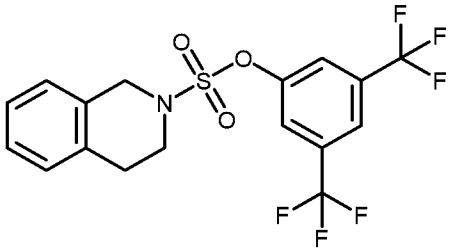
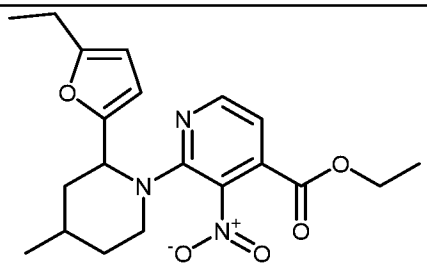
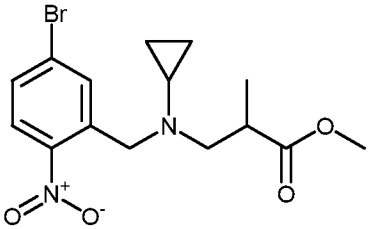
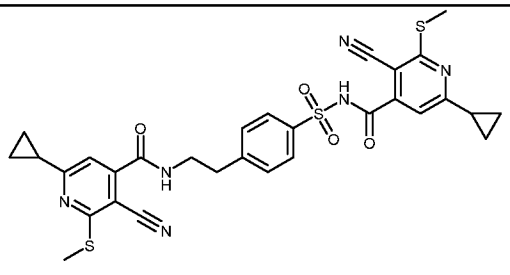
	B	
	A	
	A	
	A	
	C	
	B	
	A	
	A	
	C	
	A	

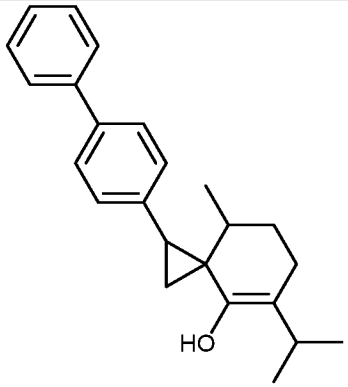
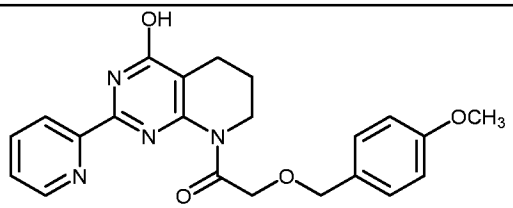
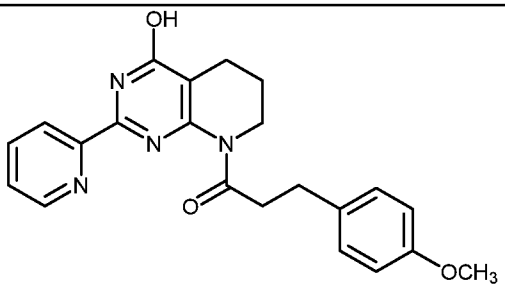
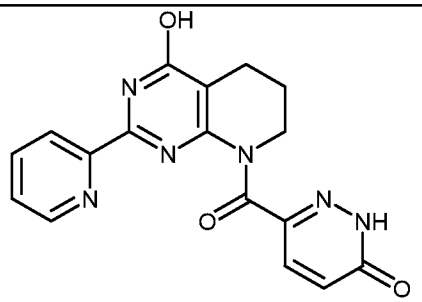
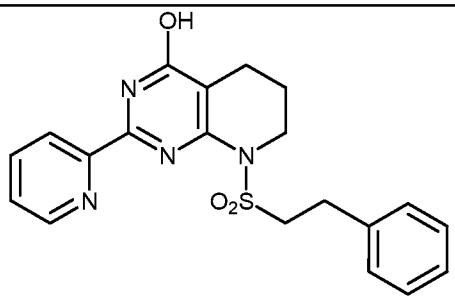
	A	
	A	
	A	
	A	
	A	
	B	
	A	
	A	
	A	

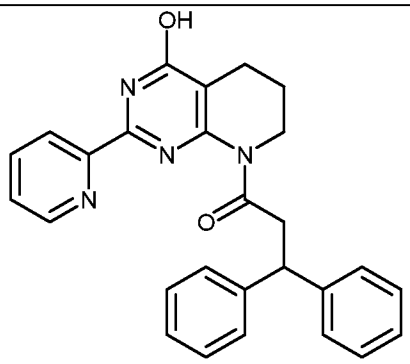
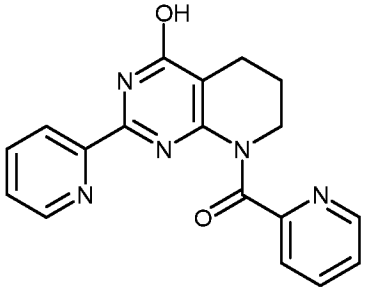
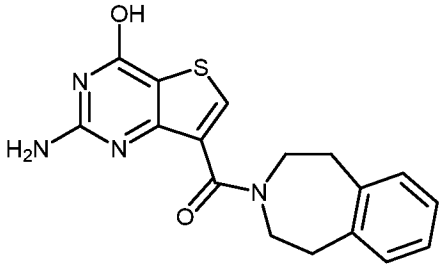
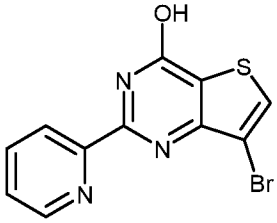
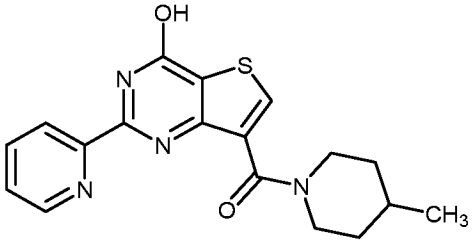
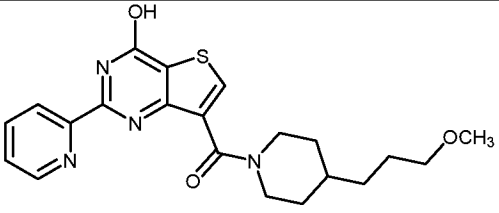
	B	
	A	
	A	
	B	
	A	
	A	
	B	
	A	
	B	

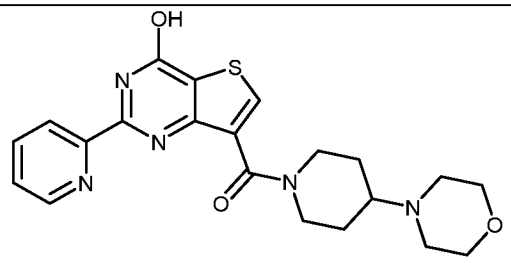
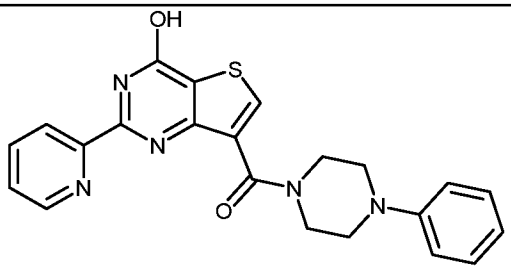
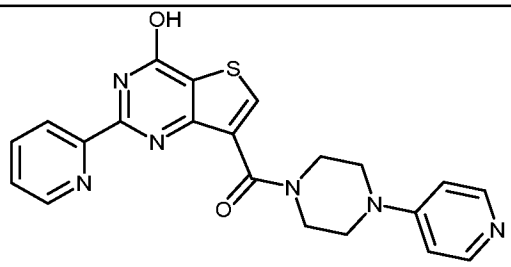
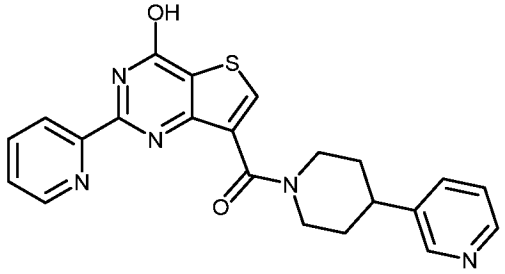
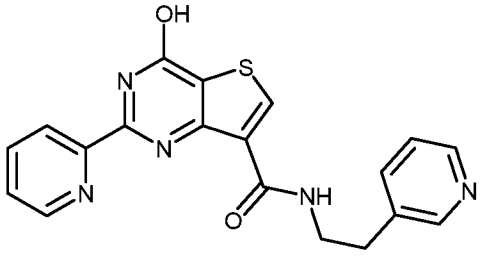
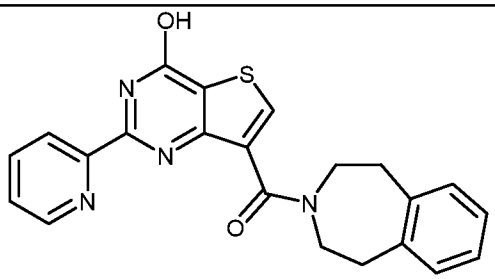
	B	
	D	
	A	
	D	F
	D	G
	B	

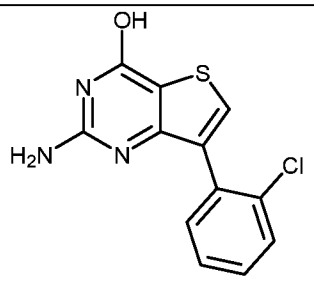
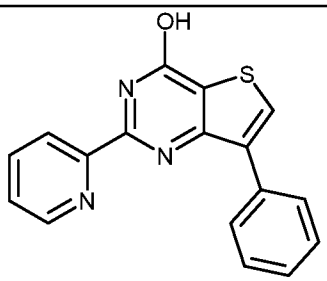
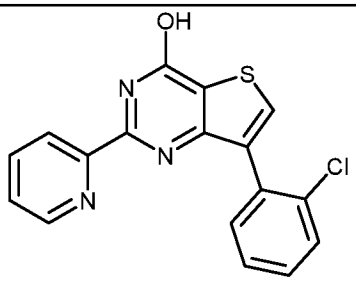
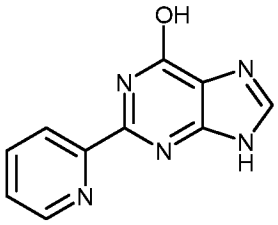
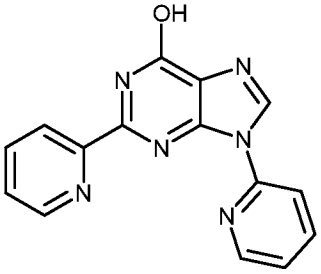
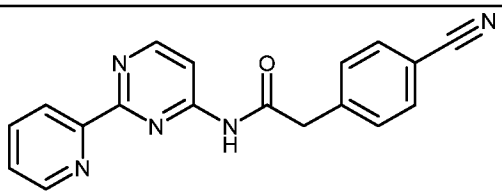
	A	
	A	
	B	
	A	
	D	
	A	

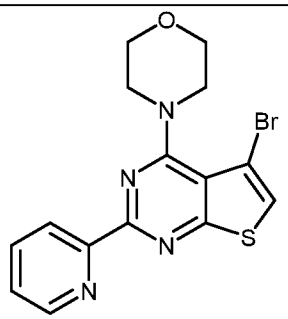
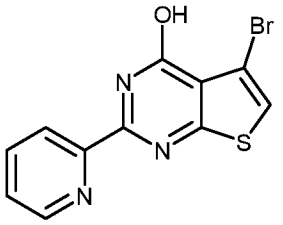
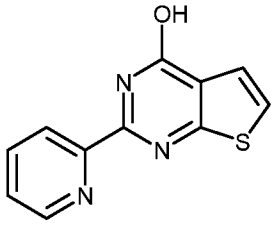
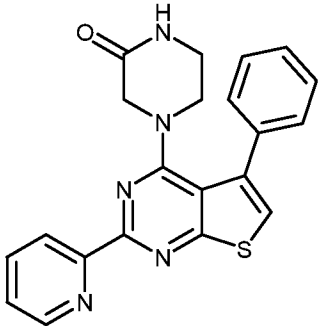
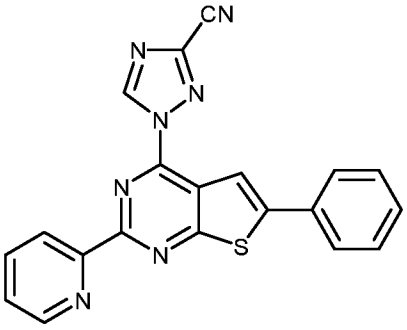
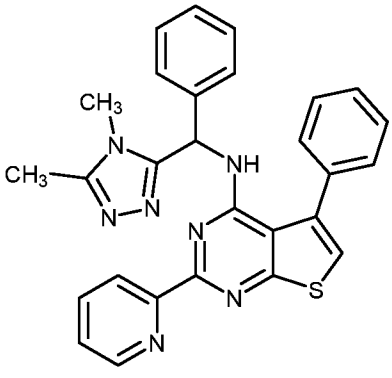
	A	
	B	
	A	
	A	
	B	
	A	
	D	

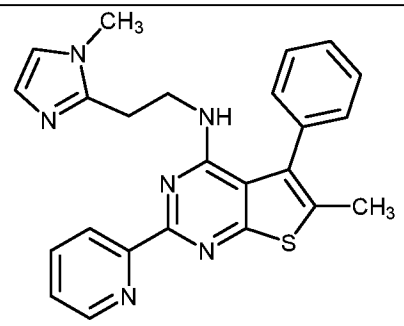
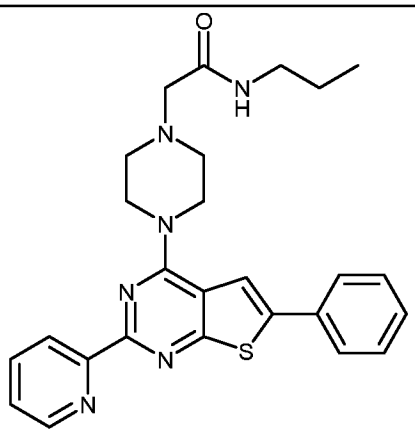
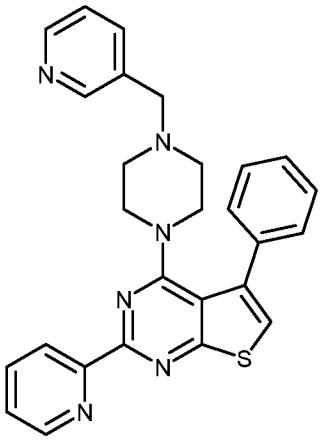
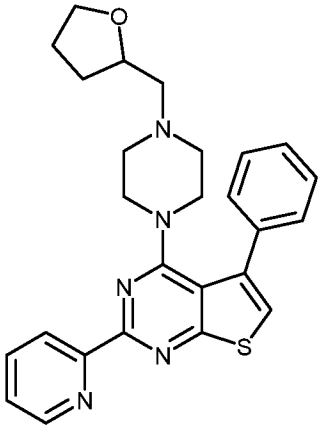
	A	
	A	
	B	
	A	
	B	

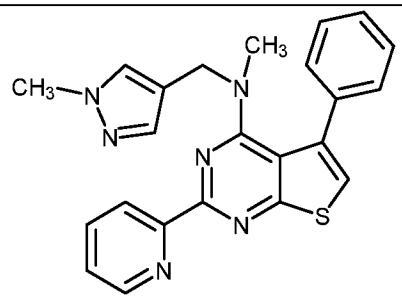
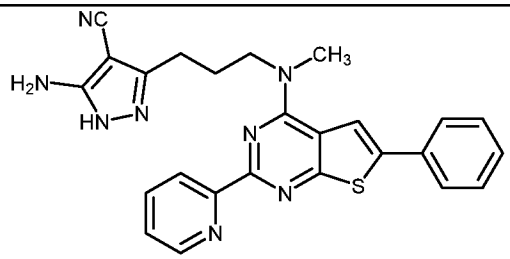
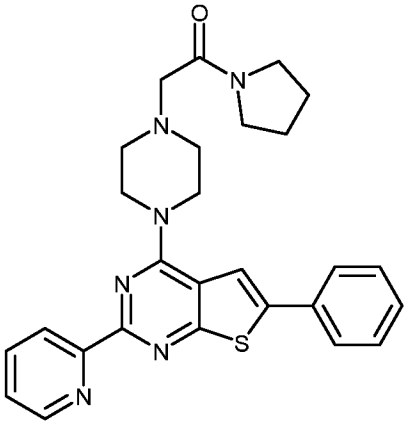
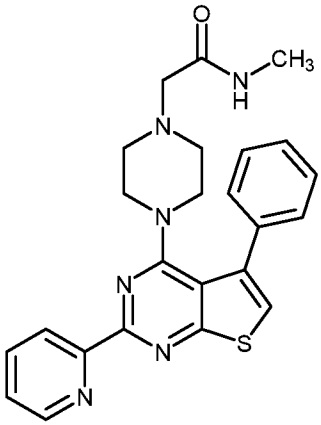
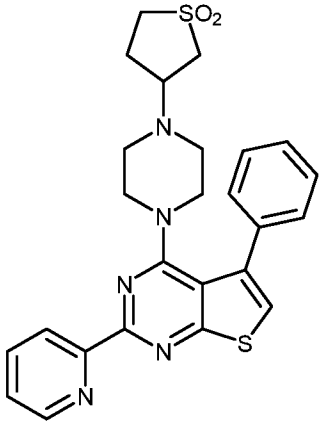
	A	
	A	
	A	
	D	G
	A	
	A	

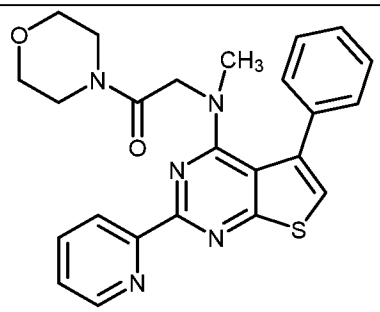
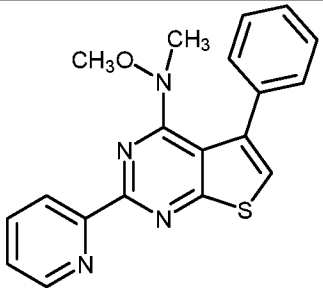
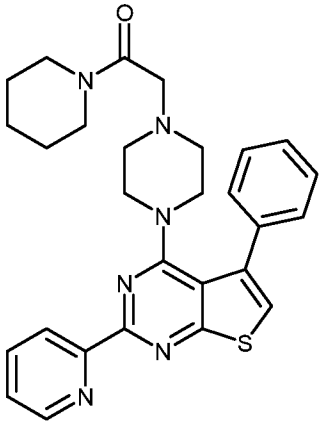
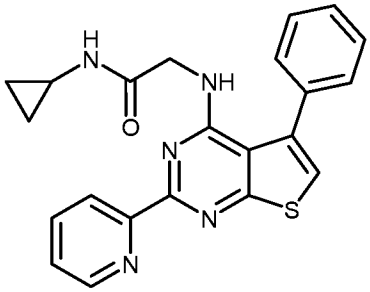
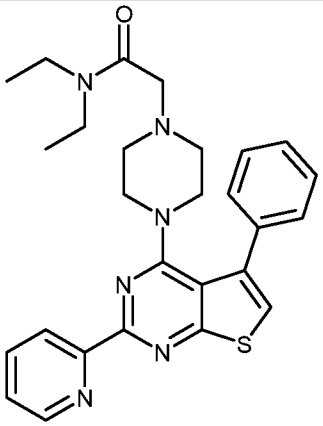
	A	
	D	G
	B	
	A	
	A	
	B	

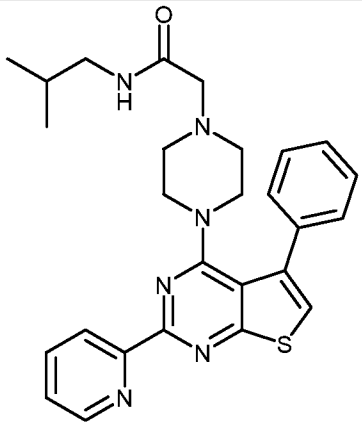
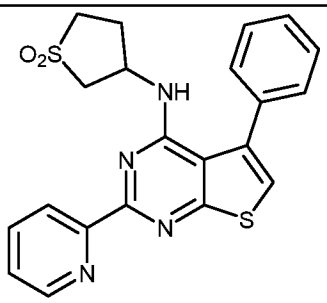
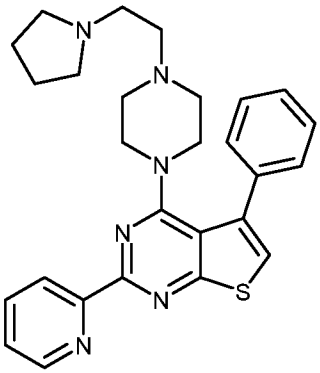
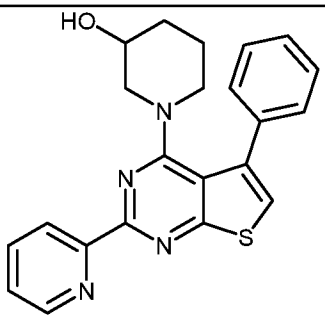
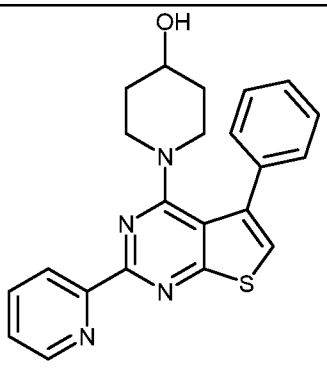
	A	
	D	H
	D	H
	A	
	A	
	A	

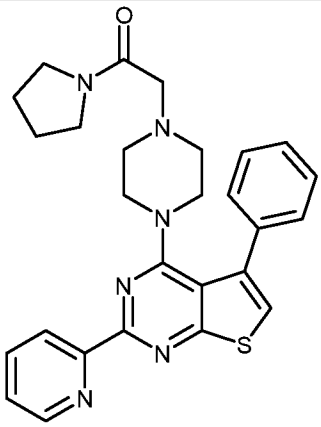
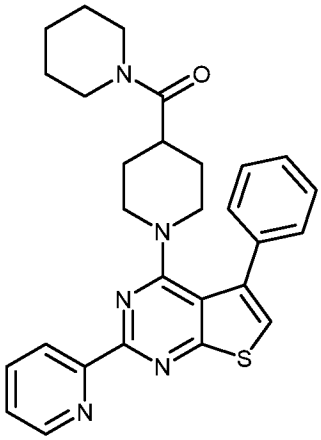
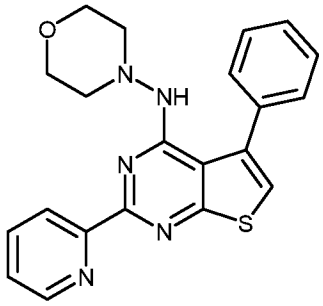
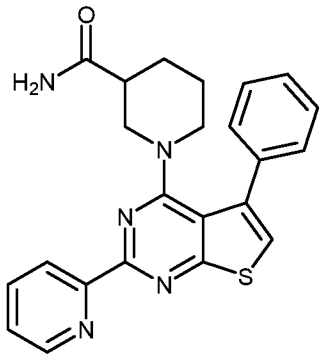
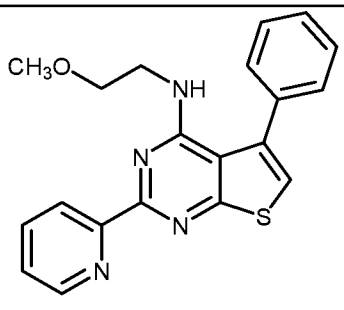
	A	
	D	G
	A	F
	A	
	D	G
	C	

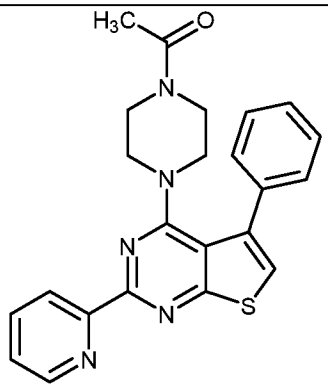
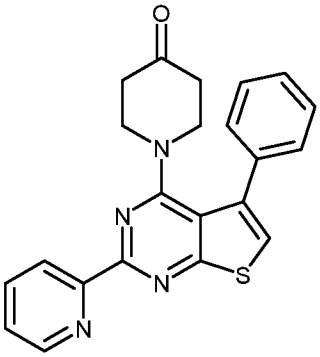
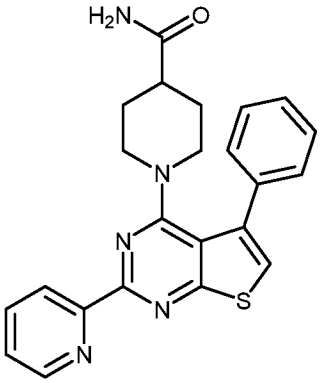
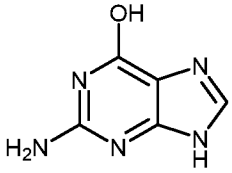
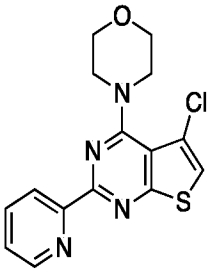
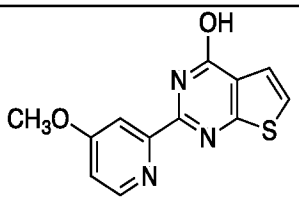
	A	
	D	
	A	
	A	

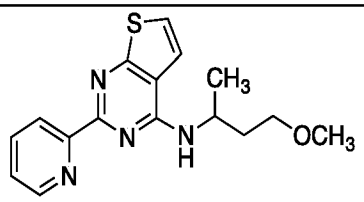
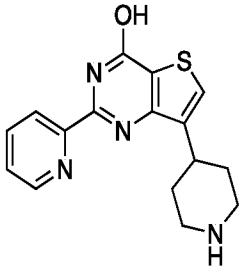
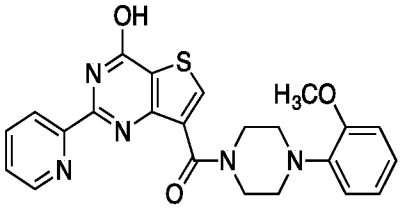
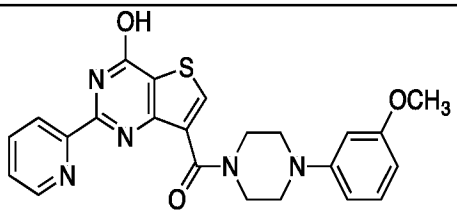
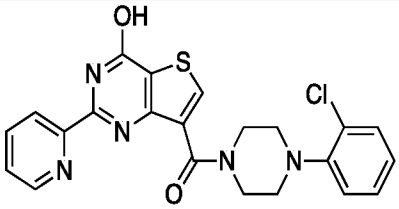
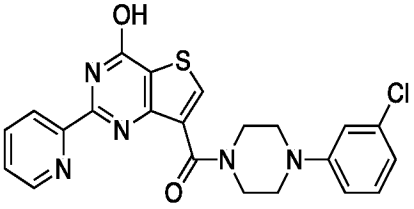
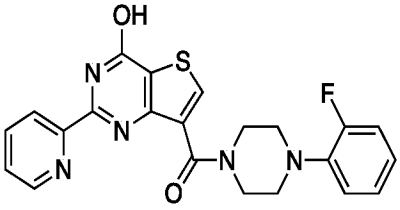
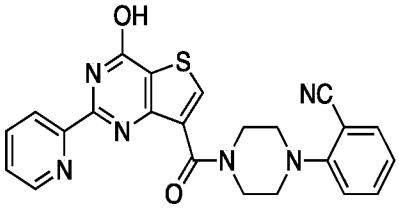
	B	
	B	
	D	G
	A	
	A	

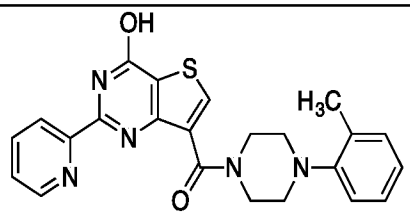
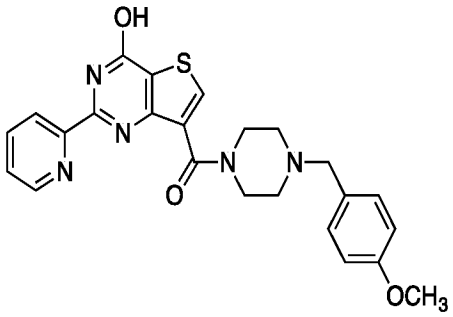
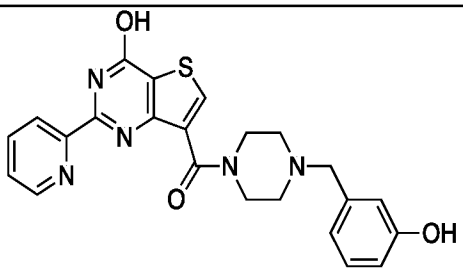
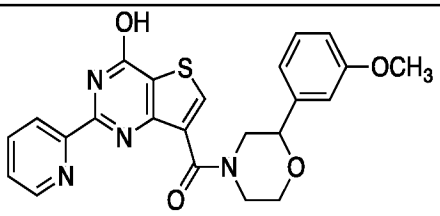
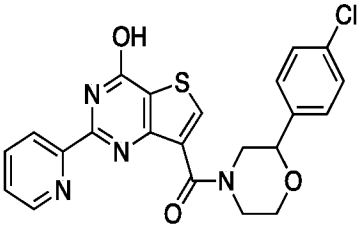
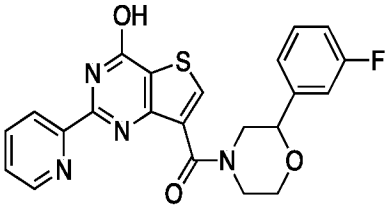
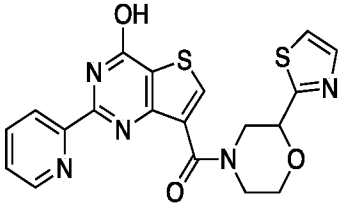
	A	
	B	
	B	
	B	
	B	

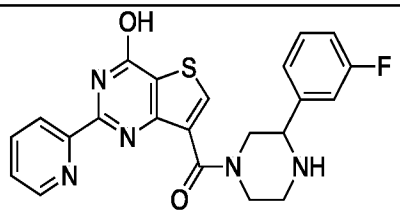
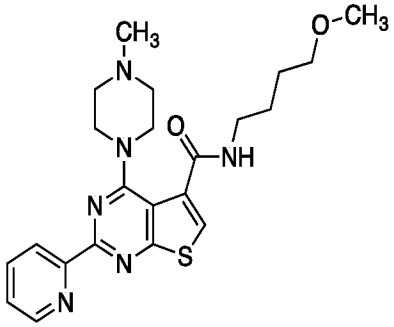
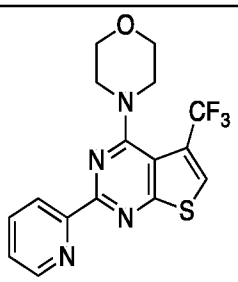
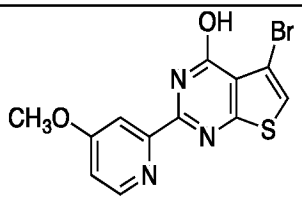
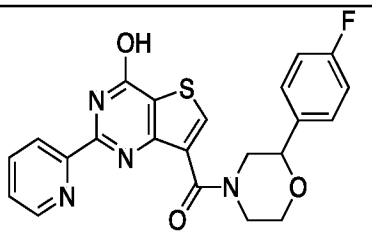
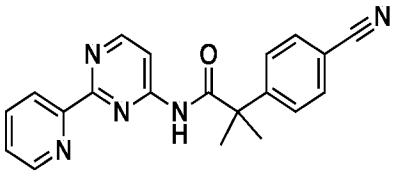
	A	
	A	
	D	
	C	
	A	

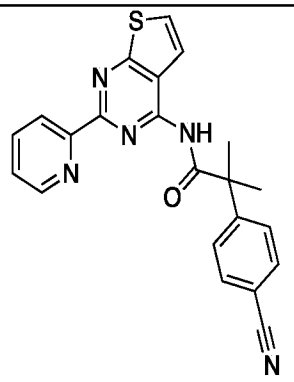
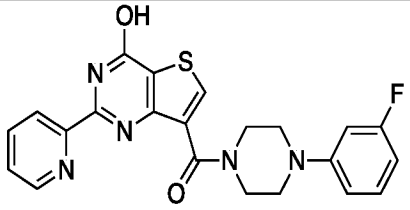
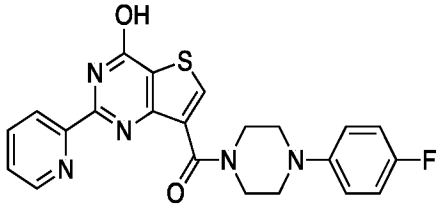
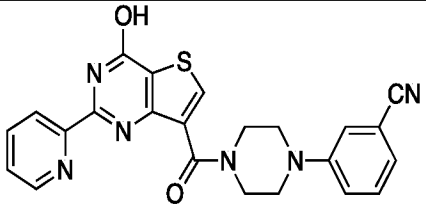
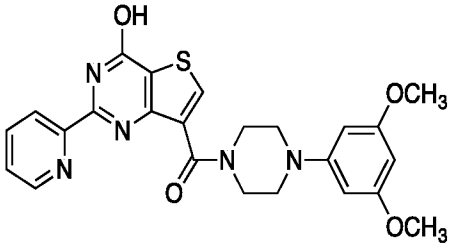
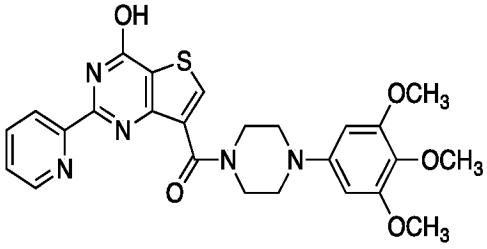
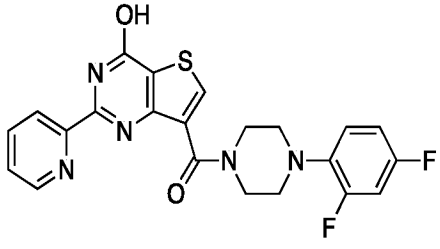
	A	
	A	
	A	
	A	
	D	

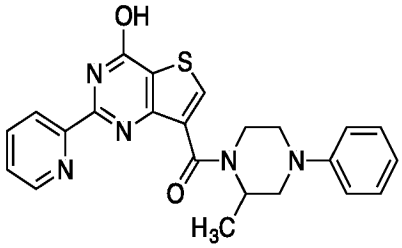
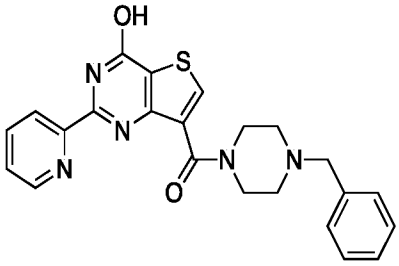
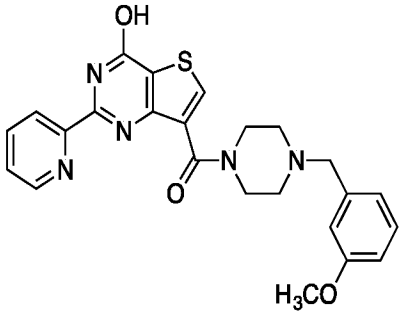
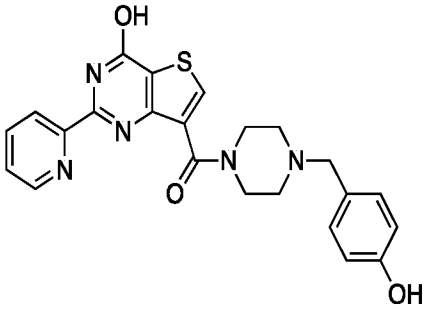
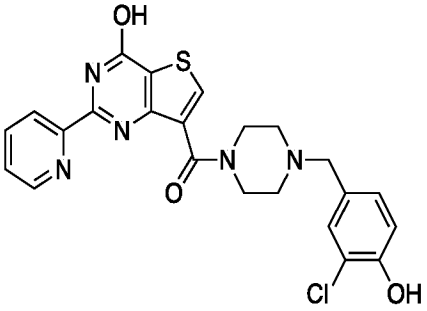
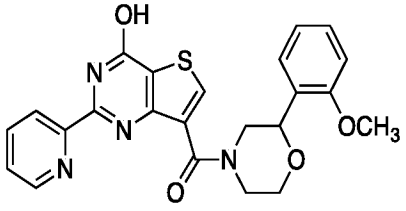
	B	
	B	
	A	
	A	
	A	
	C	E

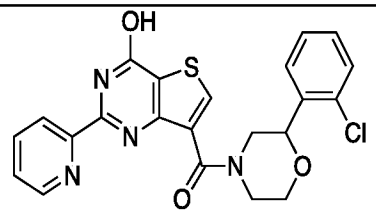
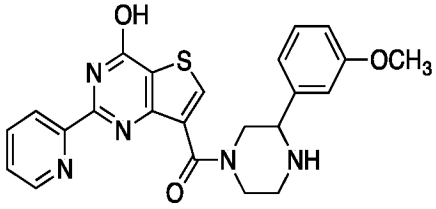
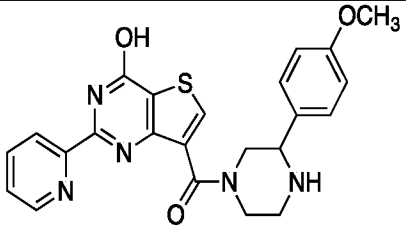
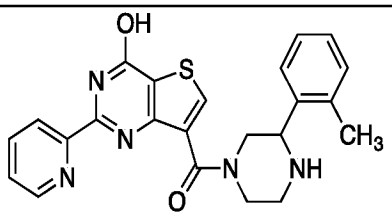
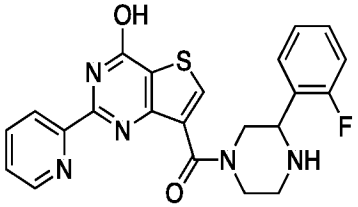
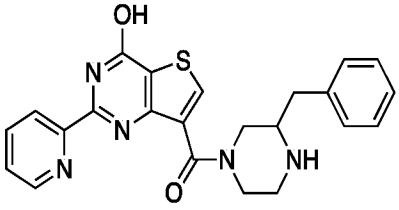
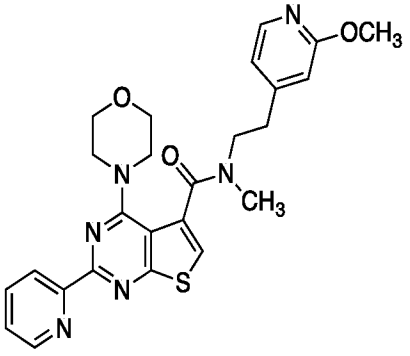
	B	
 2 HCl	A	
	A	
	D	E
	A	
	B	
	A	
	A	

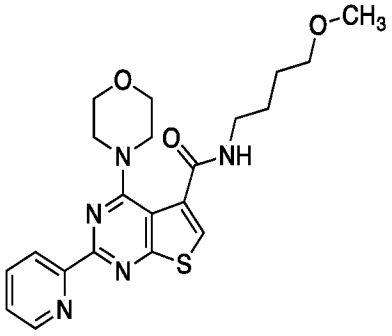
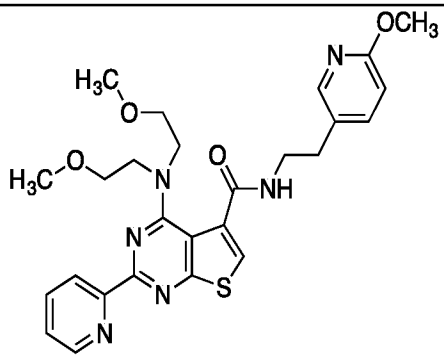
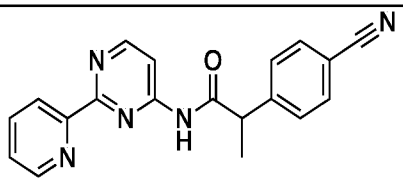
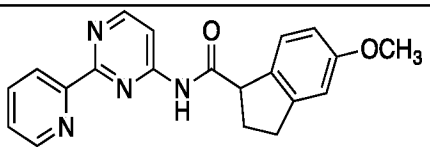
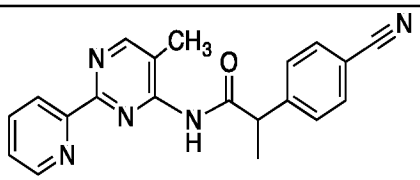
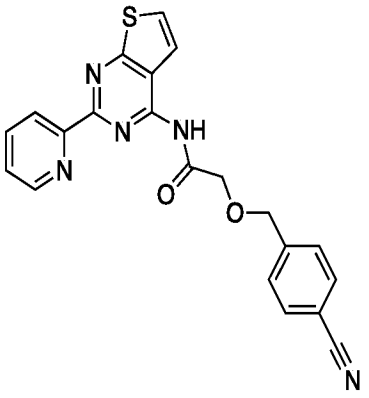
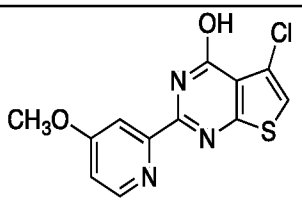
	B	E
	A	
	C	E
	A	
	A	
	A	E
	B	E

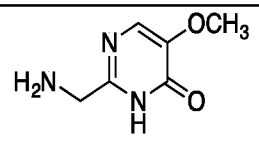
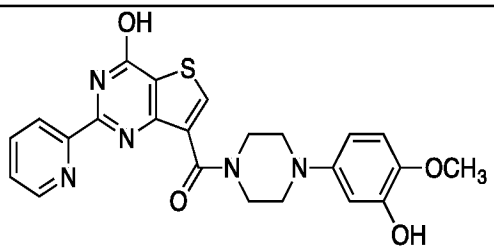
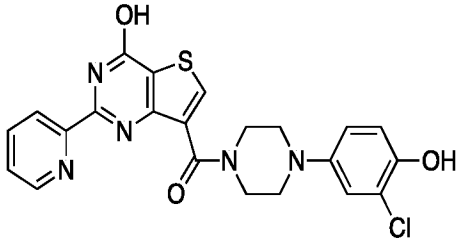
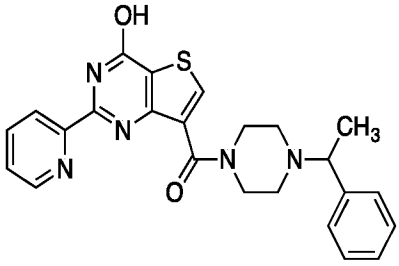
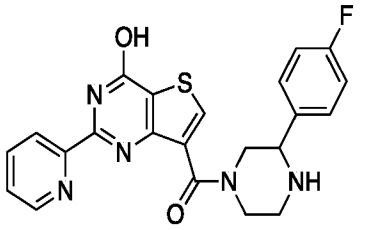
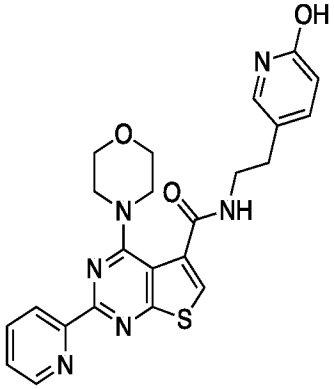
	A	
	A	
	A	
	D	G
	A	
	B	

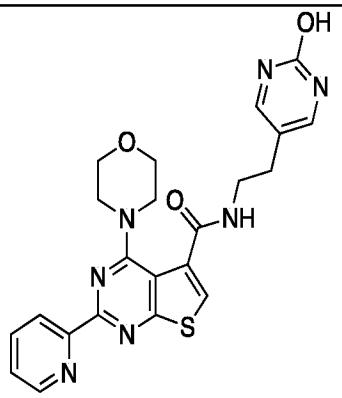
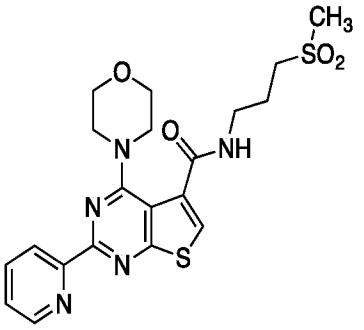
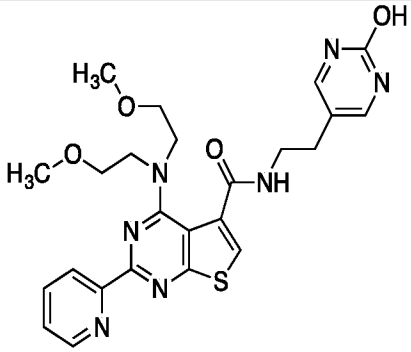
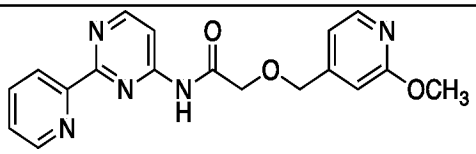
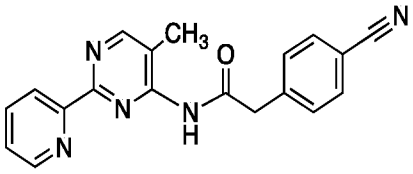
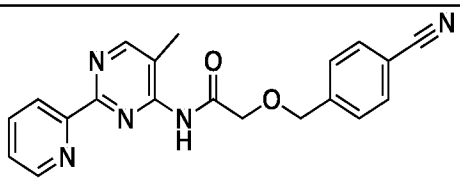
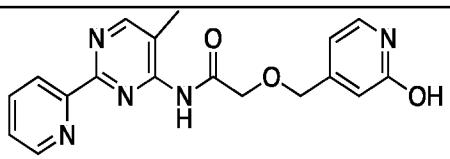
	A	
	A	
	A	
	A	
	A	
	A	
	A	

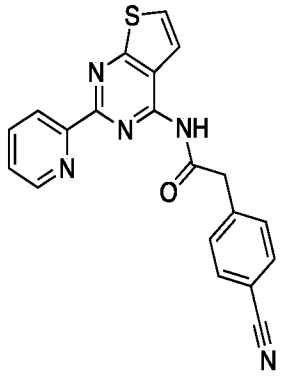
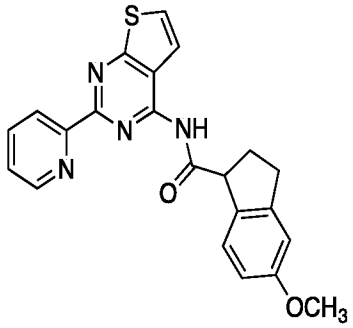
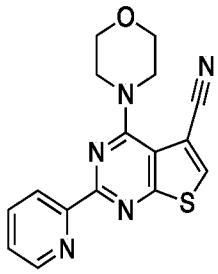
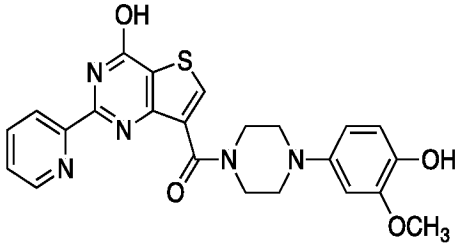
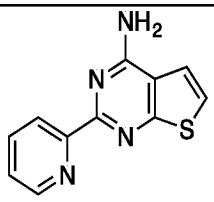
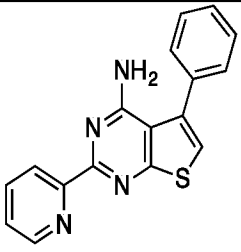
	C	E
	A	
	B	
	B	
	B	
	A	

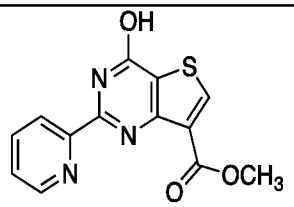
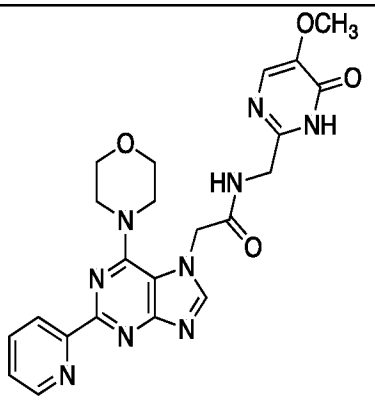
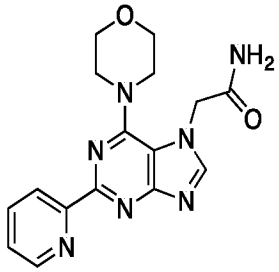
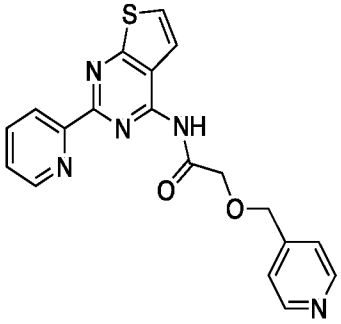
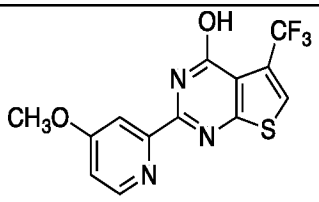
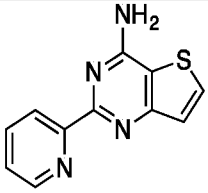
	A	
	A	
	B	
	A	
	A	
	A	
	A	

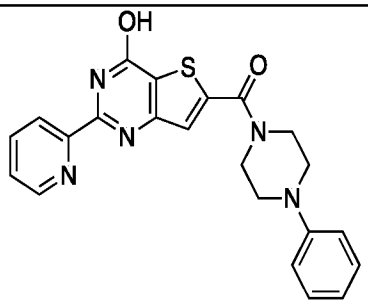
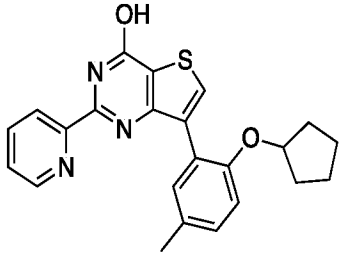
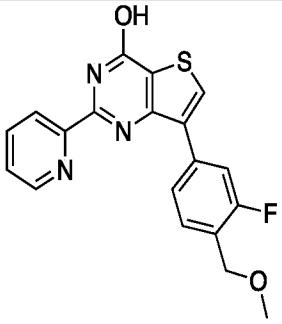
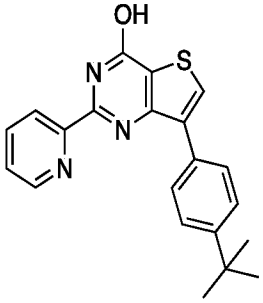
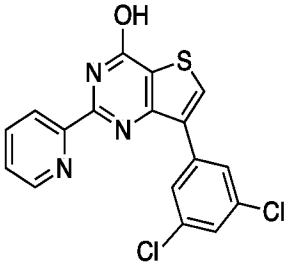
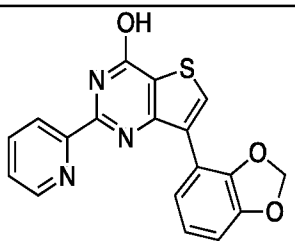
	A	
	A	
	A	
	A	
	A	
	A	
	A	

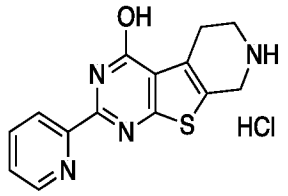
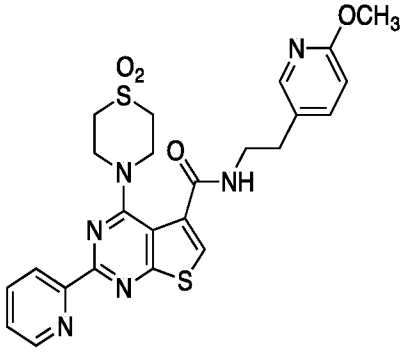
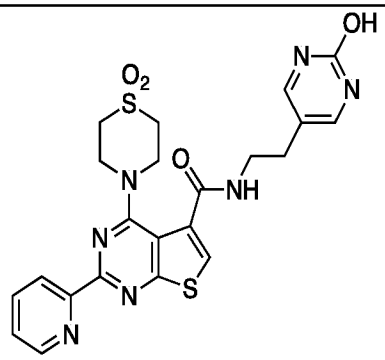
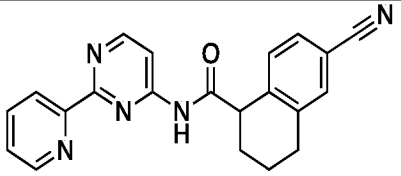
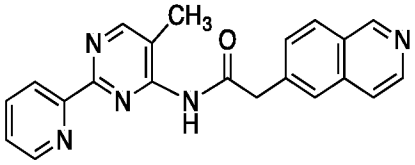
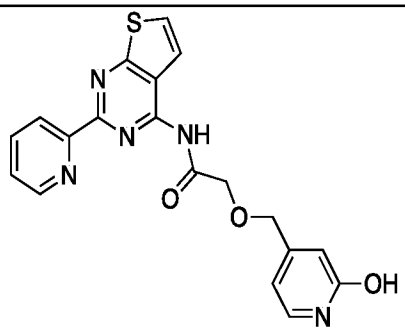
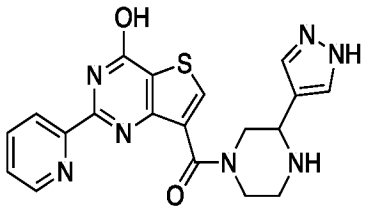
 HCl	A	
	A	
	A	
	A	
	A	
	A	

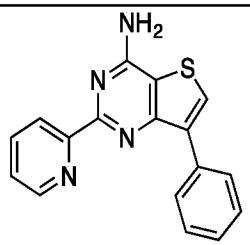
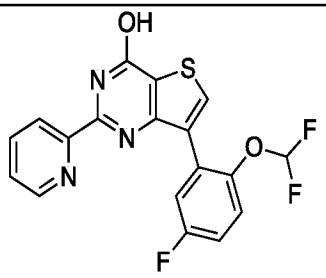
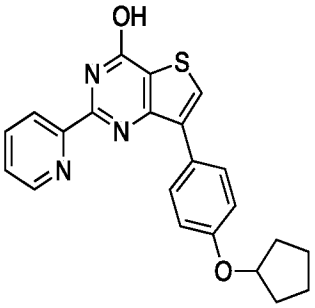
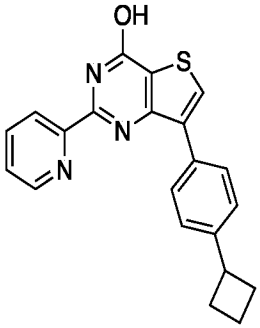
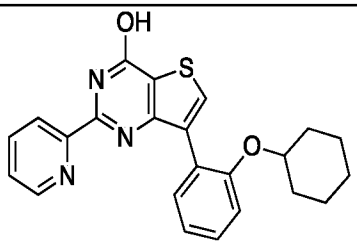
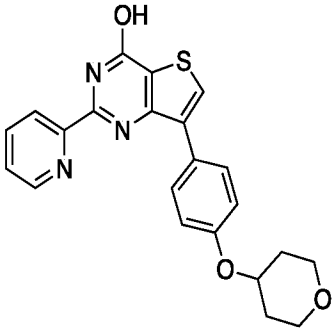
	B	
	B	
	B	
	B	
	C	
	A	
	B	

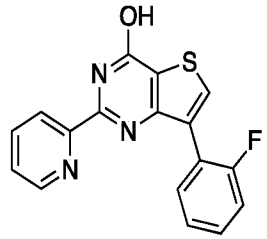
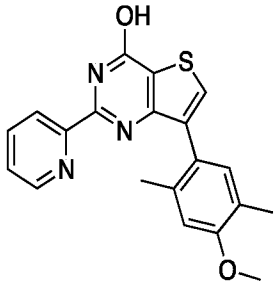
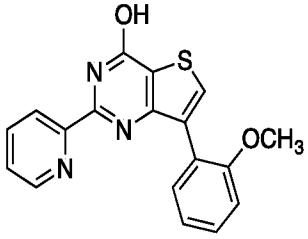
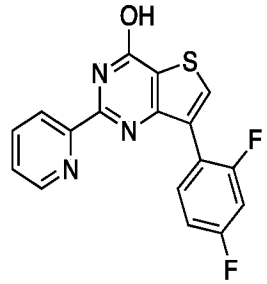
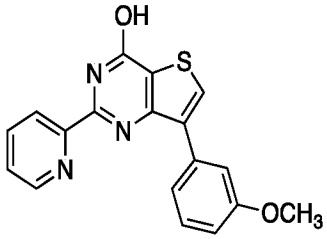
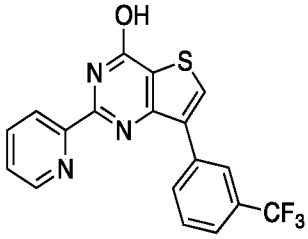
	D	
	A	
	A	
	B	
	A	
	A	

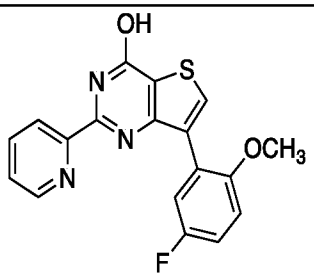
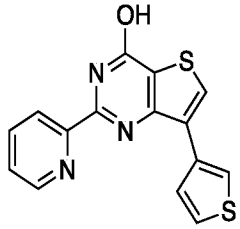
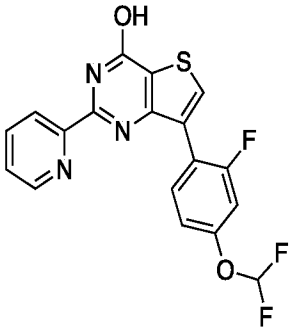
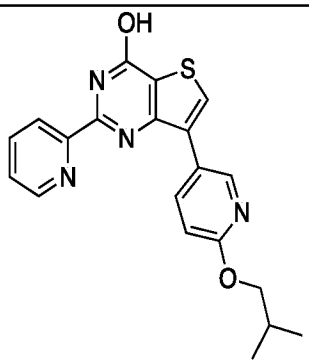
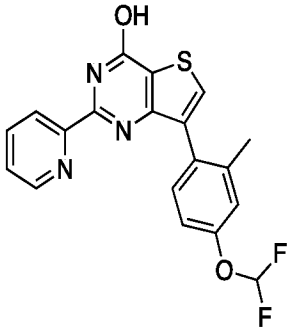
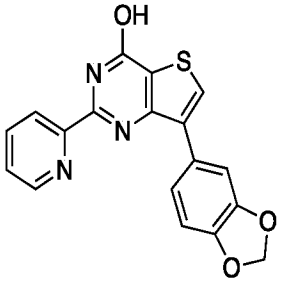
	B	
	A	
	A	
	A*	
	A*	
	A*	

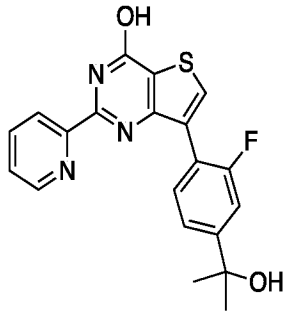
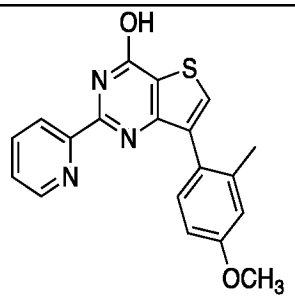
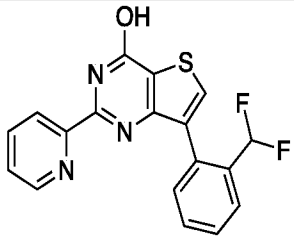
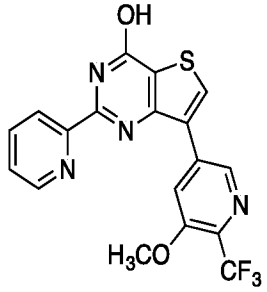
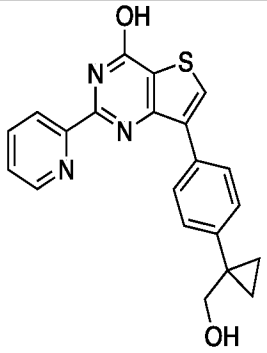
	A*	
	B*	
	D*	G
	D*	G
	A*	E
	D*	H

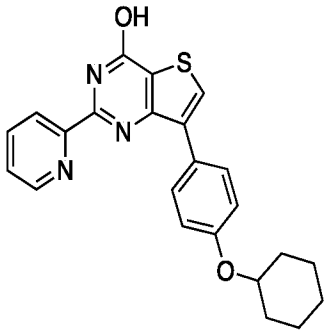
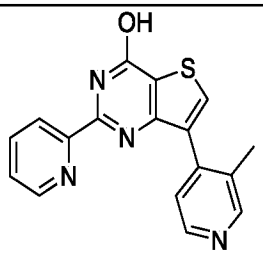
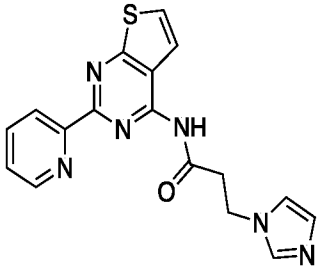
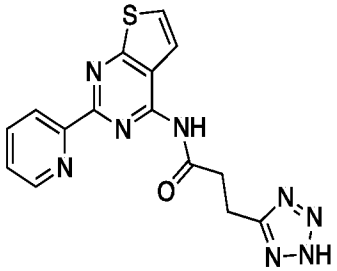
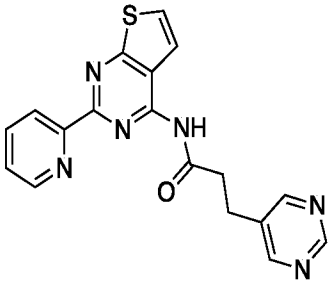
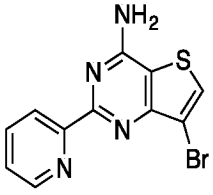
	B*	
	A*	
	A*	
	A*	
	B*	
	A*	
	B*	

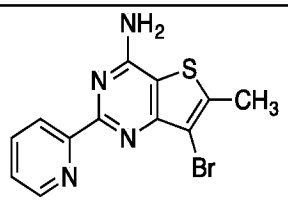
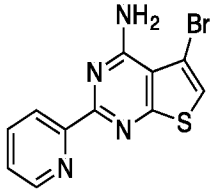
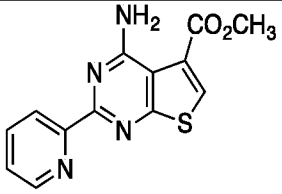
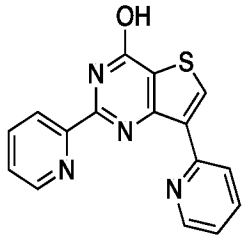
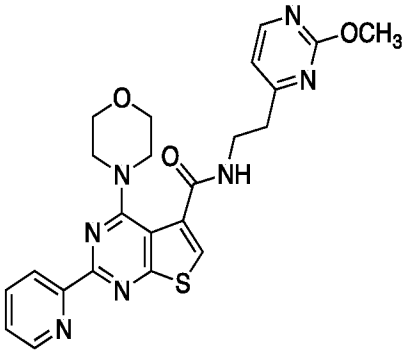
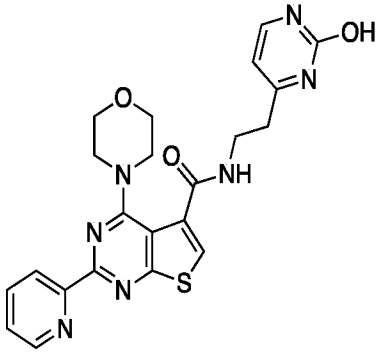
	B*	
	A*	
	B*	
	C*	
	A*	
	A*	

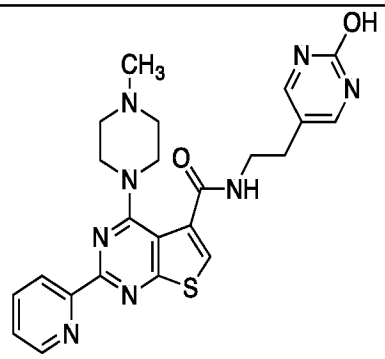
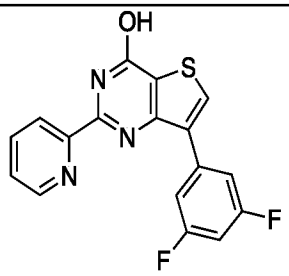
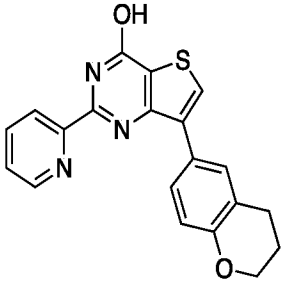
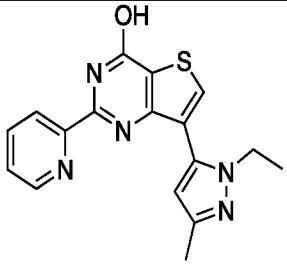
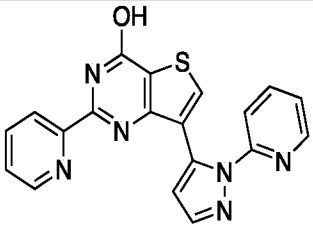
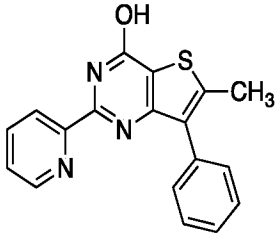
	D*	G
	A*	
	A*	
	D*	G
	A*	
	D*	H

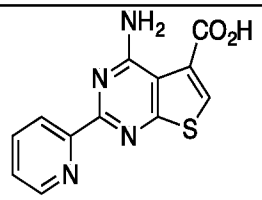
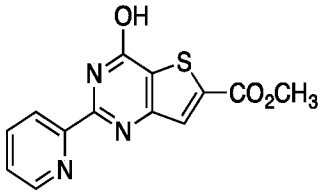
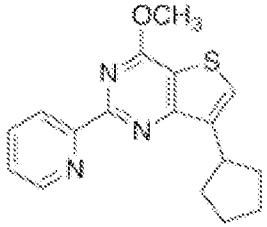
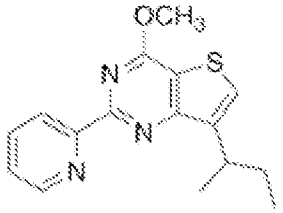
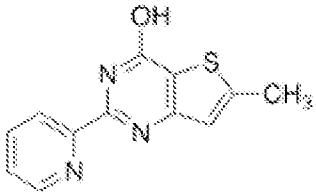
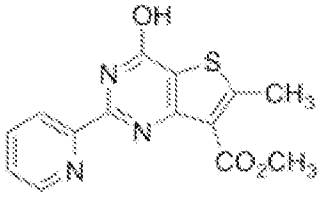
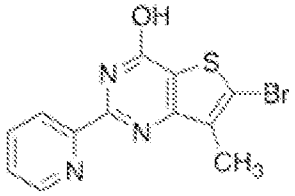
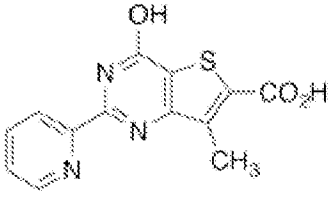
	B*	
	D*	H
	C*	
	C*	
	A*	
	D*	

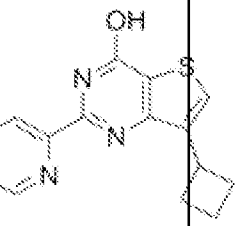
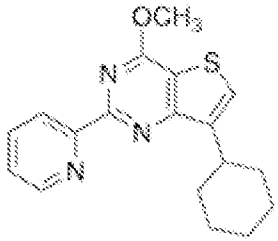
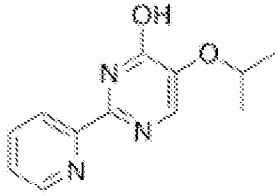
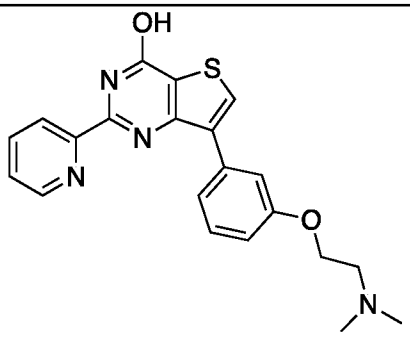
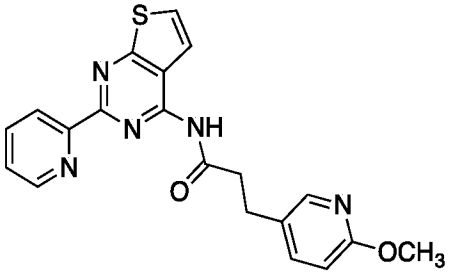
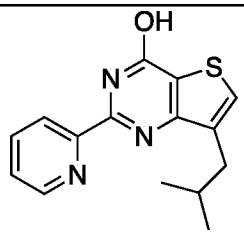
	D*	
	D*	
	D*	
	A*	
	C*	

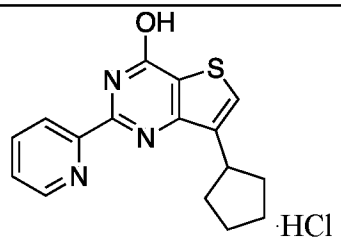
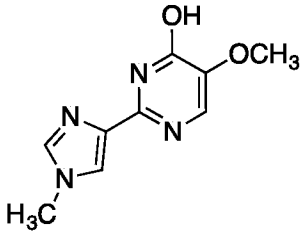
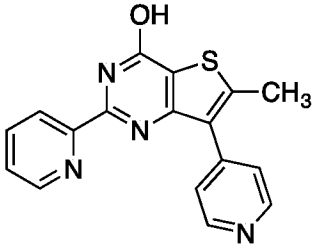
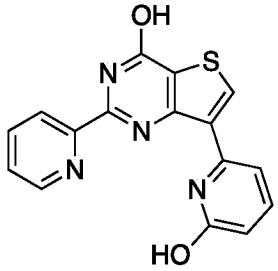
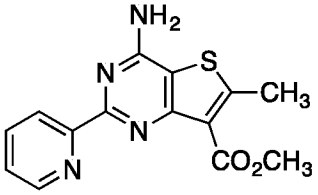
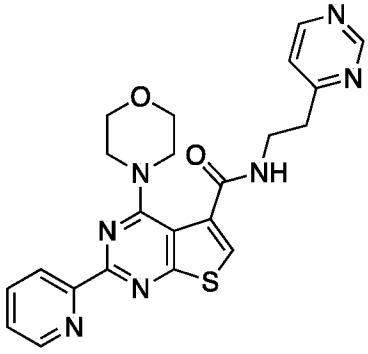
	B*	
	A*	
	A*	
	B*	
	A*	
	B*	

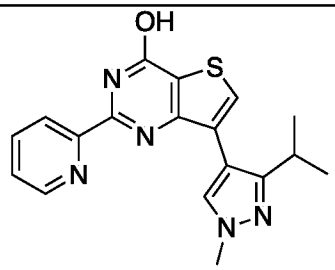
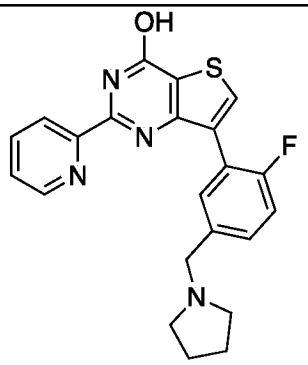
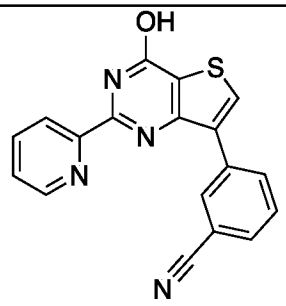
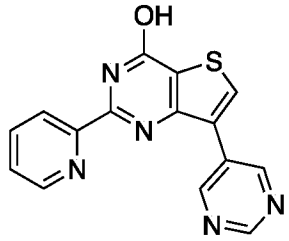
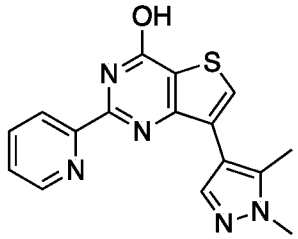
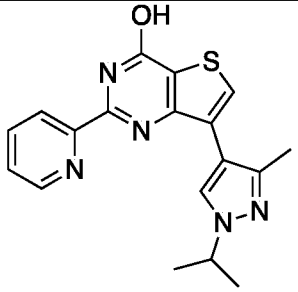
	A*	
	A*	
	B*	
	D*	
	B*	
	A*	

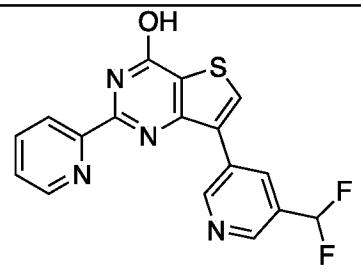
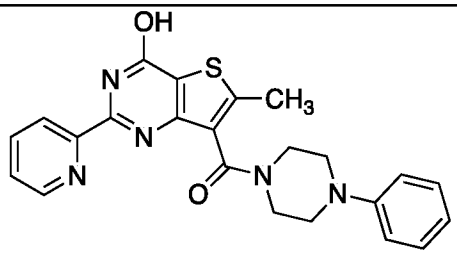
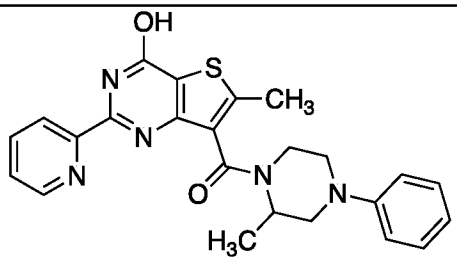
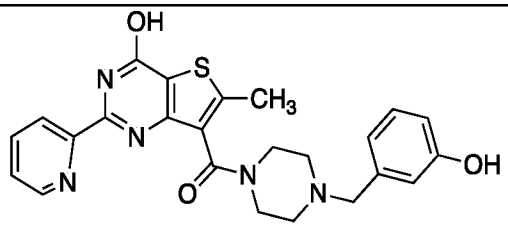
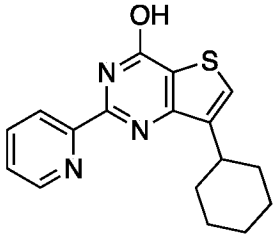
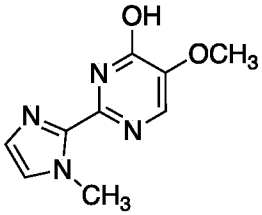
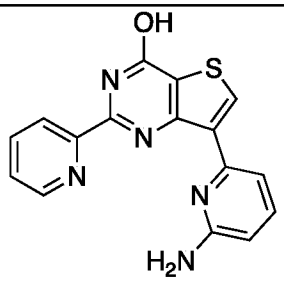
	B*	
	D*	
	D*	
	A*	
	A*	
	D*	

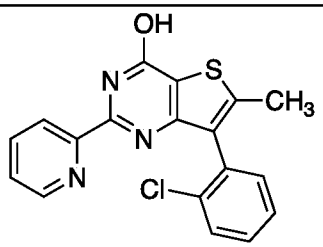
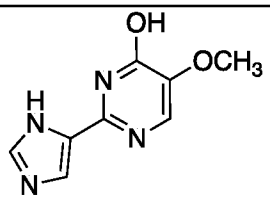
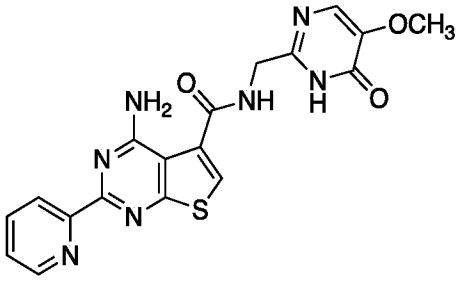
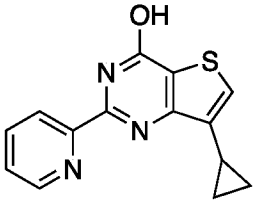
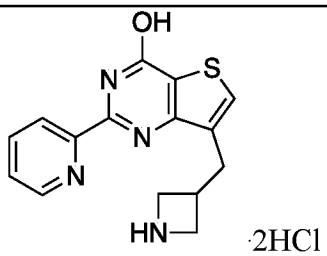
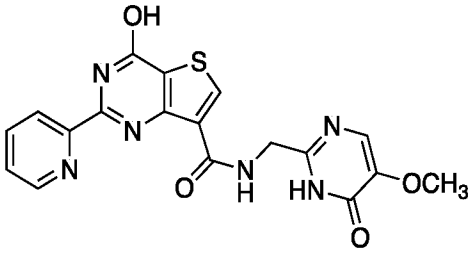
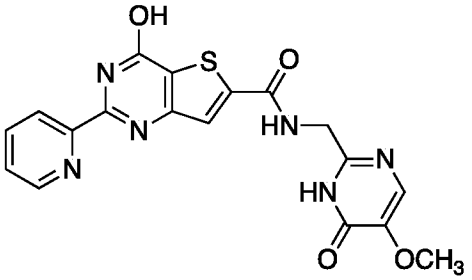
	A*	
	B*	
	A*	
	B*	
	B*	
	A*	
	A*	
	B*	

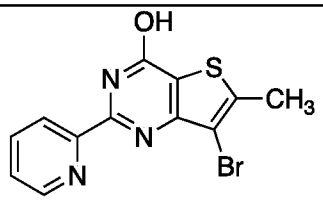
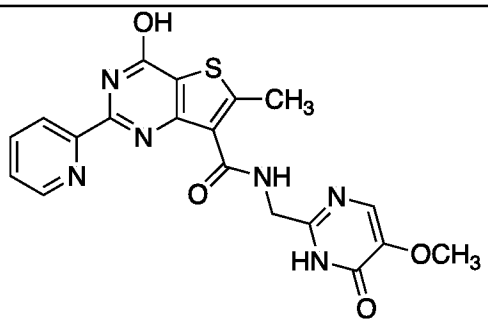
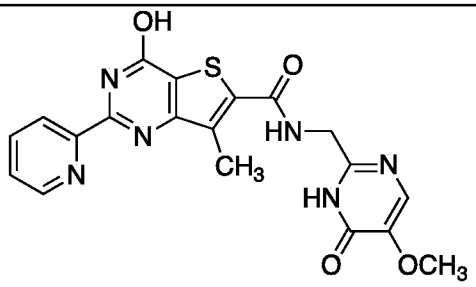
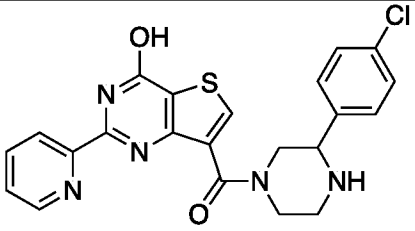
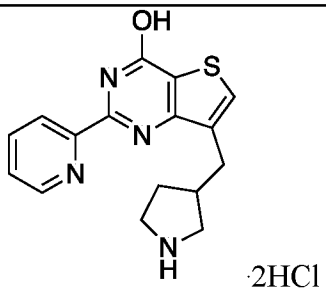
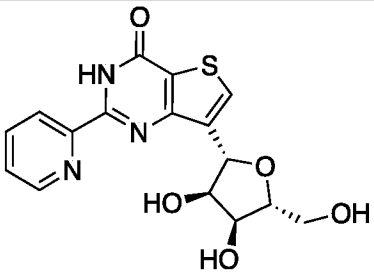
 HCl	D*	
	A*	
	A*	
	D*	
	D*	
	D*	

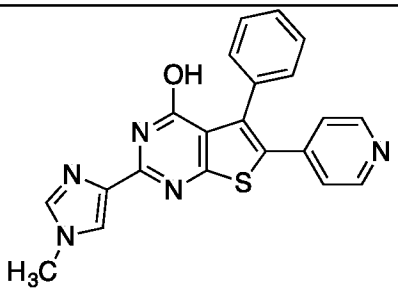
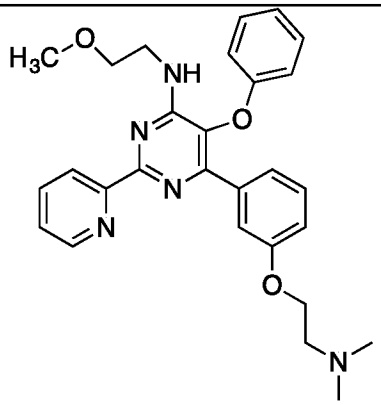
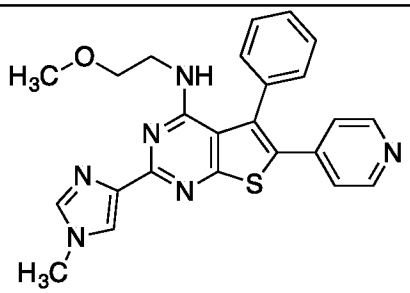
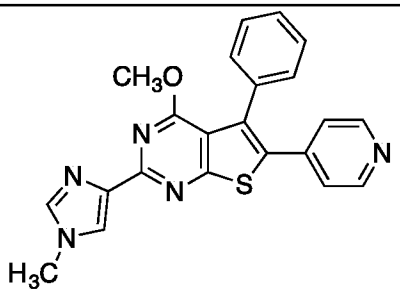
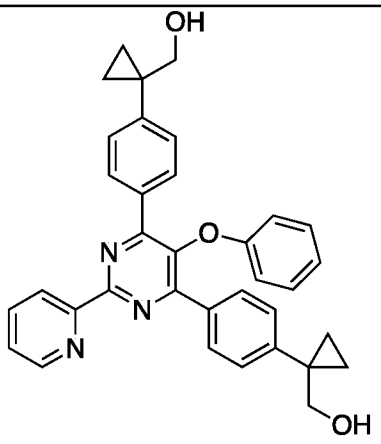
	D*	
	C*	
	C*	
	C*	
	B*	
	0*	

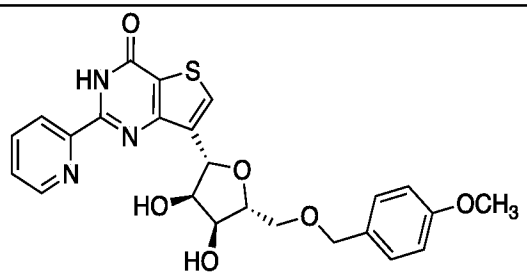
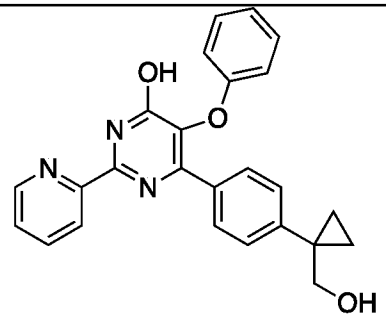
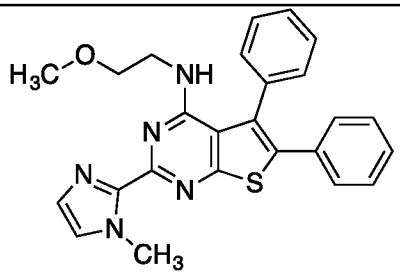
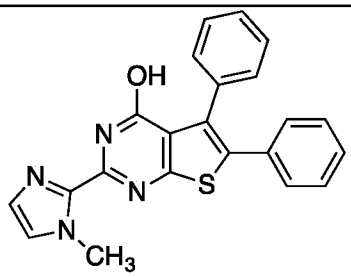
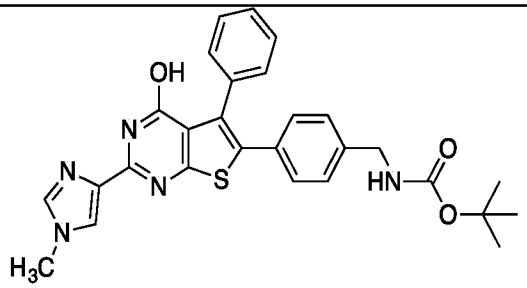
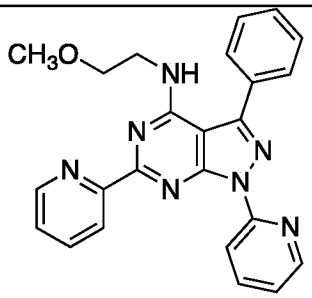
	0*	
	0*	
	0*	
	0*	
	0*	
	0*	

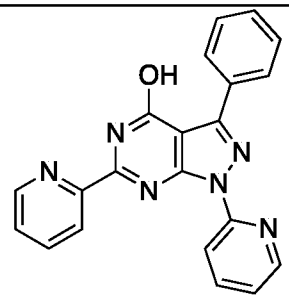
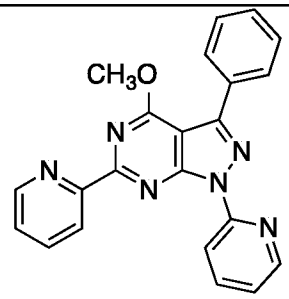
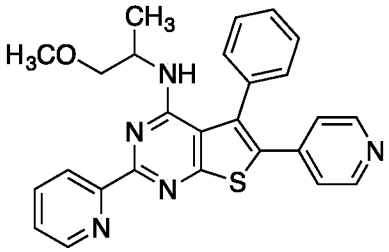
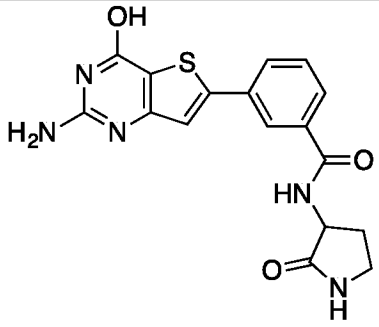
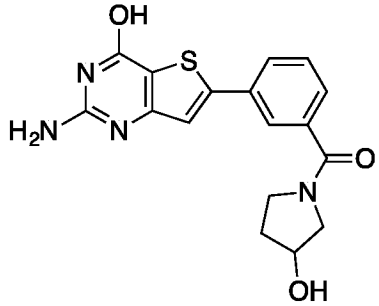
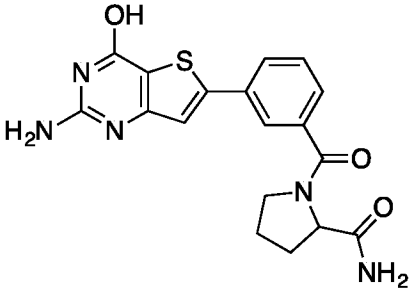
	0*	
	A*	
	A*	
	B*	
 ·HCl	B*	
	B*	
 ·2HCl	C*	

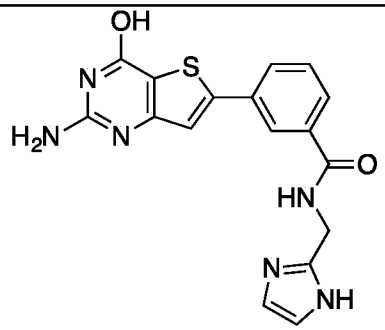
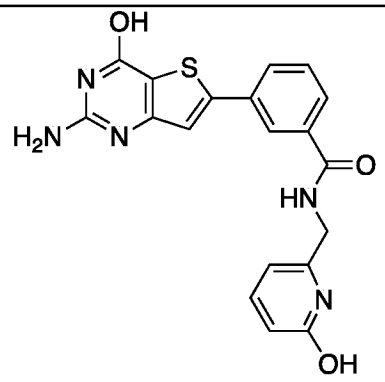
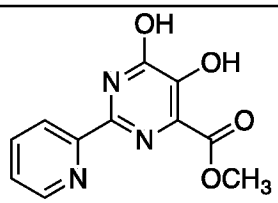
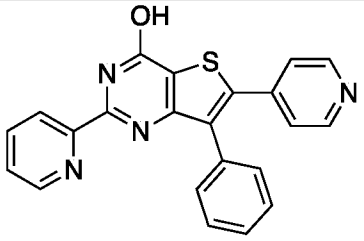
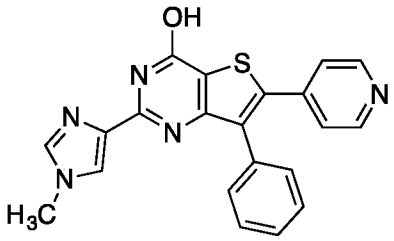
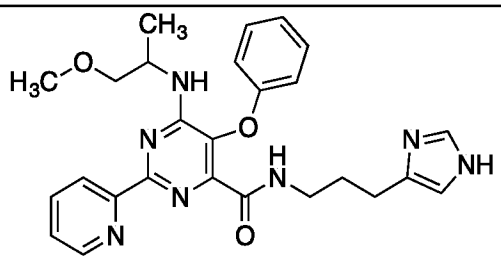
	D*	
	A*	
	B*	
	C*	
 ·2HCl	0*	
	0*	
	C*	

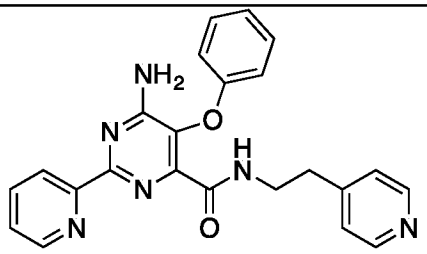
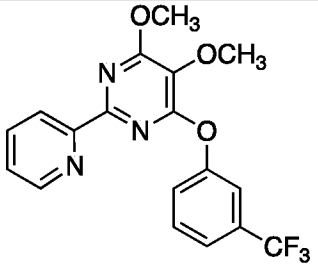
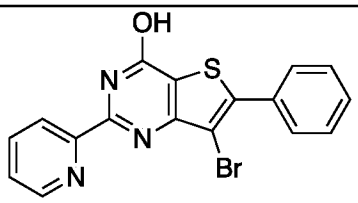
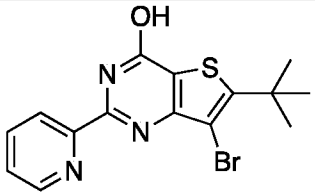
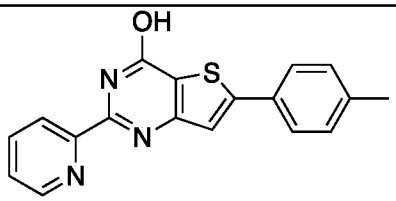
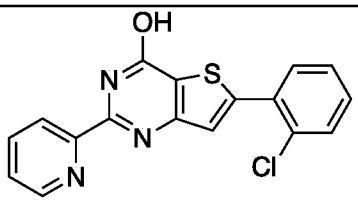
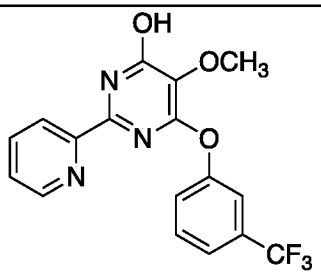
	D*	
	0*	
	0*	
	0*	
 ·2HCl	A*	
	A*	

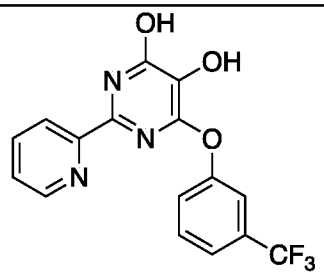
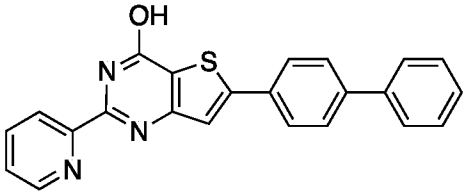
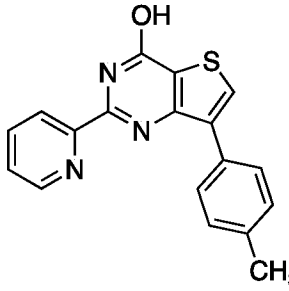
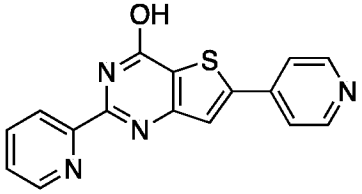
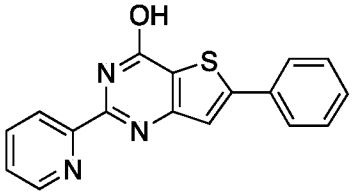
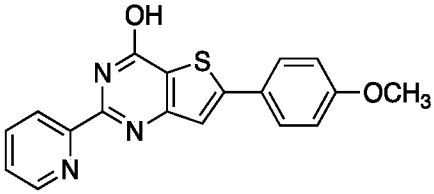
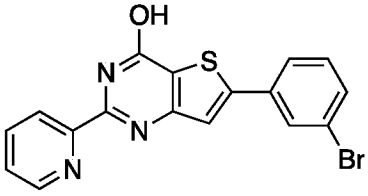
 ·2HCl	B*	
	B*	
	0*	
	A*	
	C*	

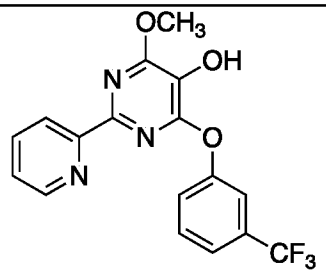
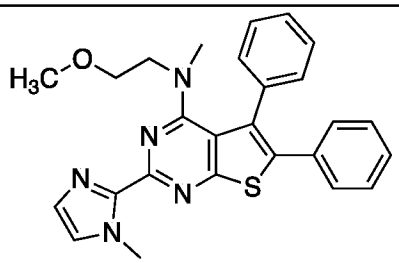
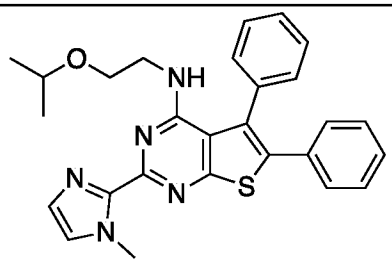
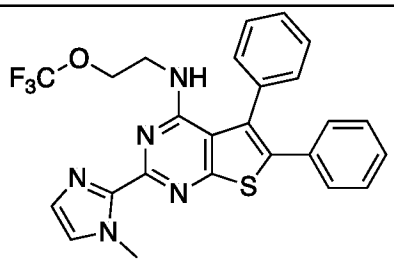
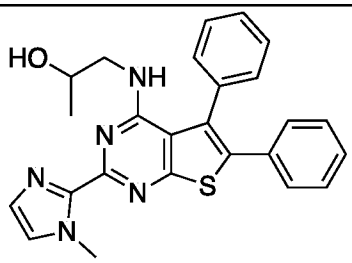
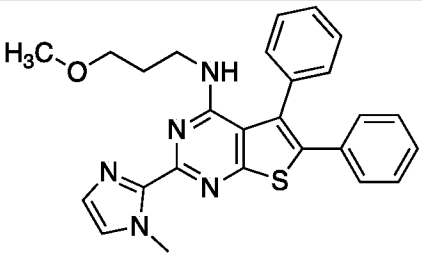
	0*	
	A*	
	D*	
	0*	
	0*	
	A*	

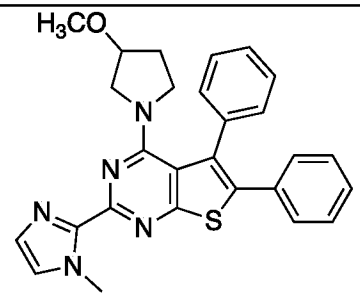
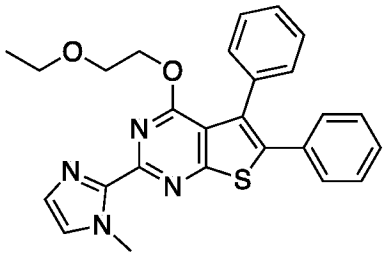
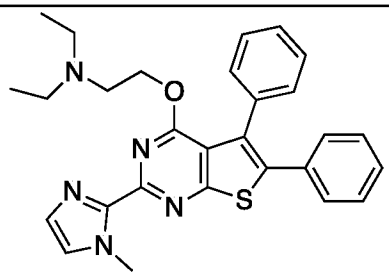
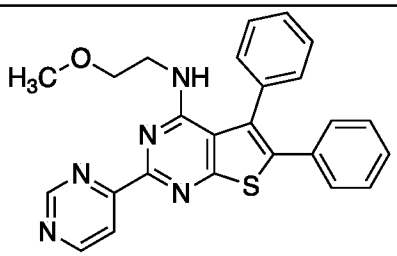
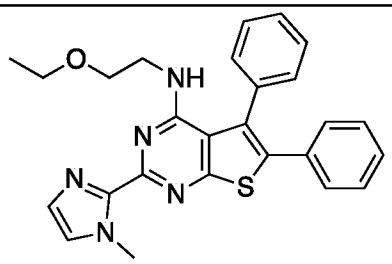
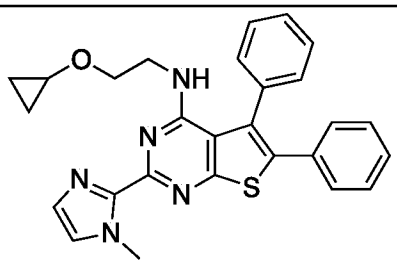
	0*	
	B*	
	0*	
	0*	
	0*	
	A*	

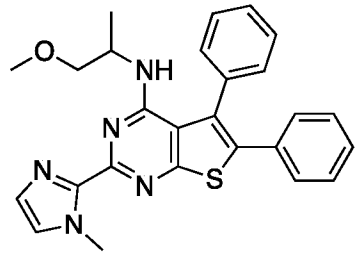
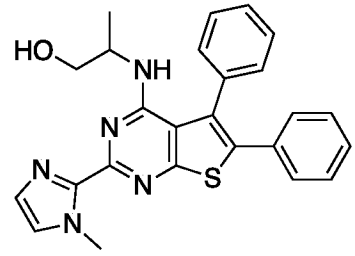
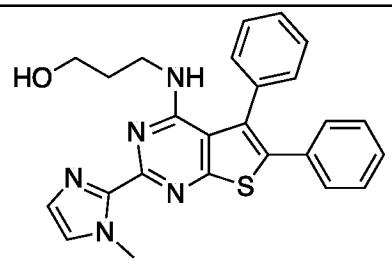
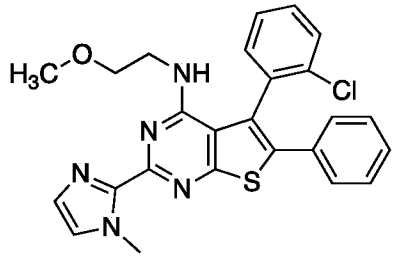
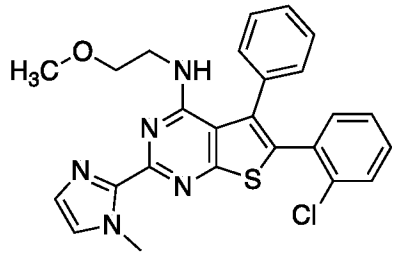
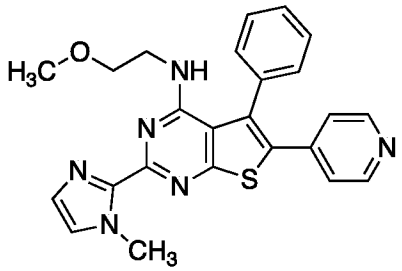
	0*	
	0*	
	0*	
	0*	
	0*	
	A*	

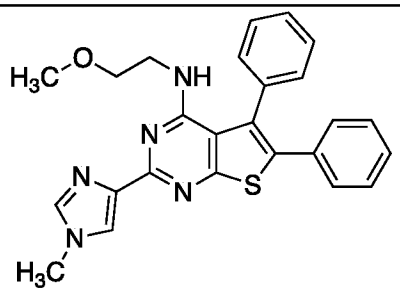
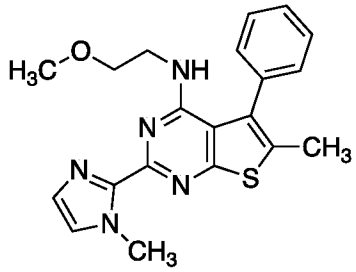
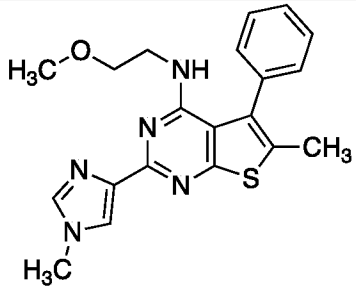
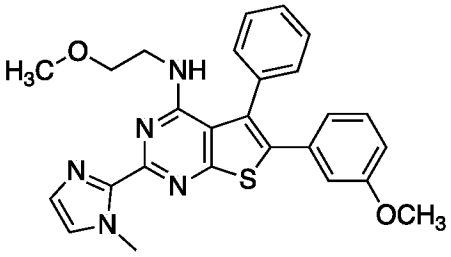
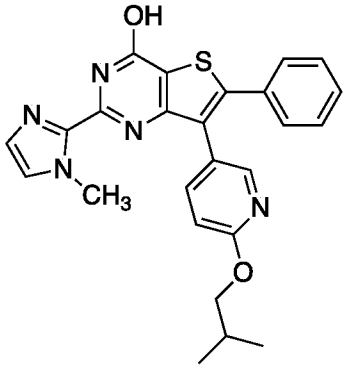
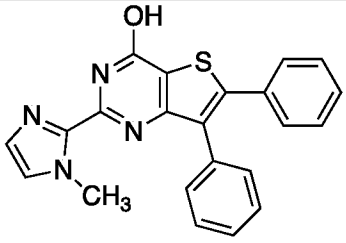
	A*	
	0*	
	0*	
	A*	
	D*	
	A*	
	A*	

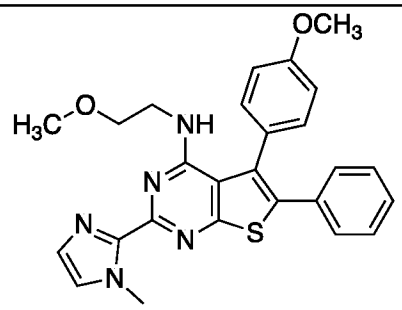
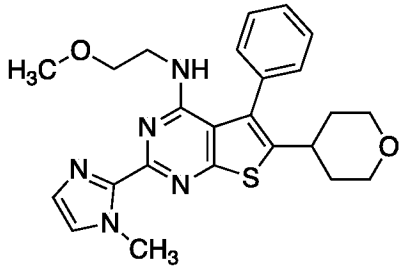
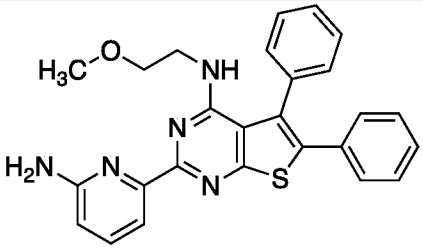
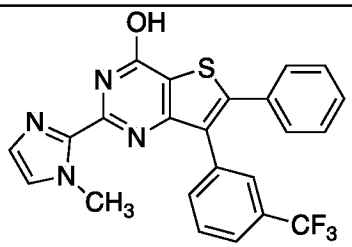
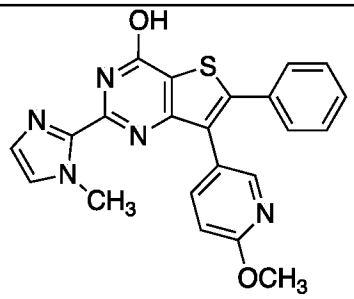
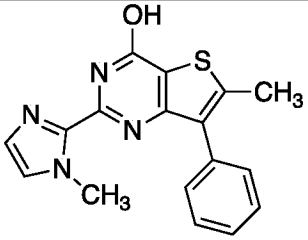
	A*	
	B*	
	A*	
	0*	
	B*	
	A*	
	B*	

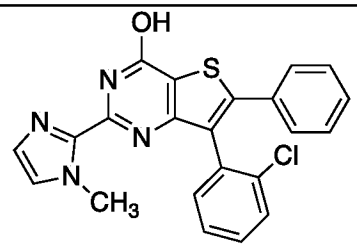
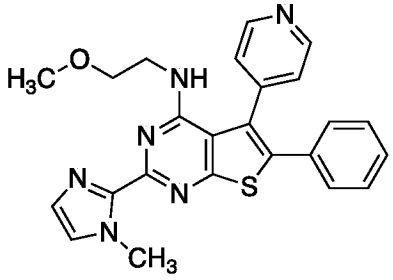
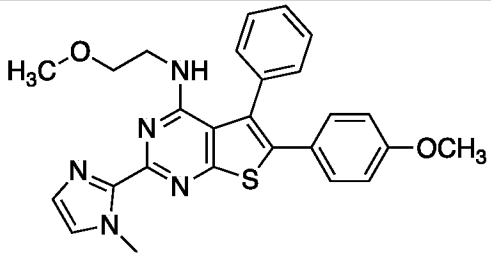
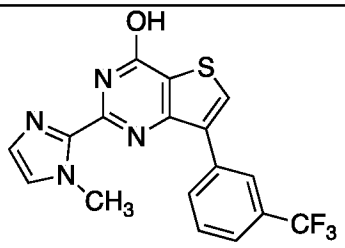
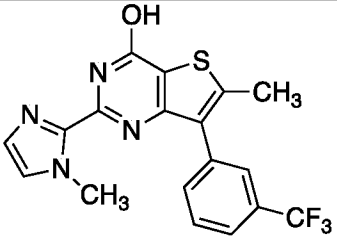
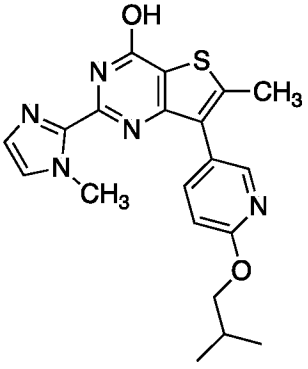
	A*	
	D*	
	D*	
	D*	
	A*	
	D*	

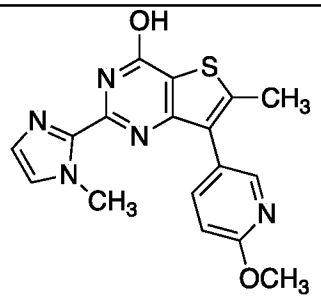
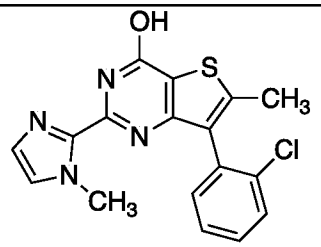
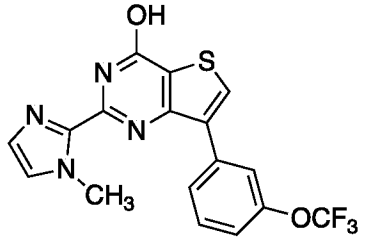
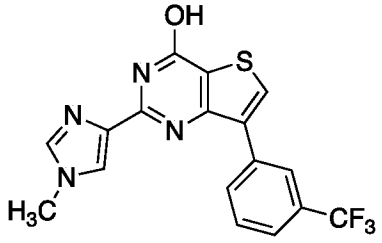
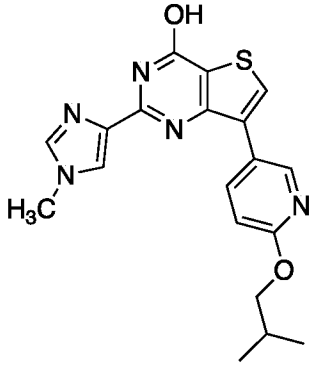
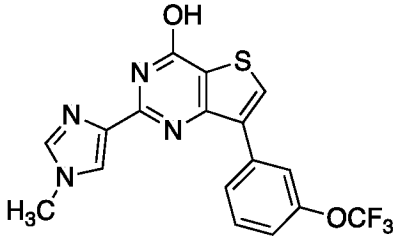
	D*	
	0*	
	D*	
	A*	
	D*	
	D*	

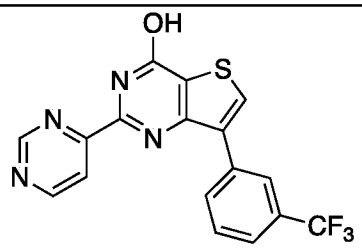
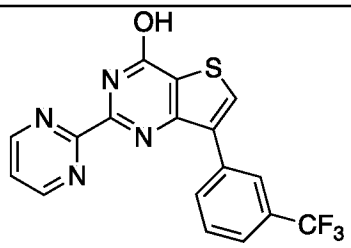
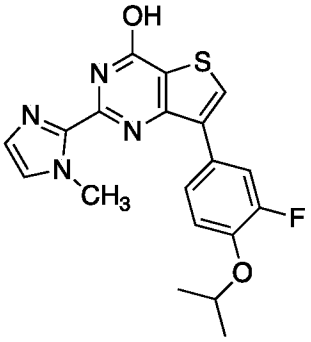
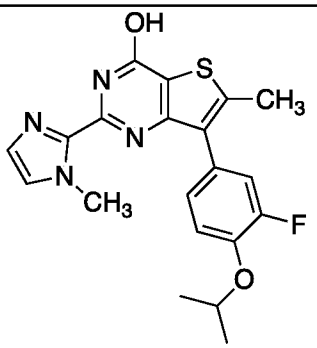
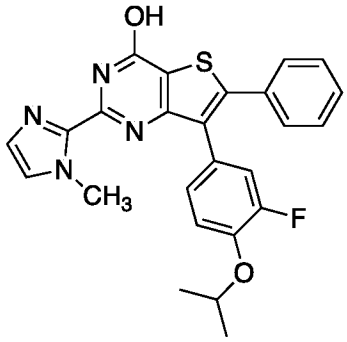
	D*	
	B*	
	A*	
	D*	
	D*	
	0*	

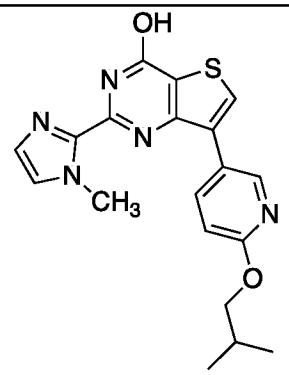
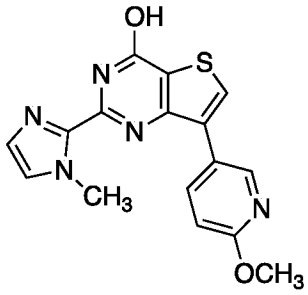
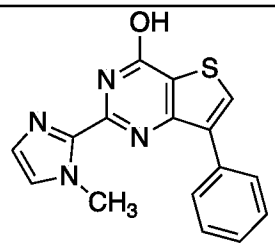
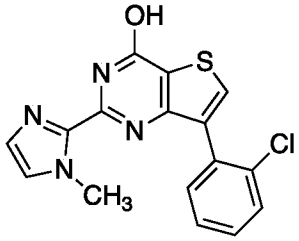
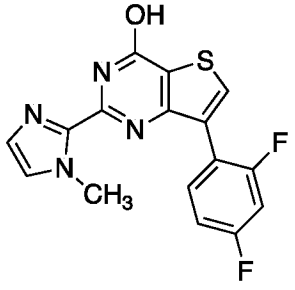
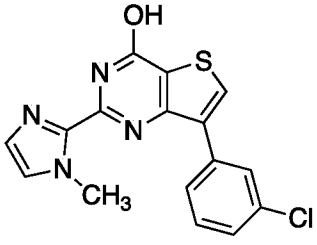
	D*	
	C*	
	B*	
	D*	
	C*	
	C*	

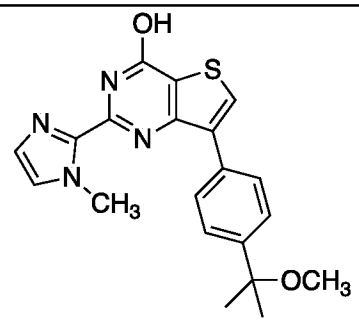
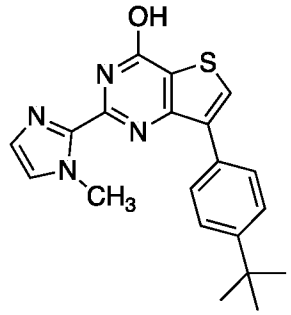
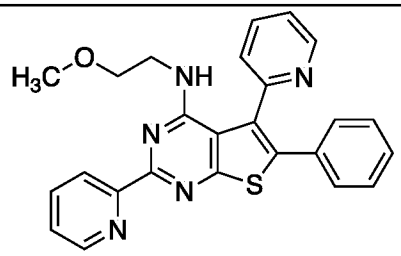
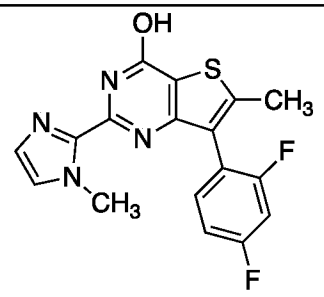
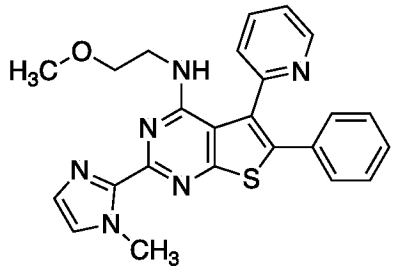
	D*	
	C*	
	C*	
	0*	
	C*	
	0*	

	C*	
	B*	
	C*	
	B*	
	A*	
	B*	

	B*	
	A*	
	B*	
	A*	
	A*	
	A*	

	A*	
	A*	
	B*	
	B*	
	B*	

	B*	
	C*	
	D*	
	B*	
	0*	
	B*	

	B*	
	B*	
	0*	
	0*	
	C*	

*= тестировали при 10 мкМ.

A=ингибирование 1-25%, B=ингибирование 25-50%, C=ингибирование 51-75%, D=ингибирование 76-100%.

E = > 30 мкМ IC_{50}, F=11-30 мкМ IC_{50}, G=2-10 мкМ IC_{50}, H = < 2 мкМ IC_{50}.

ПРИМЕР 3 Протокол для анализа пролиферации клеток

[002275] Клеточные линии: Полученные из клеточных линий рака поджелудочной железы MIA-PACA2 были приобретены у ATCC и выращены в полной среде DMEM с

высоким содержанием глюкозы, дополненной пенициллином (100 Ед/мл), стрептомицином (100 мкг/мл) и 10% инактивированной нагреванием FBS при 37 °C в увлажненном инкубаторе с 5% CO2.

[002276] Способ: Клетки высевают с плотностью 1000 клеток/лунку в 96-луночный планшет, оставляют голодными, и на следующий день тестируемые малые молекулы добавляли к клеткам в конечной концентрации 30 мкМ с 0,3% ДМСО за 3 часа до прибавления 10% FBS. После добавления сыворотки клетки инкубируют в течение 6 дней при 37 °C в увлажненном инкубаторе с 5% CO_2. Для определения значения IC_{50} серийные разведения соединения прибавляли к клеткам в одинаковых условиях.

[002277] Количественный анализ: В конце инкубационного периода клеточные культуры тестируют с использованием набора для анализа пролиферации клеток CellTiter 96® AQueous One Solution (Promega Corporation, Мадисон, Висконсин) в соответствии со спецификациями производителя. Вкратце, анализ выполняли путем прибавления 20 µл реагента CellTiter 96 Awater One Solution непосредственно в культуральные лунки с последующей инкубацией в течение 1-4 часов при 37°C в увлажненном инкубаторе с 5% CO_2. В конце времени инкубации поглощение при 492 нм регистрируют с помощью 96-луночного планшет-ридера Eppendorf AF2200, а степень ингибирования пролиферации, зависящей от малых молекул, рассчитывают по необработанным данным, принимая значение клеток без сыворотки как 100%.

Альтернативные условия анализа

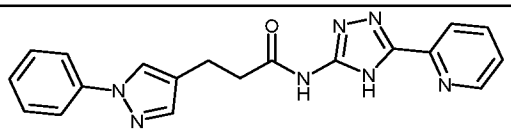
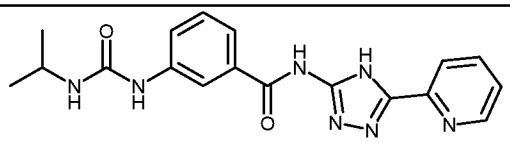
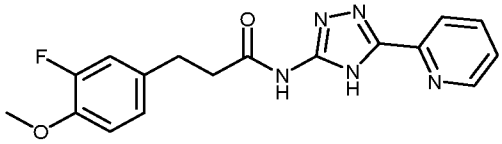
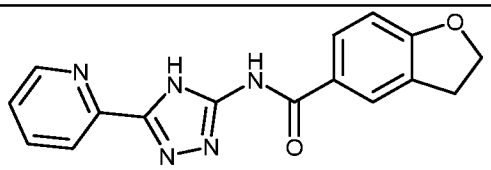
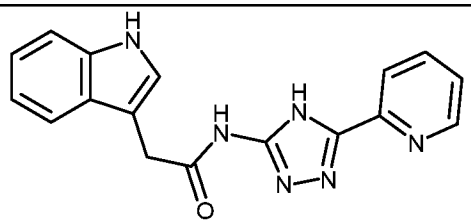
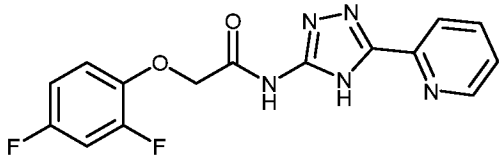
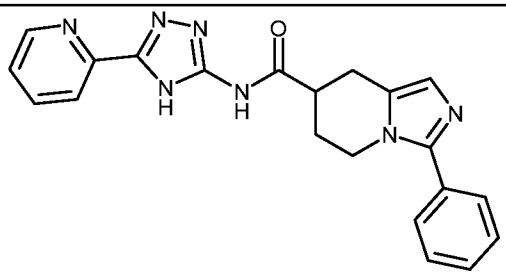
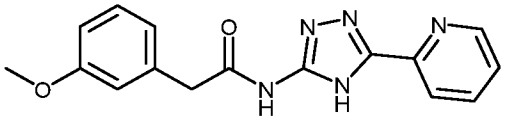
[002278] Клеточные линии: Полученные из клеточных линий рака поджелудочной железы MIA-PACA2 были приобретены у ATCC и выращены в полной среде DMEM с высоким содержанием глюкозы, дополненной пенициллином (100 Ед/мл), стрептомицином (100 мкг/мл) и 10% инактивированной нагреванием FBS при 37 °C в увлажненном инкубаторе с 5% CO_2.

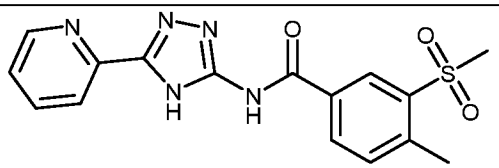
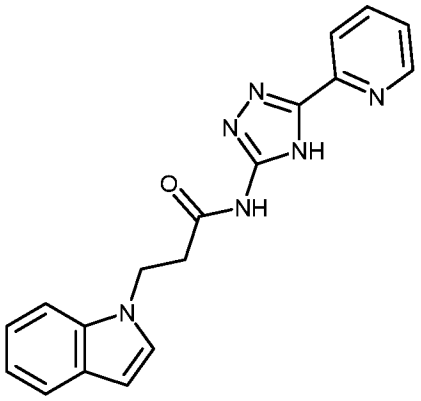
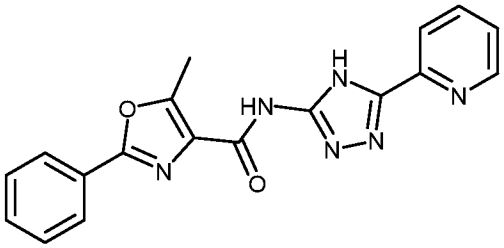
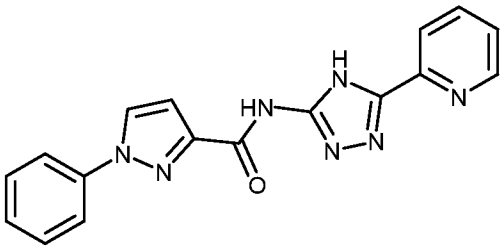
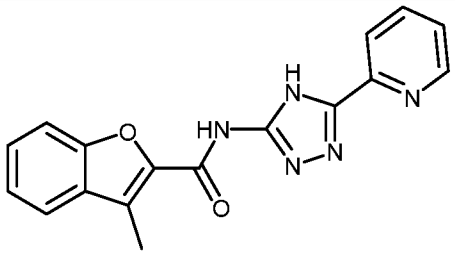
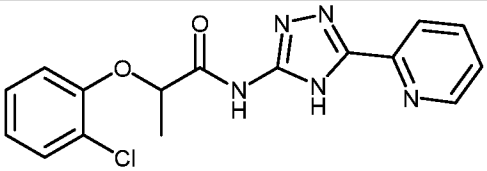
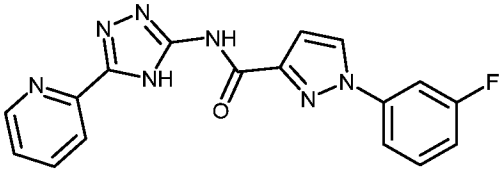
[002279] Способ: Клетки высевают при плотности 4000 клеток на лунку в 96-луночный планшет. На следующий день тестируемые малые молекулы добавляют к клеткам в конечной концентрации 10 мкМ в присутствии 0,3% ДМСО и 10% FBS. После добавления малых молекул клетки инкубируют в течение 4 дней при 37°C в увлажненном инкубаторе с 5% CO2. Для определения значения IC50 серийные разведения соединения прибавляли к клеткам в одинаковых условиях.

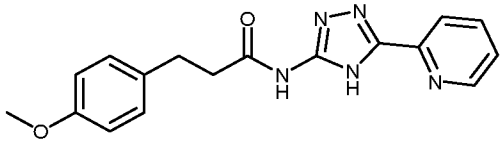
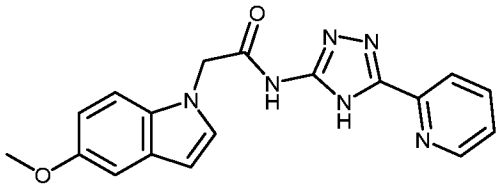
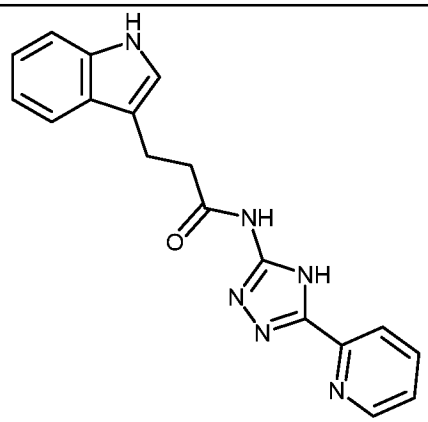
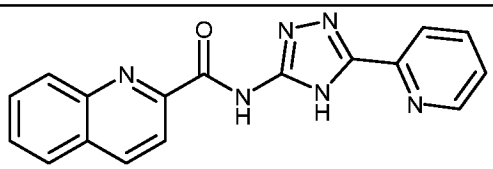
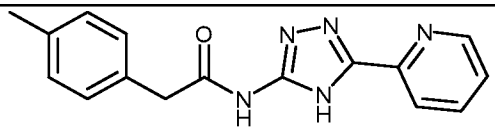
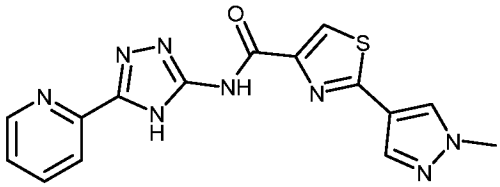
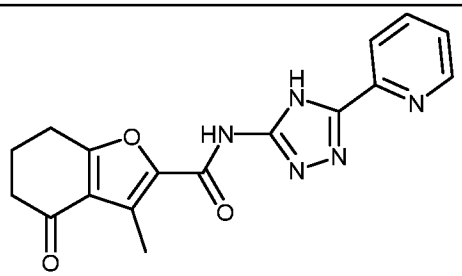
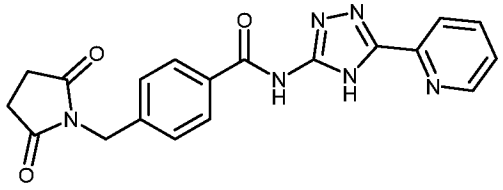
[002280] Количественный анализ: В конце периода инкубации культуры клеток фиксируют смесью 50-50 (об. /об.) ацетон - метанол в течение 10 минут при -20°C с последующей регидратацией в PBS в течение 10 минут при комнатной температуре. После регидратации клетки окрашивают DAPI (1 µг/мл) в PBS в течение 10 минут при комнатной температуре, затем 3 промывания с PBS. После окрашивания регистрируют флуоресценцию DAPI (возбуждение 358 нм/излучение 461 нм) с помощью 96-луночного планшет-ридера Molecular Devices Spectramax M3; степень ингибирования пролиферации, зависящей от малых молекул, рассчитывают по необработанным данным, принимая значение клеток без сыворотки как 100%.

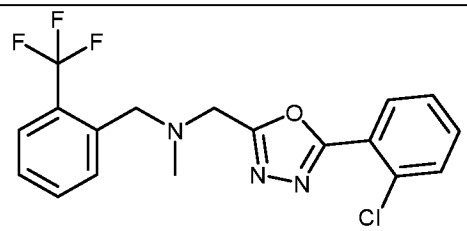
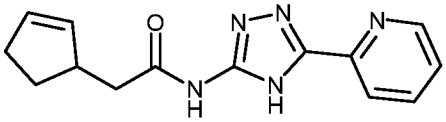
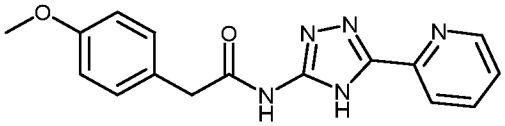
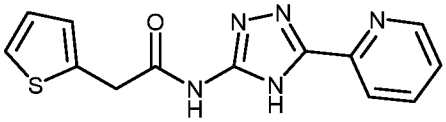
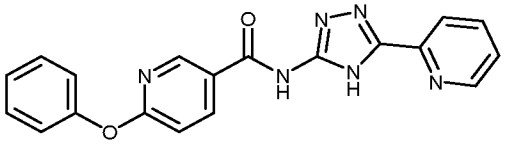
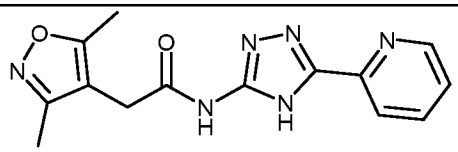
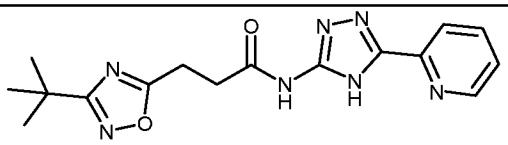
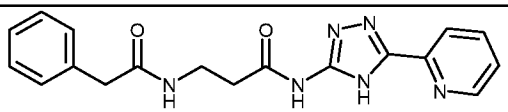
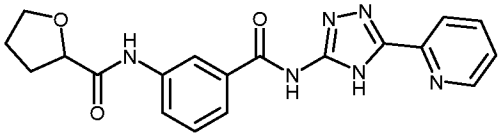
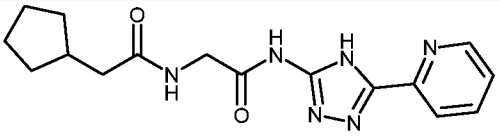
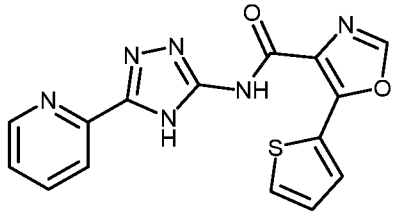
[002281] В Таблице 5 приведены данные ингибирования для выбранных соединений, протестированных в условиях клеточного анализа, описанных выше.

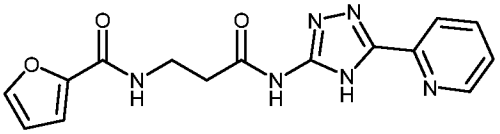
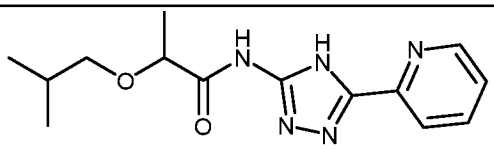
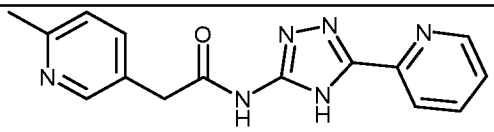
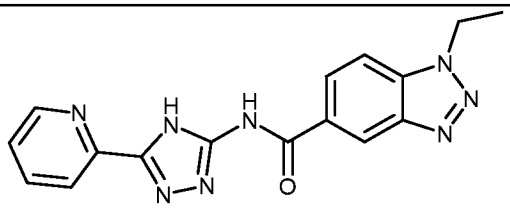
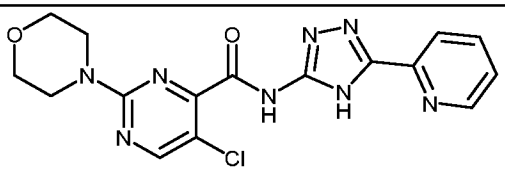
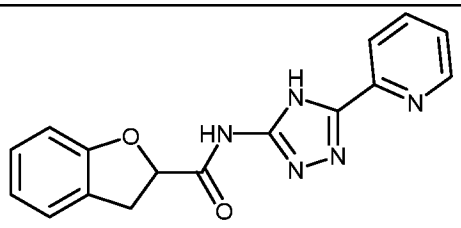
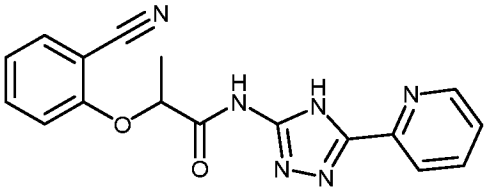
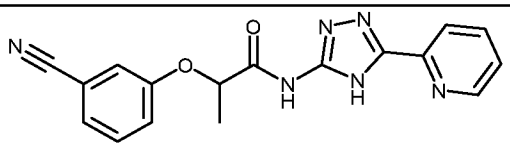
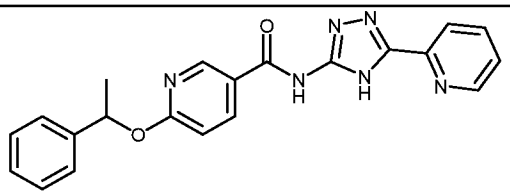
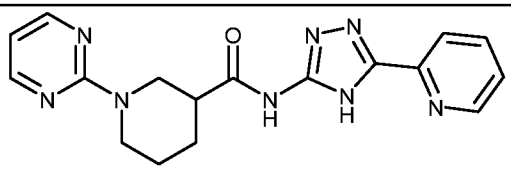
Таблица 5: % Ингибирования клеточной пролиферации при 30 мкМ или 10 мкМ в клеточных линиях рак поджелудочной железы MIA-PACA2 с выбором значений IC_{50}

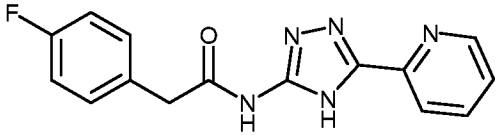
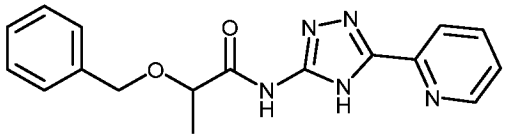
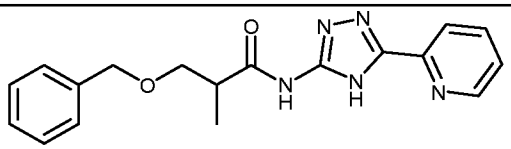
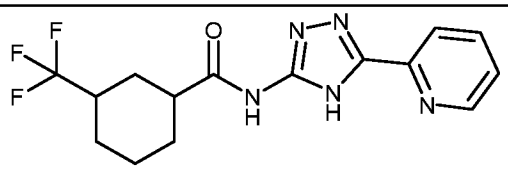
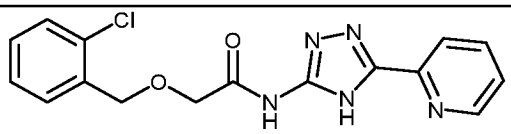
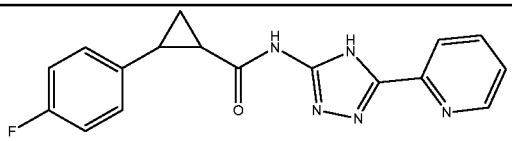
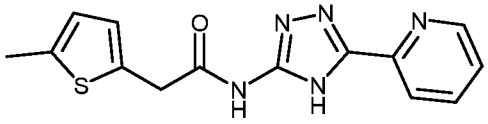
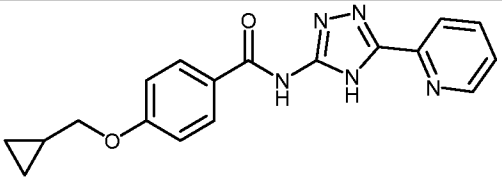
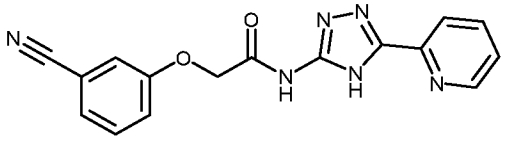
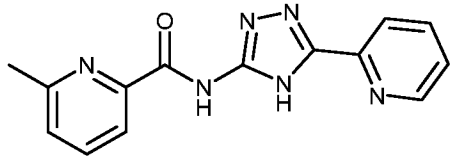
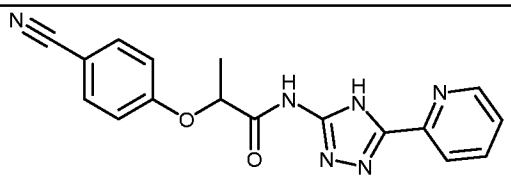
Соединение	MIA-PACA2	MIA-PACA2 (альтернативные условия)	IC_{50} (нМ)
	D		
	B		
	A		
	D		
	A		
	C		
	A		
	B		

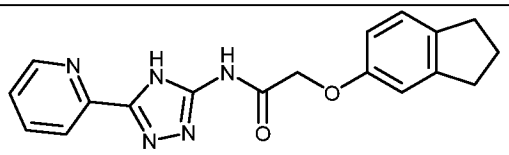
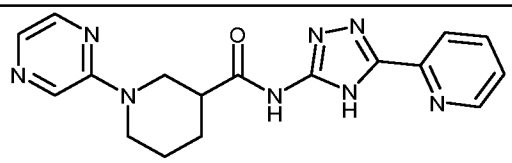
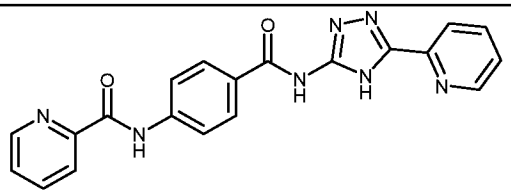
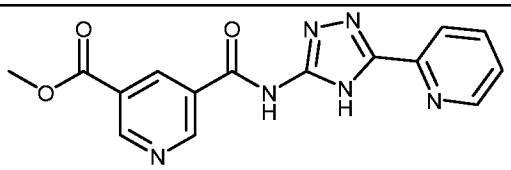
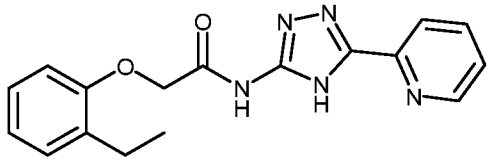
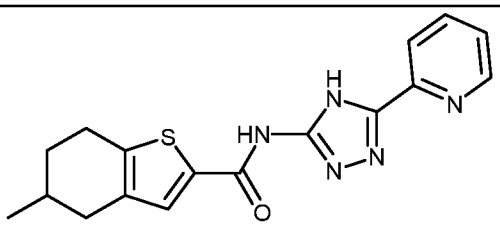
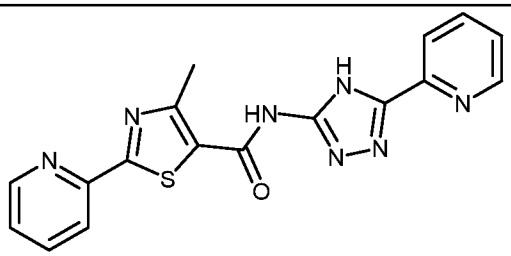
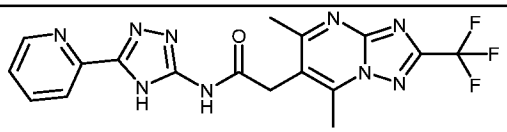
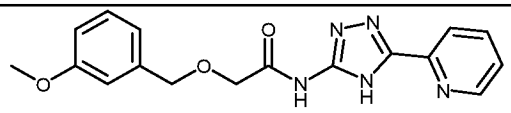
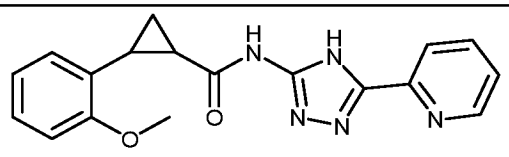
	C		
	C		
	D		
	D		
	D		
	D		
	D		

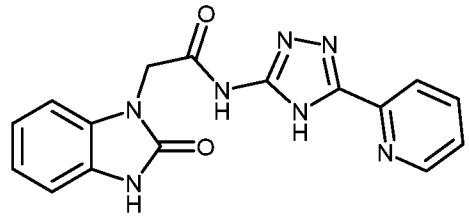
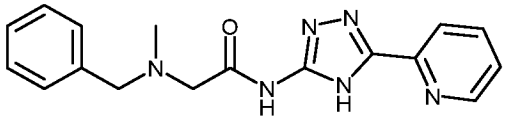
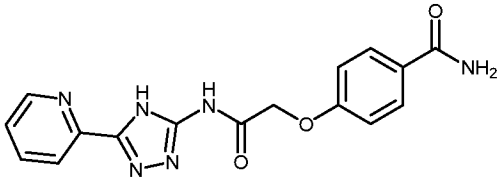
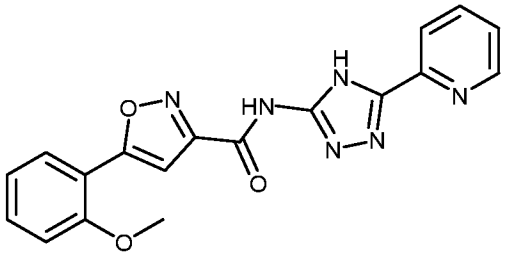
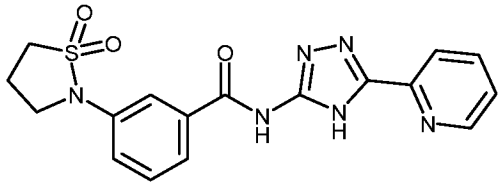
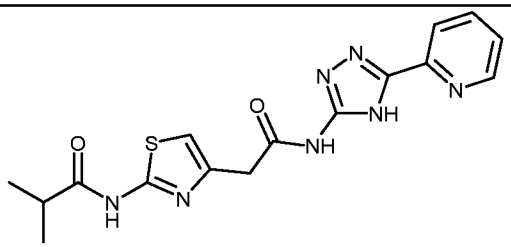
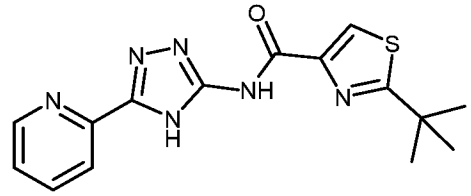
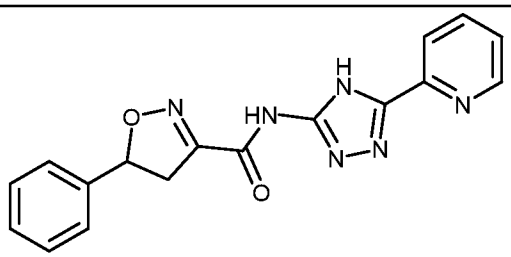
	C		
	D		
	C		
	B		
	B		
	D		
	D		
	A		

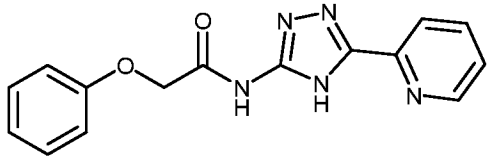
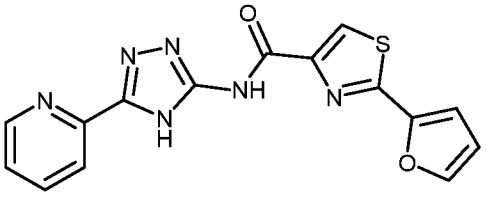
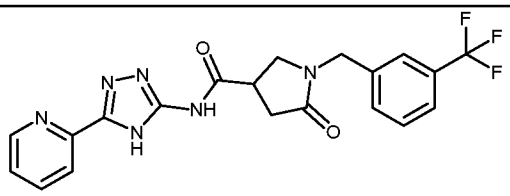
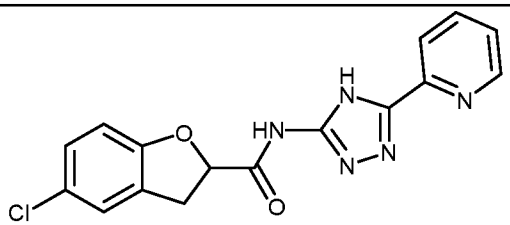
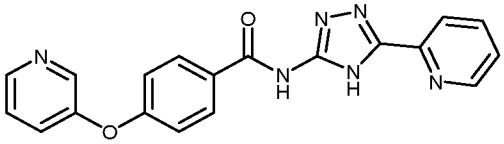
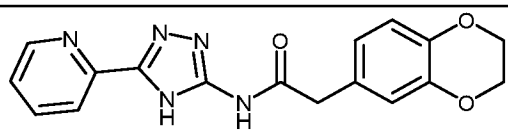
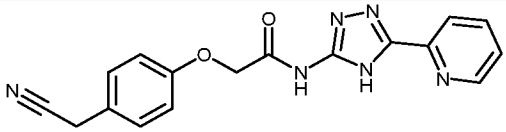
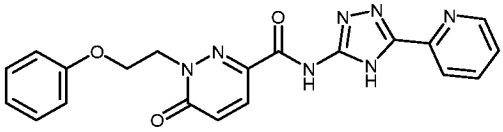
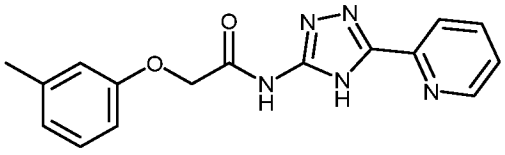
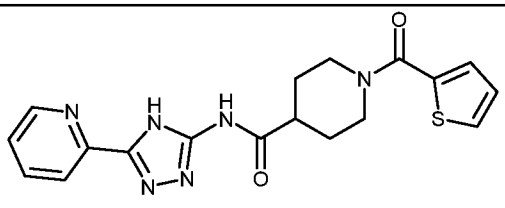
	B		
	C		
	D		
	A		
	C		
	B		
	B		
	A		
	C		
	A		
	D		

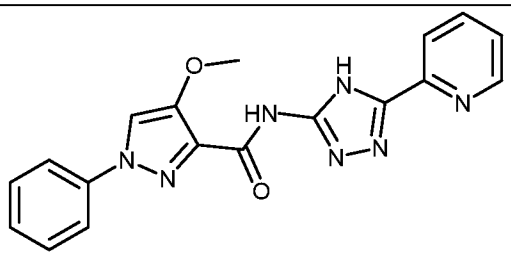
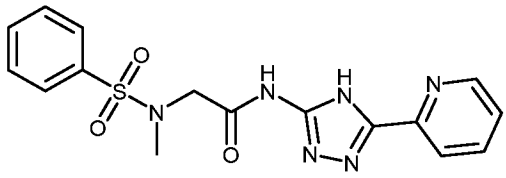
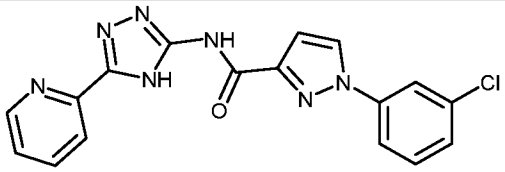
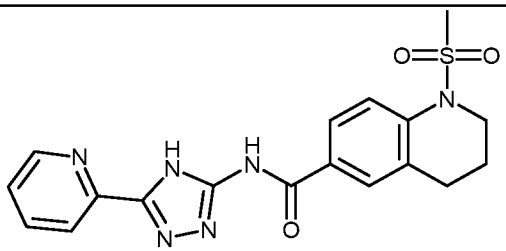
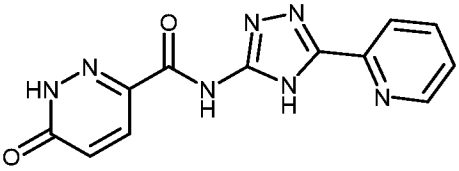
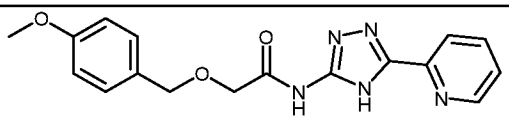
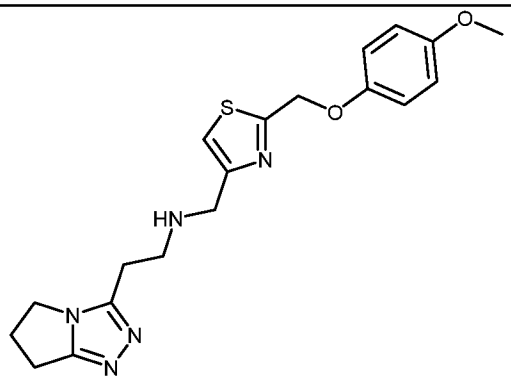
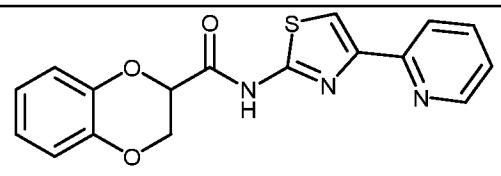
	D		
	D		
	C		
	C		
	D		
	A		
	D		
	D		
	D		
	D		

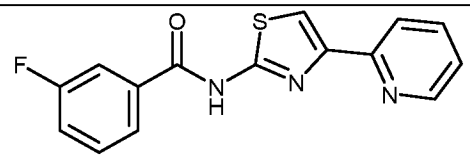
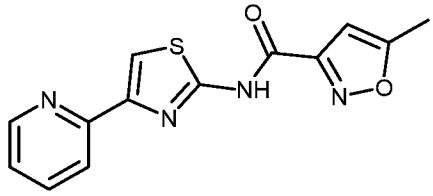
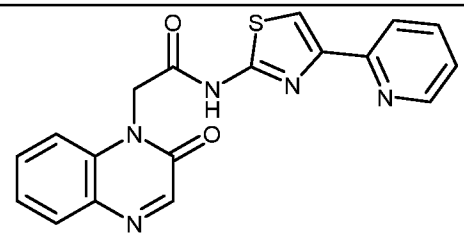
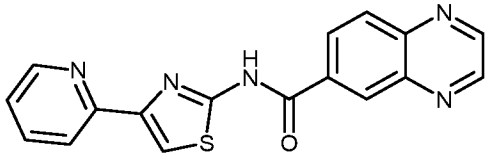
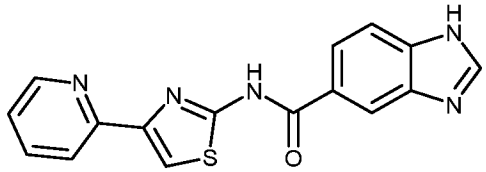
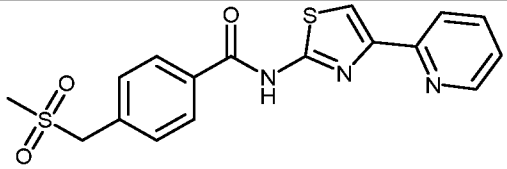
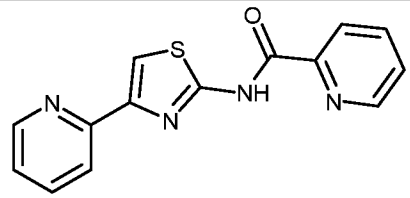
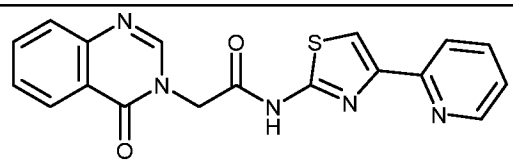
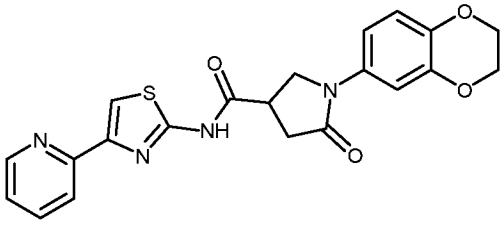
	C		
	C		
	B		
	D		
	D		
	C		
	D		
	D		
	B		
	C		
	D		

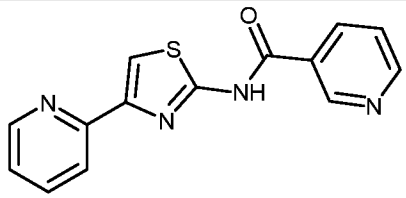
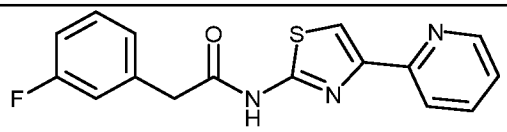
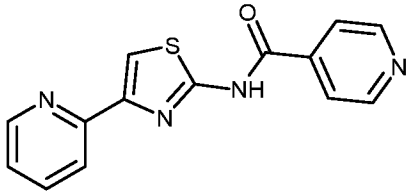
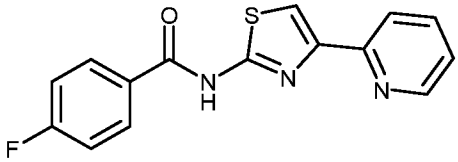
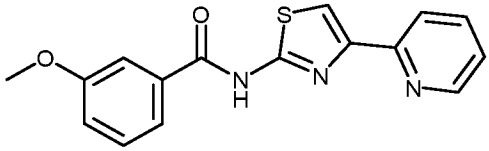
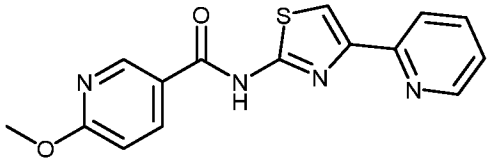
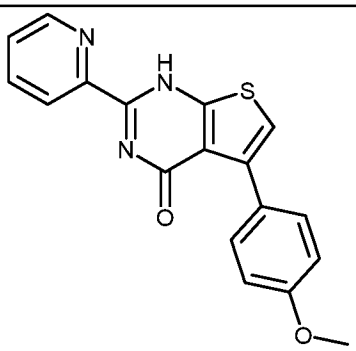
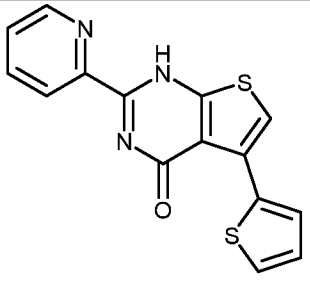
	A		
	D		
	B		
	B		
	D		
	D		
	D		
	C		
	C		
	B		

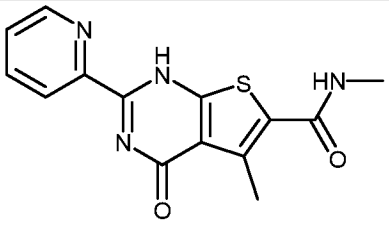
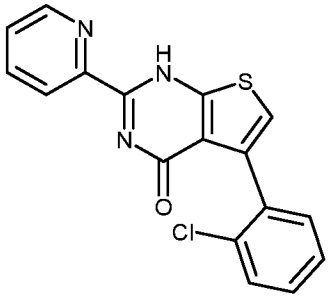
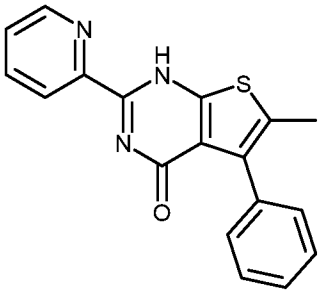
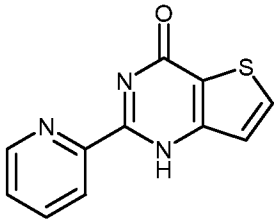
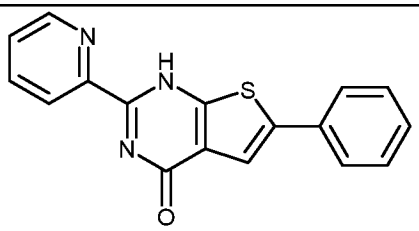
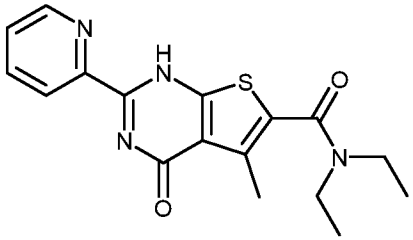
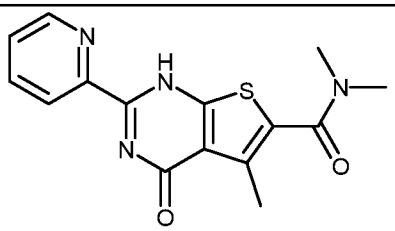
	B		
	C		
	A		
	D		
	A		
	D		
	D		
	B		

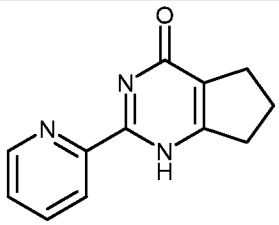
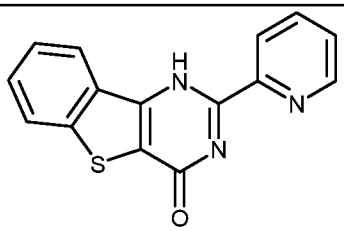
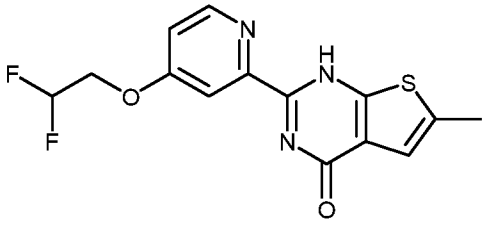
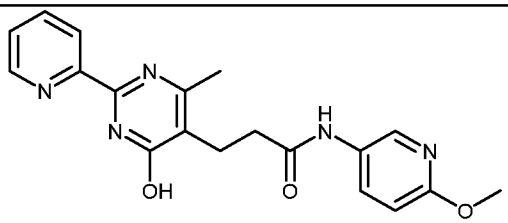
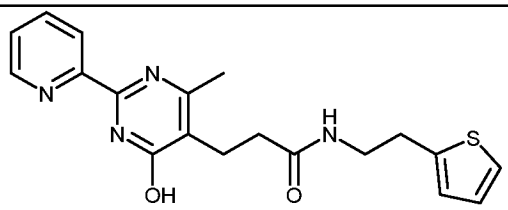
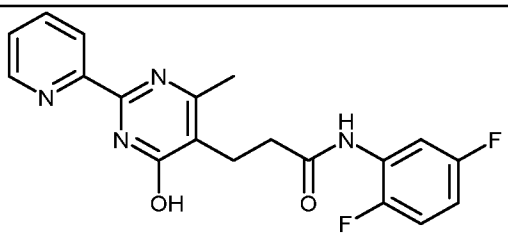
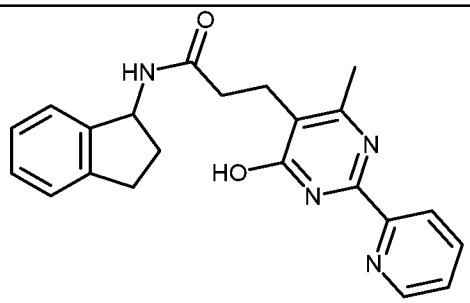
	B		
	D		
	D		
	D		
	D		
	C		
	A		
	D		
	C		
	D		

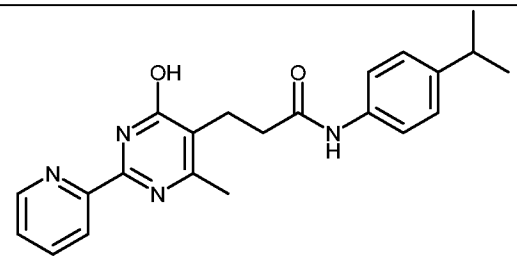
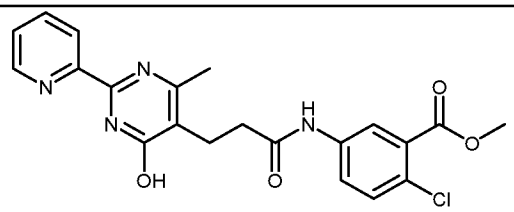
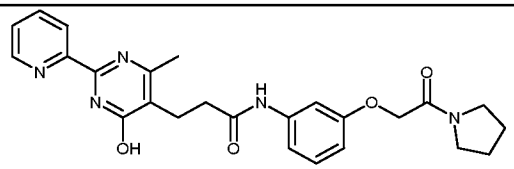
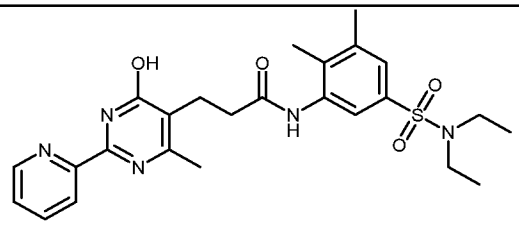
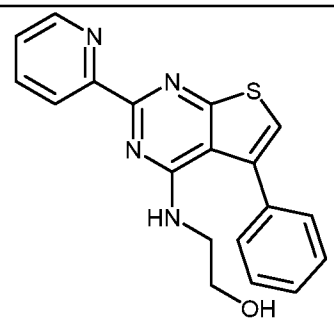
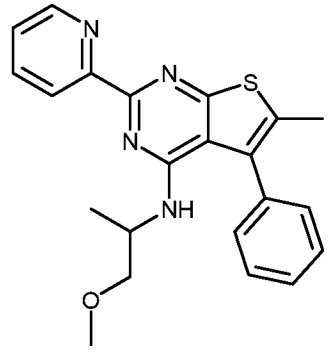
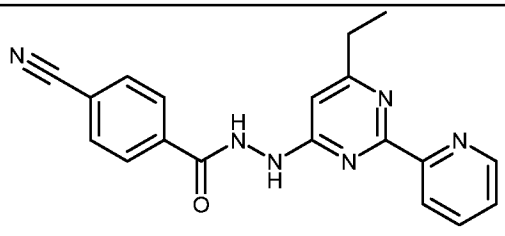
	C		
	A		
	D		
	D		
	B		
	A		
	D		
	D		

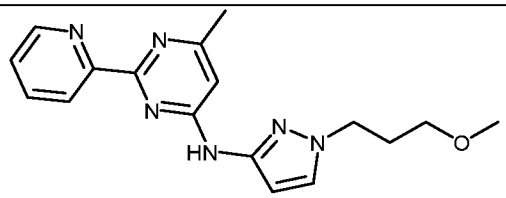
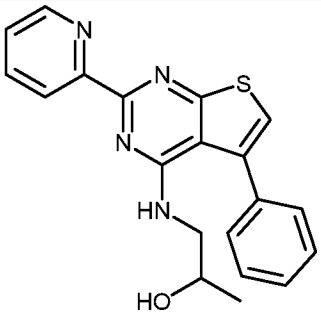
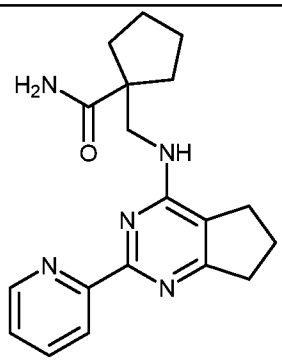
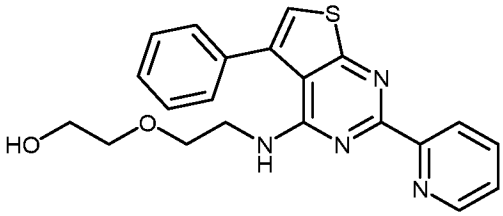
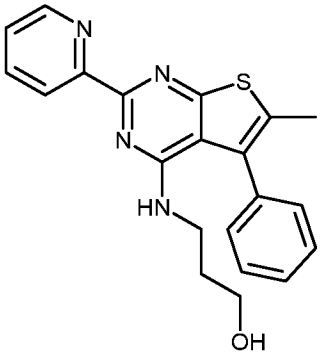
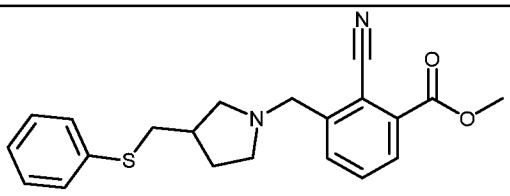
	D		
	D		
	D		
	D		
	D		
	D		
	D		
	D		
	D		

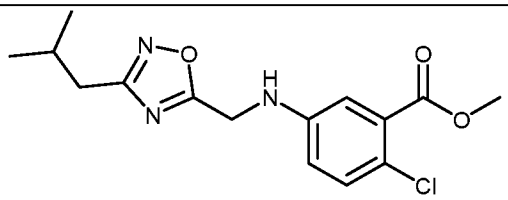
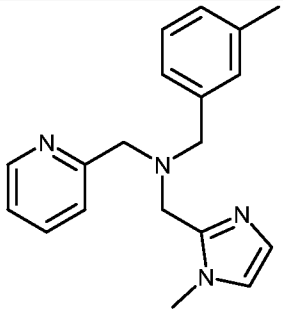
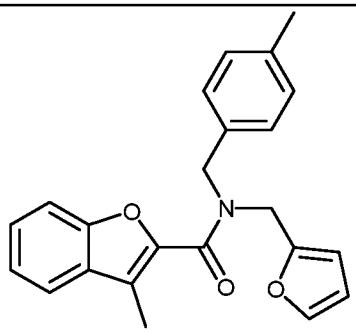
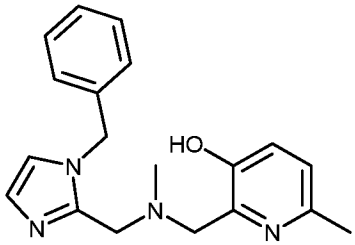
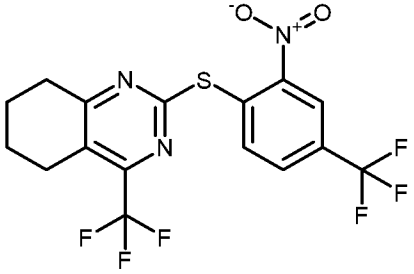
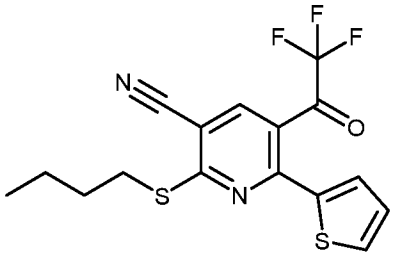
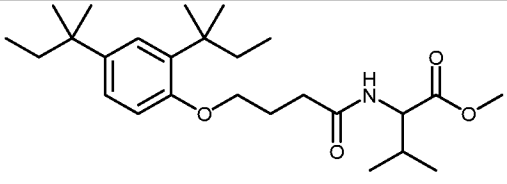
	D		
	D		
	D		
	D		
	D		
	D		
	D		
	D		

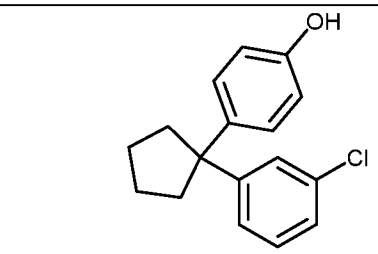
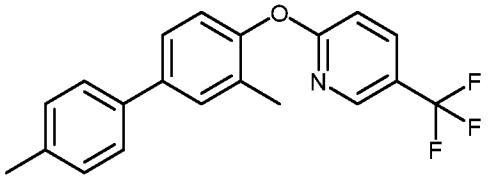
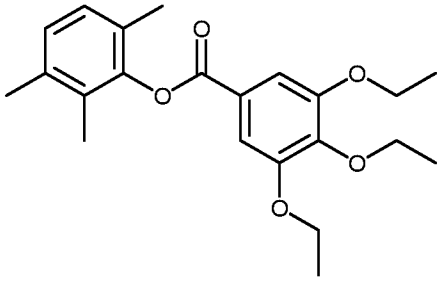
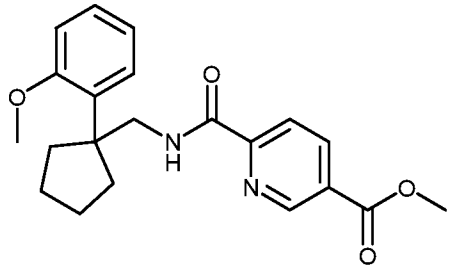
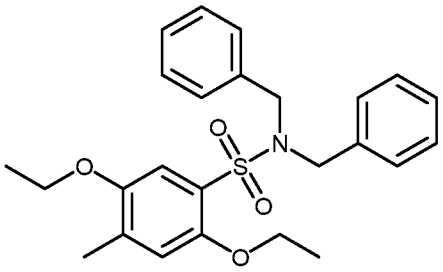
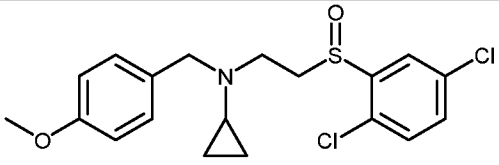
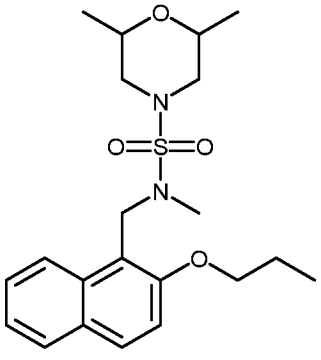
	C		
	D		
	D		
	A		E
	D		
	D		
	C		

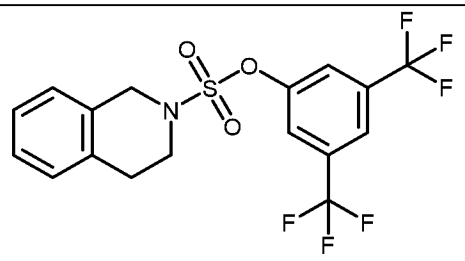
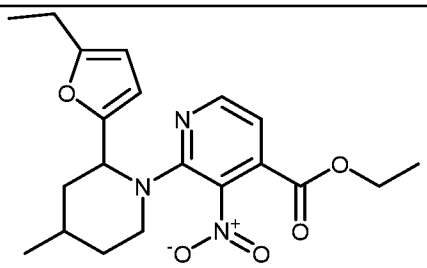
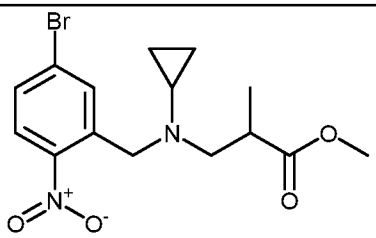
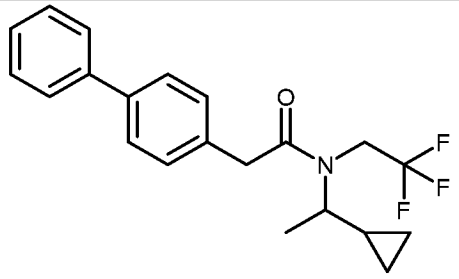
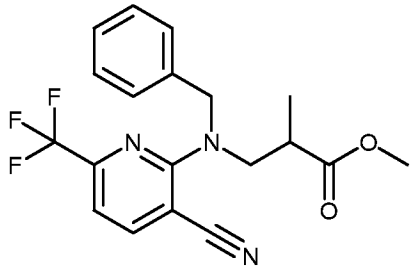
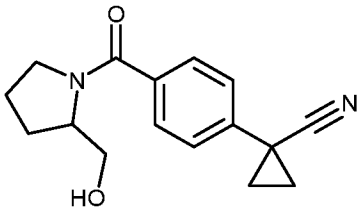
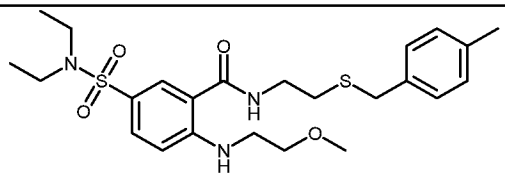
	A		
	D		
	D		
	D		
	D		
	D		
	D		

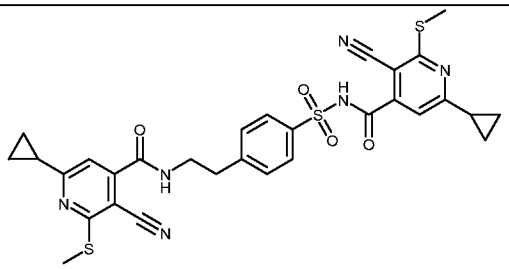
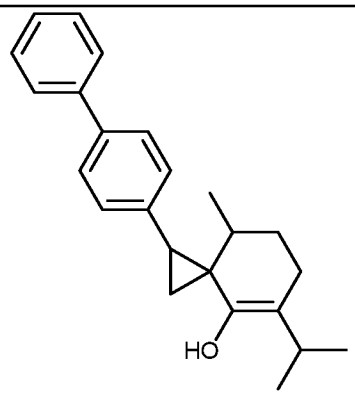
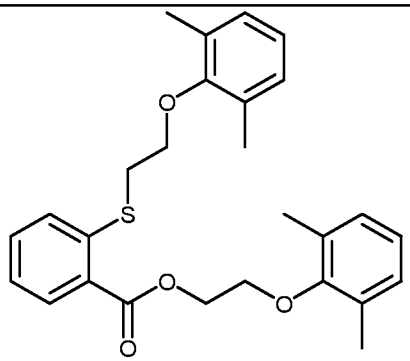
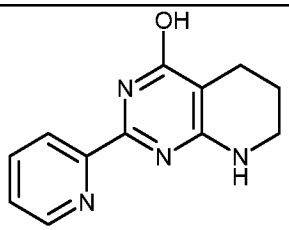
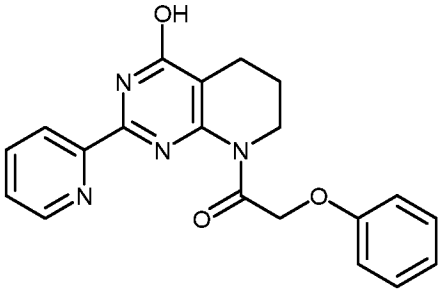
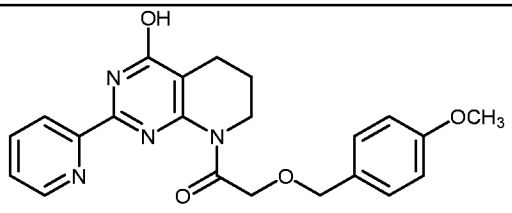
	D		
	D		
	A		
	D		
	D		
	D		E
	D		

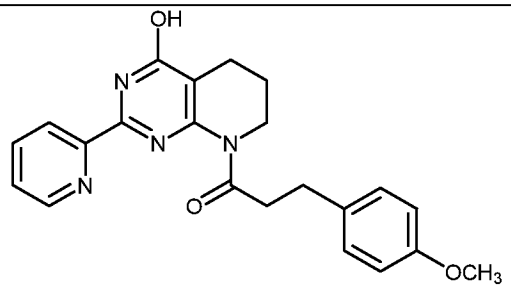
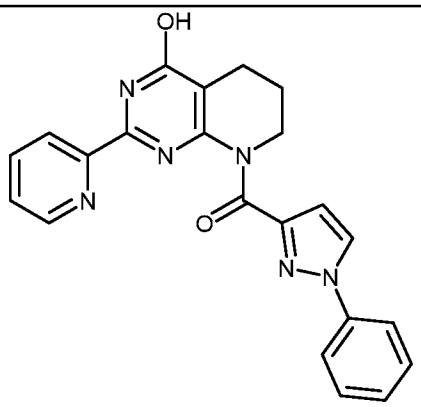
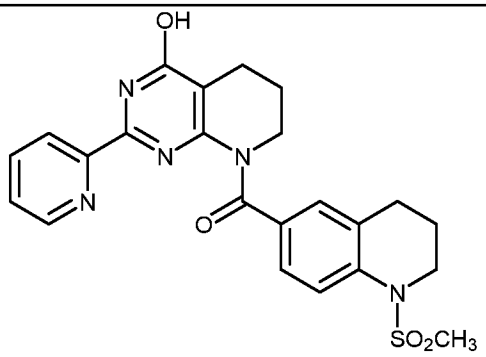
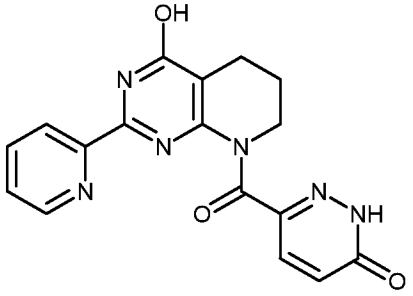
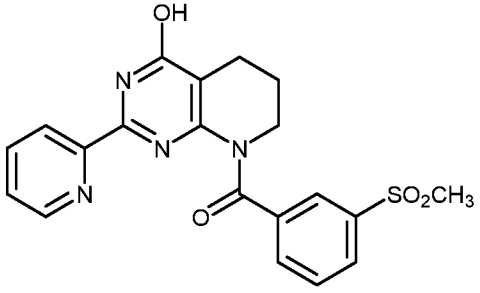
	B		
	D		
	D		
	D		
	D		
	D		

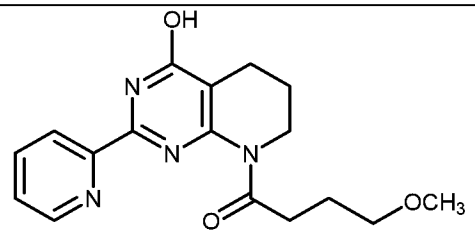
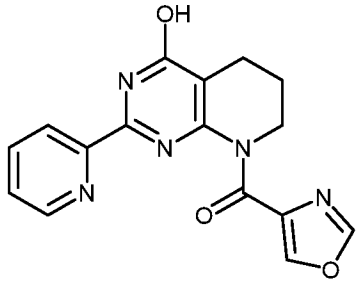
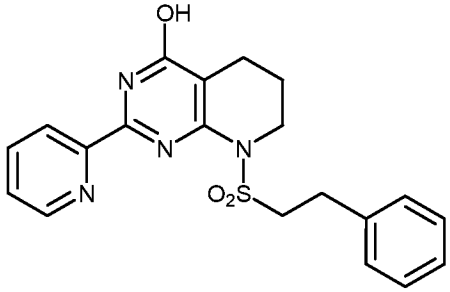
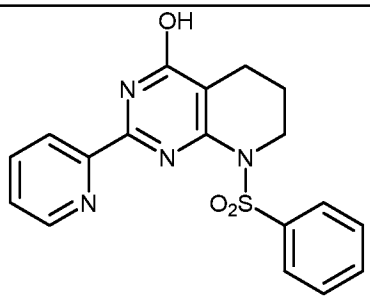
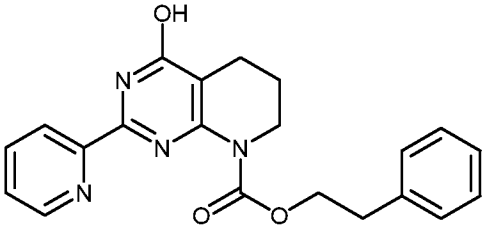
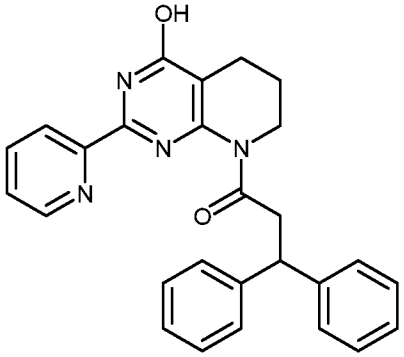
	D		
	D		
	A		
	D		
	D		
	D		
	D		

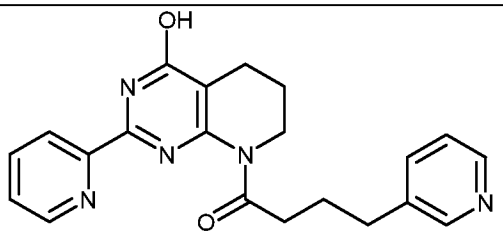
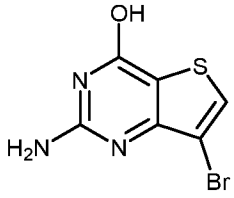
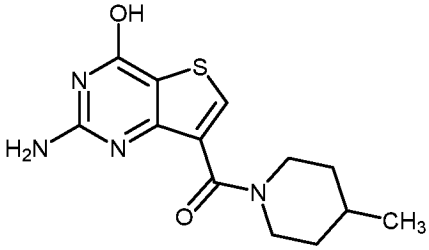
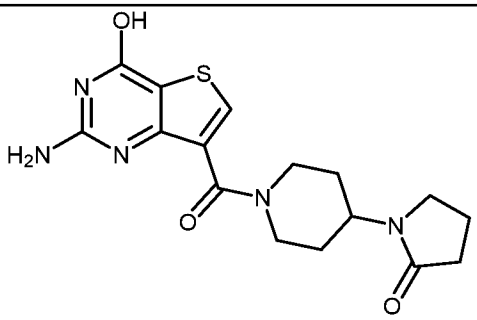
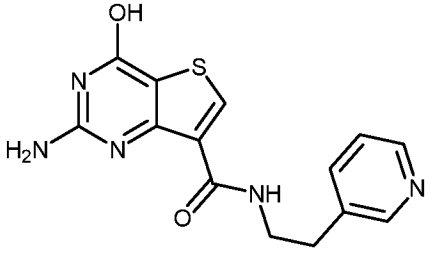
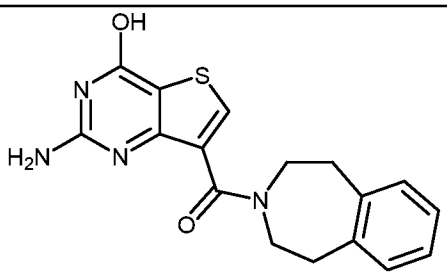
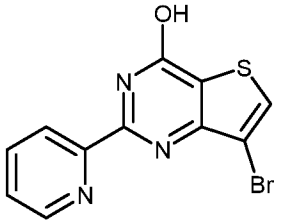
	D		
	D		
	D		
	D		
	D		
	C		
	D		

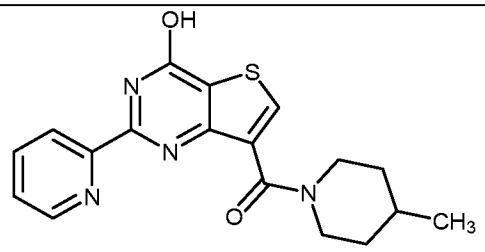
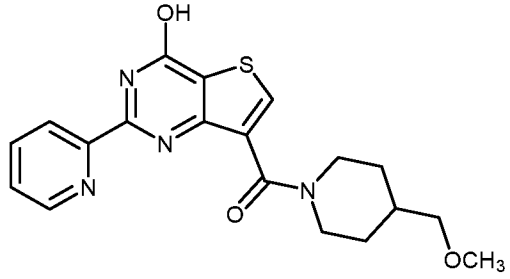
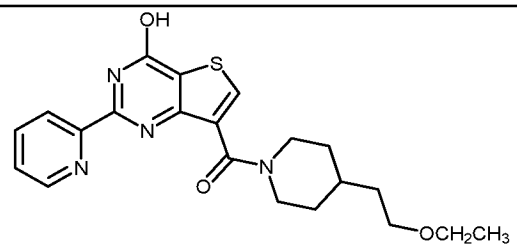
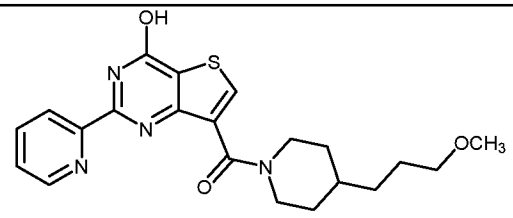
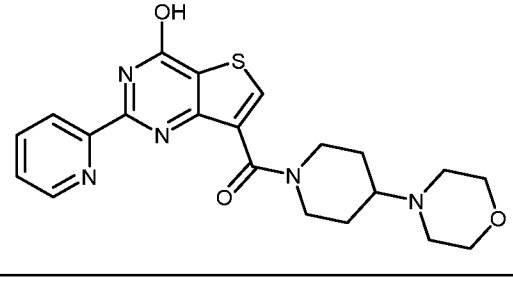
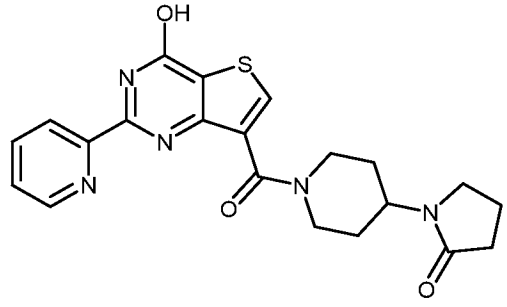
	B		
	D		
	A		
	D		
	C		
	C		
	D		

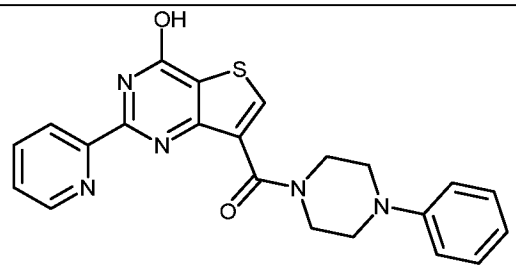
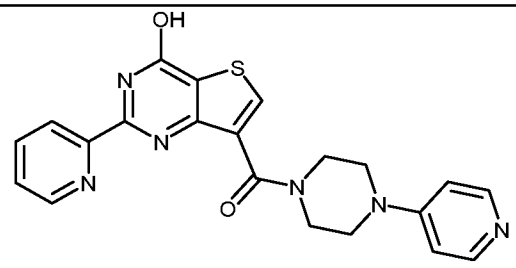
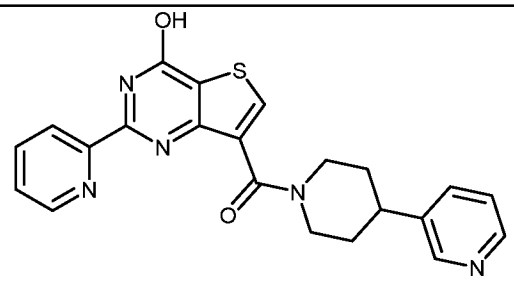
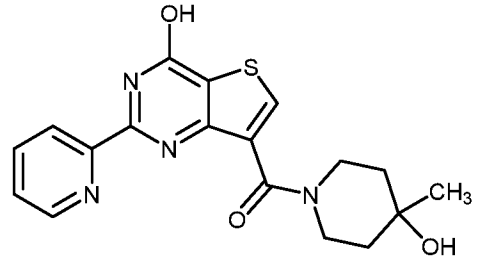
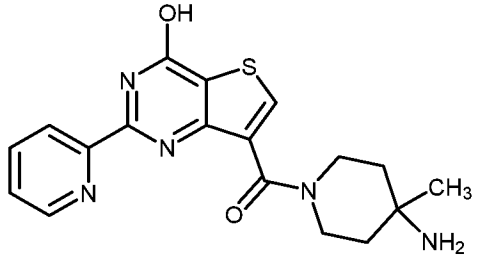
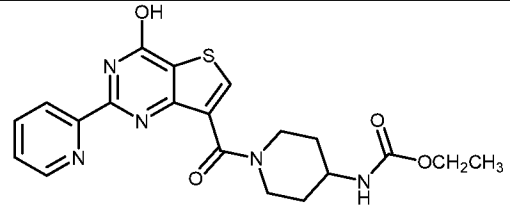
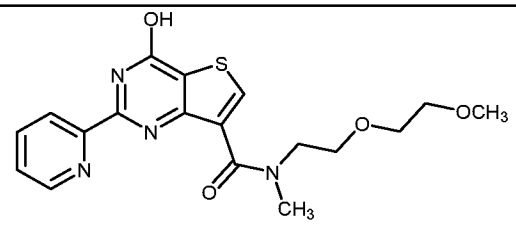
	A		
	D		
	C		
	A		
	D		
	D		

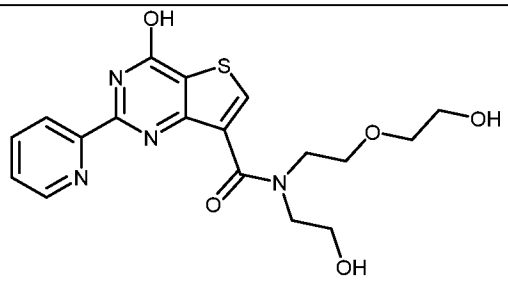
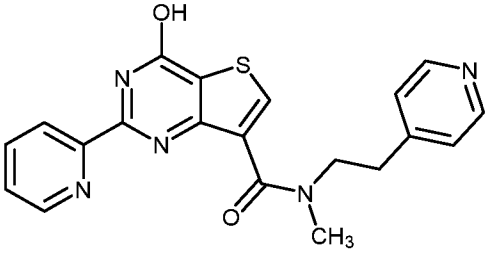
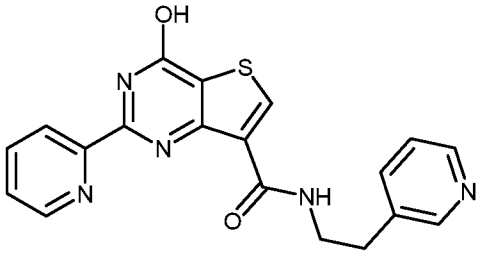
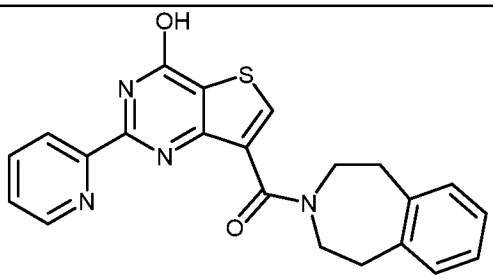
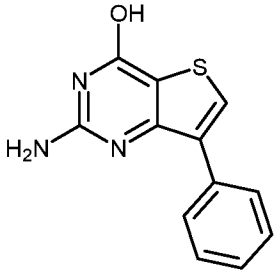
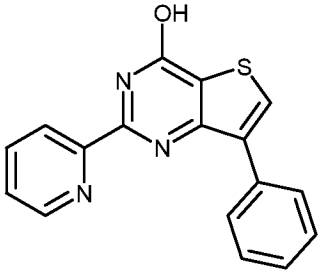
	D		
	D		
	D		
	D		
	A		

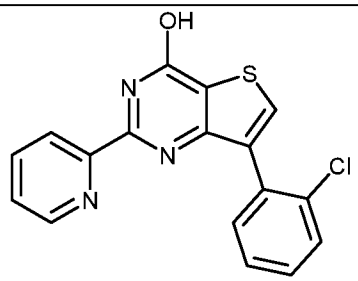
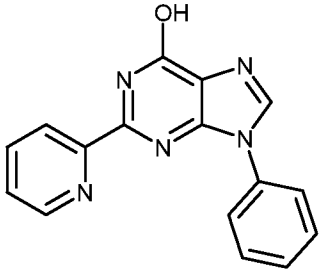
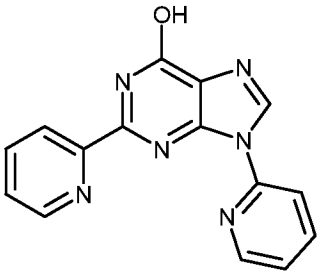
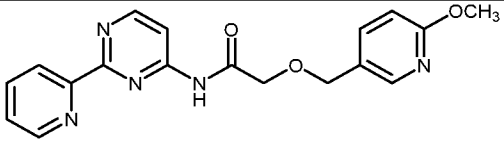
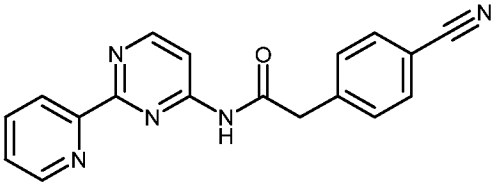
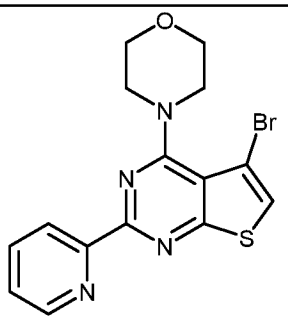
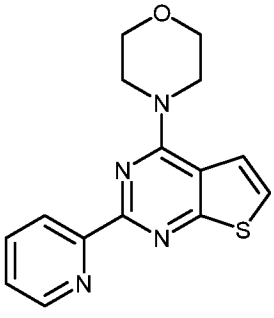
	D		
	A		
	A		
	B		
	D		
	D		

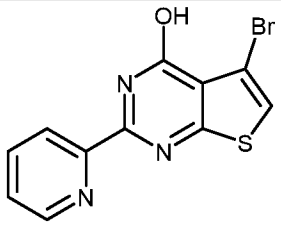
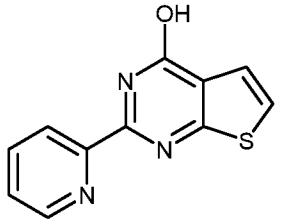
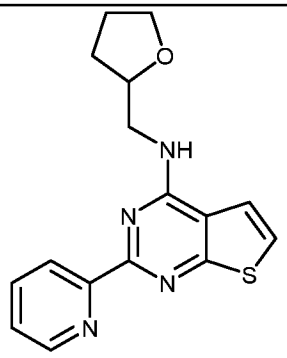
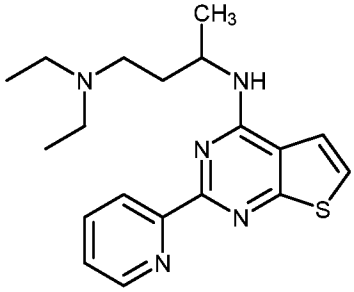
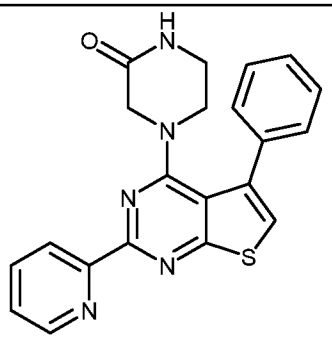
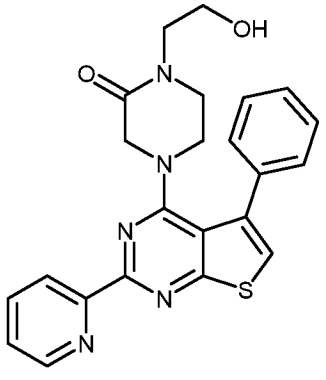
	D		
	A		
	A		
	B		
	A		
	A		
	D		F

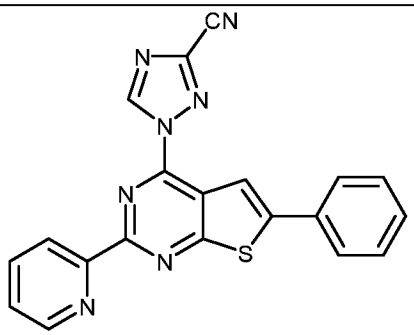
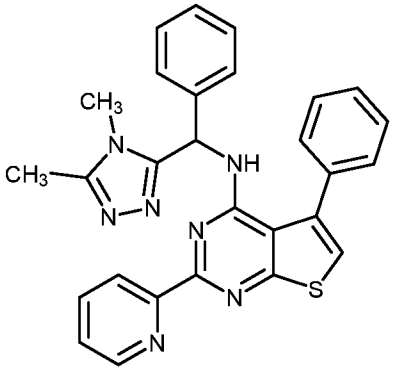
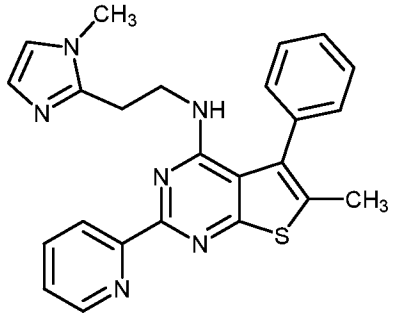
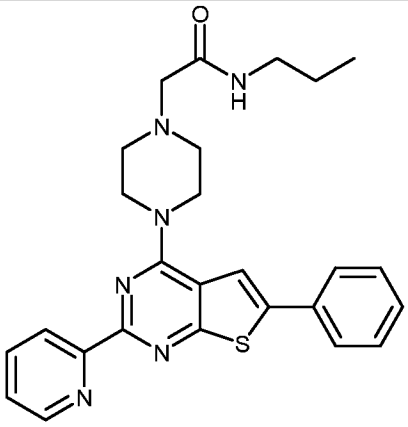
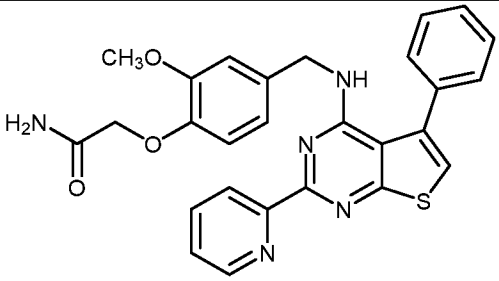
	D		
	D		
	D		
	D		
	A		
	A		

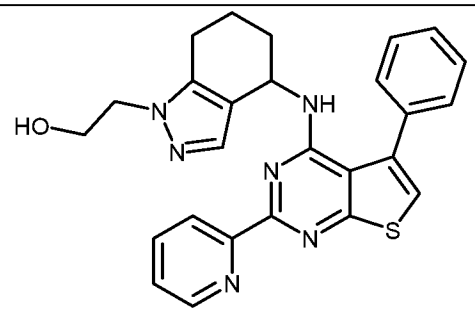
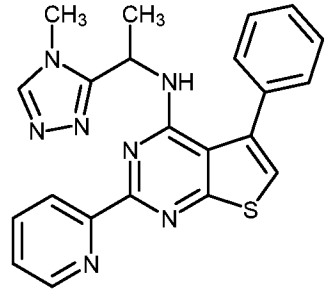
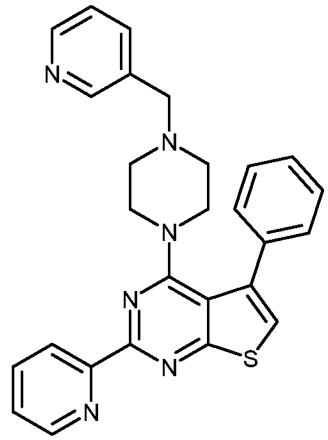
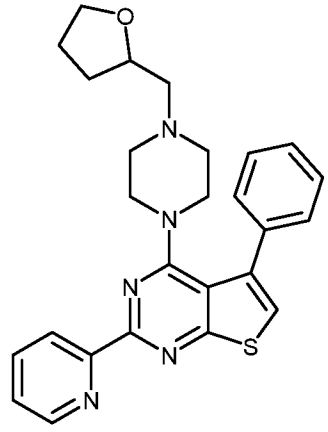
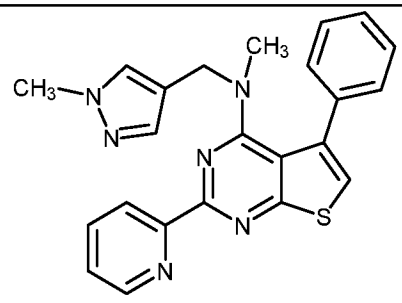
	D		G
	D		
	D		
	D		
	A		
	C		
	B		

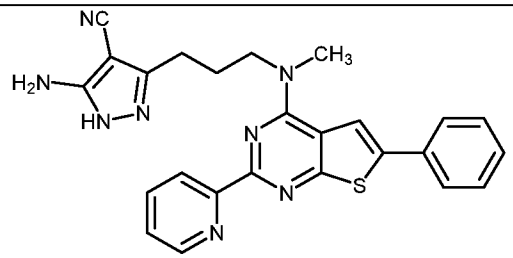
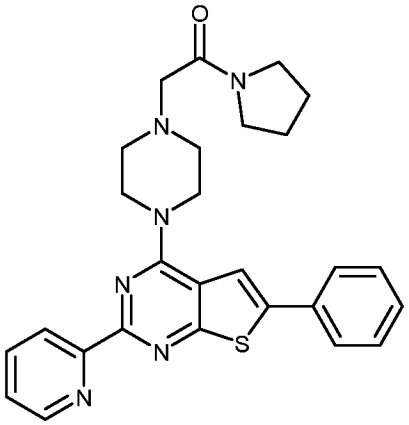
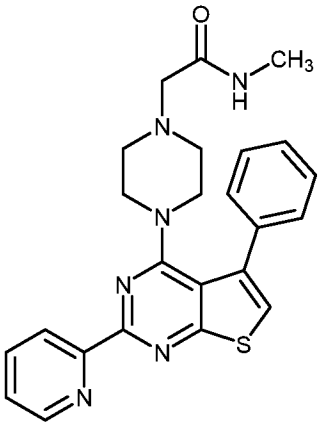
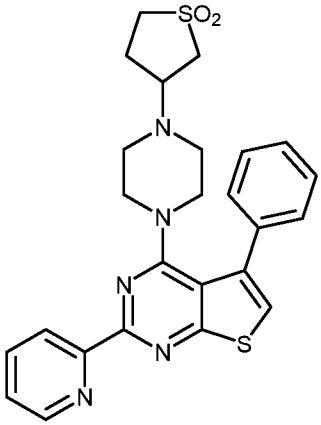
	A		
	B		
	D		
	D		
	B		
	D		G

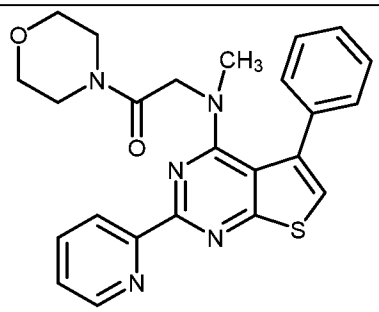
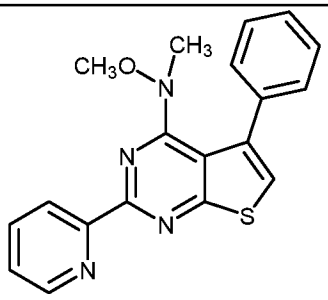
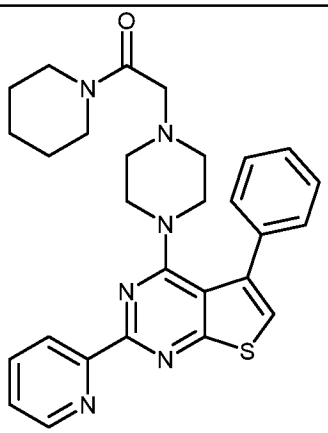
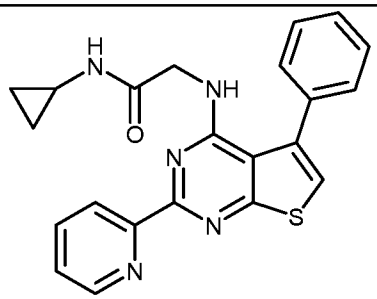
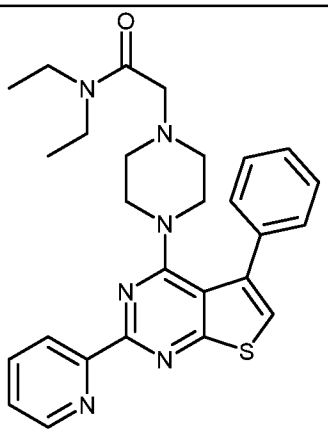
	D		G
	B		
	D		
	A		
	D		
	B		
	C		

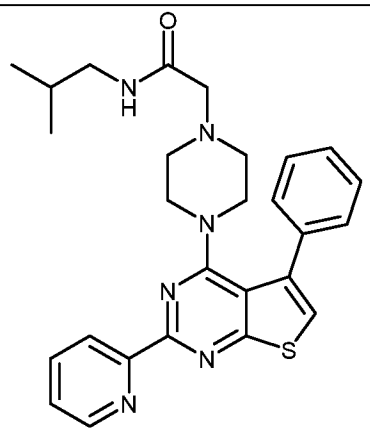
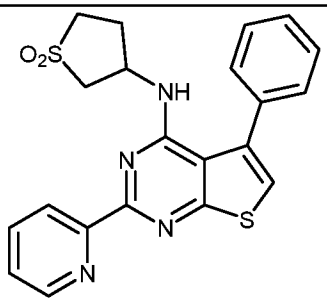
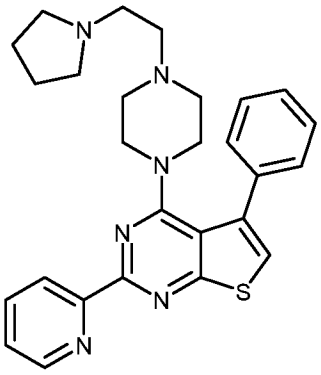
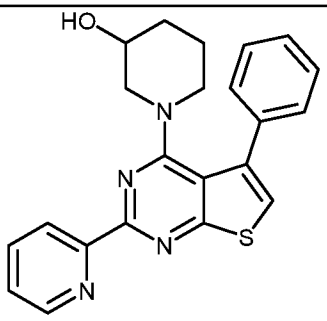
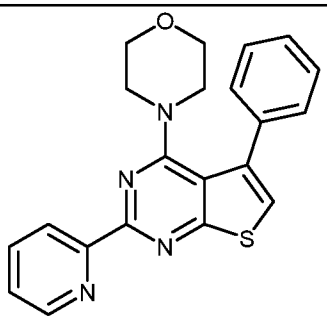
	D		G
	D		
	D		
	D		
	A		
	C		

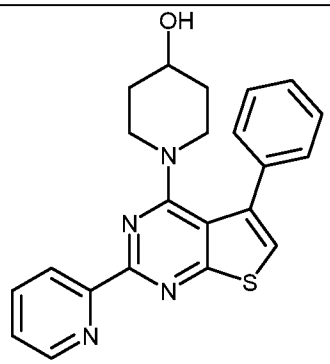
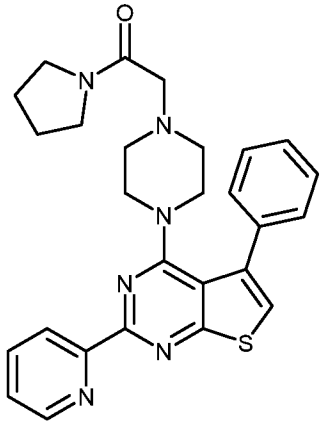
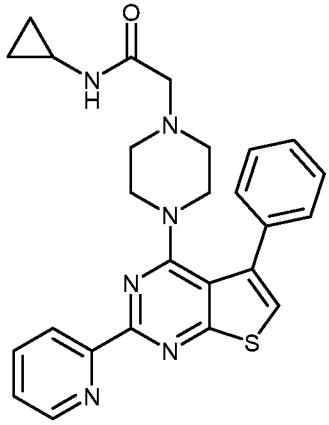
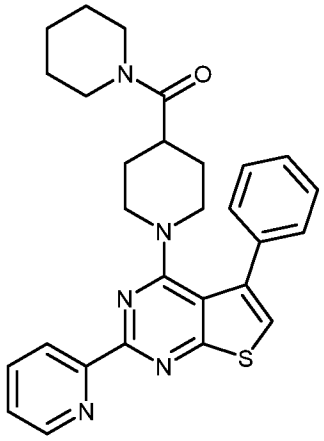
	D		F
	D		
	D		
	D		
	D		

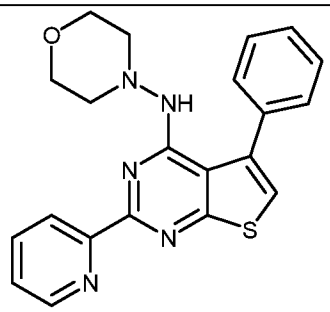
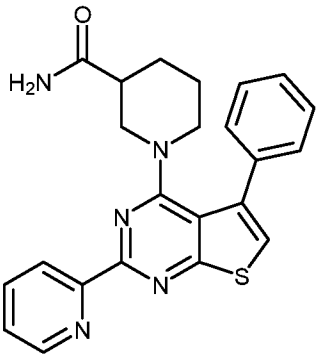
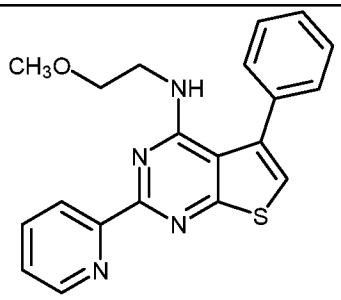
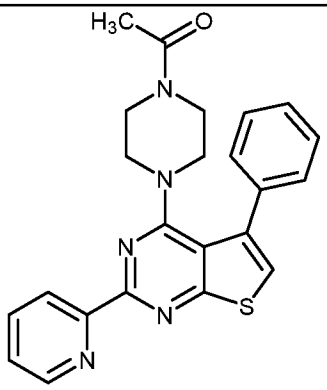
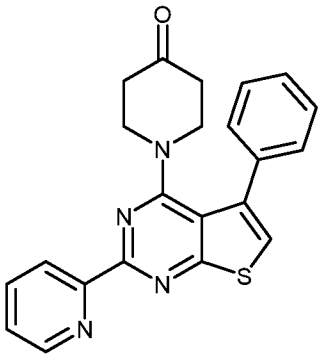
	D		
	D		
	D		
	D		
	D		

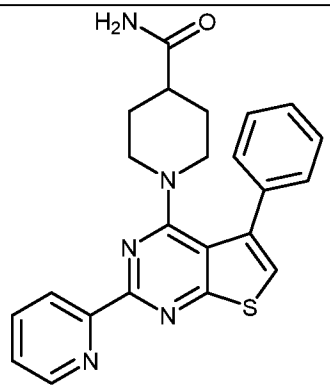
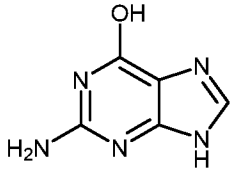
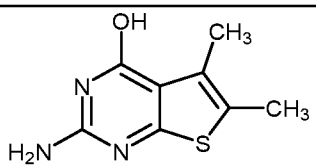
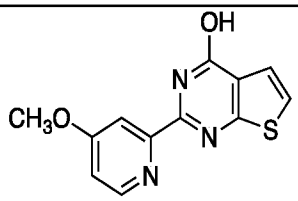
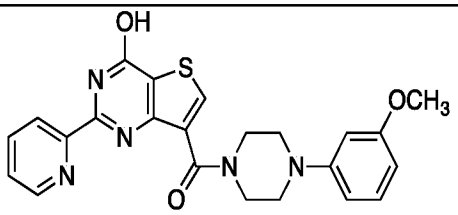
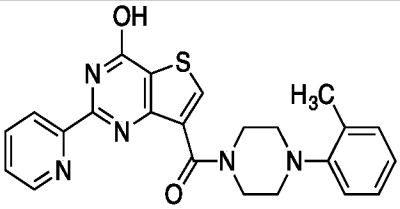
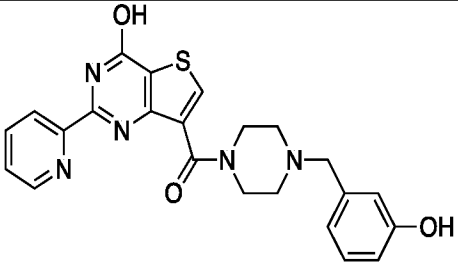
	D		
	D		E
	A		
	D		

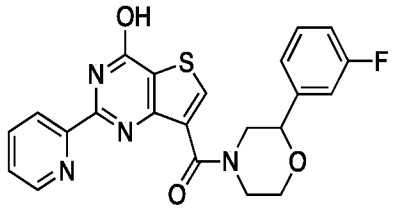
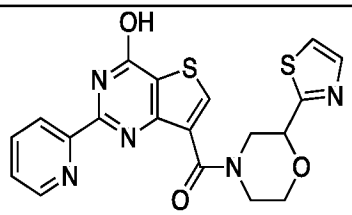
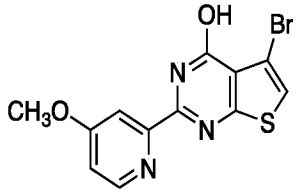
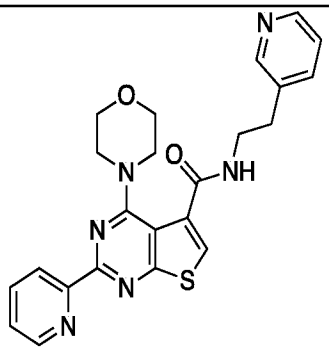
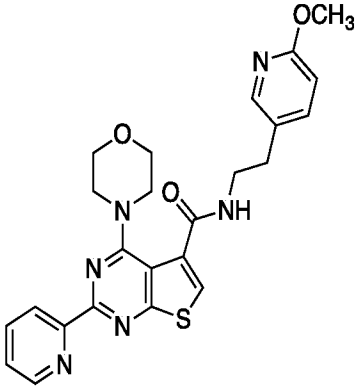
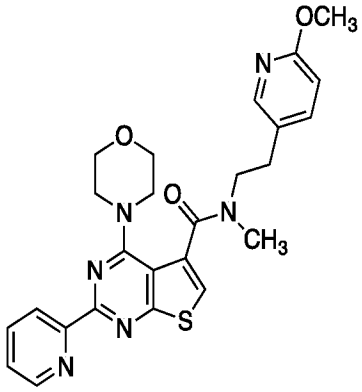
	C		
	D		
	D		
	D		
	D		

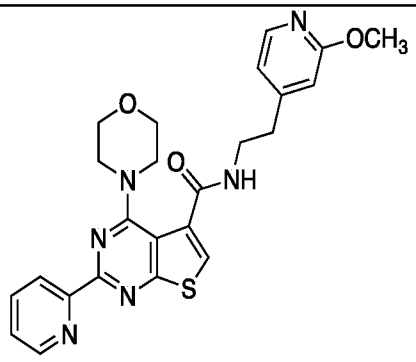
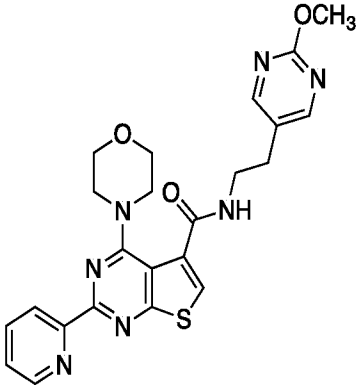
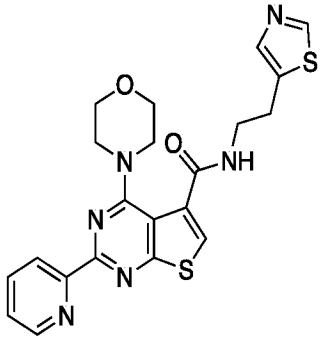
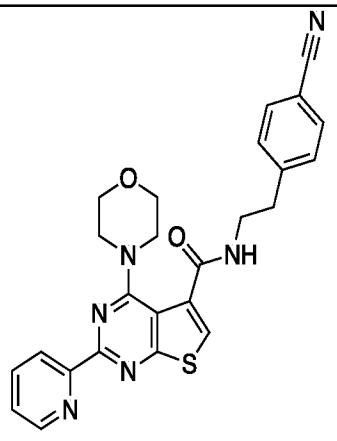
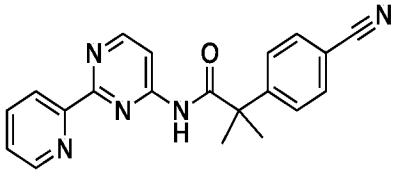
	D		
	D		
	D		
	D		
	D		

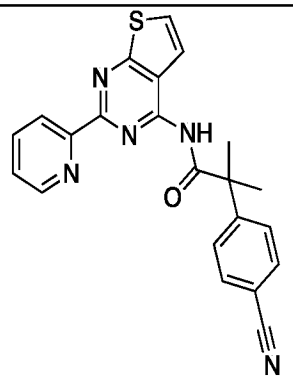
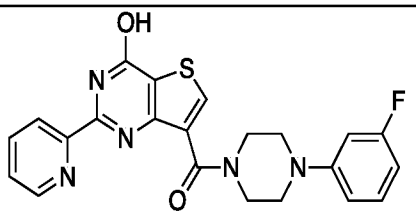
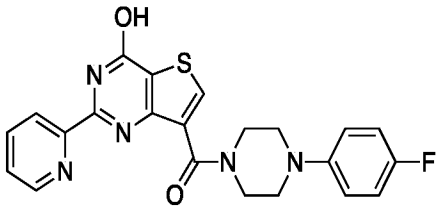
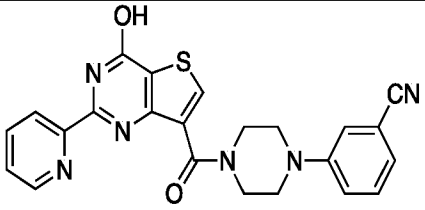
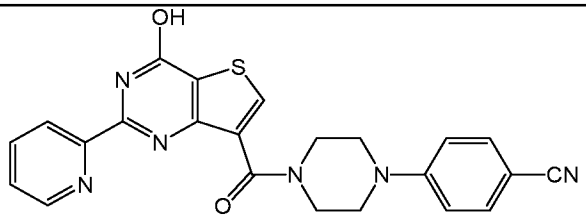
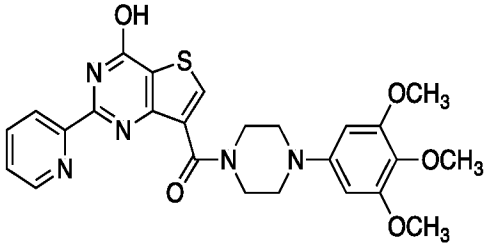
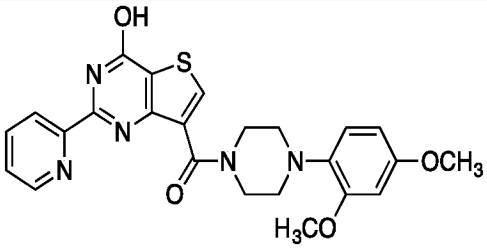
	D		
	D		
	D		
	D		

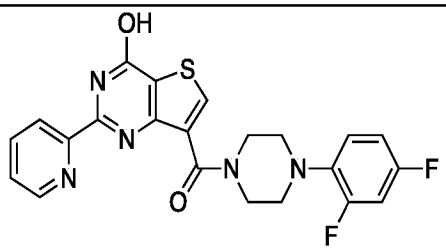
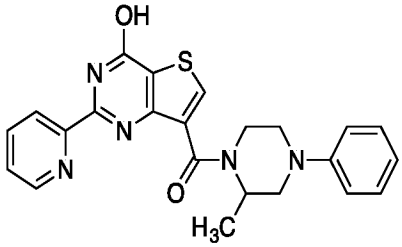
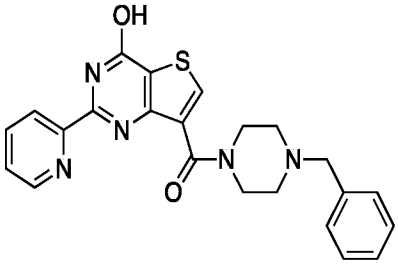
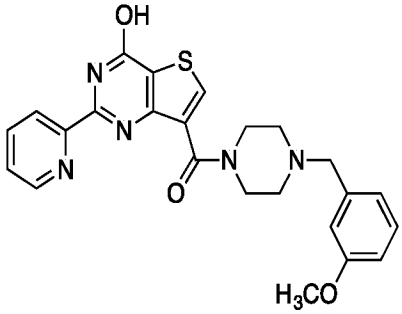
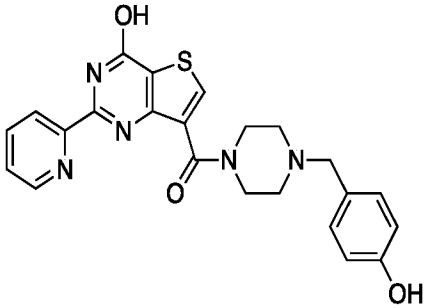
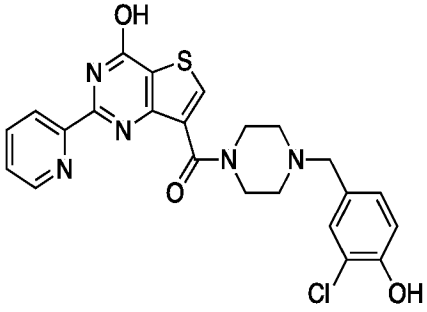
	D		
	D		
	D		
	D		
	D		

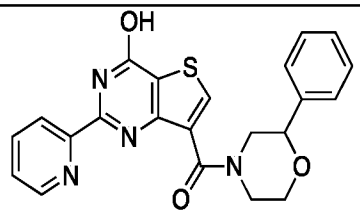
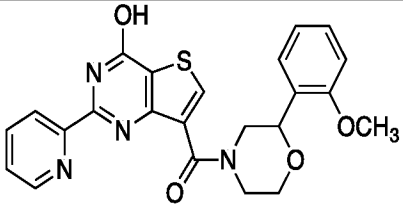
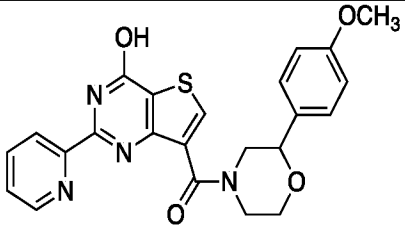
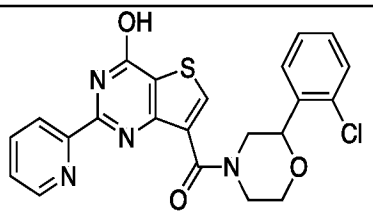
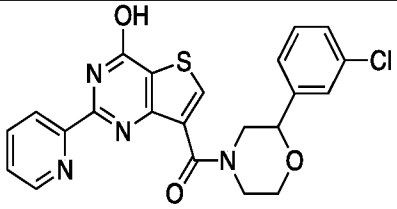
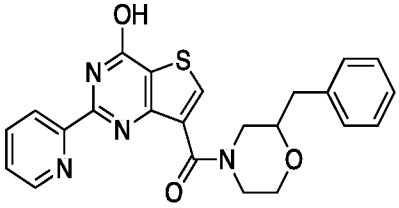
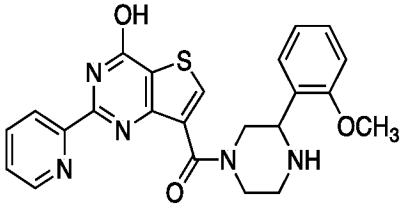
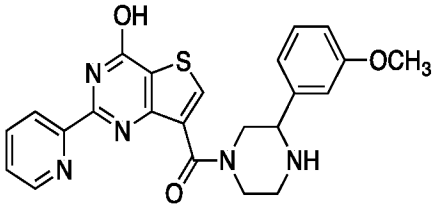
	D		
	A		
	A		
	D		G
	D		G
	D		
	D		

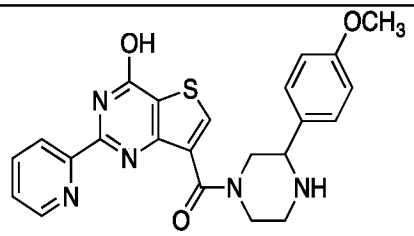
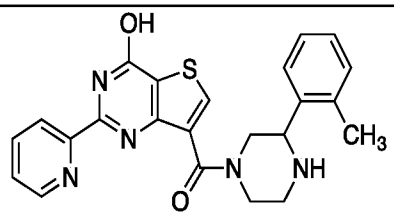
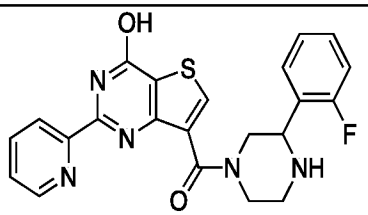
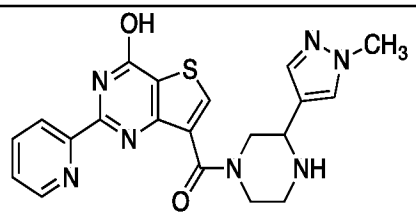
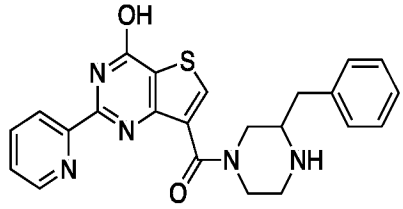
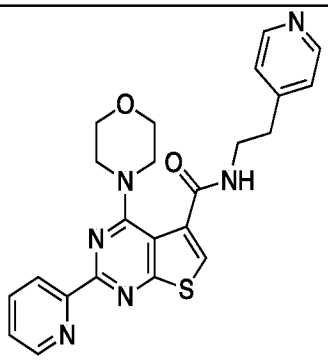
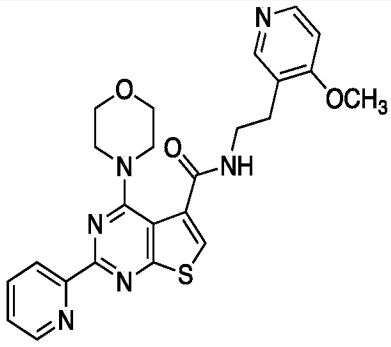
	D		
	D		
	D		G
	D		
	C		
	D		

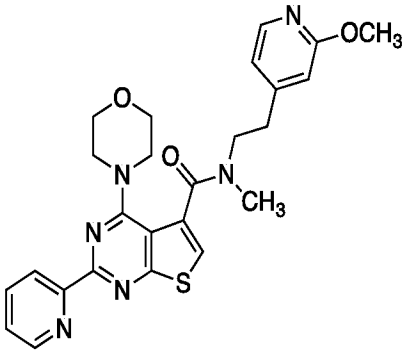
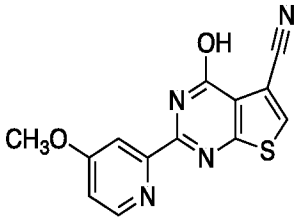
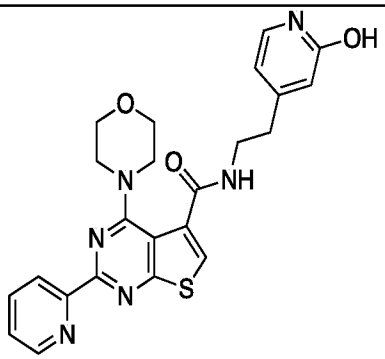
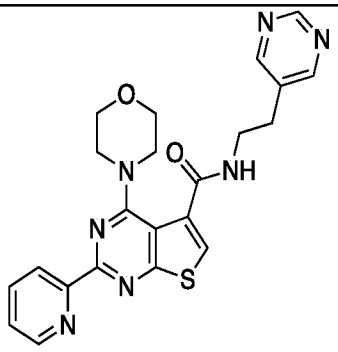
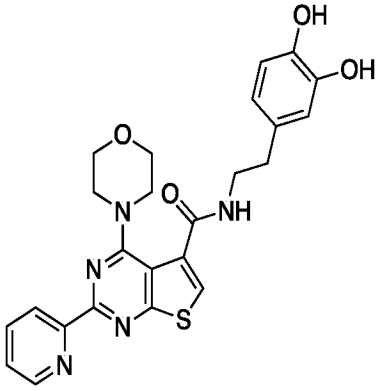
	C		
	D		
	D		
	B		
	D		

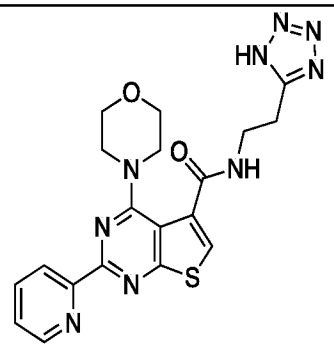
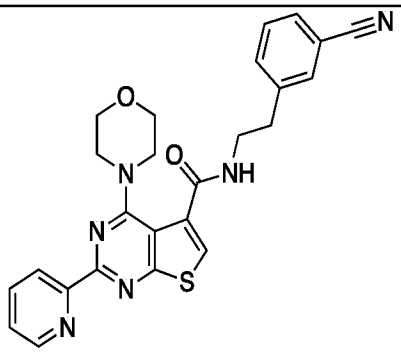
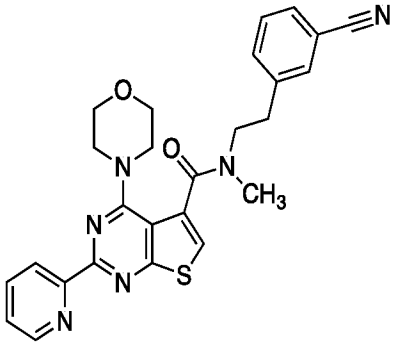
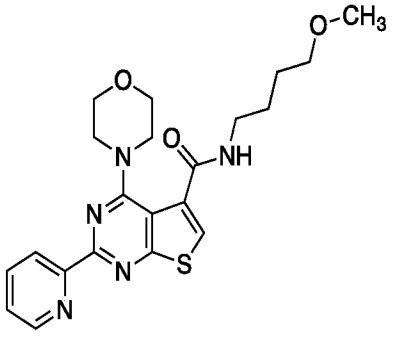
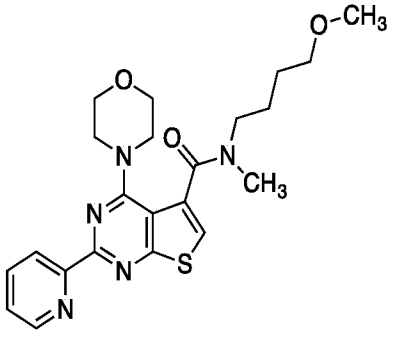
	D		
	D		
	D		
	D		
	B		
	C		
	D		

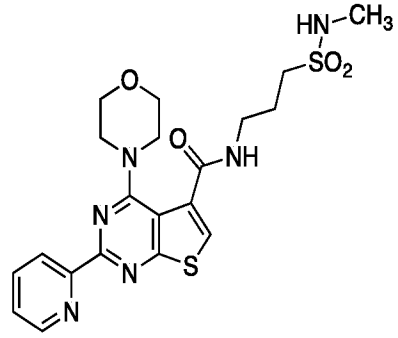
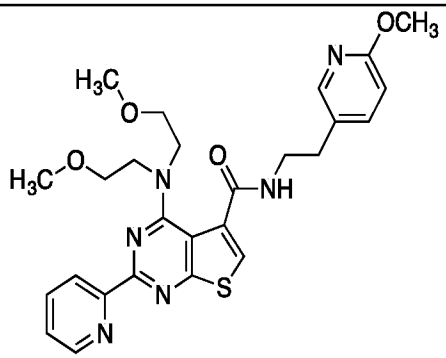
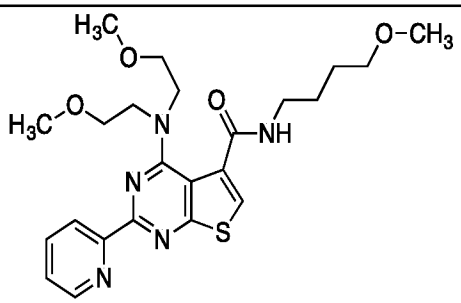
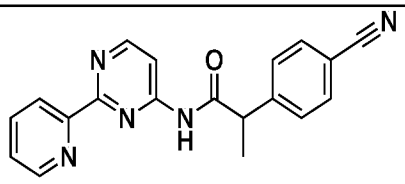
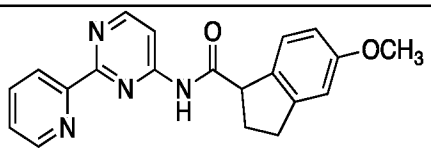
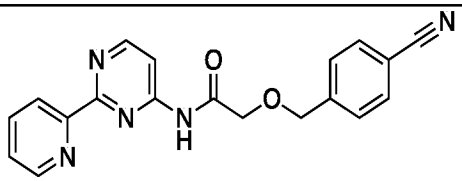
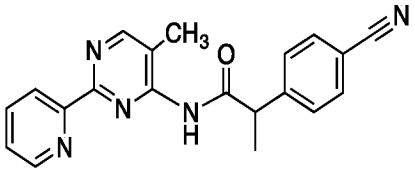
	D		
	D		F
	D		
	D		
	A		
	D		

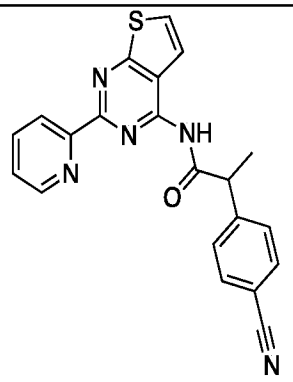
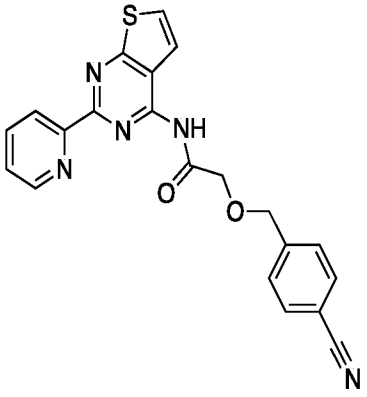
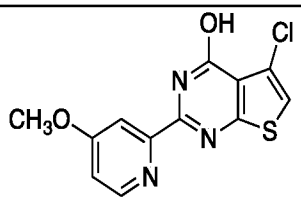
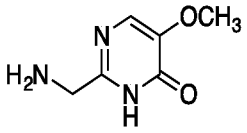
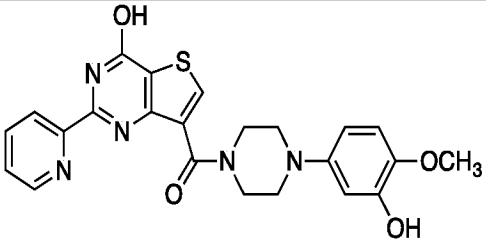
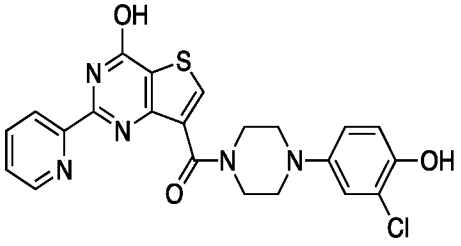
	D		
	D		
	D		
	D		
	D		
	D		
	D		
	D		

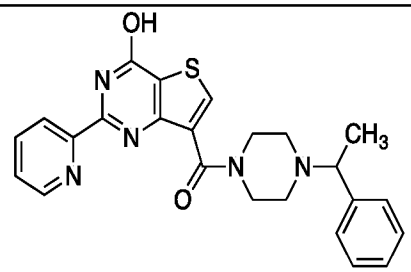
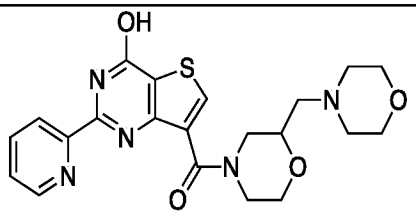
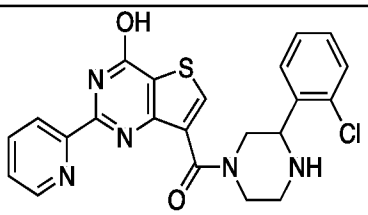
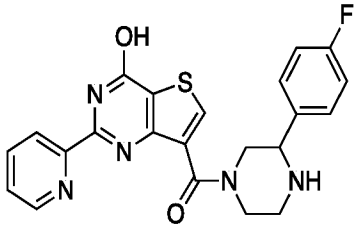
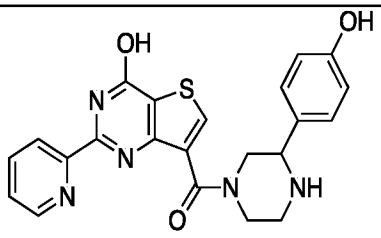
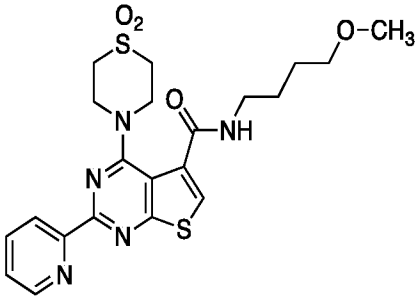
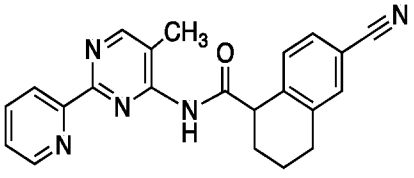
	B		
	D		
	D		
	A		
	D		
	D		
	D		

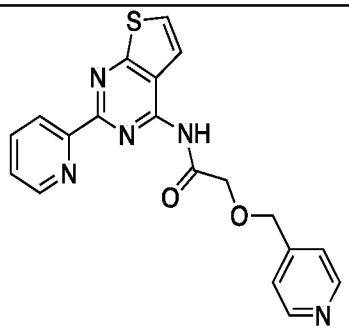
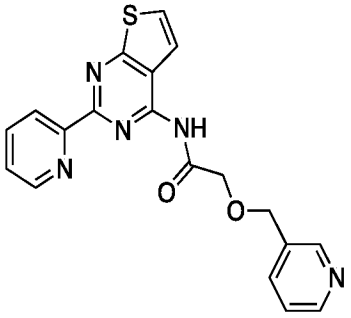
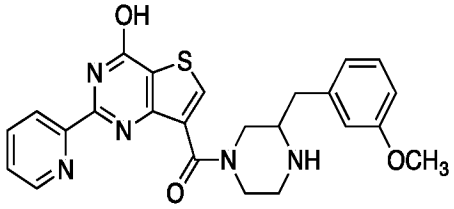
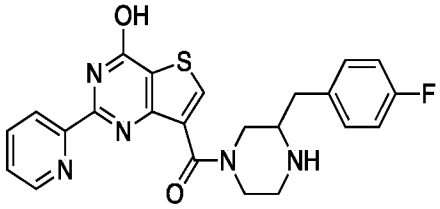
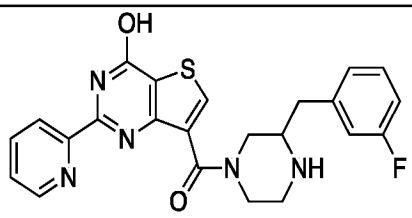
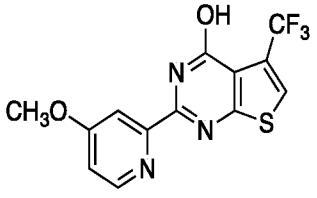
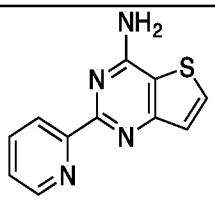
	D		
	D		
	C		
	D		
	D		

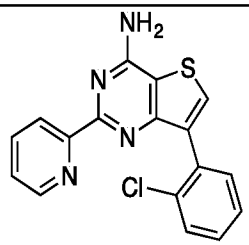
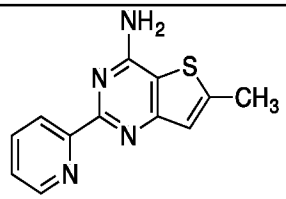
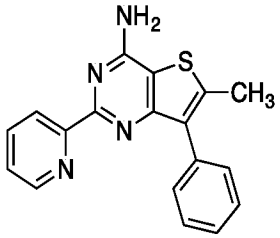
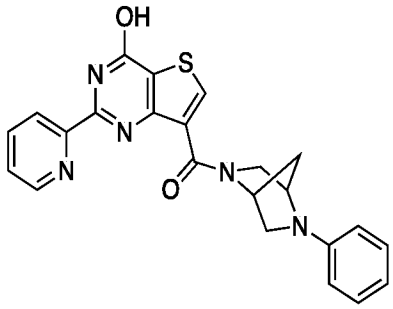
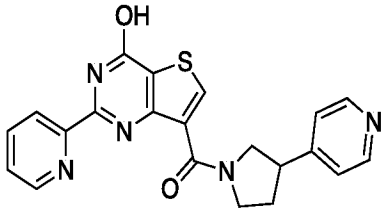
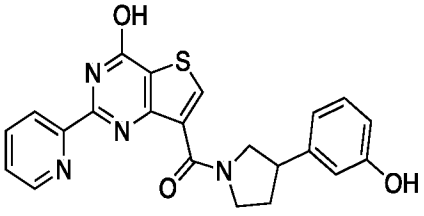
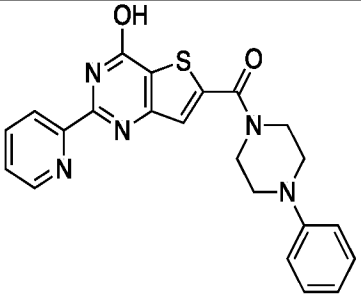
	C		
	D		
	D		
	D		
	D		

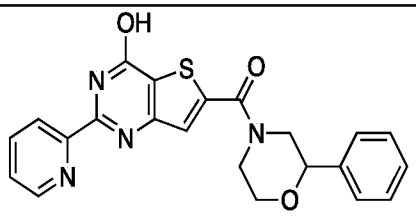
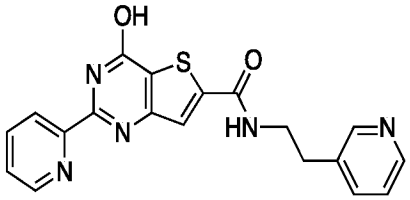
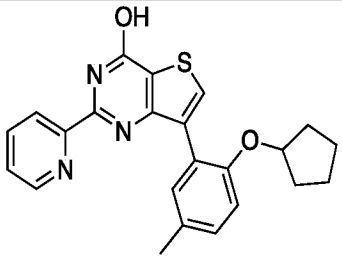
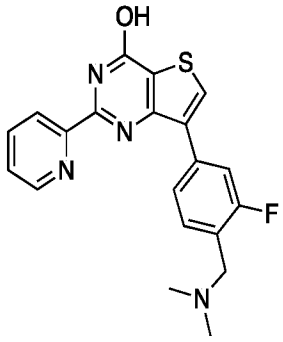
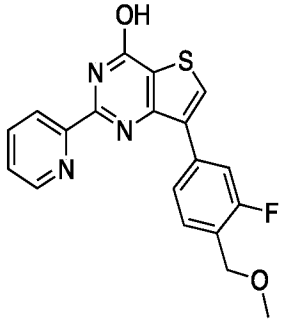
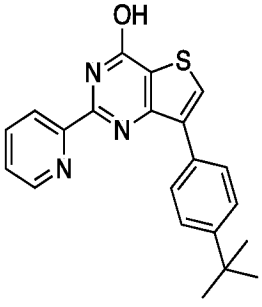
	D		
	D		
	D		
	D		
	D		
	D		
	D		

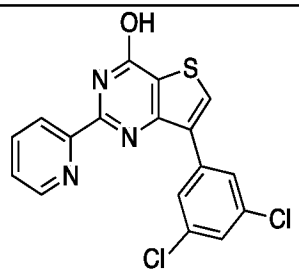
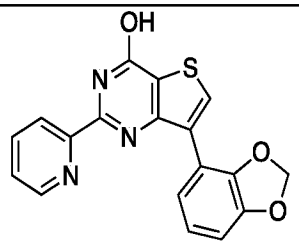
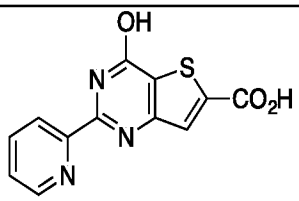
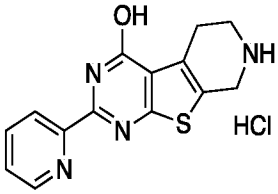
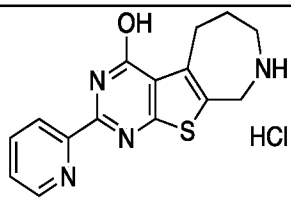
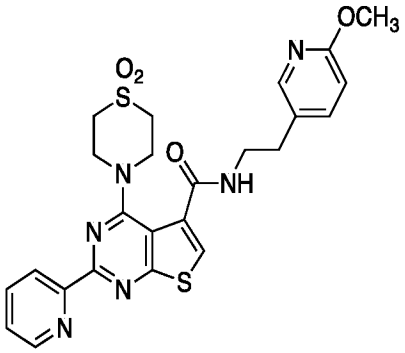
	D		
	D		
	D		
 HCl	C		
	D		
	D		

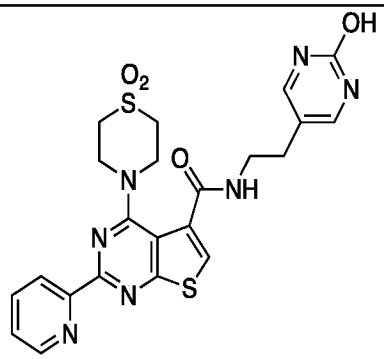
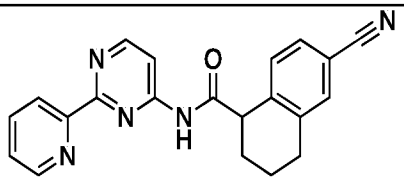
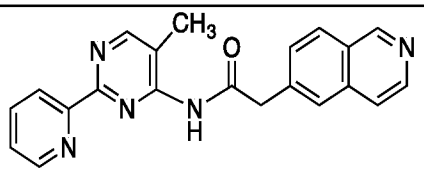
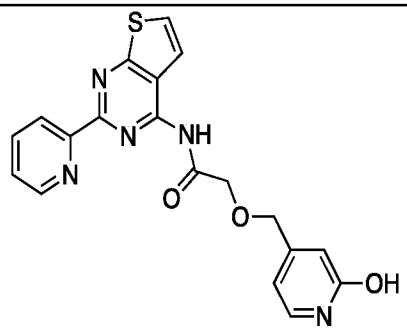
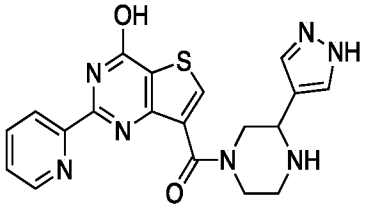
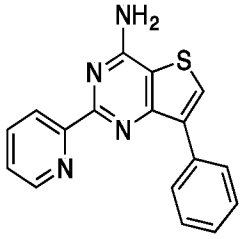
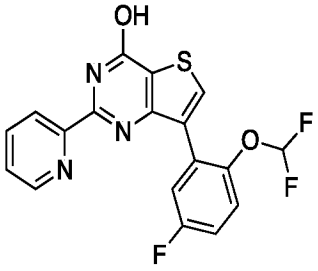
	D		
	C		
	D		
	D		
	D		
	A		
	D		

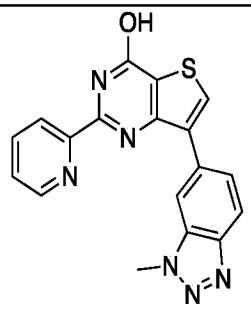
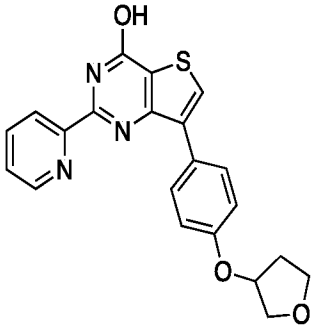
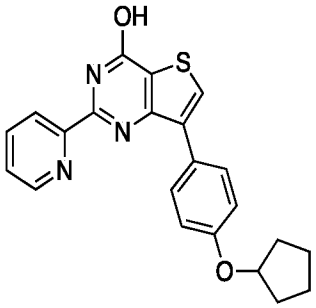
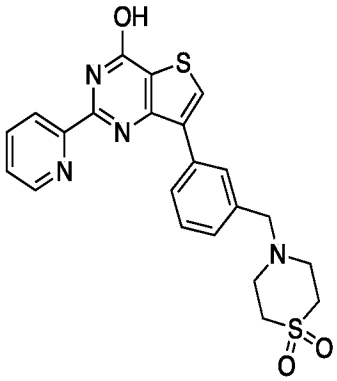
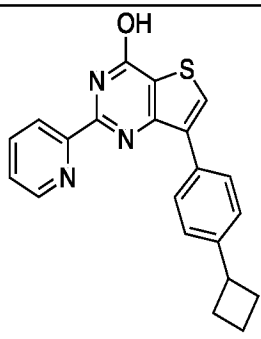
	D		
	D		
	A		
	C		
	B		
	D		
	A		

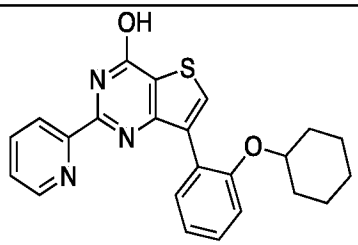
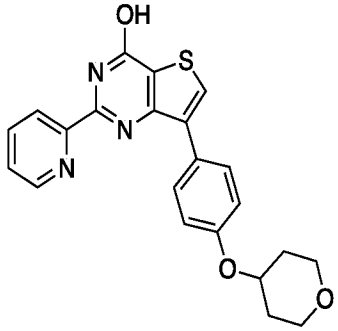
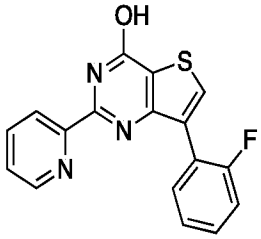
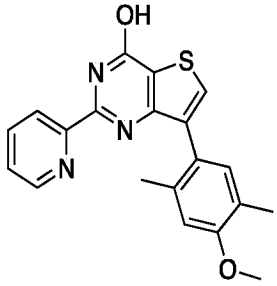
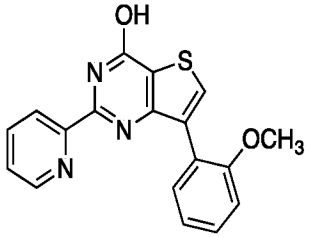
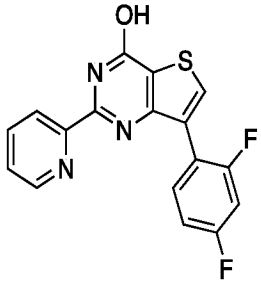
	D		
	D		
	D		
	D		
	D		
	D		
	D		

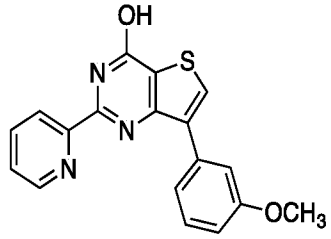
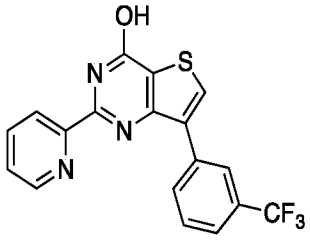
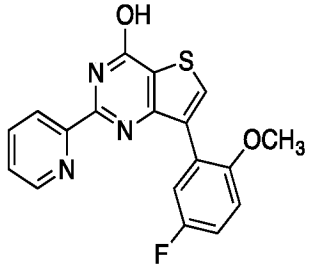
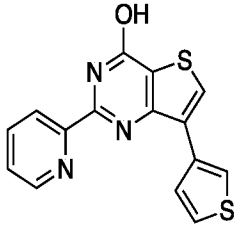
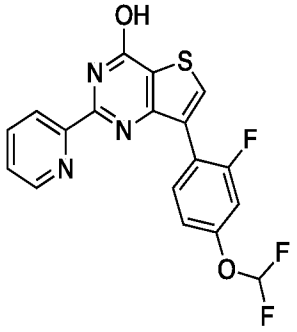
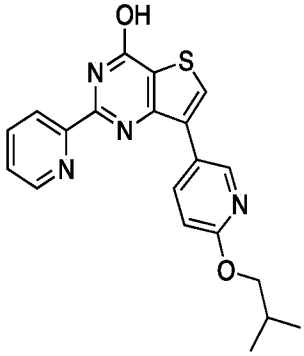
	D		
	D		
	D		
	D		G
	D	D*	H
	D		G

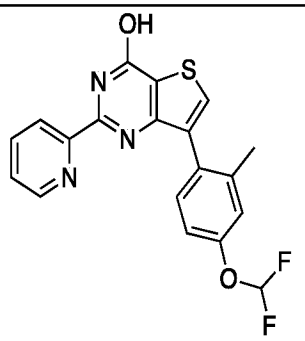
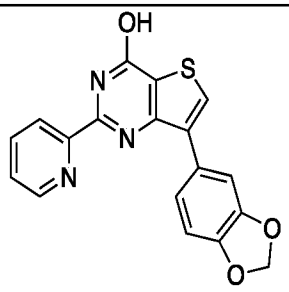
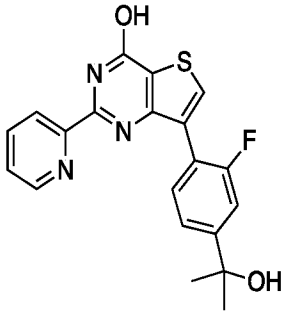
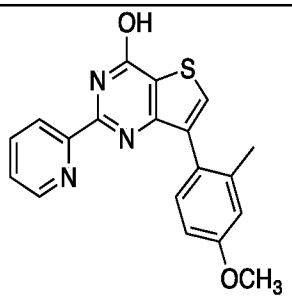
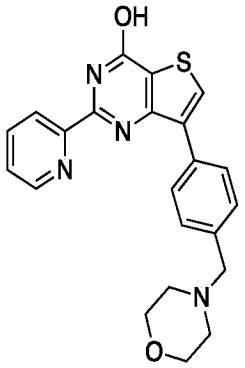
	D		G
	D		G
	C		
	D		
	B		
	C		

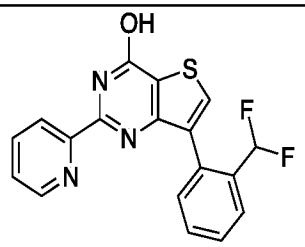
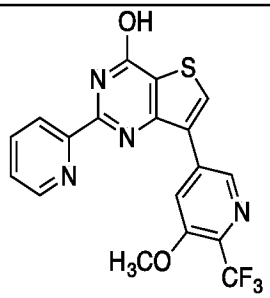
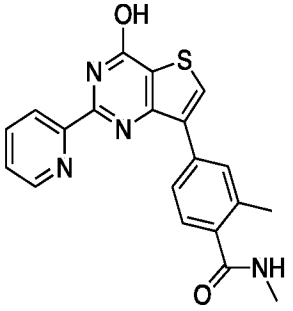
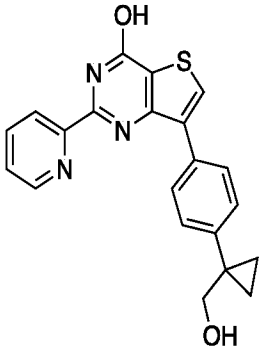
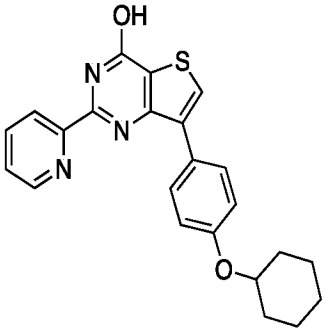
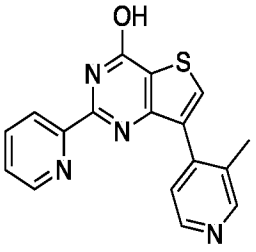
	A		
	D		
	D		
	C		
	A		
	D		
	D		

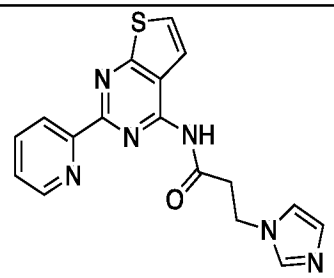
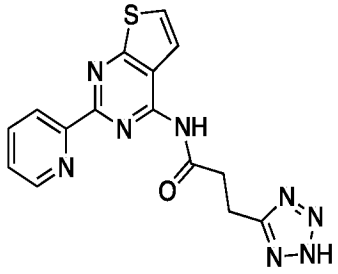
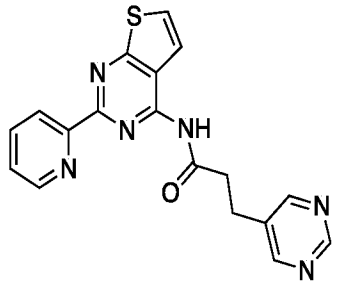
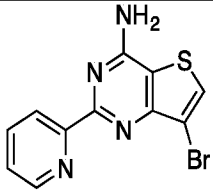
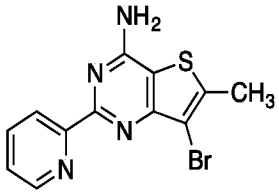
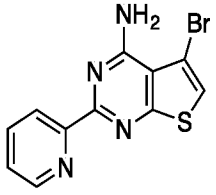
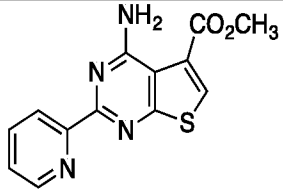
	D		
	D		
	D		
	D		
	D		

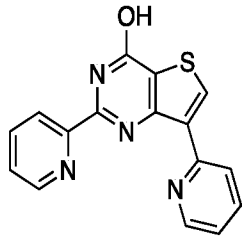
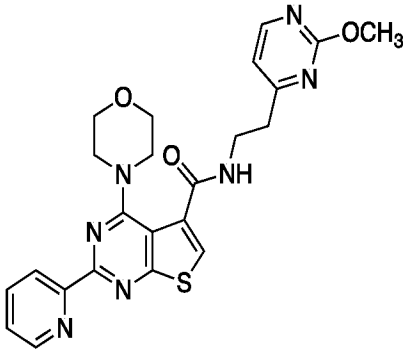
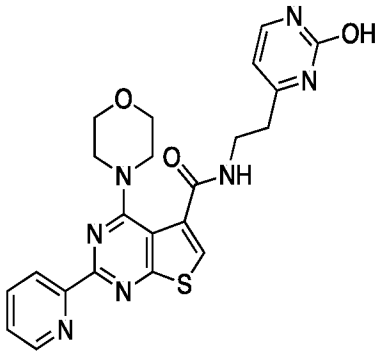
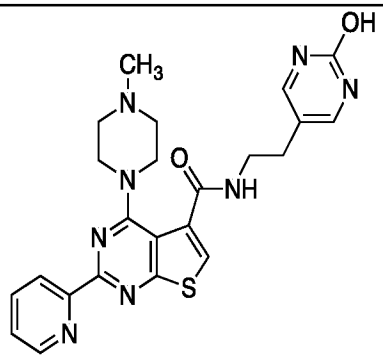
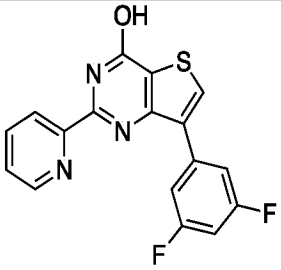
	D		
	D		
	D		
	D		
	D		
	D		

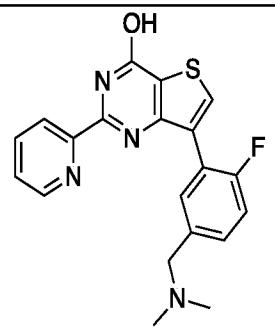
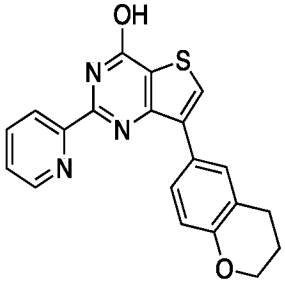
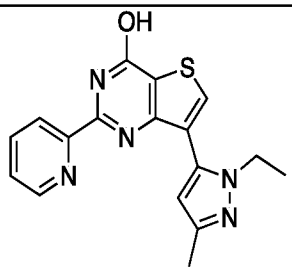
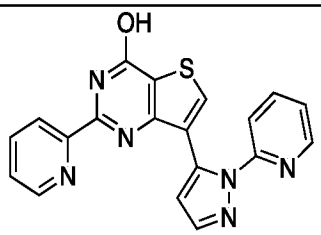
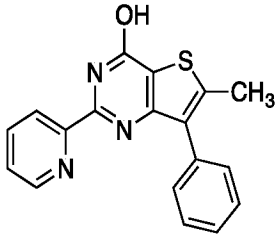
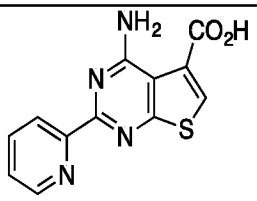
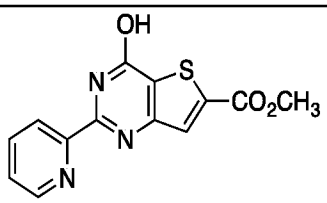
	D		
	D	D*	G
	D		
	D		
	D		
	D	D*	F

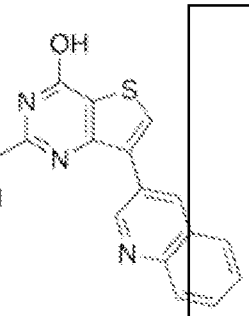
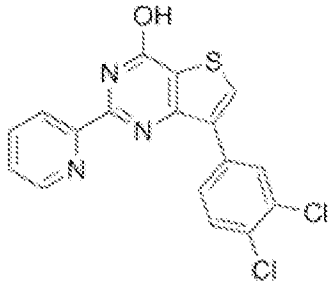
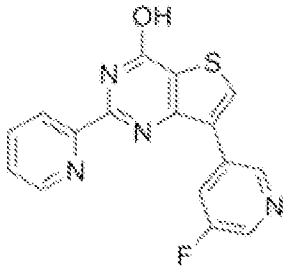
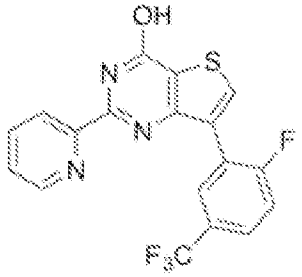
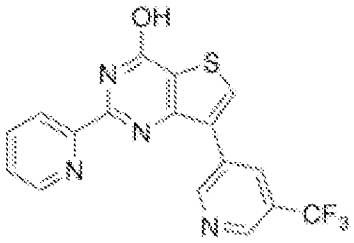
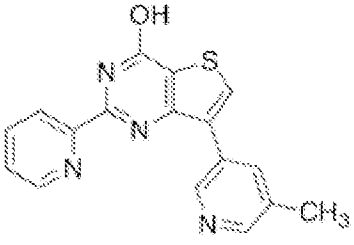
	D		
	D		
	D		
	D		
	D		

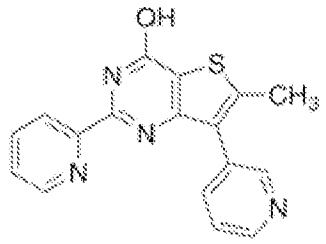
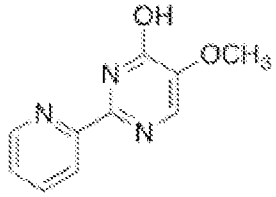
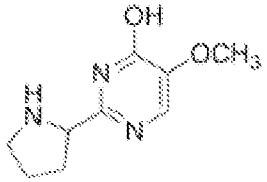
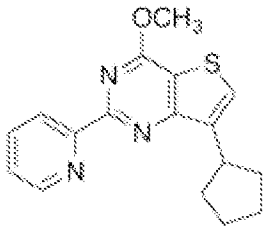
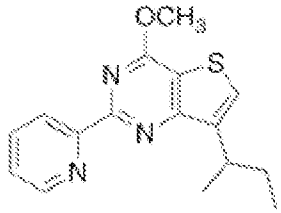
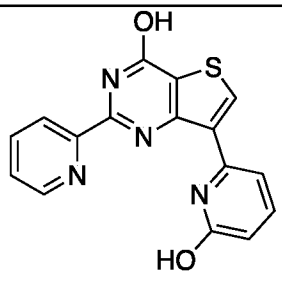
	D		
	D		
	D		
	D		
	D		
	D		

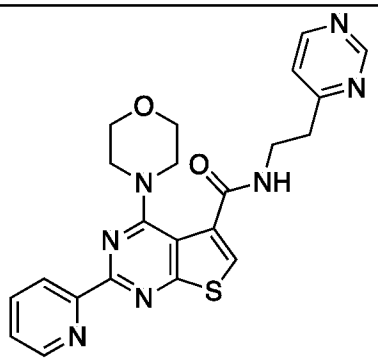
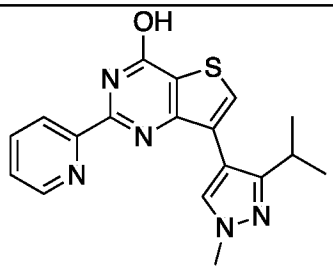
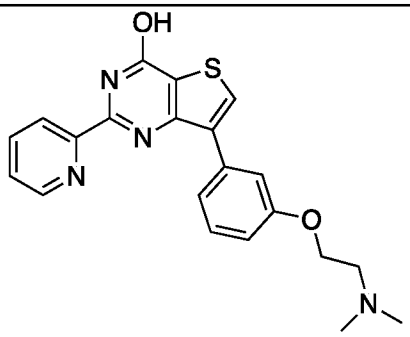
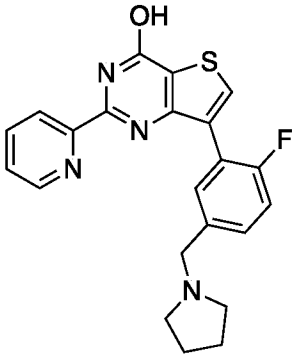
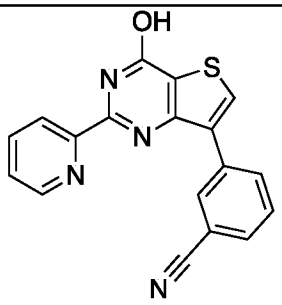
	D		
	C		
	D		
	B		
	D		
	A		
	D		

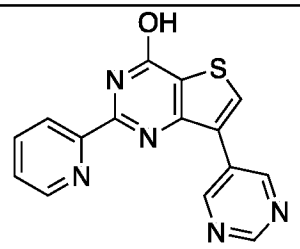
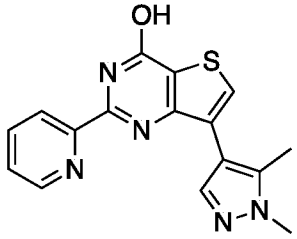
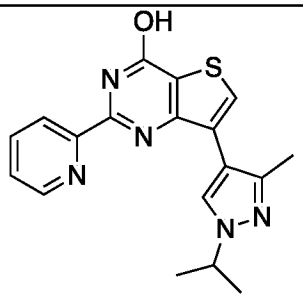
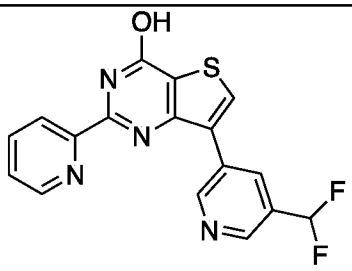
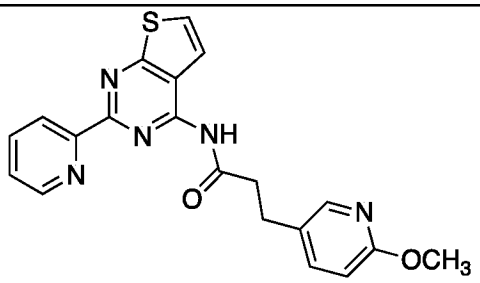
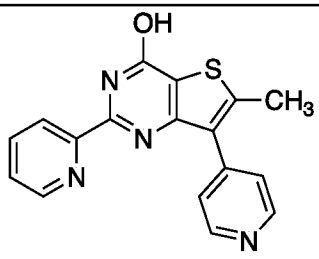
	D	D*	E
	D		
	A		
	B		
	D		

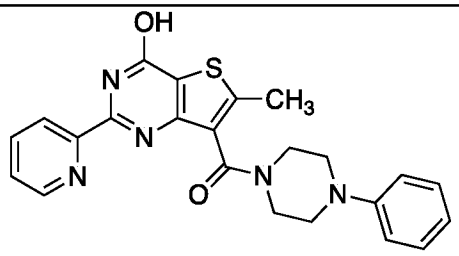
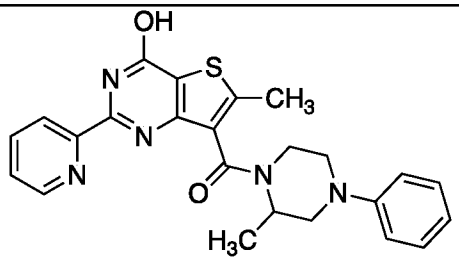
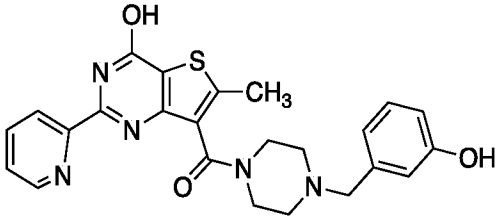
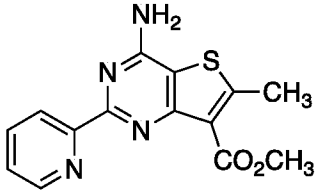
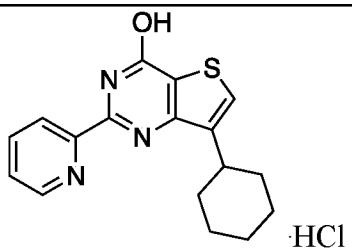
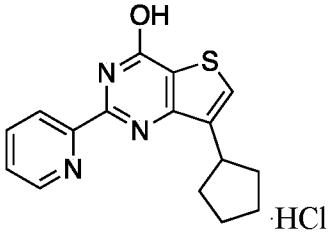
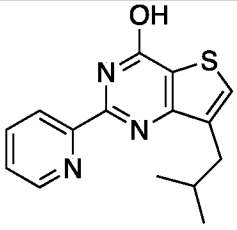
	D		
	D		
	D		
	D		
	D		
	A		
	D		

	D		
	D		
	D		
	D		
	D		
	D		

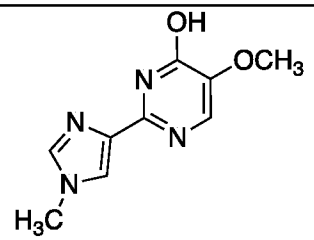
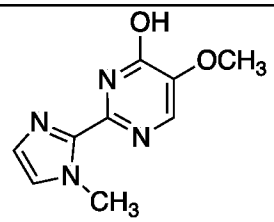
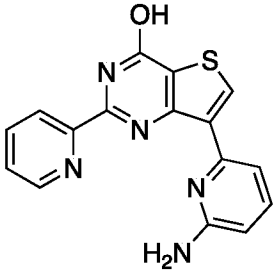
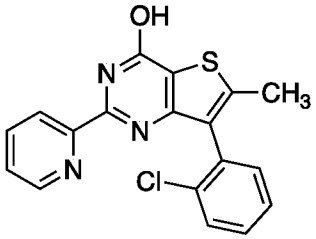
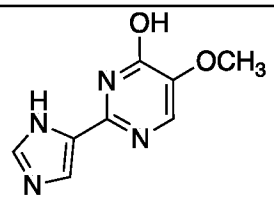
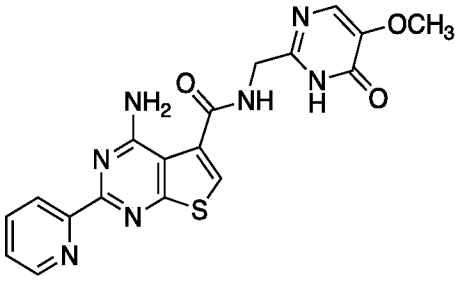
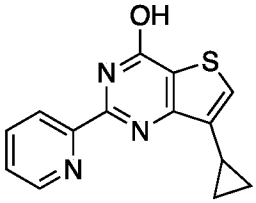
	D		
	D		
 ·HCl	C		
	D		
	D		
 ·HCl		D*	

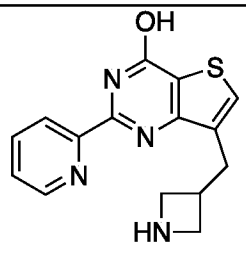
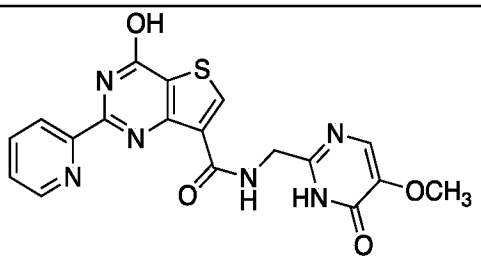
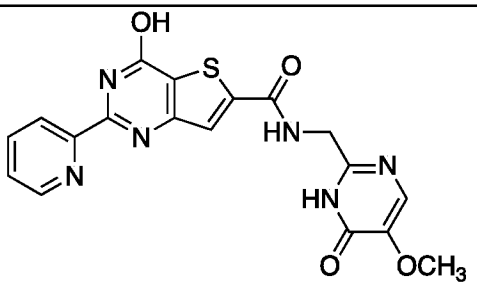
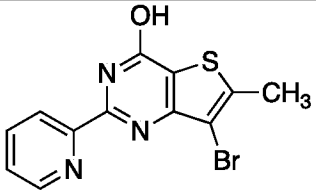
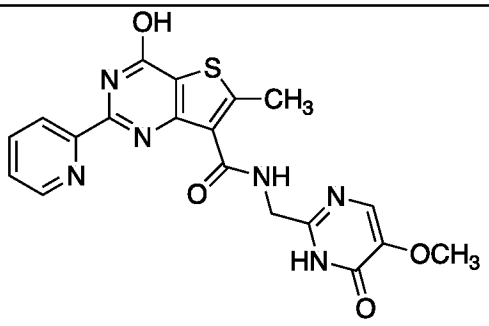
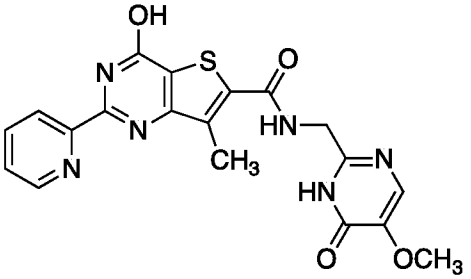
		A*	
		D*	
		D*	
		D*	
		D*	

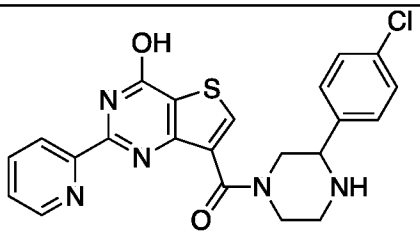
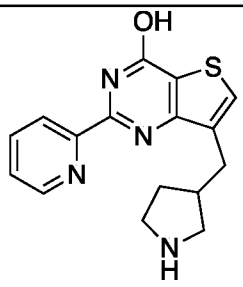
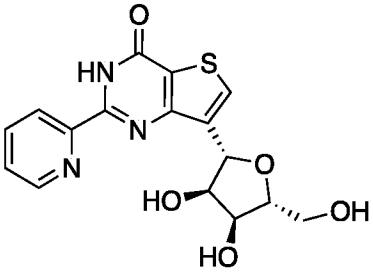
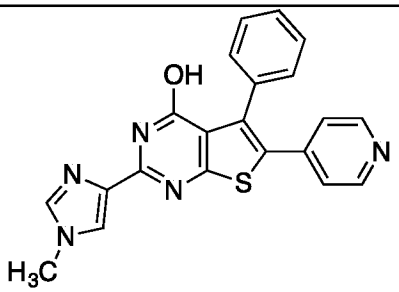
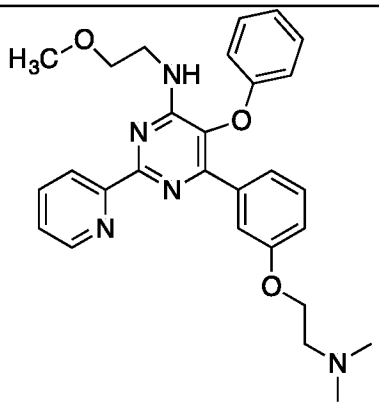
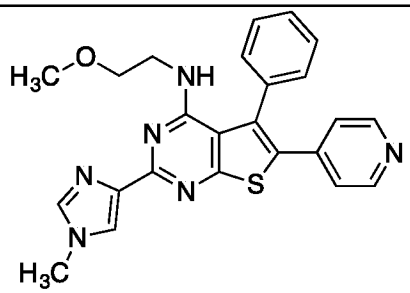
		0*	
		D*	
		D*	
		D*	
		D*	
		D*	

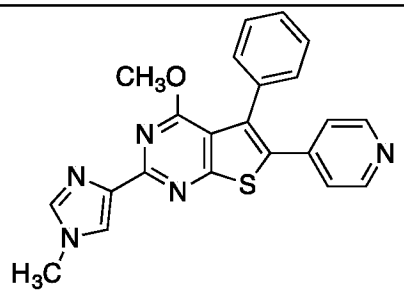
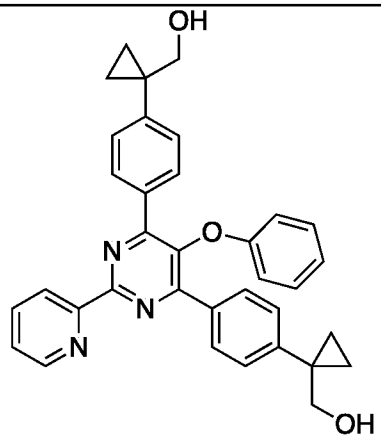
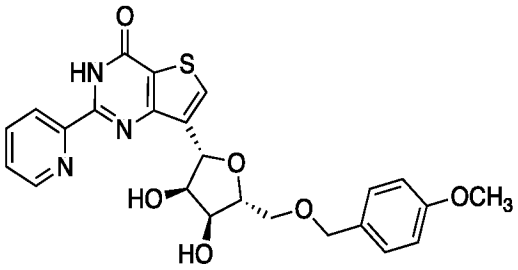
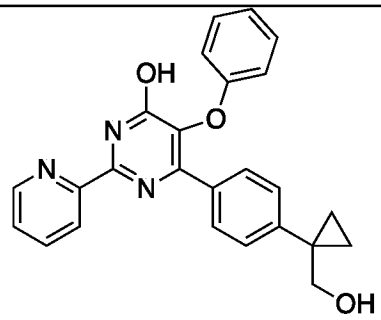
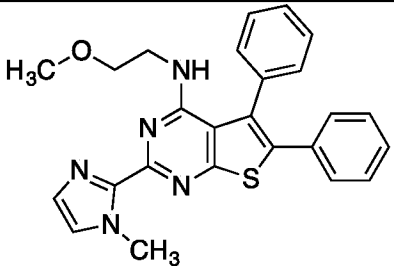
		D*	
		D*	
		B*	
		B*	
		D*	
		D*	
		D*	

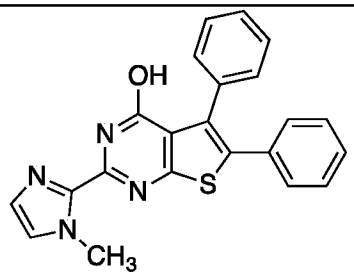
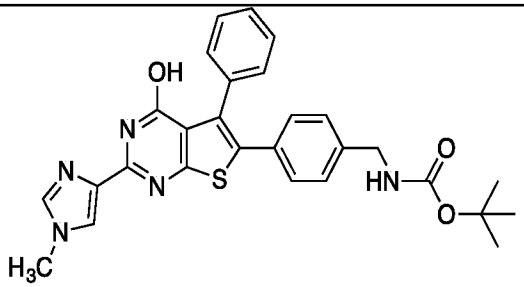
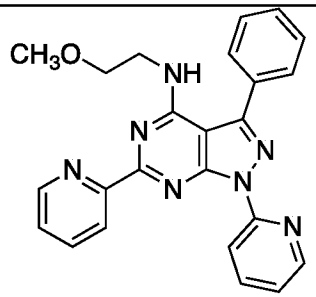
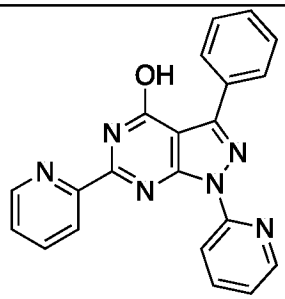
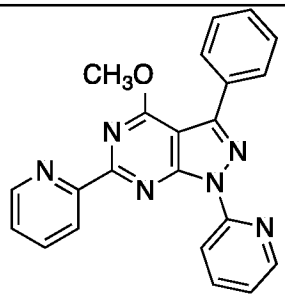
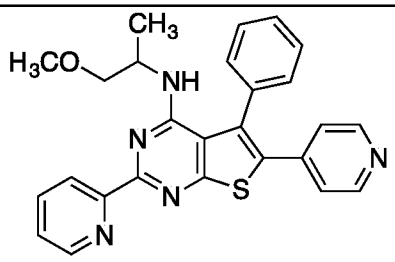
OH
N
S
CH3
N
N
O
N
N
OH
N
S
CH3
N
N
O
N
N
H3C
OH
N
S
CH3
N
N
O
N
N
OH
NH2
N
S
CH3
N
N
CO2CH3
OH
N
S
N
N
·HCl
OH
N
S
N
N
·HCl
OH
N
S
N
N

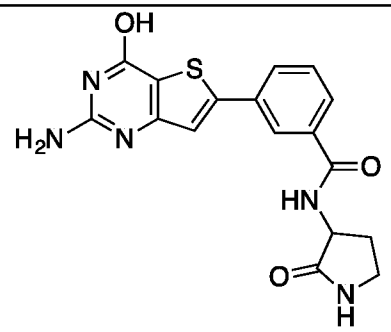
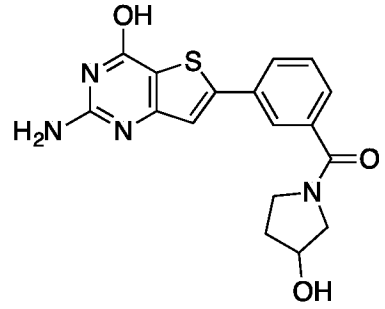
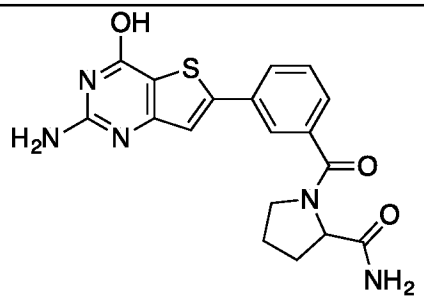
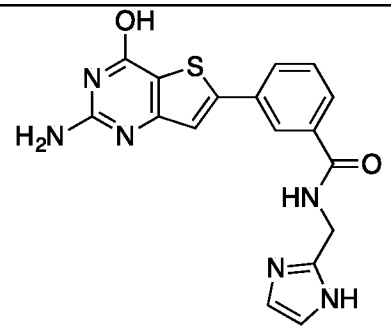
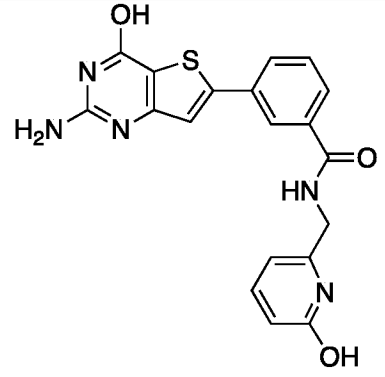
		A*	
		C*	
 ·2HCl		D*	
		D*	
		0*	
		0*	
		D*	

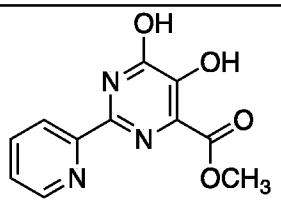
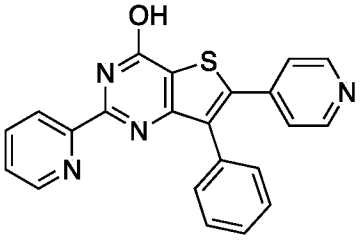
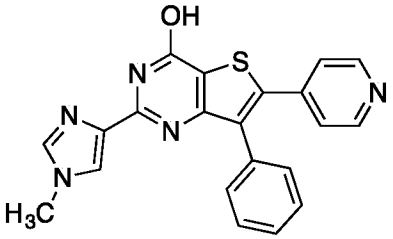
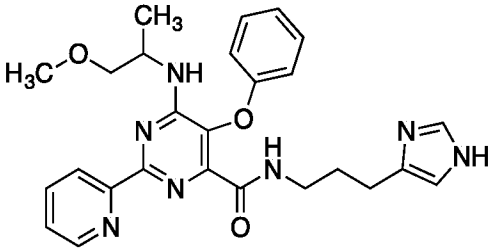
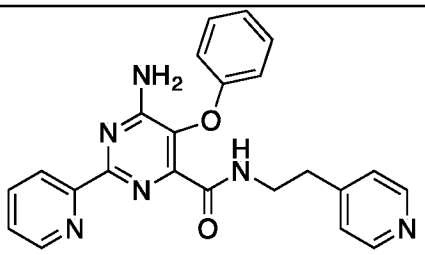
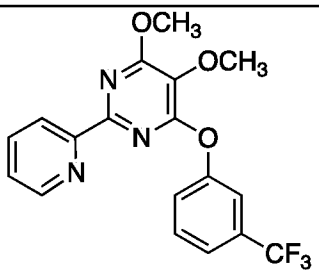
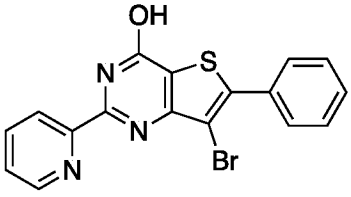
 ·2HCl		B*	
		C*	
		B*	
		D*	
		0*	
		0*	

		D*	
 ·2HCl		0*	
		D*	
 ·2HCl		D*	
		D*	
		D*	

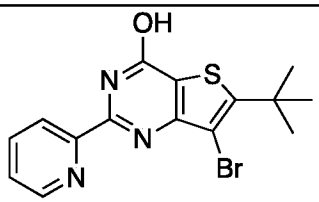
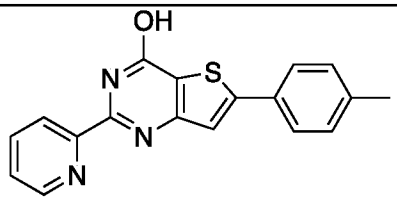
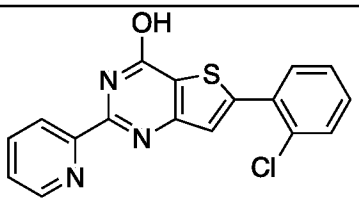
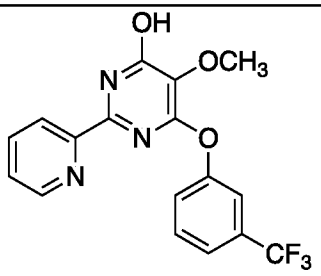
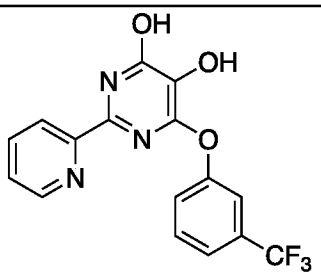
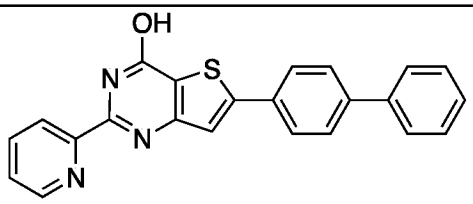
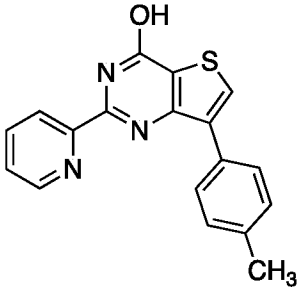
		D*	
		D*	
		A*	
		D*	
		D*	F

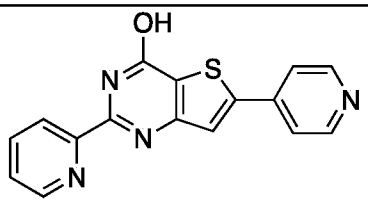
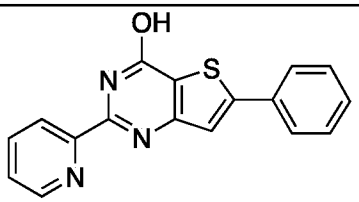
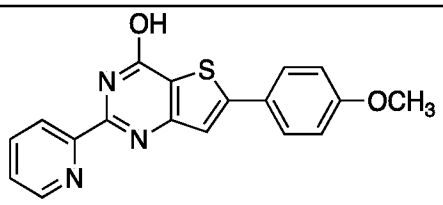
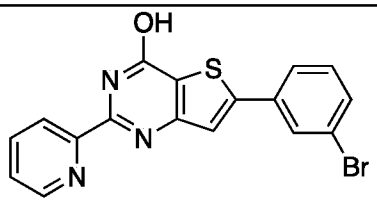
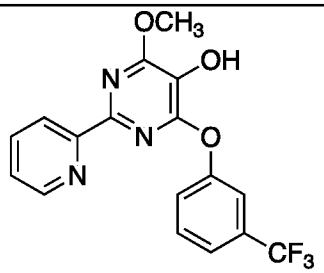
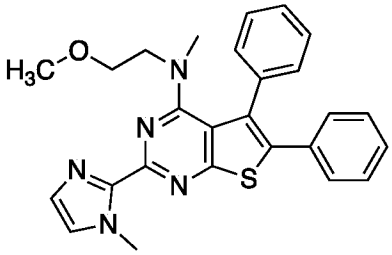
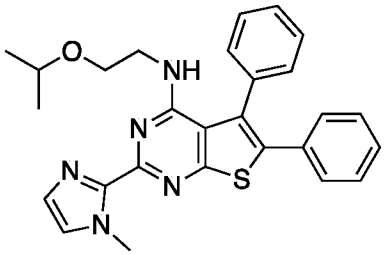
		D*	
		B*	
		D*	
		D*	
		D*	
		C*	

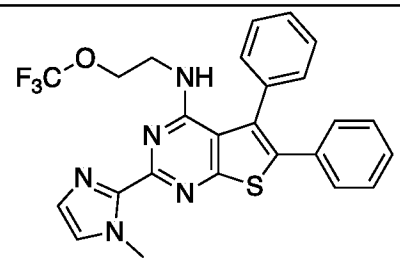
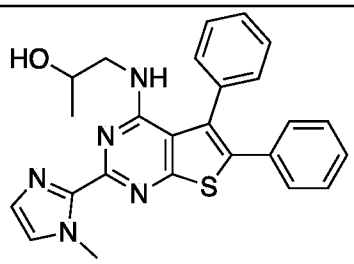
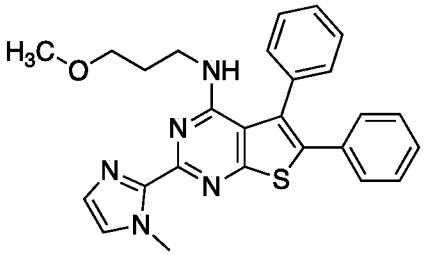
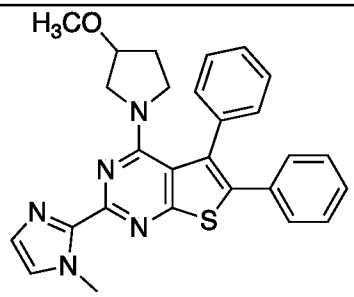
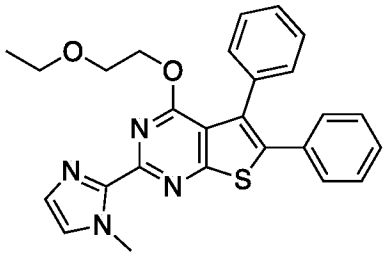
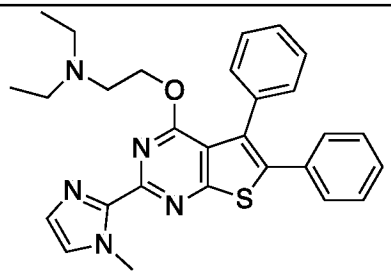
		0*	
		A*	
		C*	
		A*	
		A*	

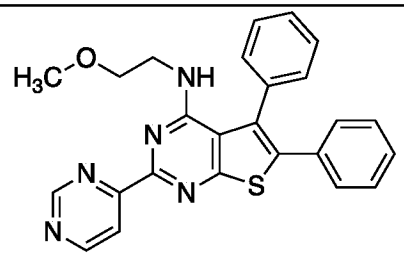
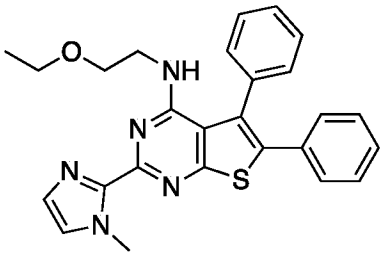
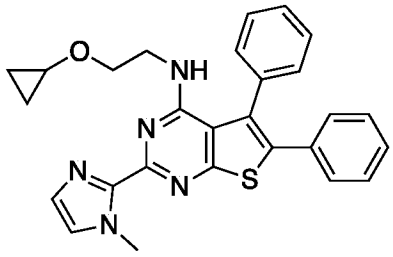
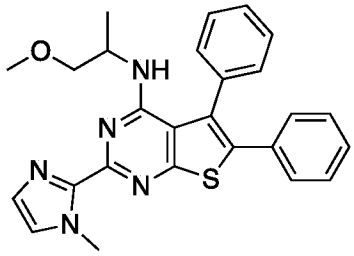
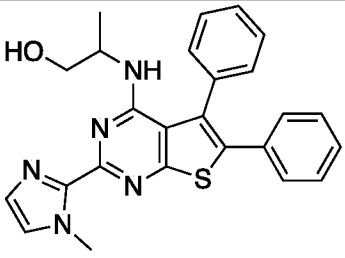
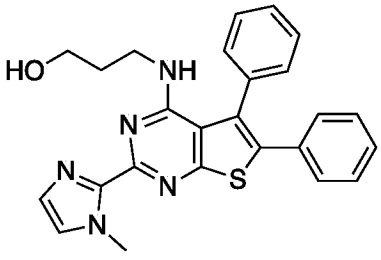
		B*	
		D*	
		D*	
		D*	
		D*	
		D*	
		D*	

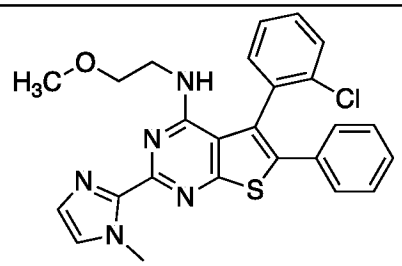
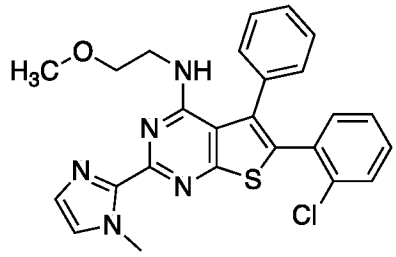
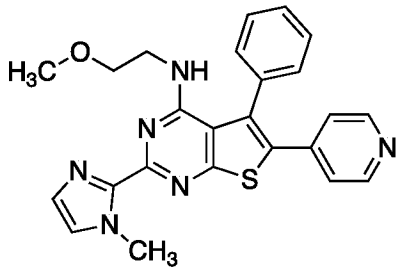
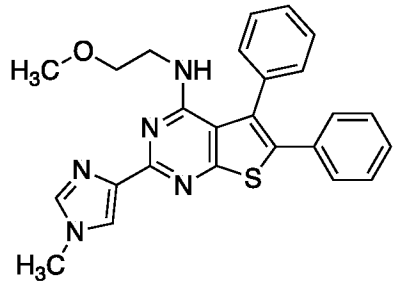
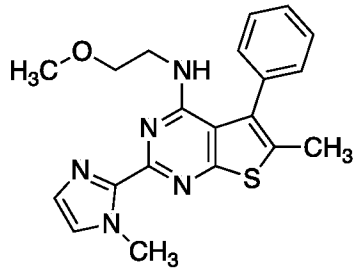
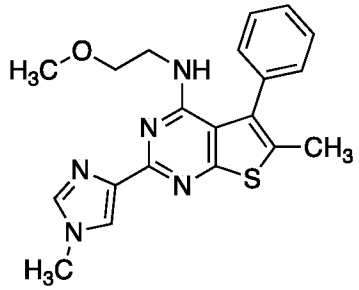
OH
N
OH
N
O
N
OCH3
OH
N
S
N
N
N
OH
N
S
N
N
N
N
H3C
CH3
H3C
O
NH
N
O
N
H
N
N
NH
O
NH2
N
O
N
H
N
N
O
N
OCH3
OCH3
N
N
O
N
CF3
OH
N
S
N
N
Br

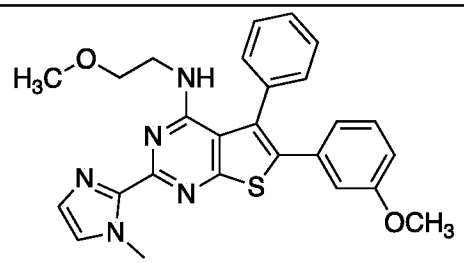
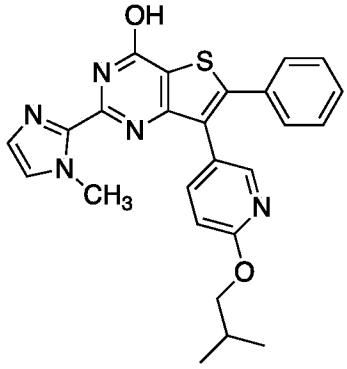
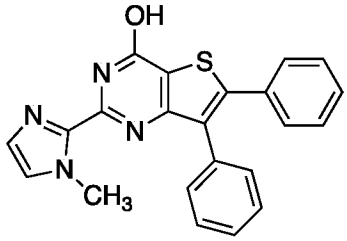
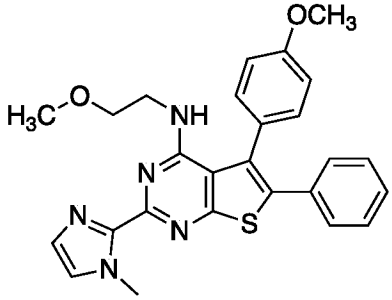
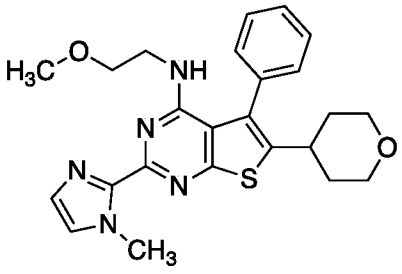
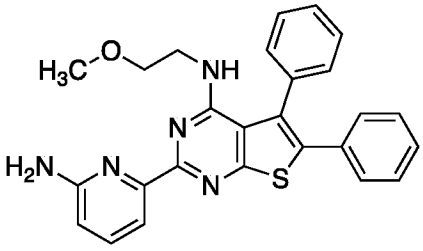
		D*	
		D*	
		D*	
		D*	
		D*	
		D*	
		D*	

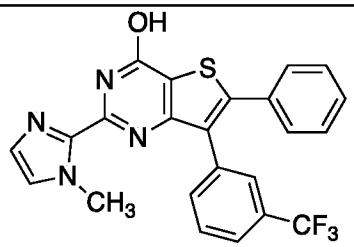
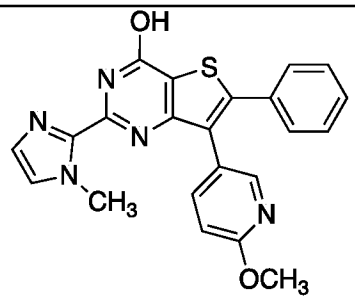
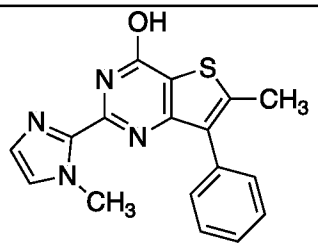
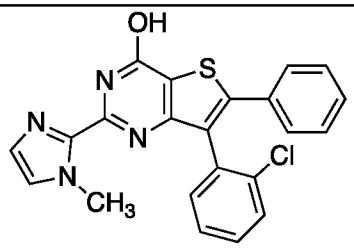
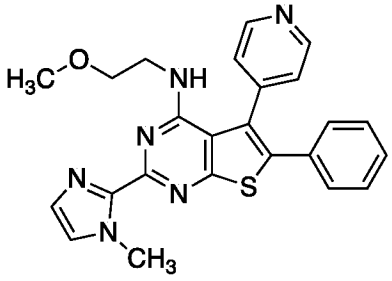
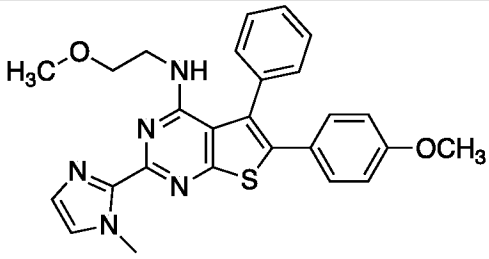
		D*	
		D*	
		D*	
		D*	
		A*	
		D*	E
		D*	

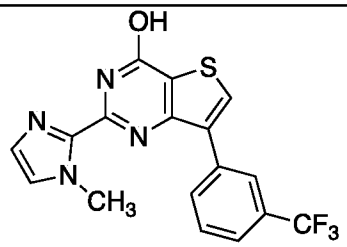
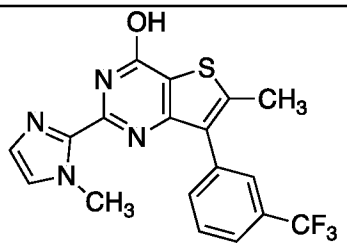
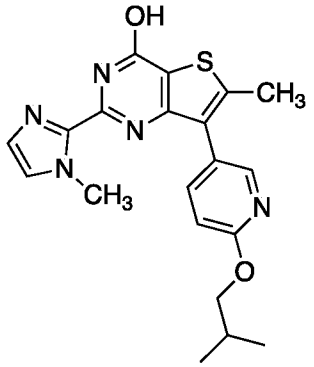
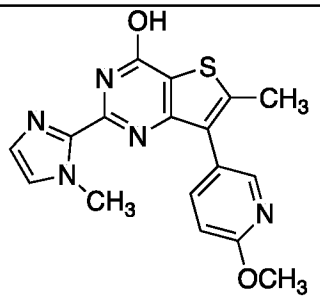
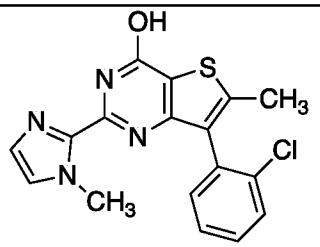
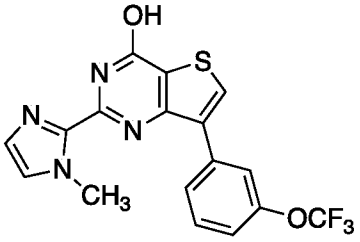
		D*	
		D*	
		D*	F
		D*	F
		D*	
		D*	

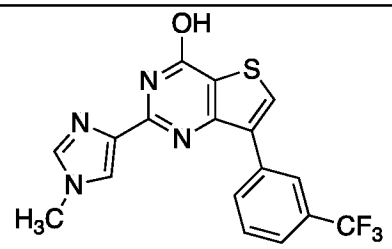
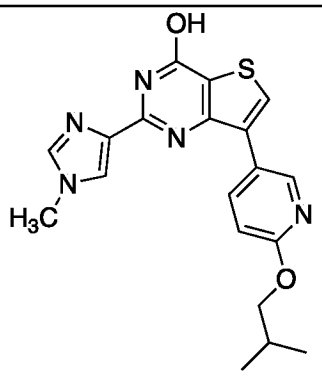
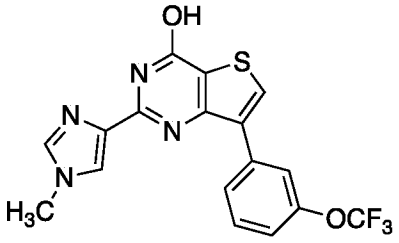
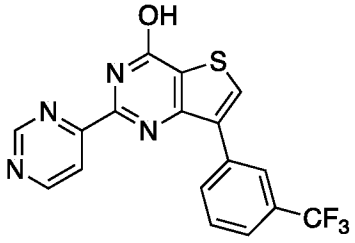
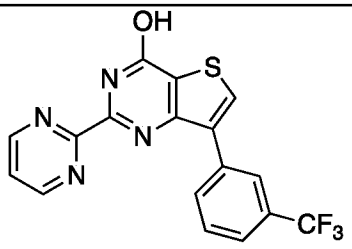
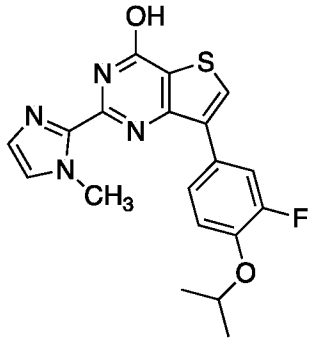
		C*	
		D*	F
		D*	
		D*	F
		D*	
		D*	

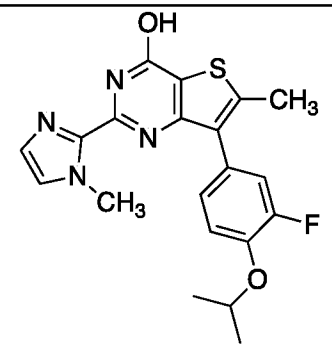
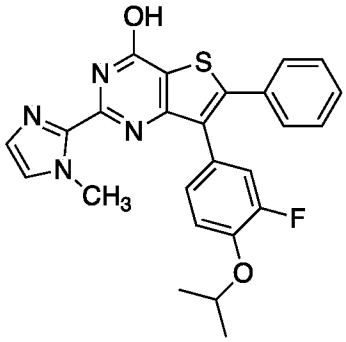
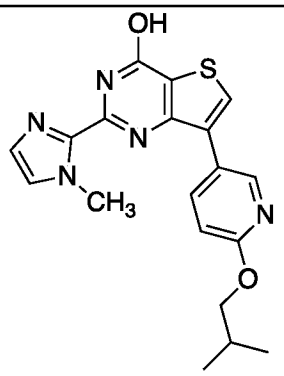
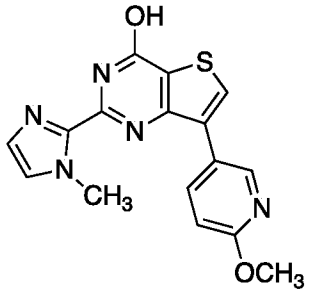
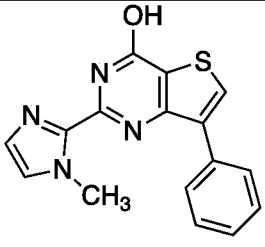
		D*	E
		D*	F
		D*	
		D*	E
		D*	F
		D*	

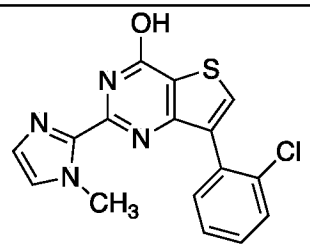
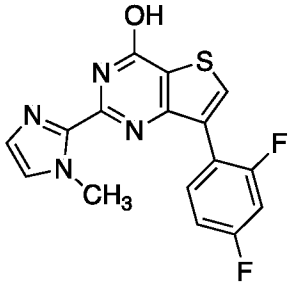
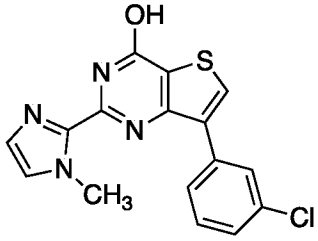
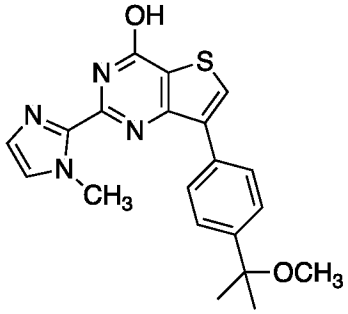
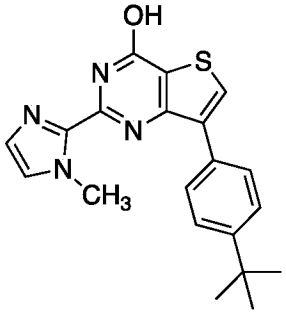
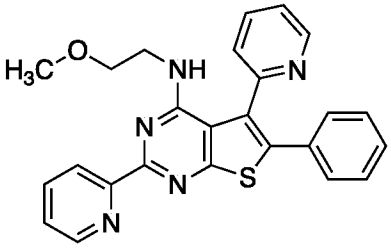
		D*	
		D*	G
		C*	
		D*	F
		D*	
		D*	

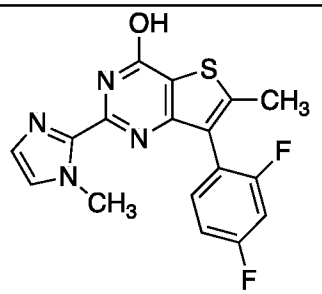
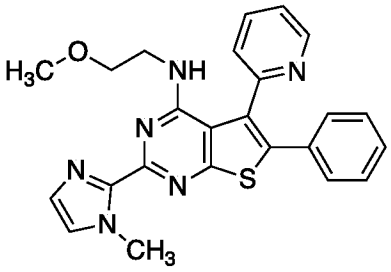
		B*	
		D*	F
		D*	
		D*	G
		D*	
		D*	G

		D*	E
		D*	G
		D*	
		B*	
		D*	G
		D*	G

		D*	
		D*	
		D*	
		D*	E
		D*	
		D*	

		D*	
		D*	
		D*	G
		D*	
		D*	

		D*	
		D*	
		D*	
		D*	
		D*	
		D*	

		D*	
		D*	F

* = тестировали при 10 мкМ.

Примечание: Значения IC_{50} определяли с помощью того же анализа, который использовался для определения % ингибирования для каждого указанного соединения.

A=ингибирование 1-25%, B=ингибирование 25-50%, C=ингибирование 51-75%, D=ингибирование 76-100%.

E = > 1000 нМ IC_{50}, F=501-1000 нМ IC_{50}, G=100-500 нМ IC_{50}, H = < 100 нМ IC_{50}.

ПРИМЕР 4 Протокол для количественного определения альфа-TNF и IL-6 мышей

[002282] Клеточные линии: Линия RAW 264,7, трансформированная клетками макрофага мышиного лейкоза Абельсона, была приобретена у ATCC и выращена в полной среде DMEM с высоким содержанием глюкозы, дополненной пенициллином (100 Ед/мл), стрептомицином (100 мкг/мл) и 10% инактивированного нагреванием FBS при 37 °C в увлажненном инкубаторе с 5% CO_2.

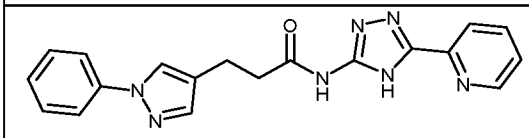
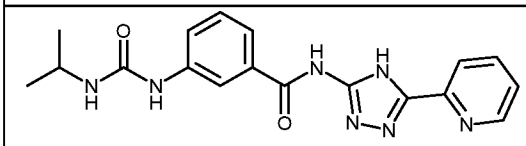
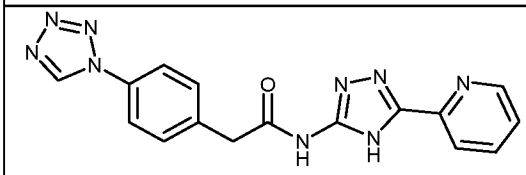
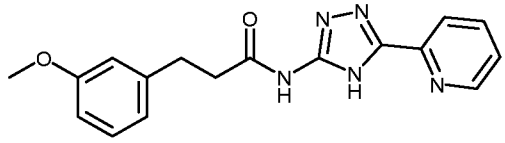
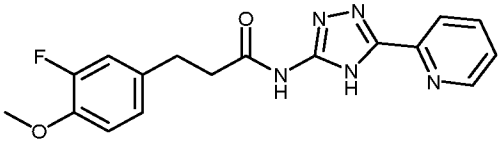
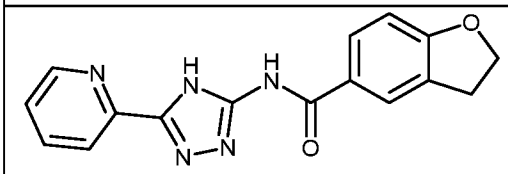
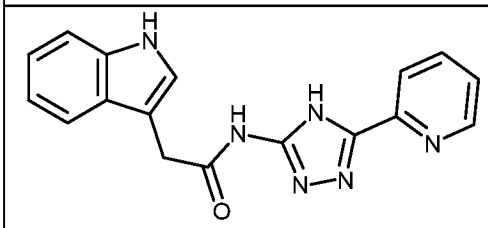
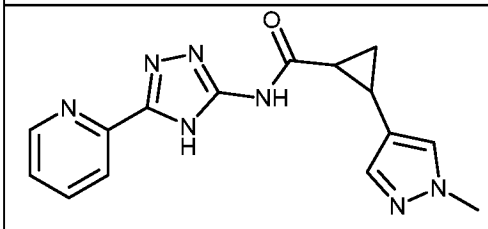
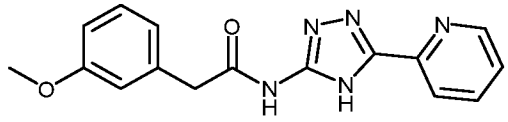
[002283] Способ: Клетки высевали при плотности 40000 клеток на лунку в 96-луночный планшет. После 3-часовой инкубации макрофаги голодали с DMEM плюс 0,5% FBS в течение ночи. На следующий день малые молекулы для тестирования прибавляли к клеткам в конечной концентрации 30 мкМ (с 0,3% ДМСО) за 3 часа до стимуляции LPS (100 нг/мл). После стимуляции LPS клетки инкубировали при 37 °C в течение 16 часов. В конце инкубационного периода культуральные среды собирали и выработку LPS-индуцированных TNFα□и цитокина IL6 измеряли с использованием наборов для определения ИФА.

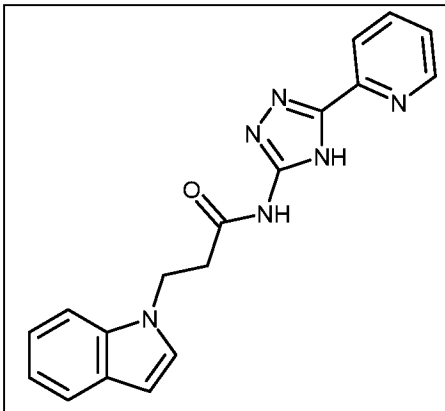
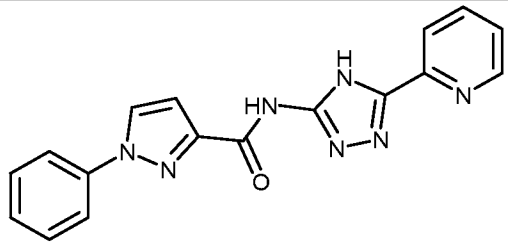
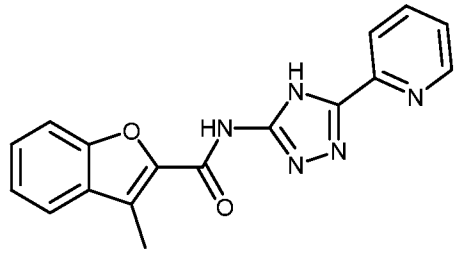
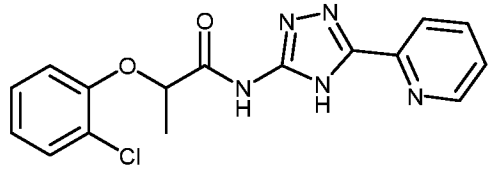
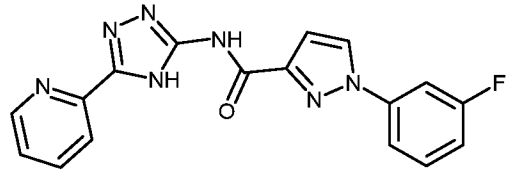
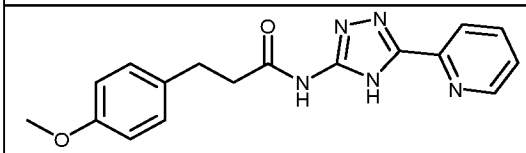
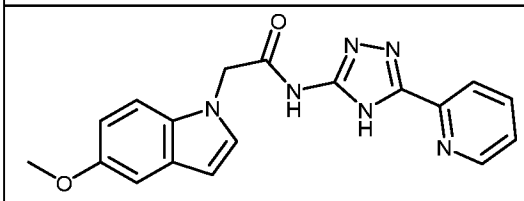
[002284] Сэндвич ИФА. Иммуноанализ ИФА Quantikine Mouse TNF-alpha (номер по каталогу MTA00B) и IL6 (номер по каталогу M6000B) были приобретены у R&D Systems Inc., Миннеаполис, Миннесота. Эти 4,5 часа твердофазного ИФА были использованы для измерения уровней TNFα или IL6 мыши в макрофагах культуральных супернатантов. Анализы были выполнены в соответствии со спецификациями производителя.

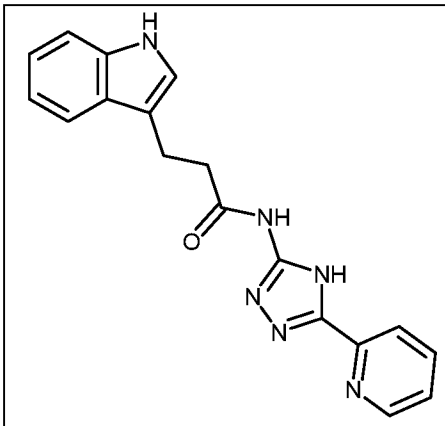
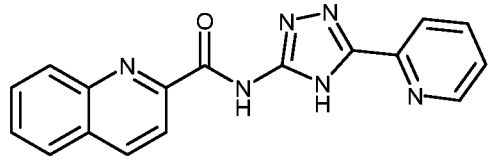
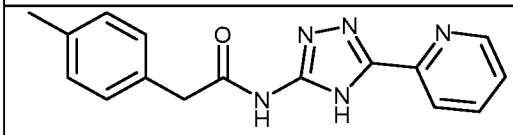
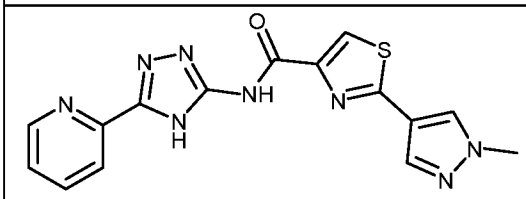
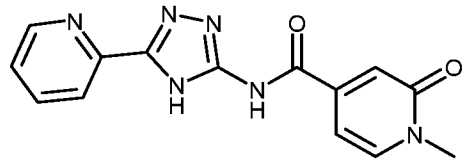
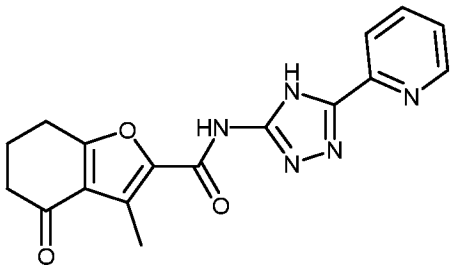
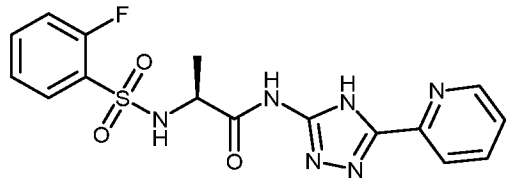
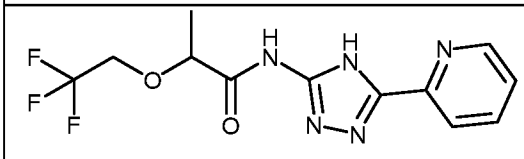
[002285] В Таблице 6 приведены данные ингибирования для выбранных соединений,

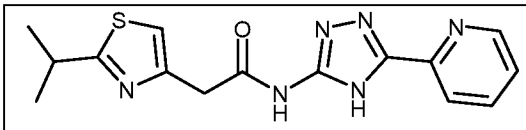
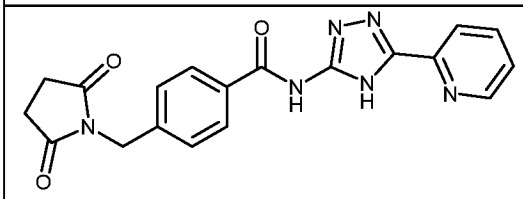
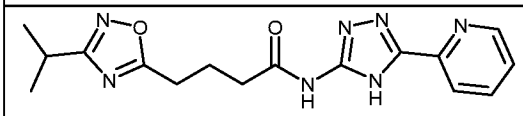
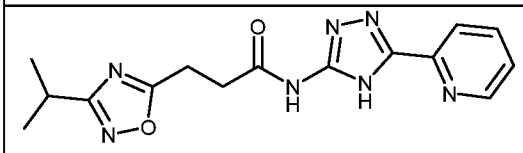
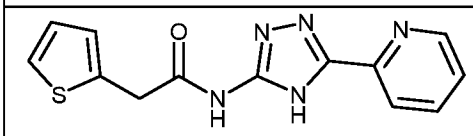
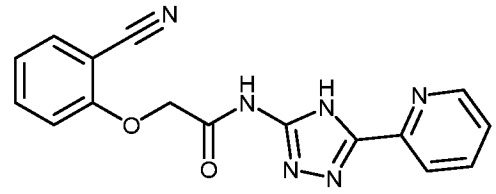
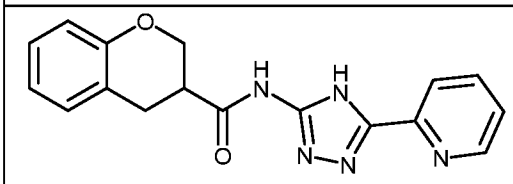
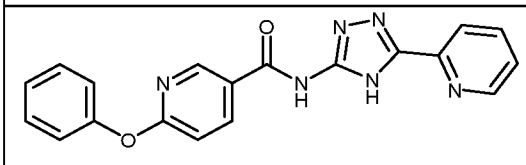
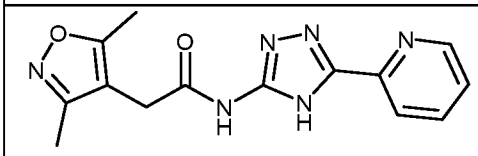
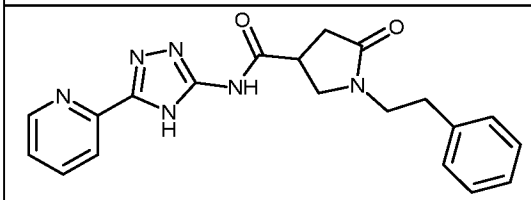
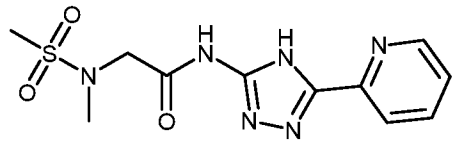
протестированных в клеточном анализе, описанном выше.

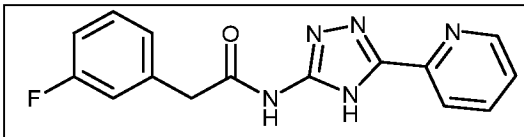
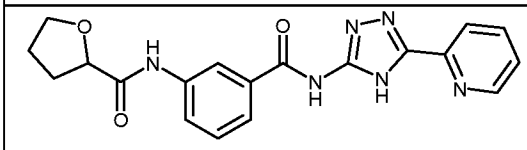
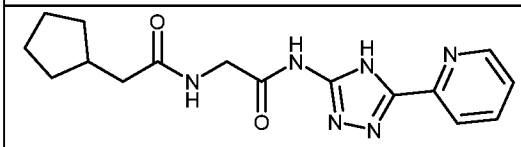
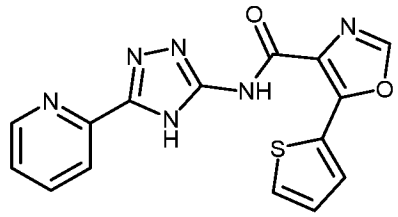
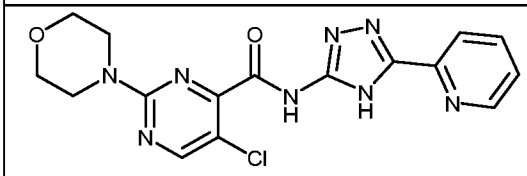
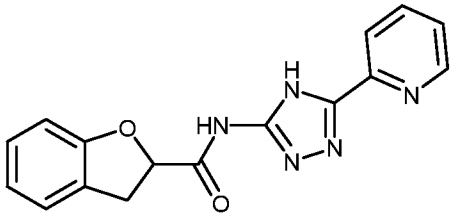
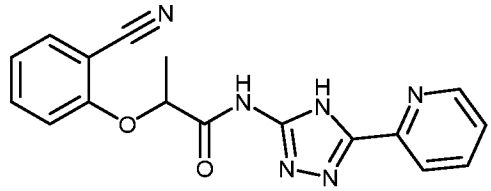
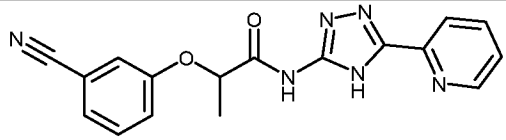
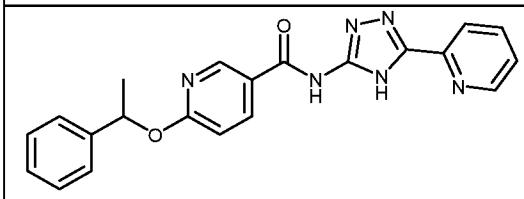
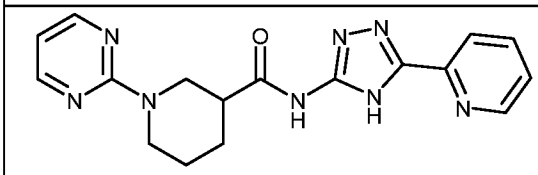
Таблица 6: % Ингибирования IL-6 и TNFα при 30 мкМ в клеточной линии RAW 264,7, трансформированных макрофагом клеток мышиного лейкоза

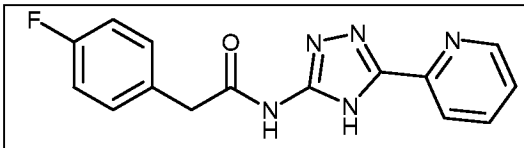
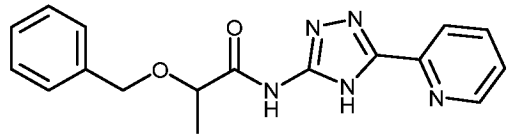
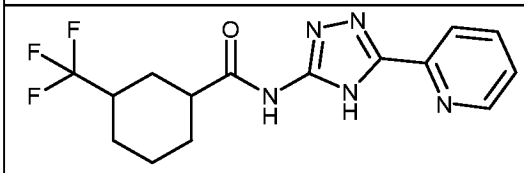
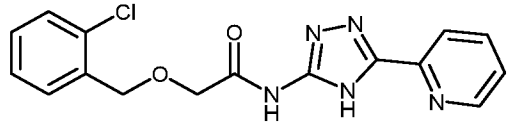
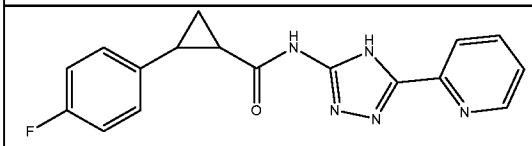
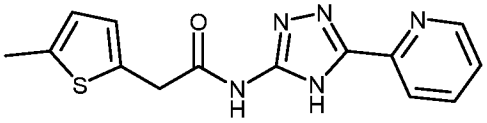
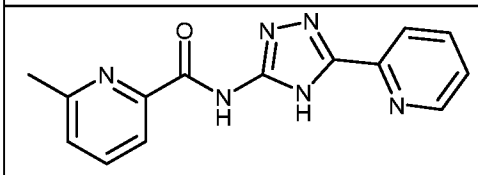
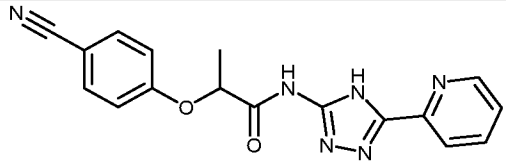
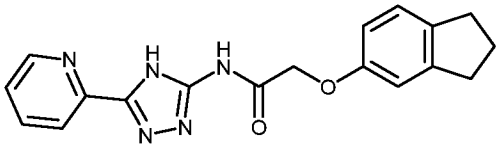
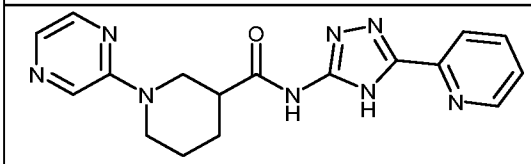
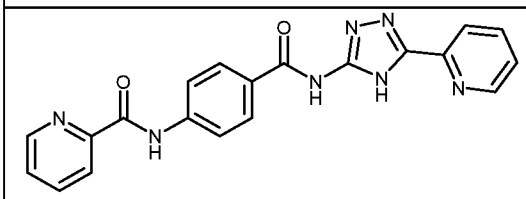
Соединение	IL-6	TNF-α
	B	A
	0	A
	0	A
	0	A
	A	B
	A	0
	B	A
	0	A
	B	A

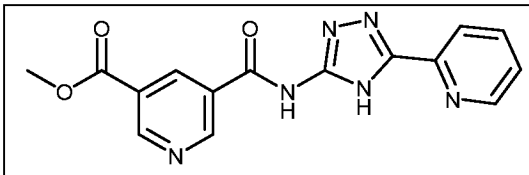
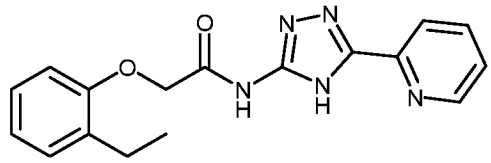
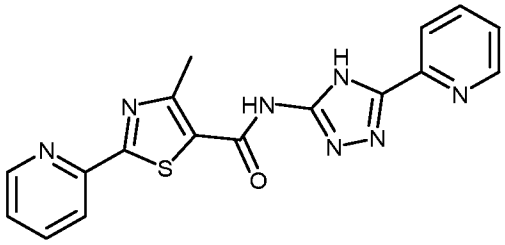
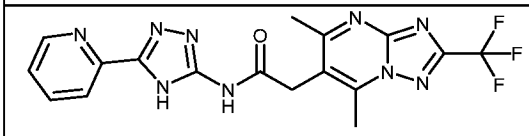
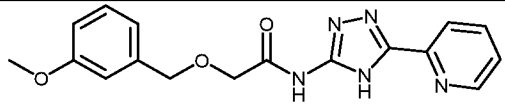
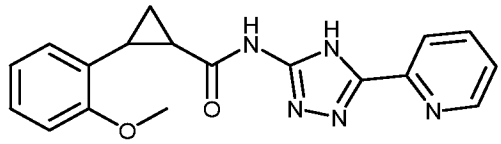
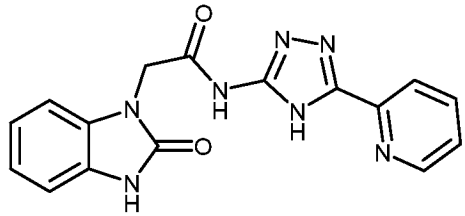
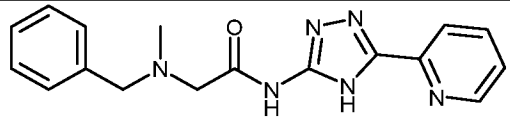
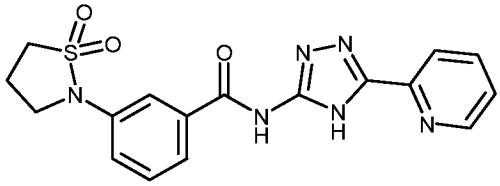
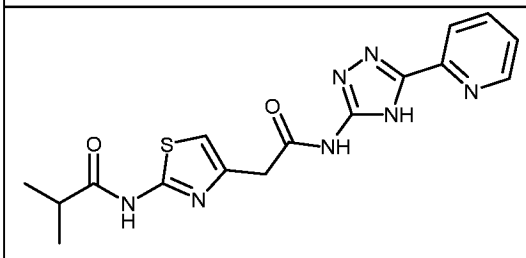
	A	A
	A	A
	0	A
	B	A
	B	0
	A	0
	B	A

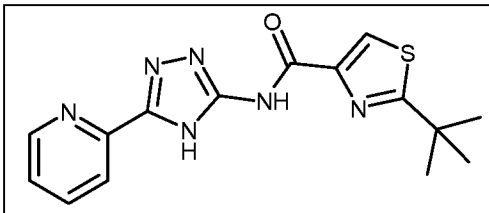
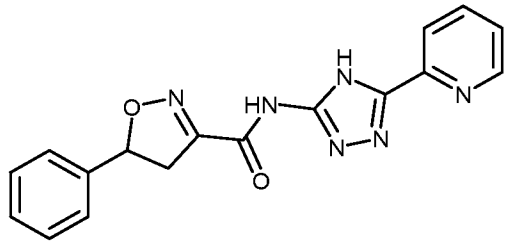
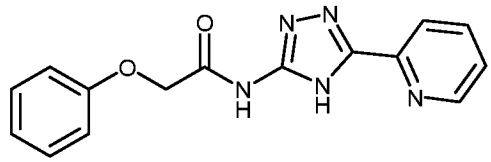
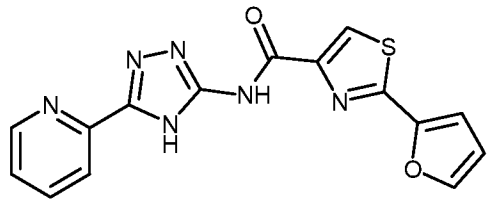
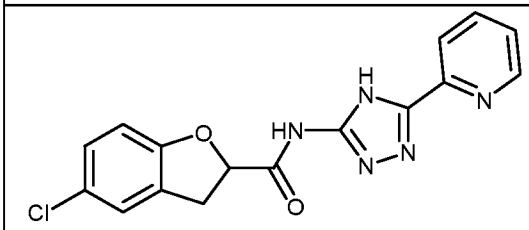
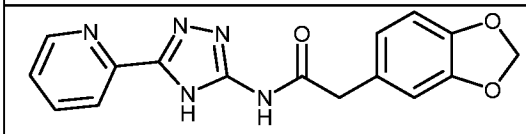
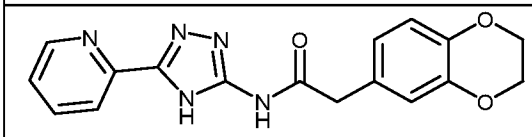
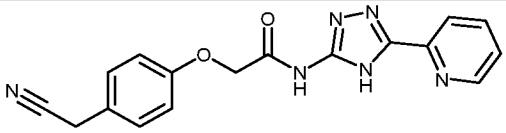
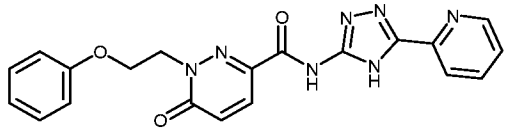
	C	0
	A	0
	A	0
	C	A
	0	A
	A	0
	C	A
	0	A

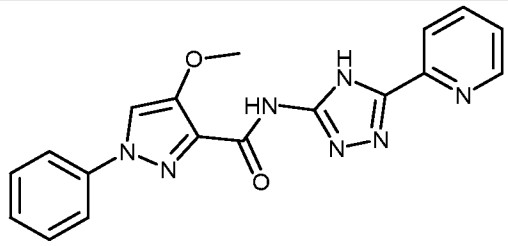
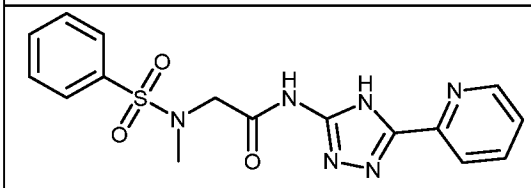
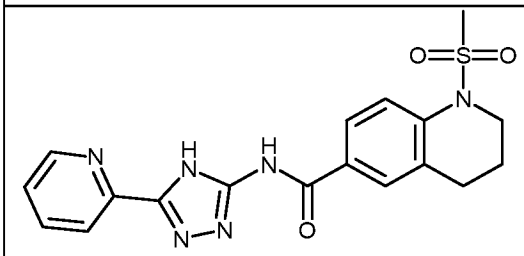
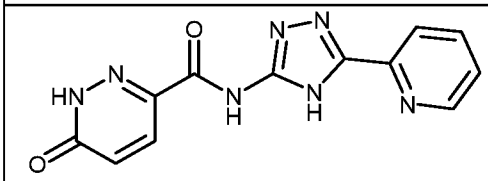
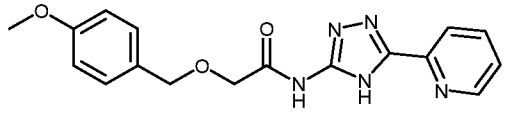
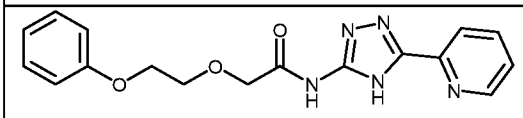
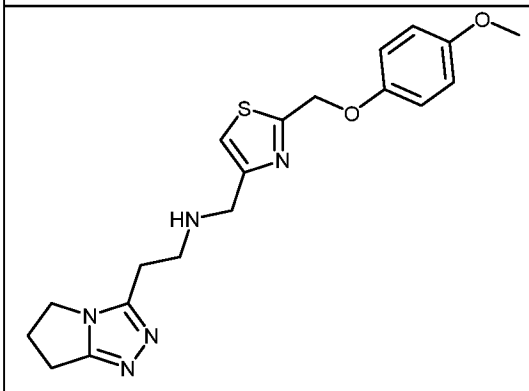
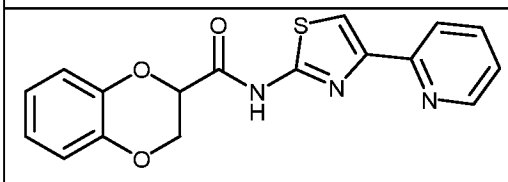
	A	0
	0	A
	0	A
	A	0
	A	A
	A	0
	B	A
	B	A
	A	0
	A	0
	0	A

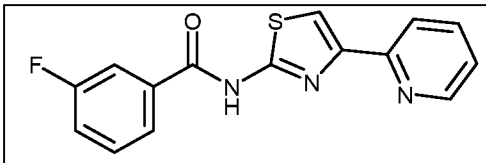
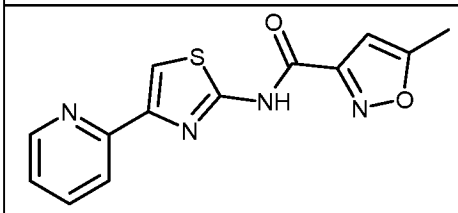
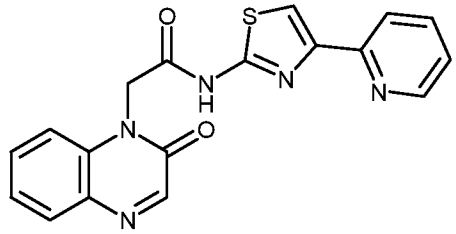
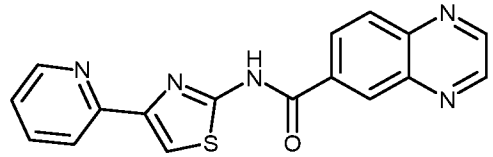
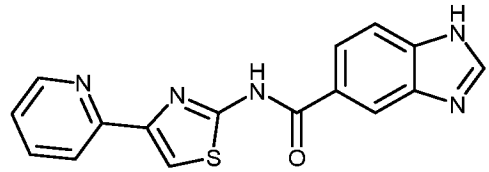
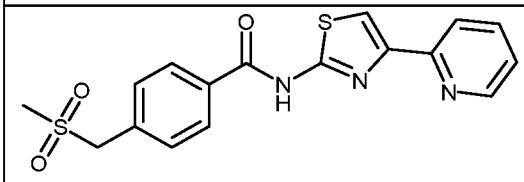
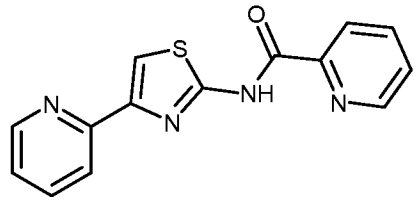
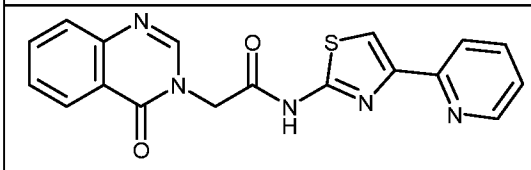
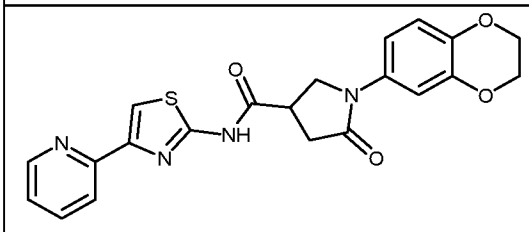
	A	0
	A	0
	A	A
	B	A
	A	0
	A	0
	0	A
	A	0
	A	0
	0	A

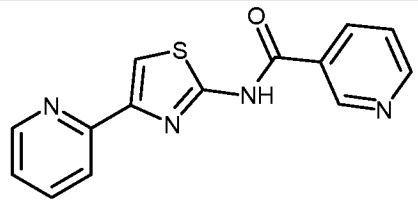
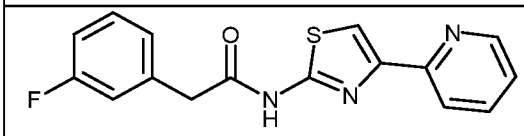
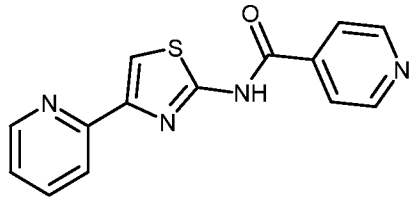
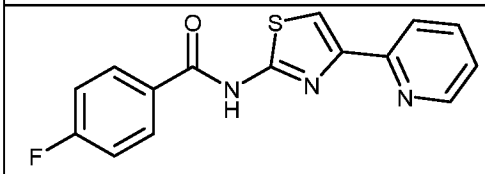
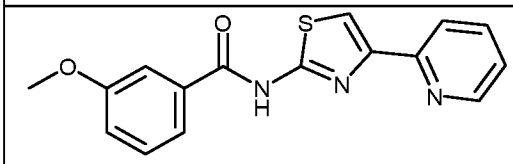
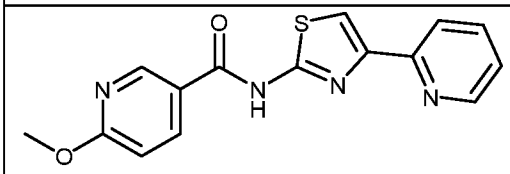
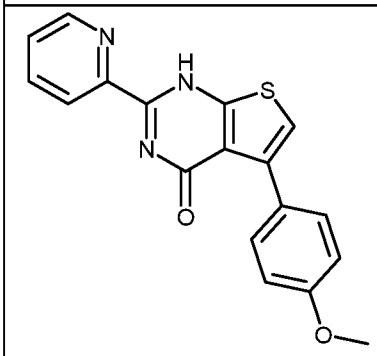
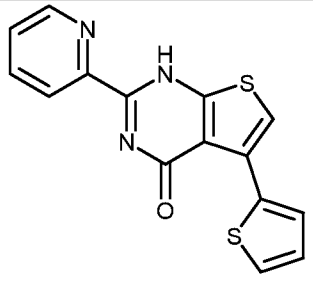
	A	A
	A	0
	A	0
	B	A
	A	A
	A	0
	A	0
	A	A
	A	0
	A	A
	0	A

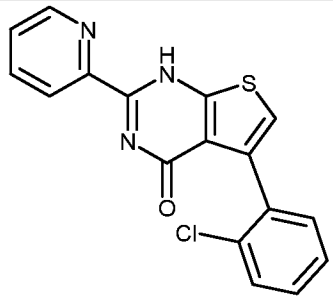
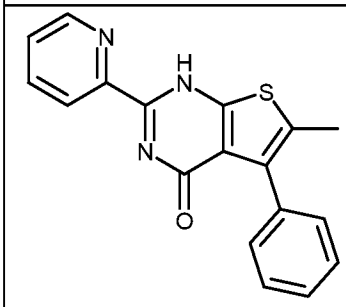
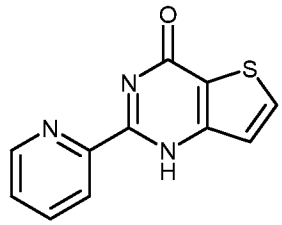
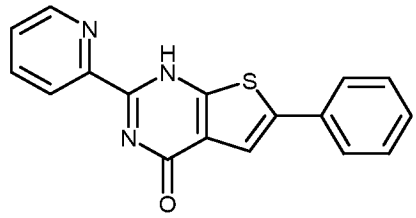
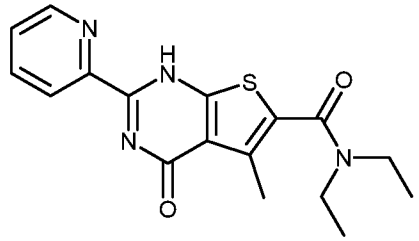
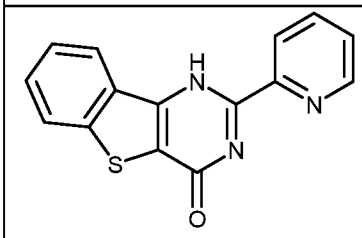
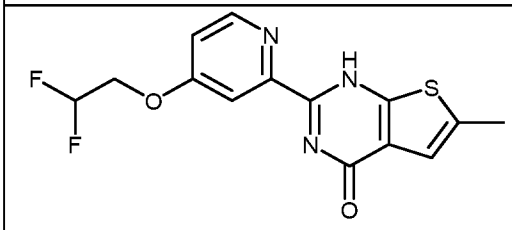
	A	A
	B	0
	A	0
	0	A
	B	A
	B	A
	A	A
	B	A
	A	A
	0	A

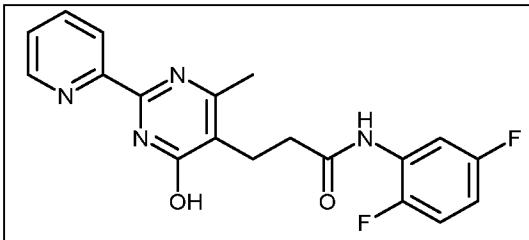
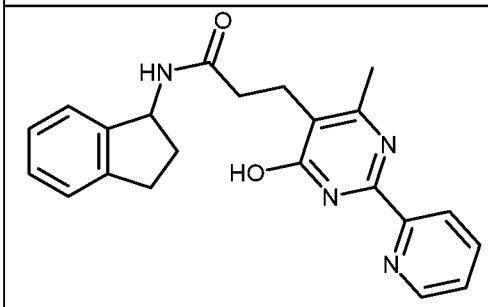
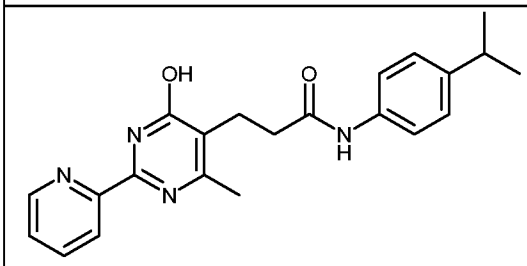
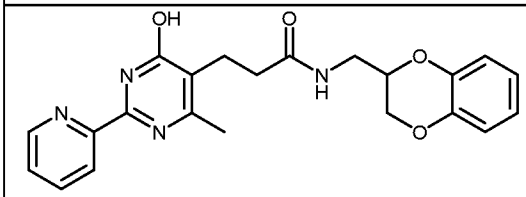
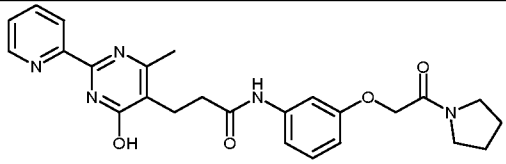
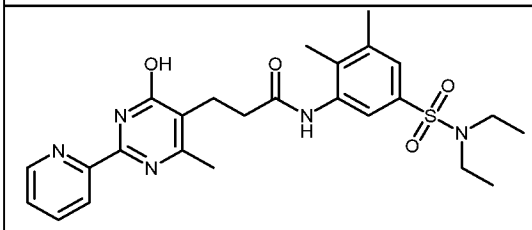
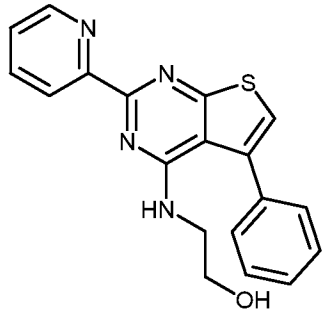
	A	0
	B	A
	A	0
	C	0
	C	A
	B	A
	0	A
	0	A
	B	0

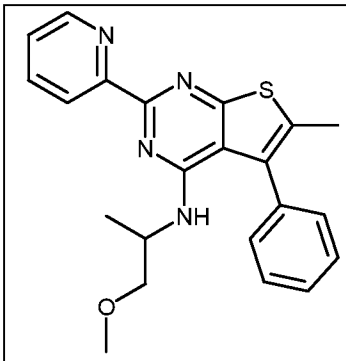
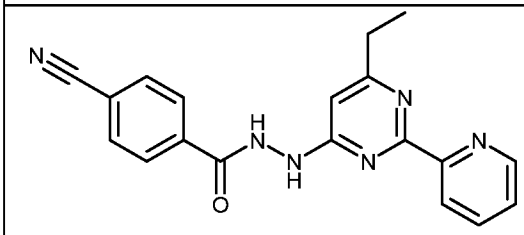
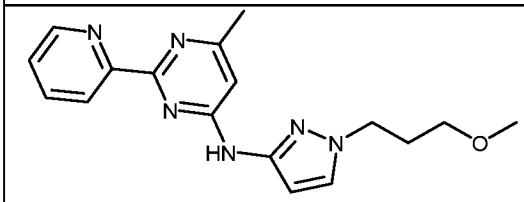
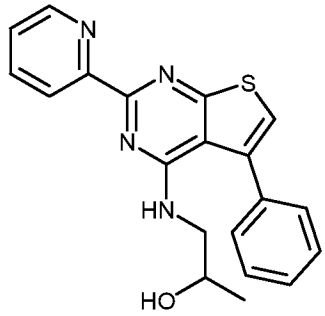
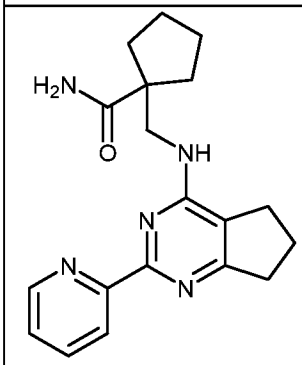
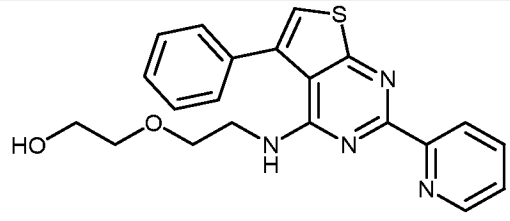
	B	0
	A	0
	B	A
	B	A
	B	A
	0	A
	A	0
	0	A

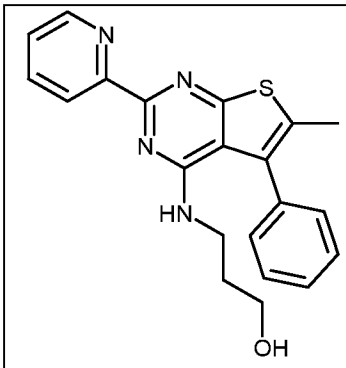
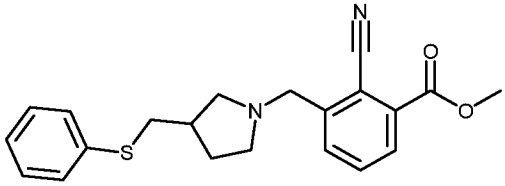
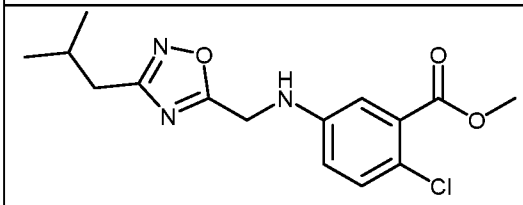
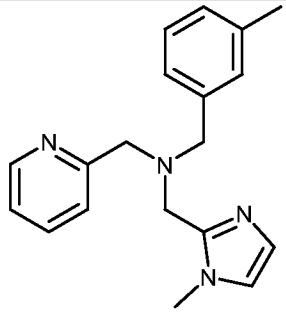
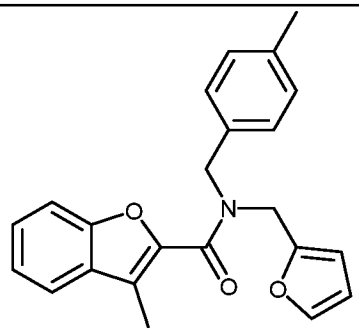
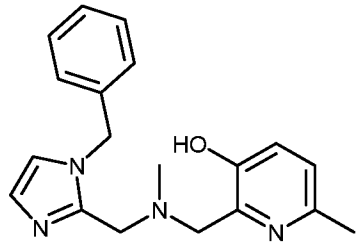
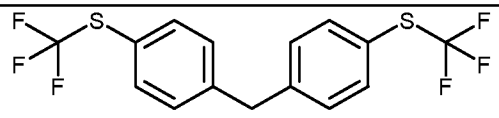
	A	0
	D	0
	C	0
	C	0
	B	A
	0	A
	C	A
	C	A
	B	A

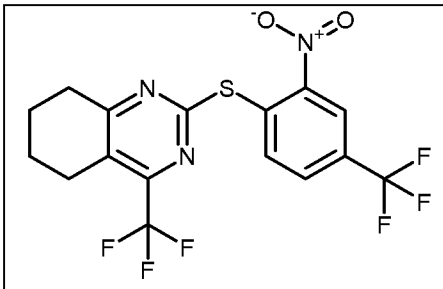
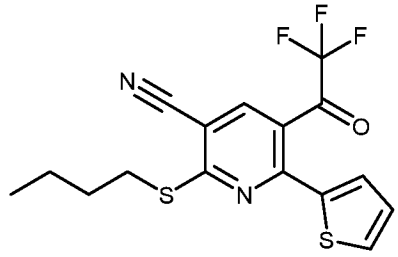
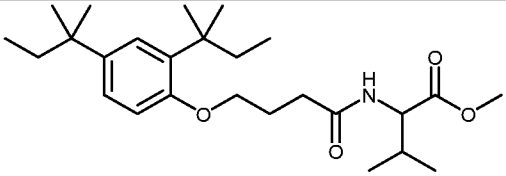
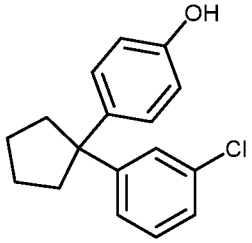
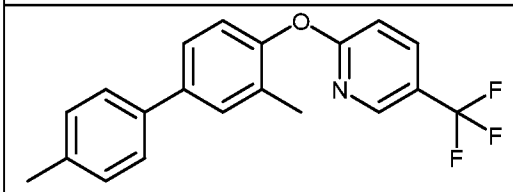
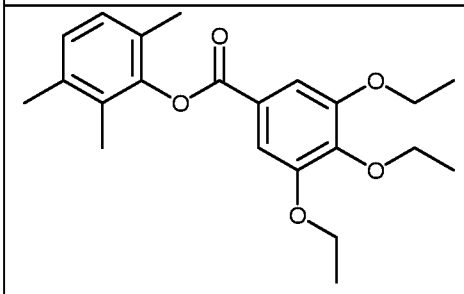
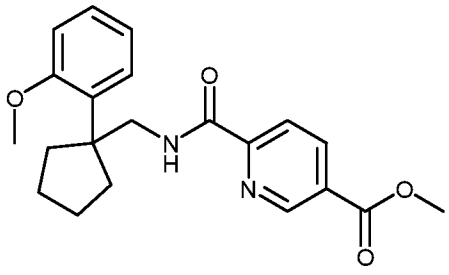
	A	A
	A	A
	B	A
	B	B
	A	0
	D	C
	B	A
	0	A

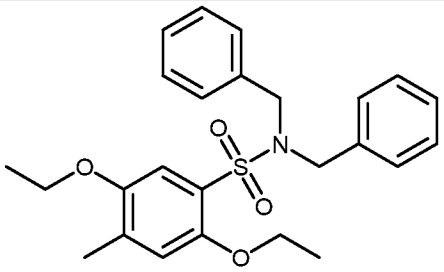
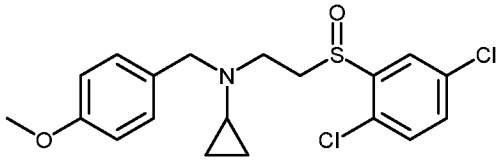
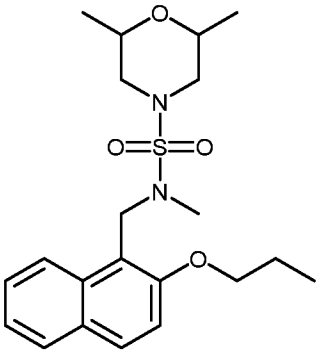
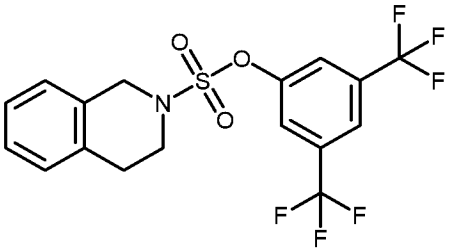
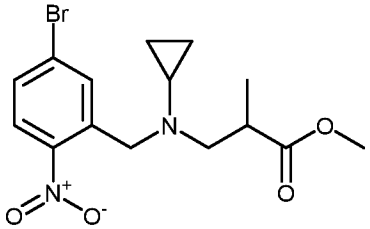
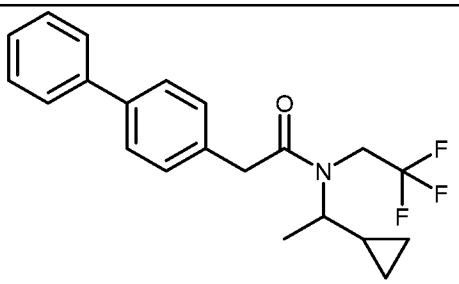
	0	A
	0	A
	A	0
	C	D
	A	A
	D	D
	A	A

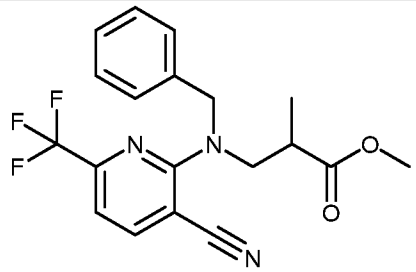
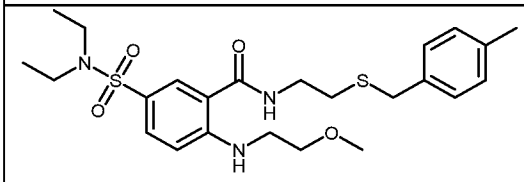
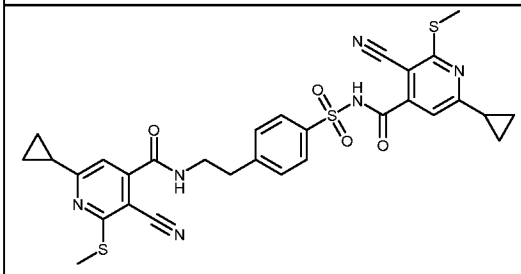
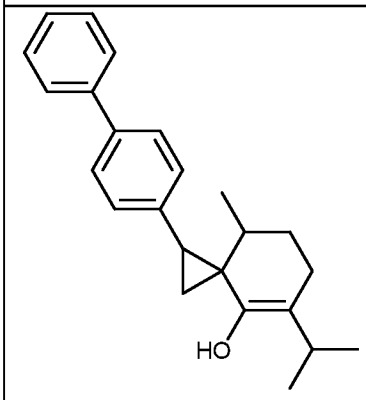
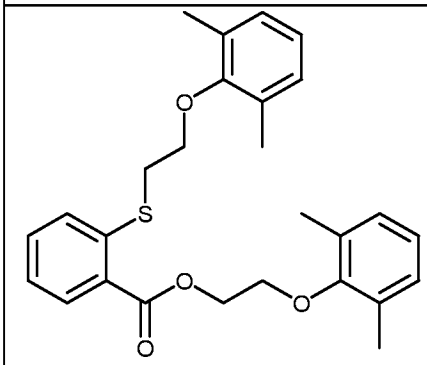
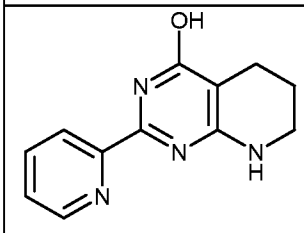
	A	A
	B	B
	0	A
	0	A
	0	A
	0	A
	A	0

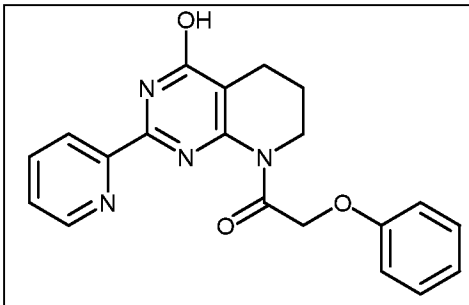
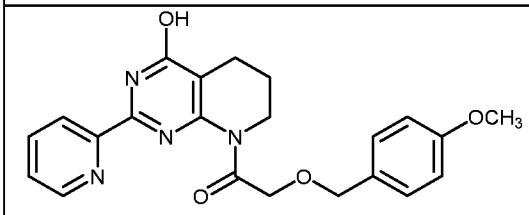
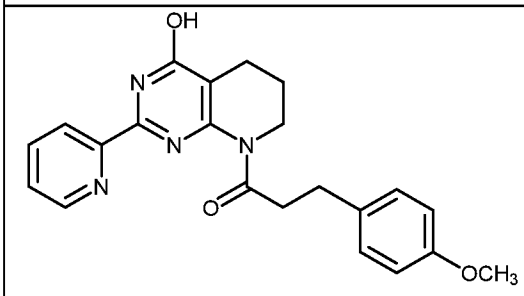
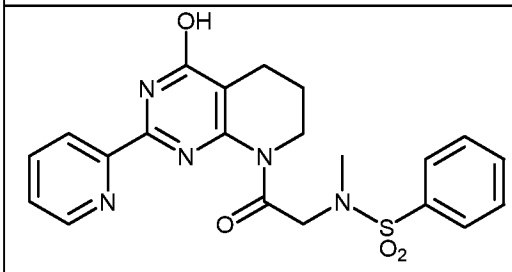
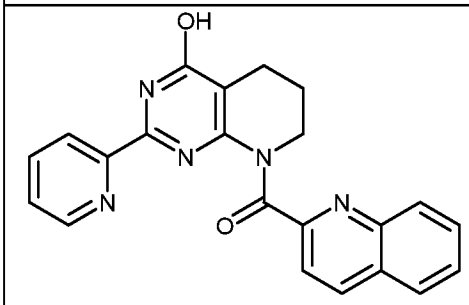
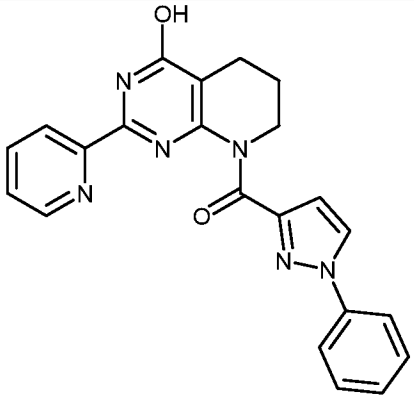
	D	D
	D	D
	B	0
	B	A
	B	A
	A	A

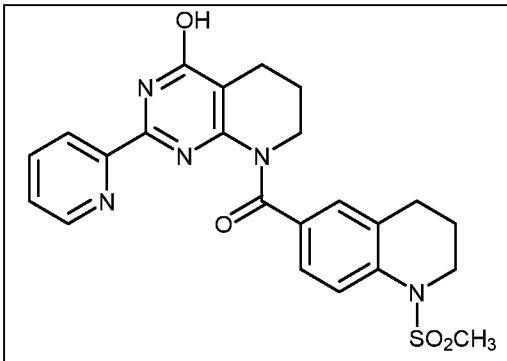
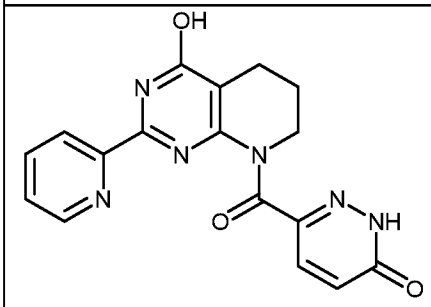
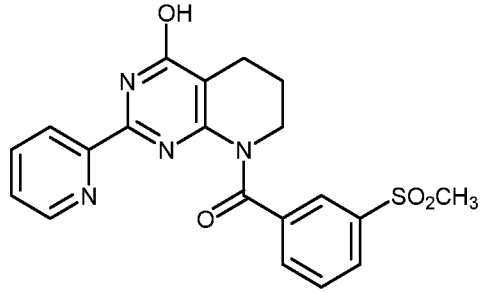
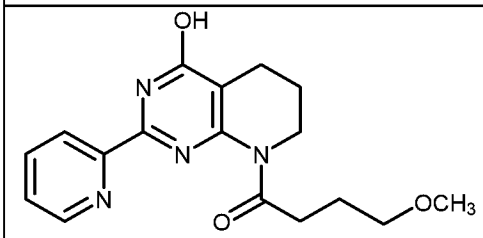
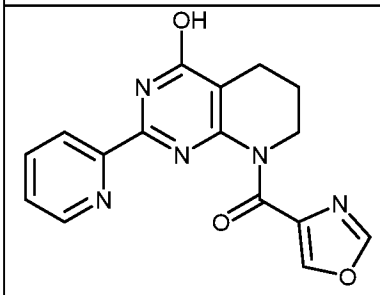
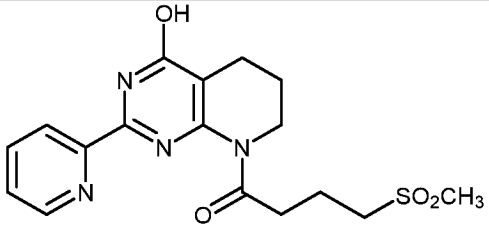
	A	A
	B	0
	B	A
	B	A
	A	0
	A	0
	A	0

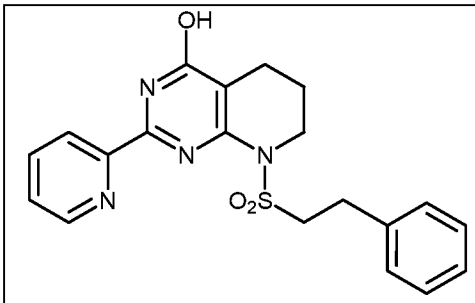
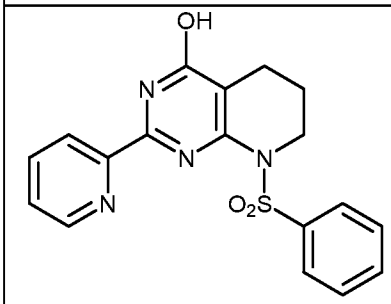
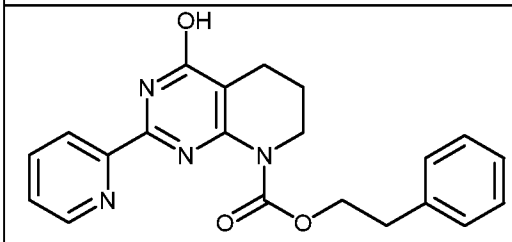
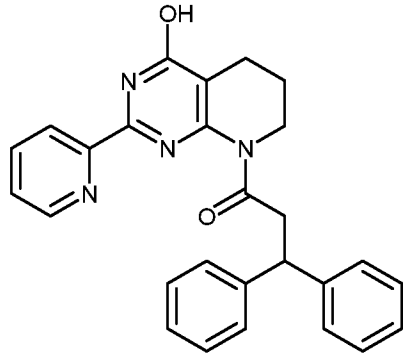
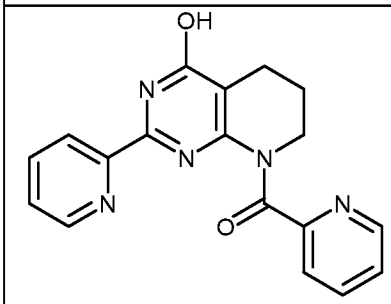
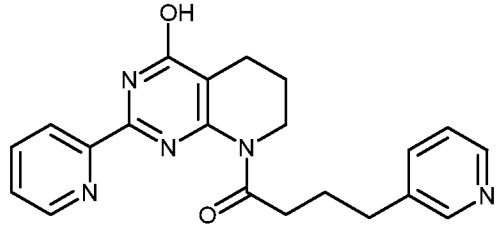
	0	A
	C	0
	B	B
	D	D
	0	A
	C	A
	0	A

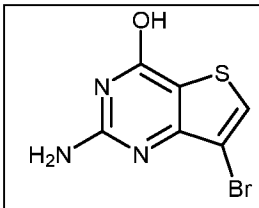
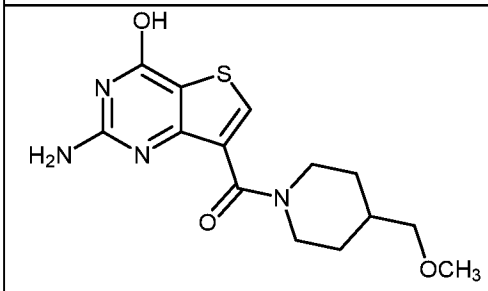
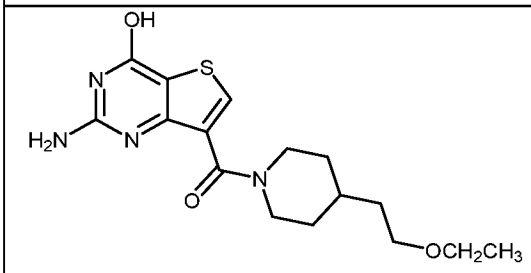
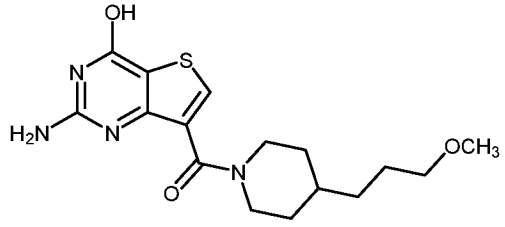
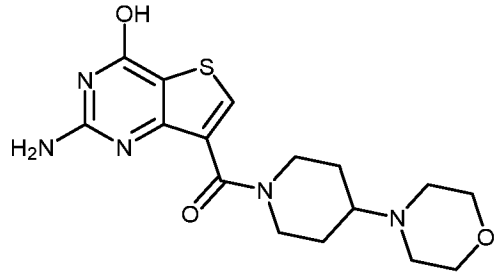
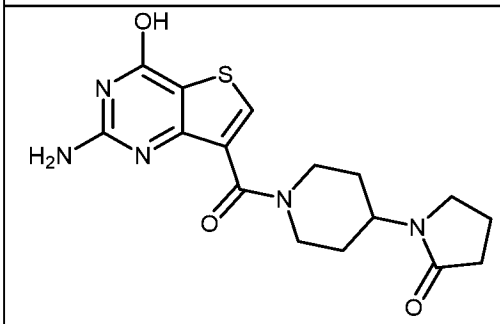
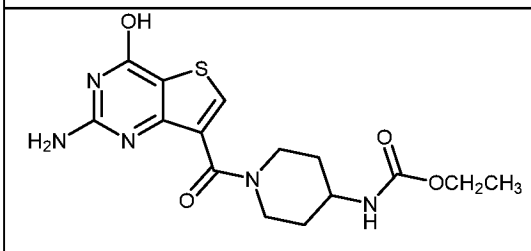
	A	A
	0	A
	A	C
	C	0
	B	0
	A	A

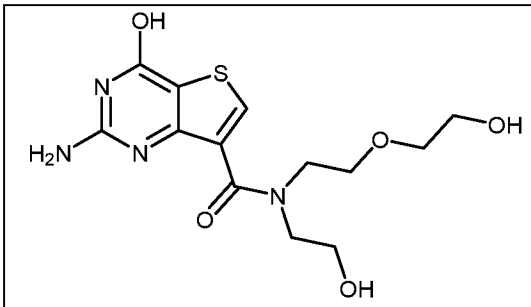
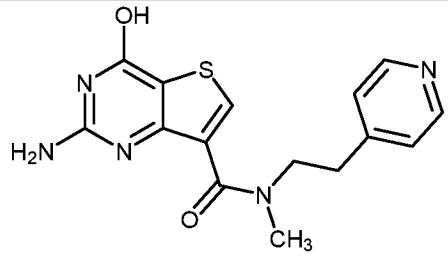
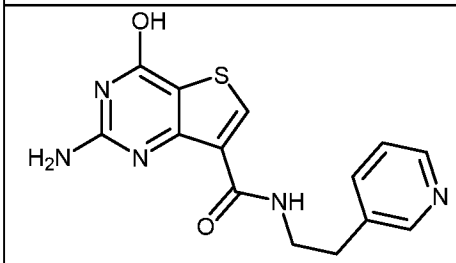
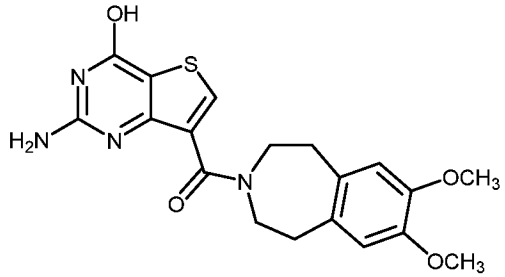
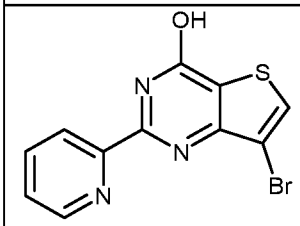
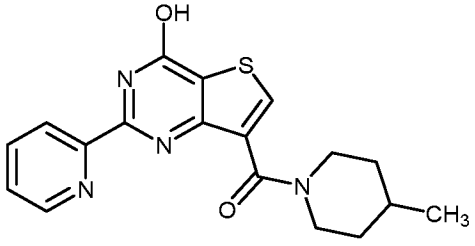
	B	0
	B	B
	A	B
	0	A
	A	0
	B	A

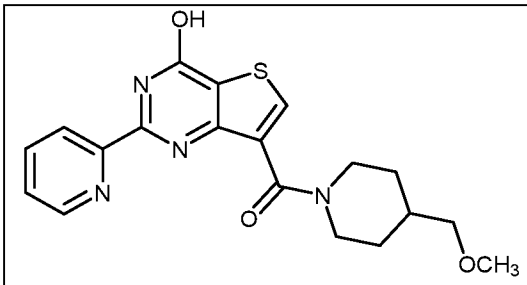
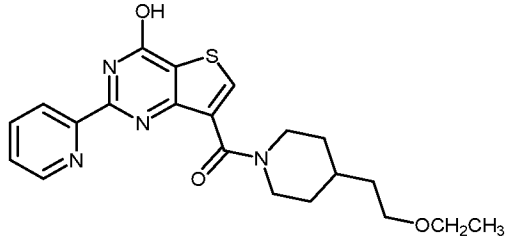
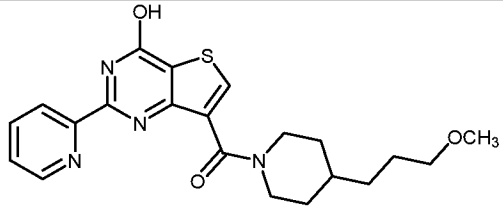
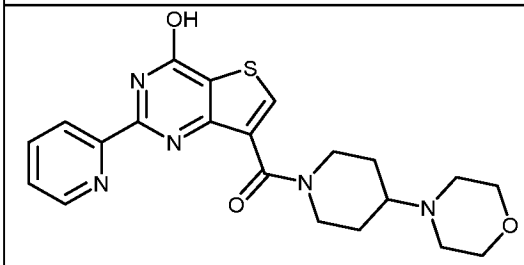
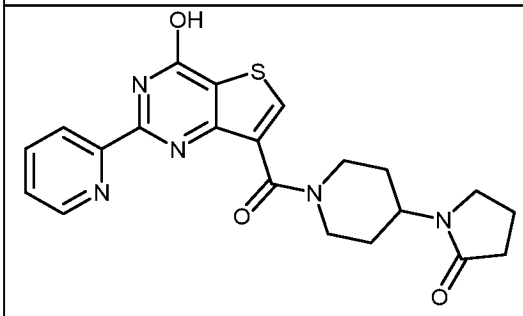
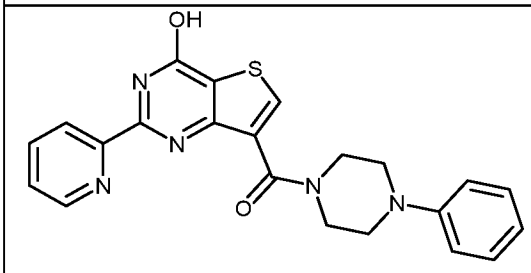
	D	A
	C	A
	D	B
	A	0
	D	A
	D	B

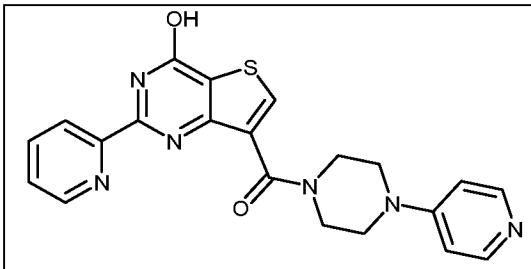
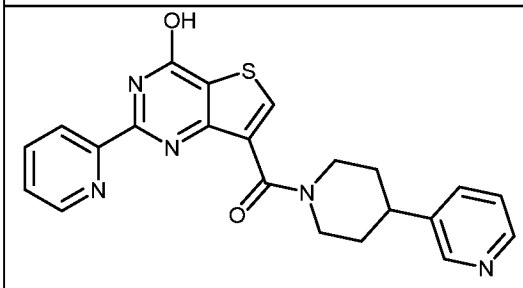
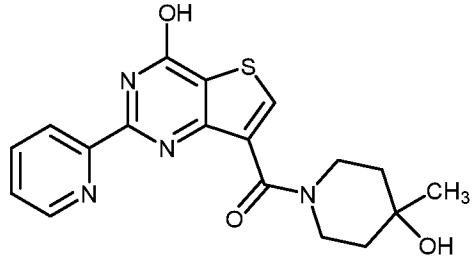
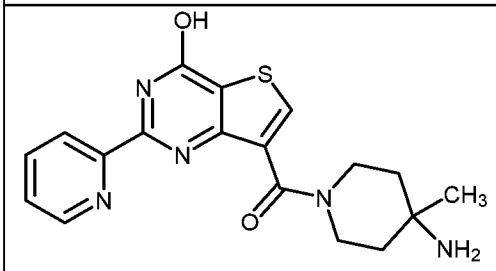
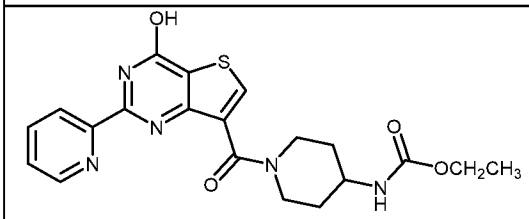
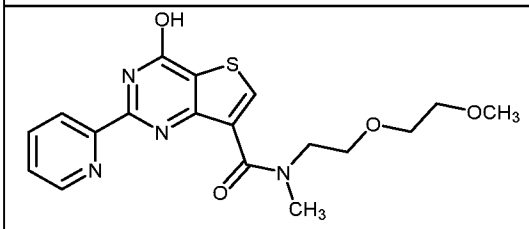
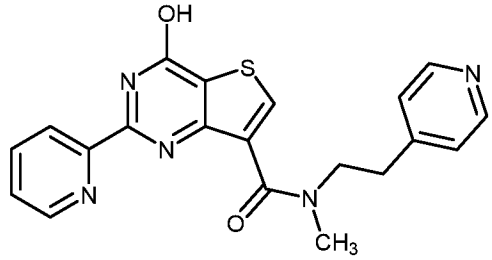
	D	A
	D	A
	C	0
	D	A
	A	A
	B	0

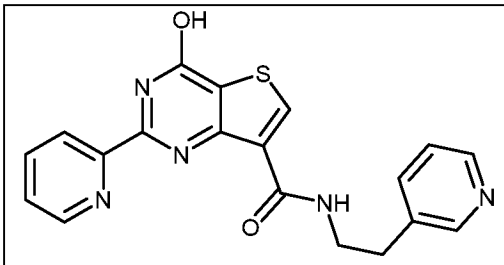
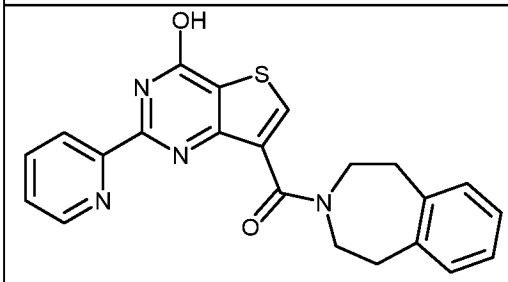
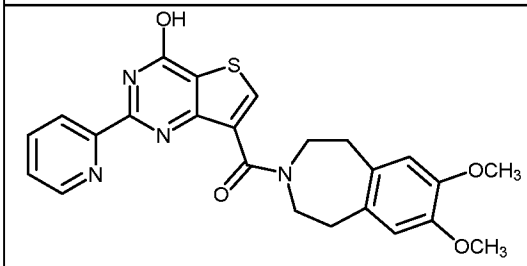
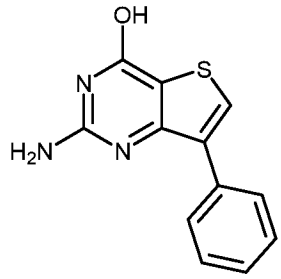
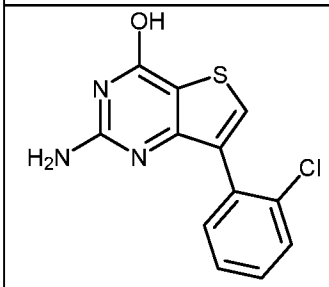
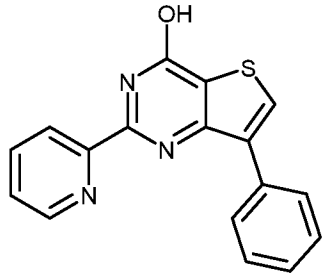
	B	0
	0	A
	D	B
	B	0
	A	A
	D	A

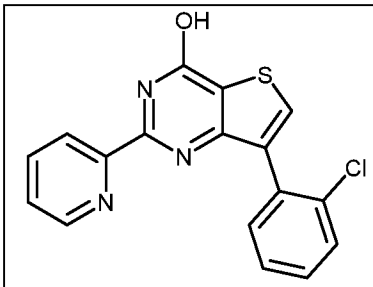
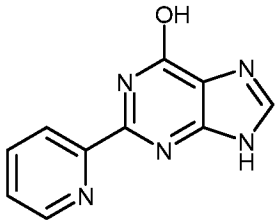
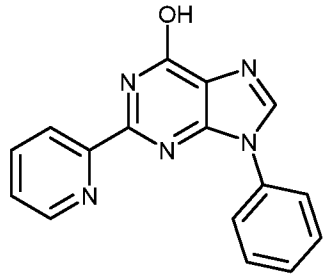
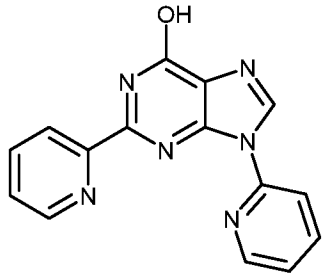
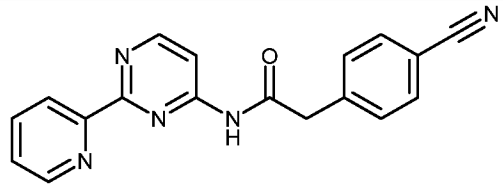
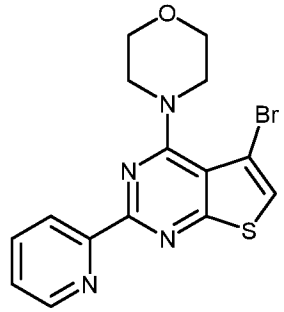
	A	A
	A	A
	0	A
	0	A
	0	A
	A	0
	0	A

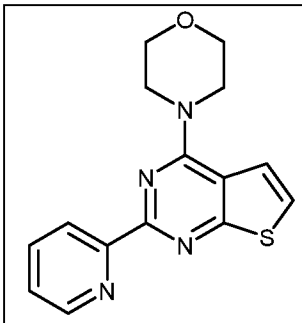
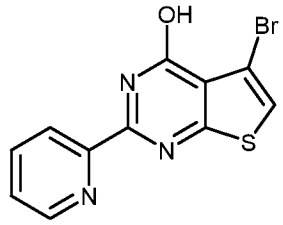
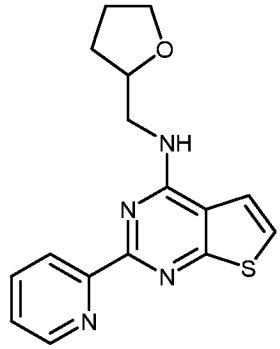
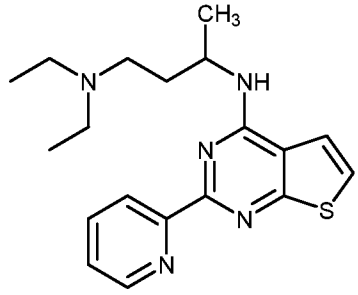
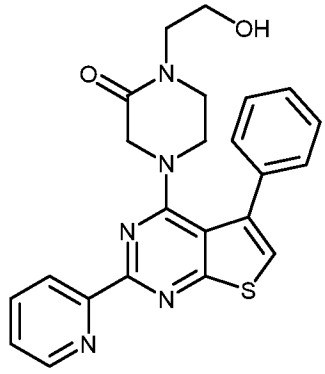
	A	0
	A	0
	A	A
	A	A
	D	D
	B	0

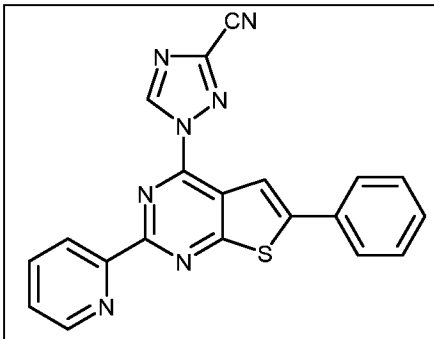
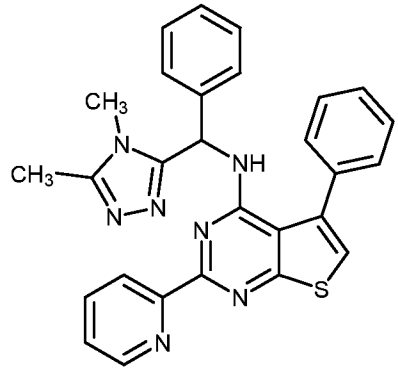
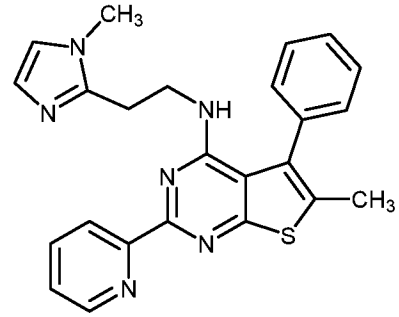
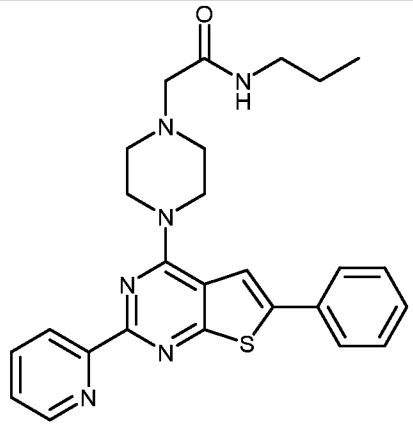
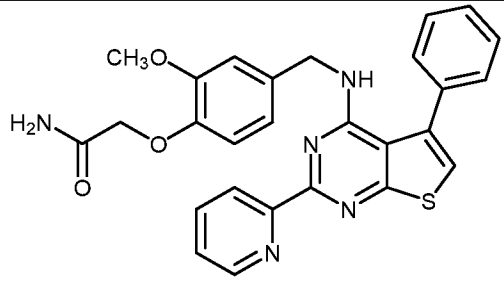
	D	A
	D	A
	C	A
	A	0
	A	B
	D	C

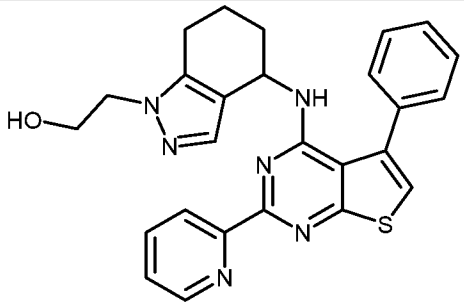
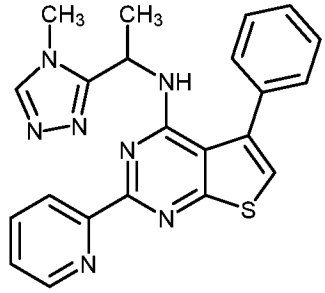
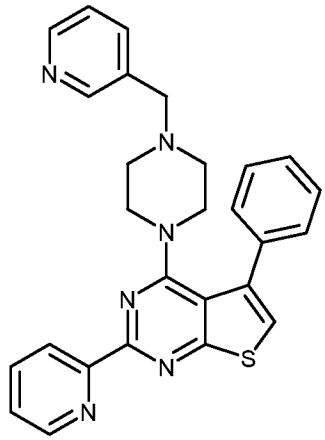
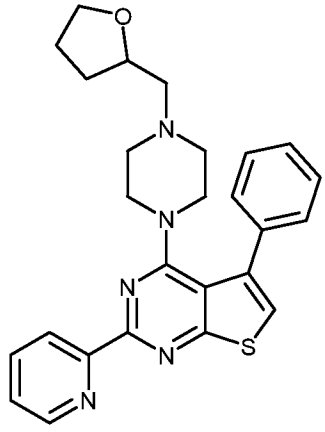
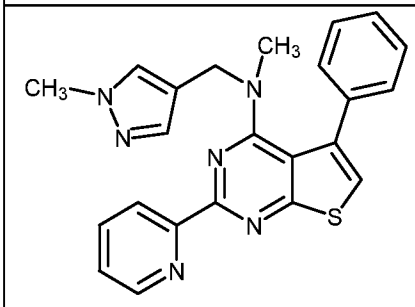
	A	0
	D	A
	C	0
	A	0
	C	0
	B	0
	C	0

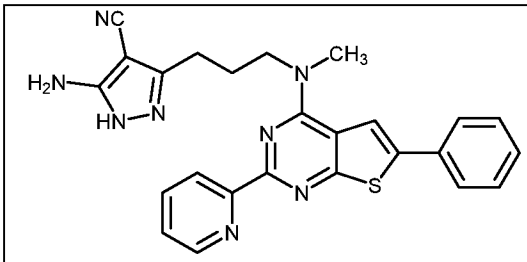
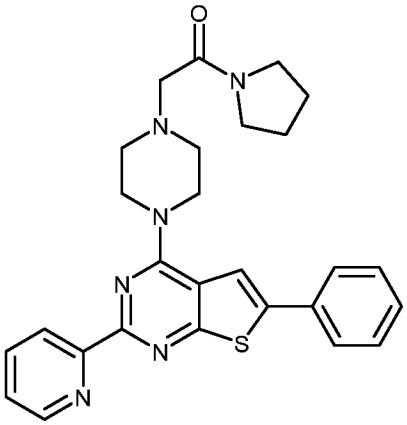
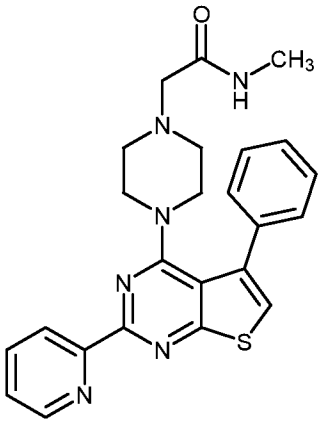
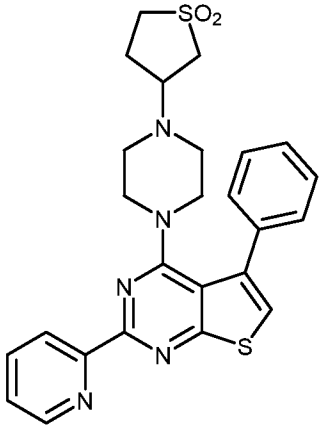
	B	0
	C	0
	B	A
	A	0
	B	0
	D	C

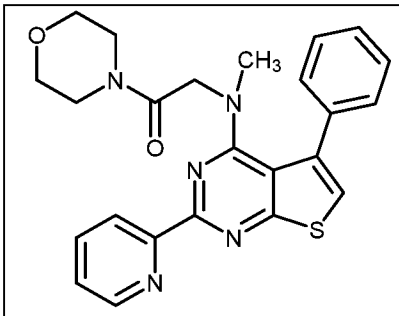
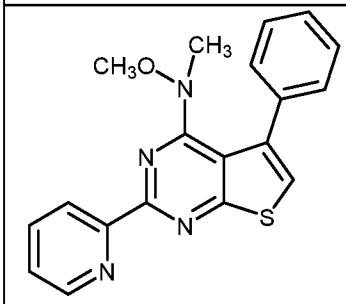
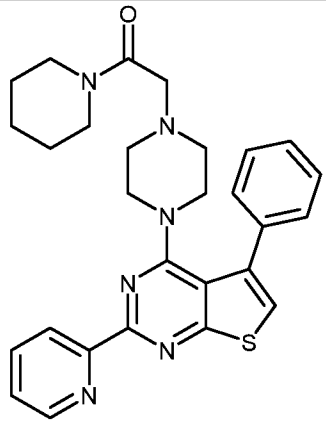
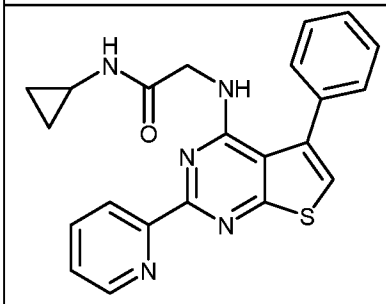
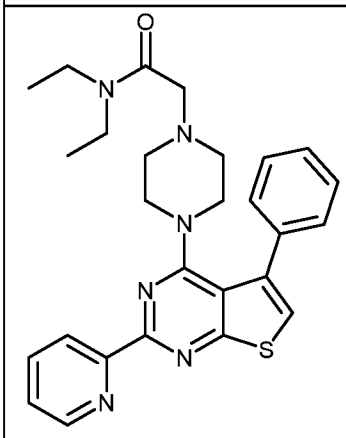
	D	D
	D	D
	A	0
	B	0
	A	A
	C	0

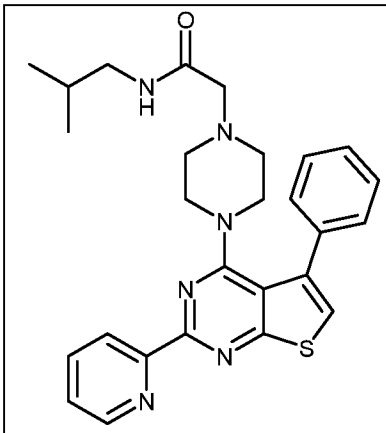
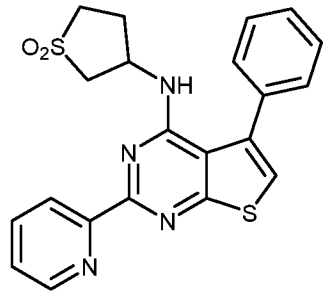
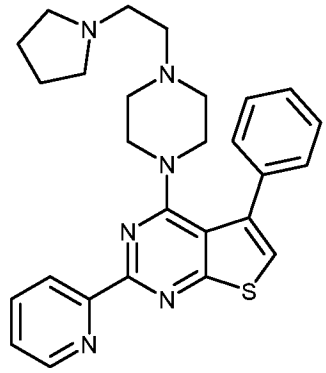
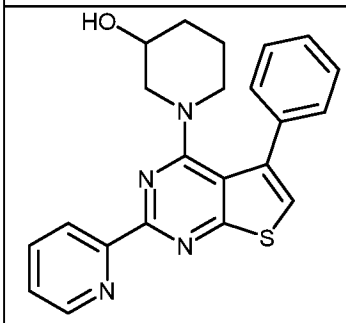
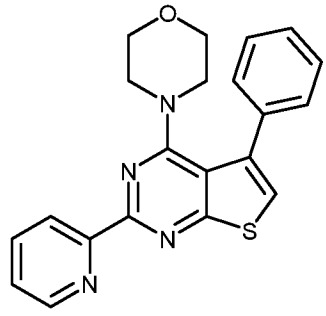
	A	A
	D	D
	C	A
	A	0
	A	A

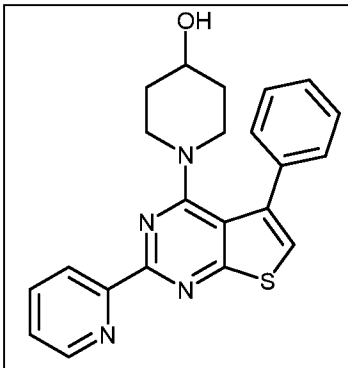
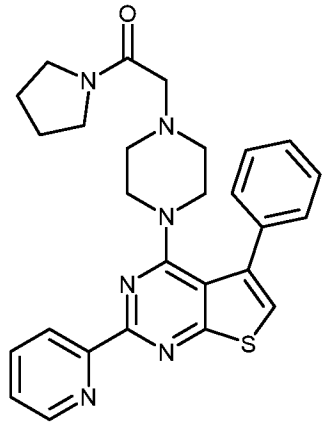
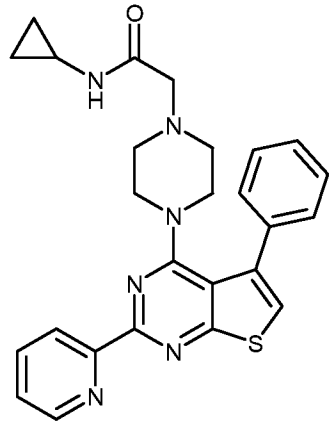
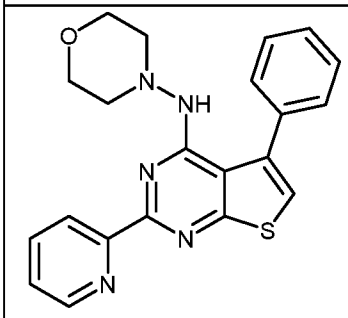
	D	D
	D	D
	A	0
	D	D
	D	D

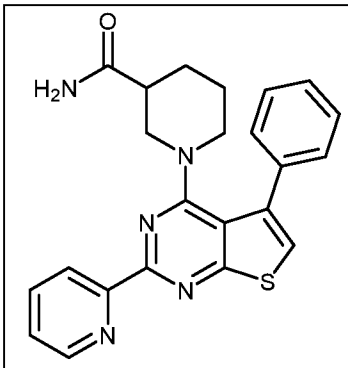
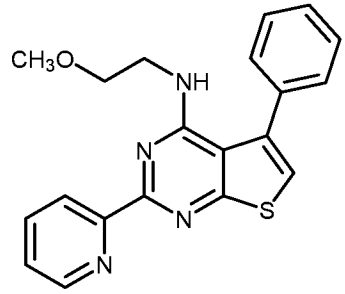
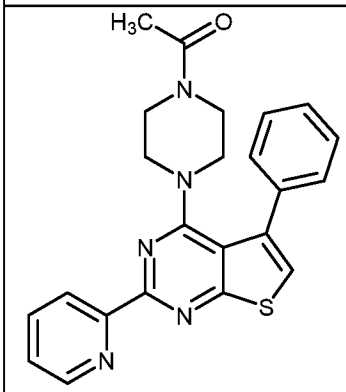
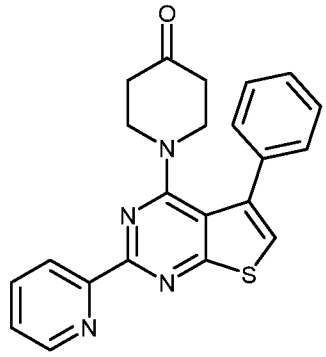
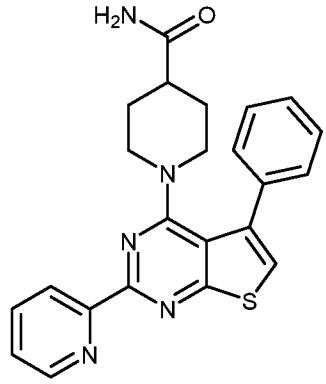
	B	B
	A	A
	D	C
	C	B
	D	B

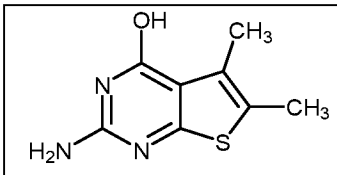
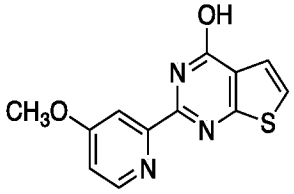
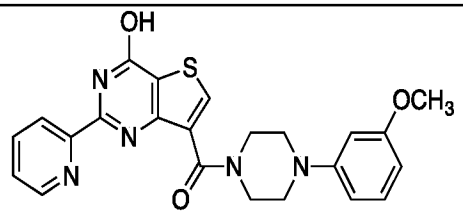
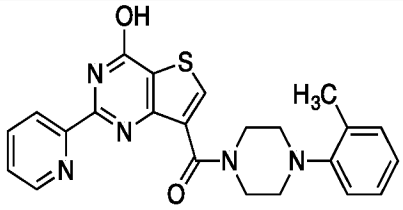
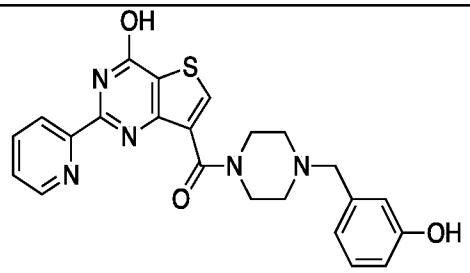
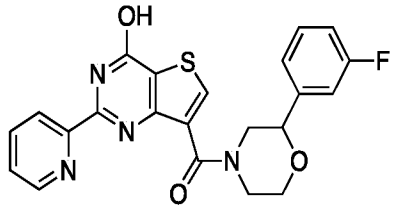
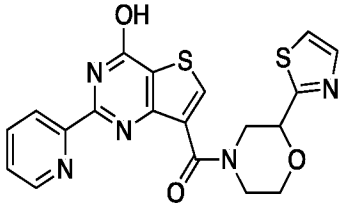
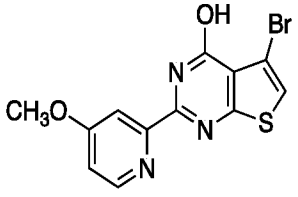
	D	C
	D	D
	A	A
	A	A

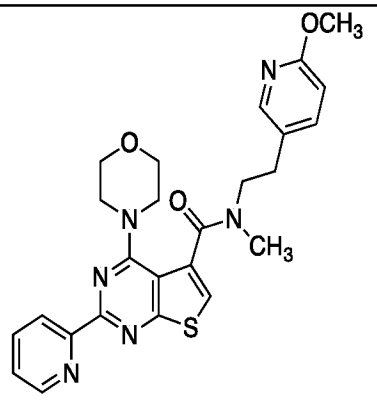
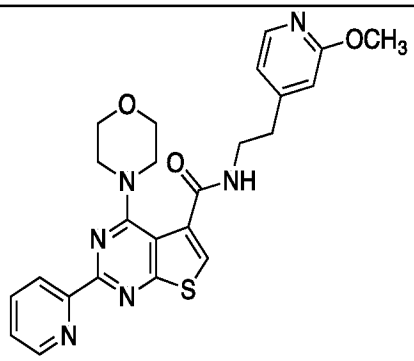
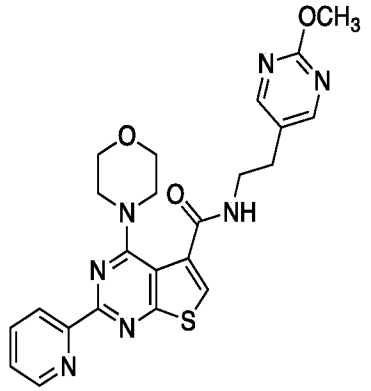
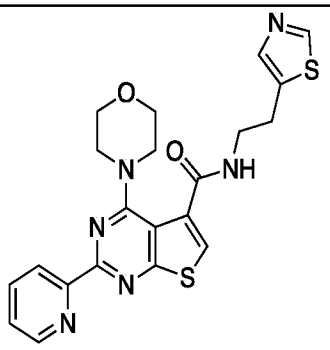
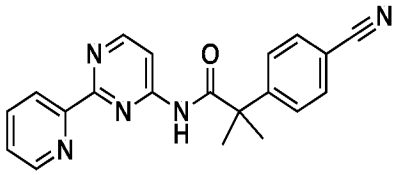
	A	A
	B	A
	B	A
	B	B
	D	C

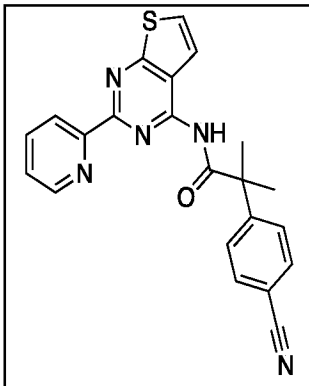
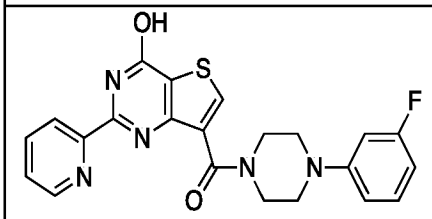
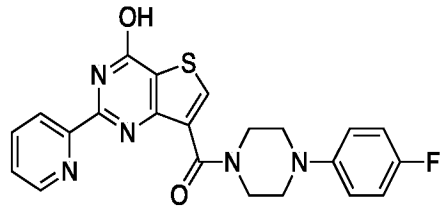
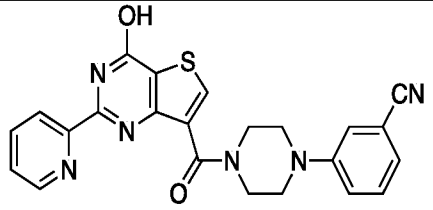
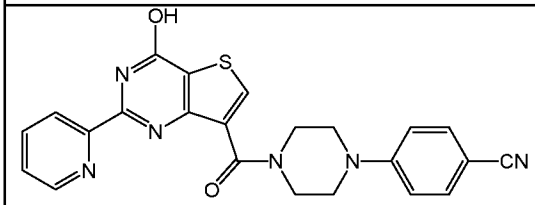
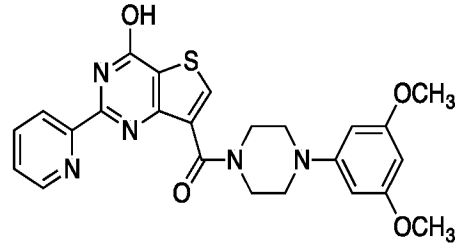
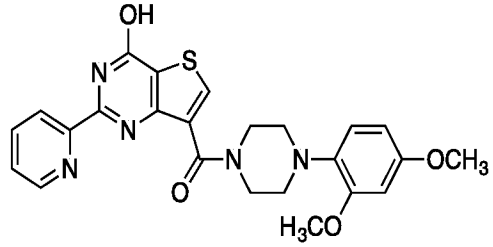
	D	B
	A	0
	B	0
	B	A
	A	A

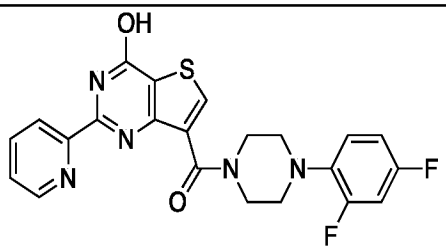
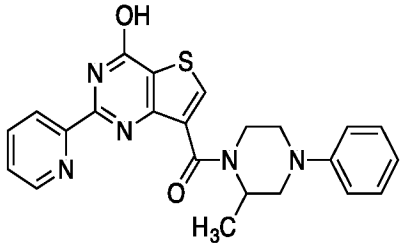
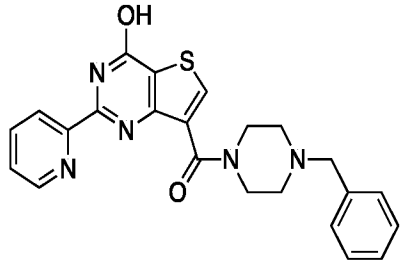
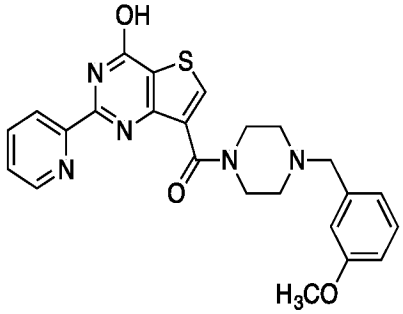
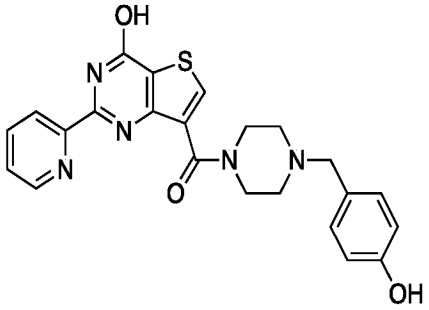
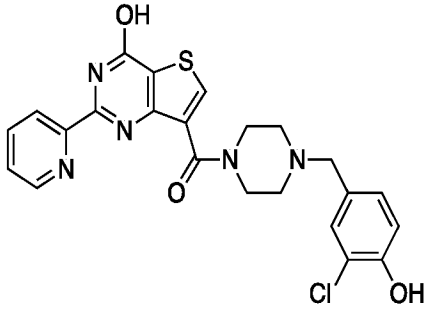
	B	A
	A	A
	D	B
	C	B

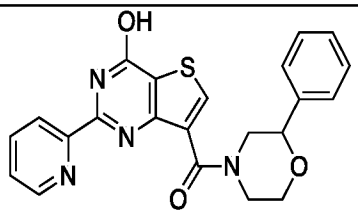
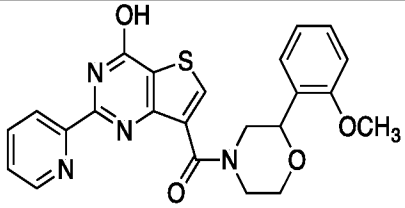
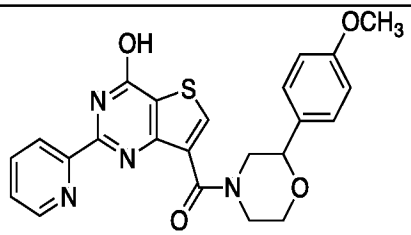
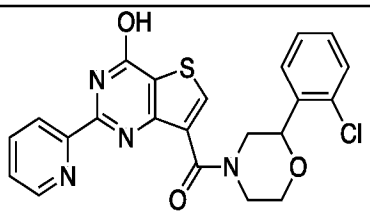
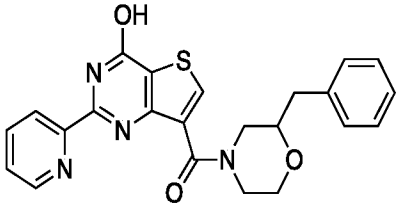
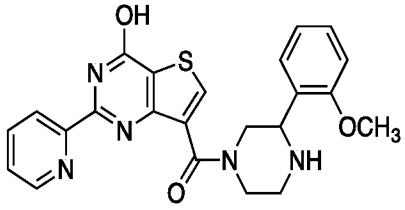
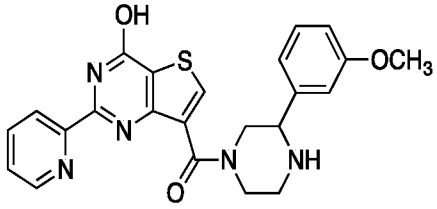
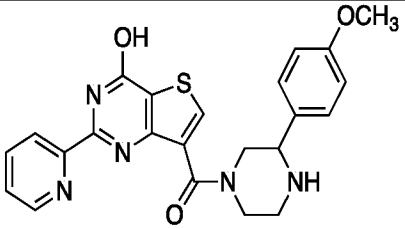
	A	A
	D	D
	B	B
	A	A
	A	A

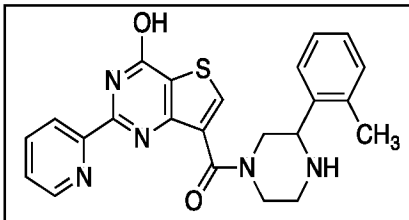
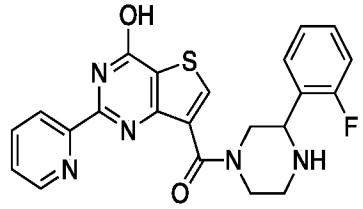
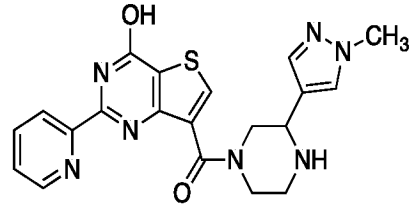
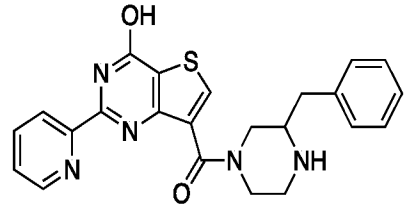
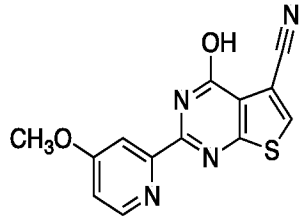
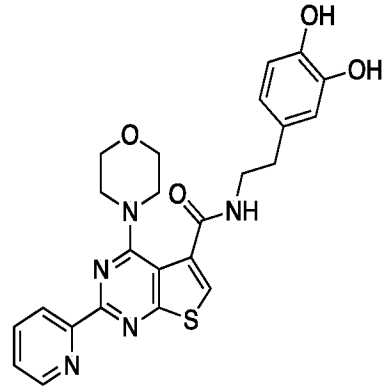
	A	A
	A	A
	B	0
	C	A
	B	A
	B	A
	C	A
	D	B

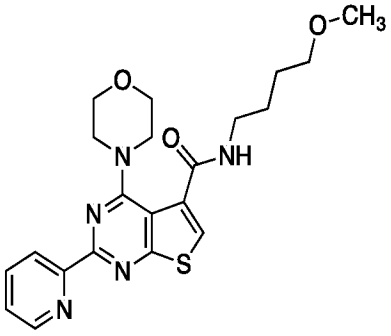
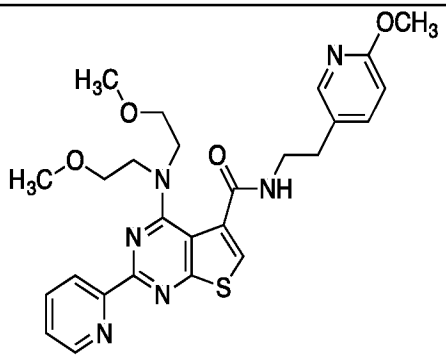
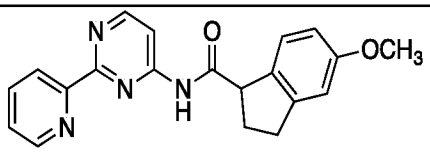
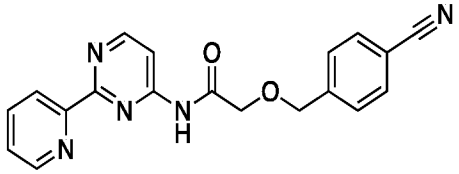
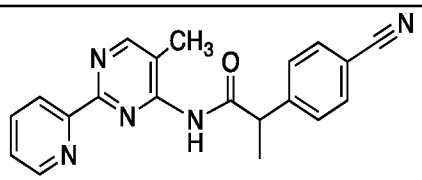
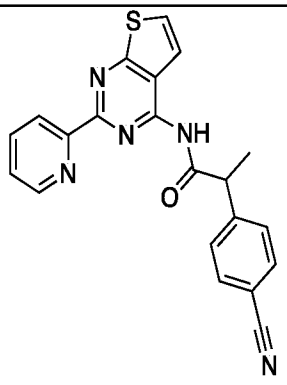
	B	0
	A	0
	A	0
	A	0
	A	0

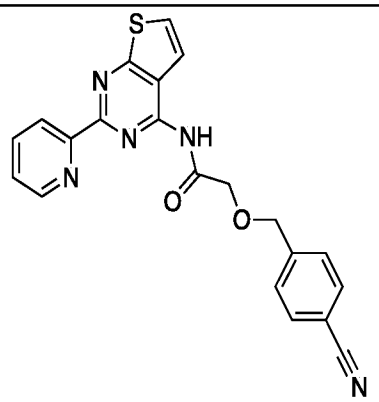
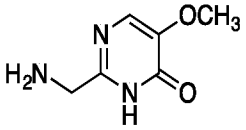
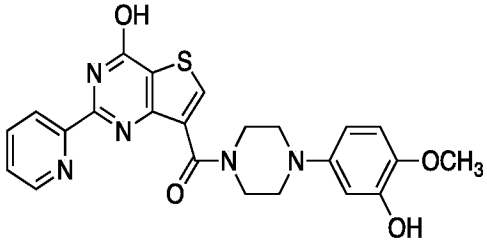
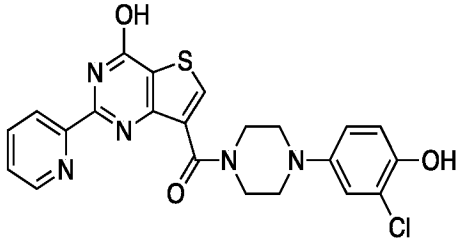
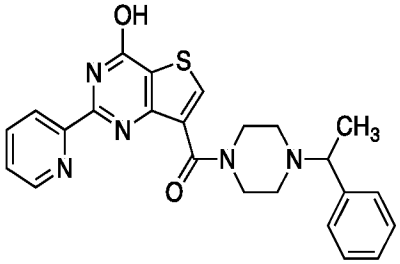
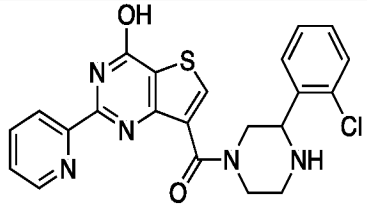
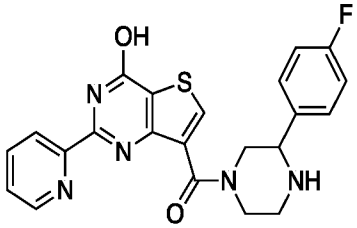
	D	A
	D	0
	B	0
	C	0
	B	0
	B	A
	D	0

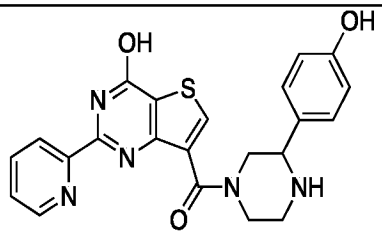
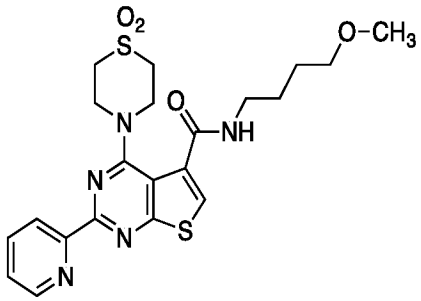
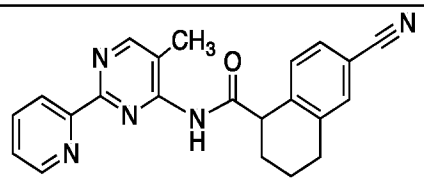
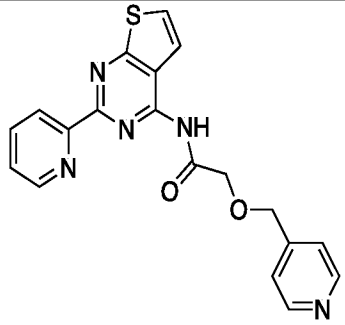
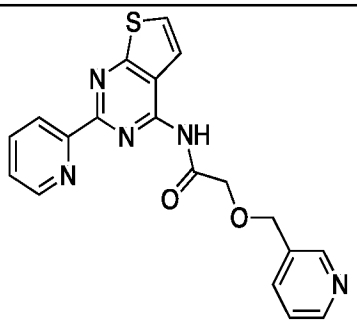
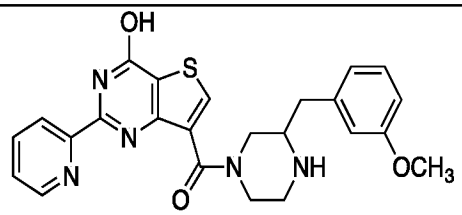
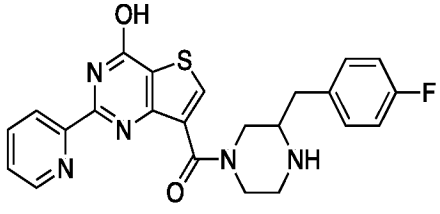
	D	0
	D	B
	D	0
	C	0
	A	A
	D	A

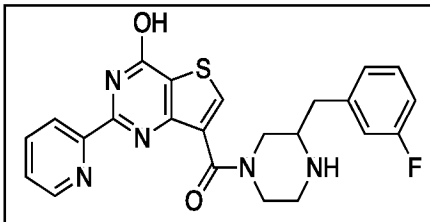
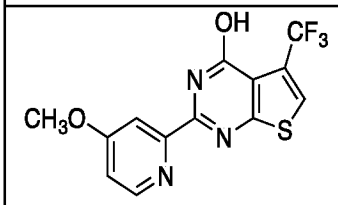
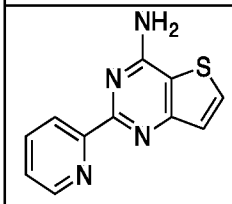
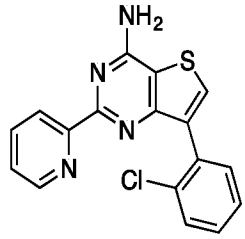
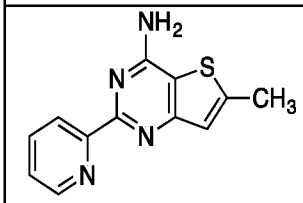
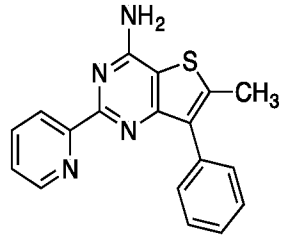
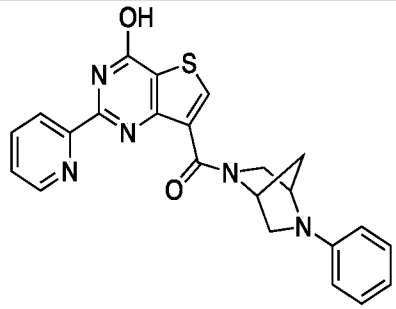
	C	0
	D	C
	D	A
	D	A
	D	0
	B	0
	D	A
	C	0

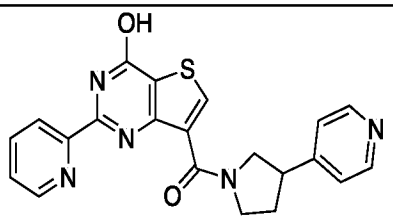
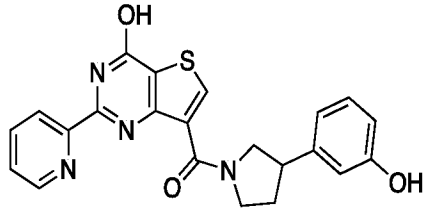
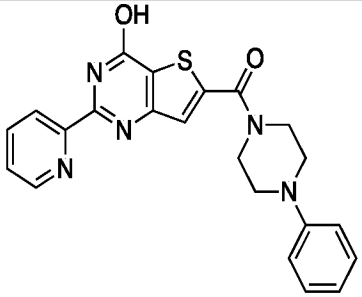
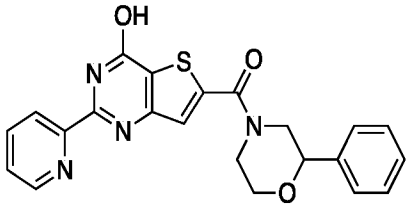
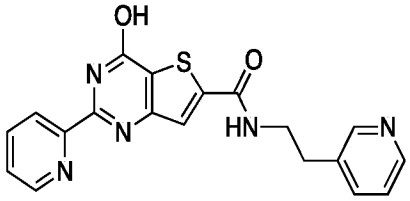
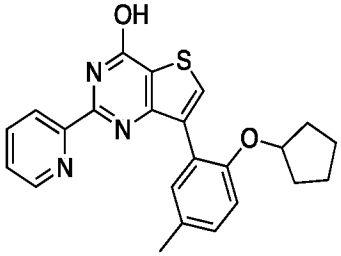
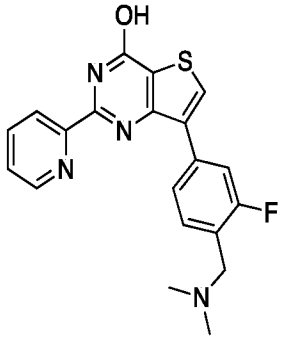
	D	A
	D	A
	D	D
	D	A
	A	0
	A	0

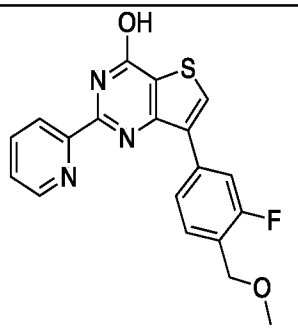
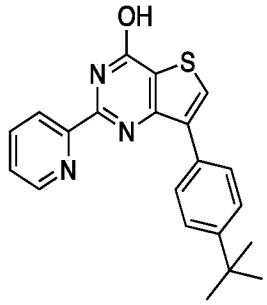
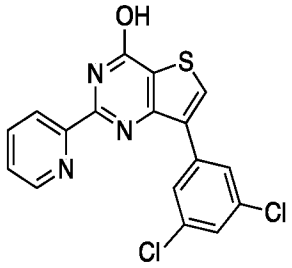
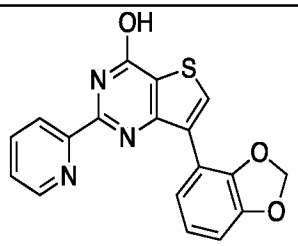
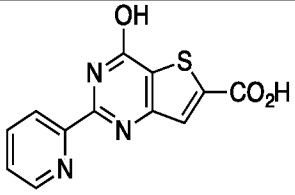
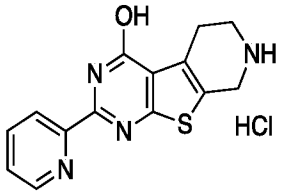
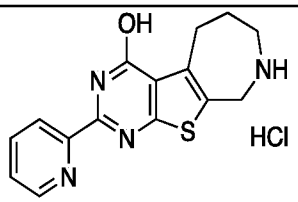
	A	A
	A	0
	B	0
	A	A
	A	A
	C	0

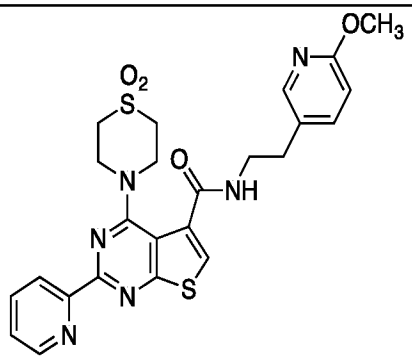
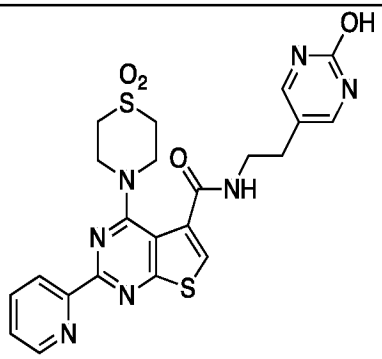
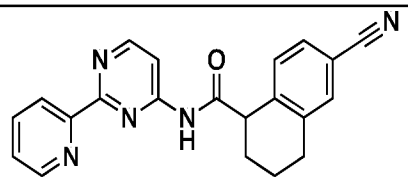
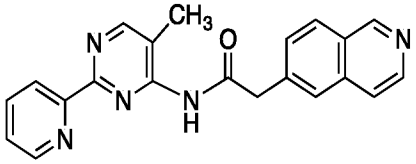
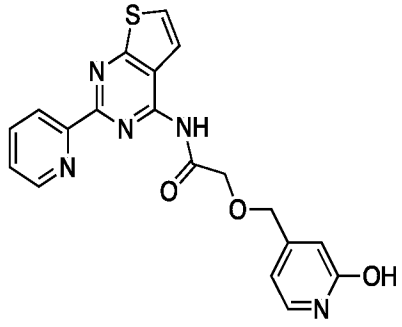
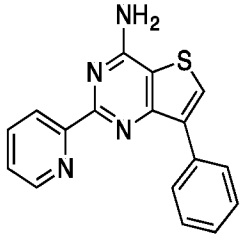
	C	A
 HCl	0	A
	B	0
	B	0
	C	0
	C	0
	A	0

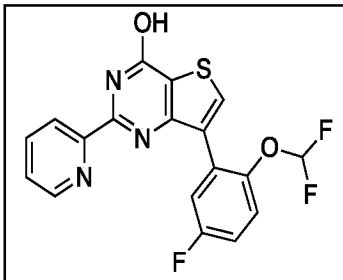
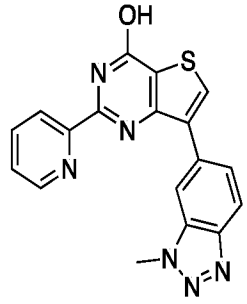
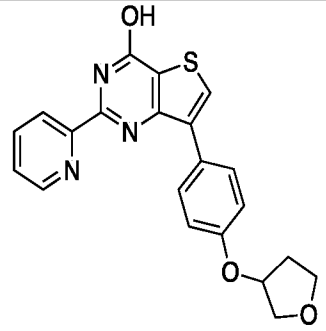
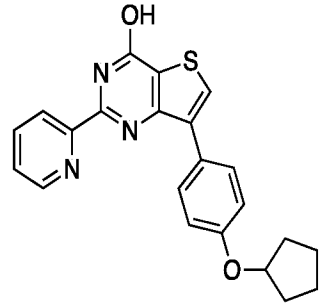
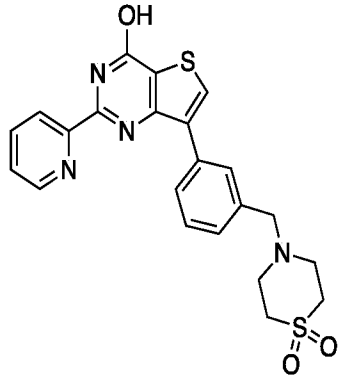
	A	0
	B	0
	D	C
	D	A
	C	A
	A	A
	B	A

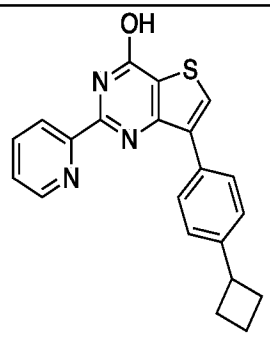
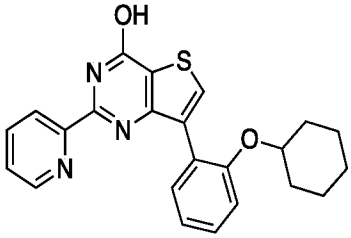
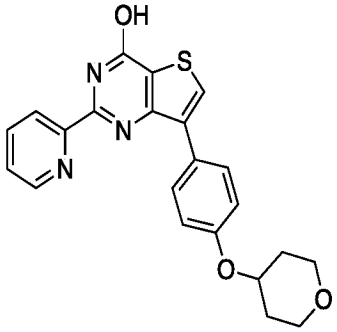
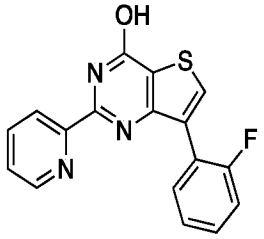
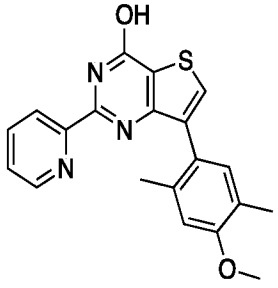
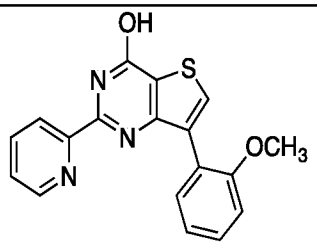
	B	A
	C	A
	0	A
	D	A
	A	A
	C	A
	C	0

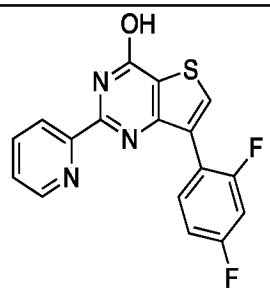
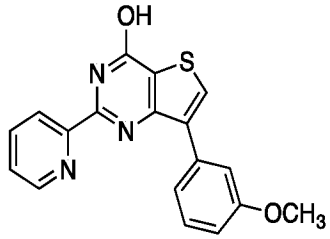
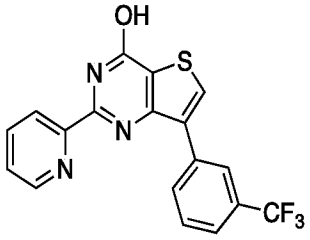
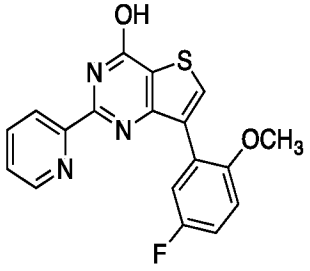
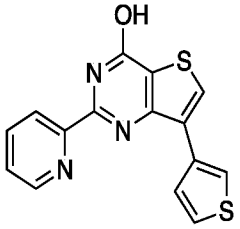
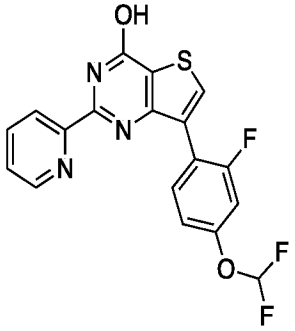
	D	A
	D	B
	B	0
	A	A
	B	A
	D	C
	D	C

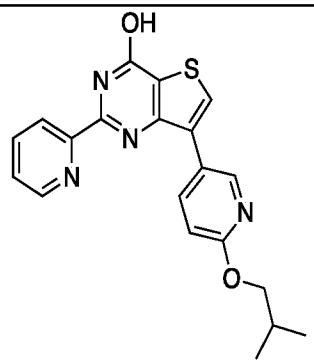
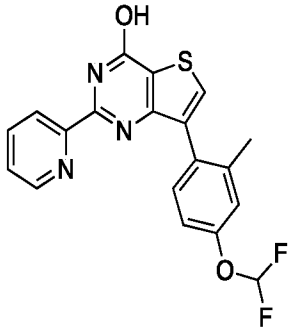
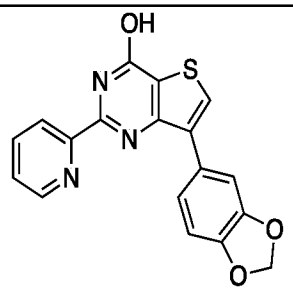
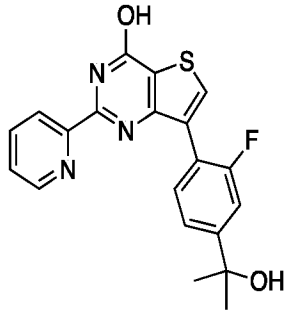
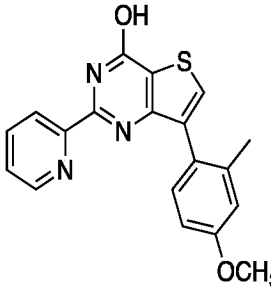
	D	C
	D	D
	0	A
	C	C
	A	A
	B	B
	A	A

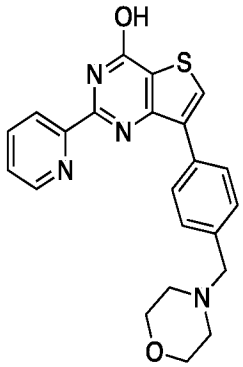
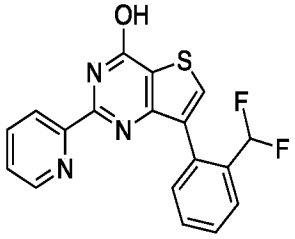
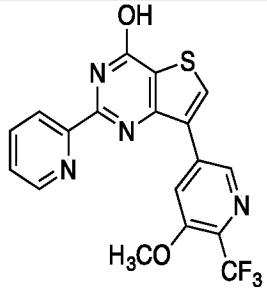
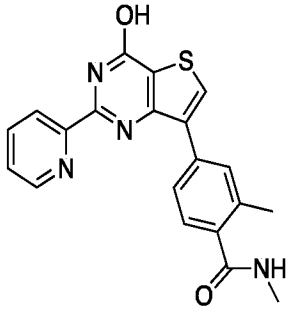
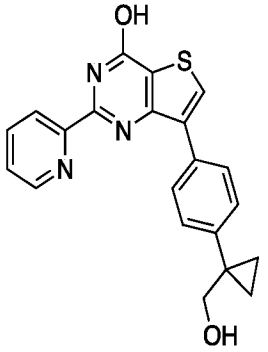
	B	0
	C	0
	A	0
	D	0
	B	0
	D	C

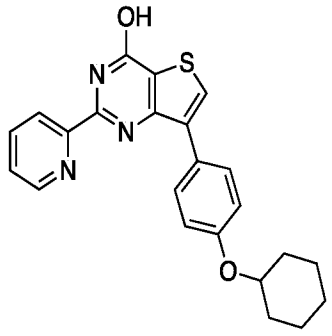
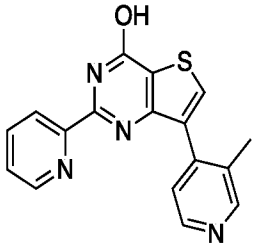
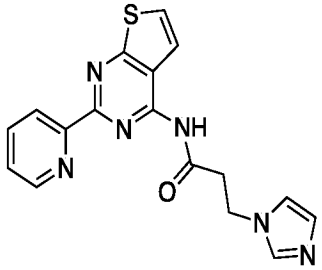
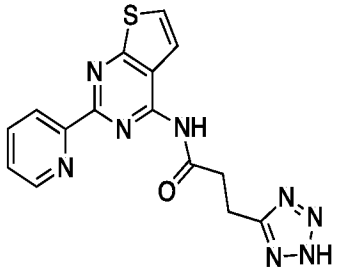
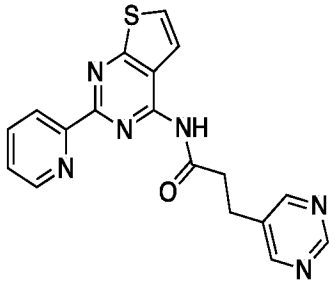
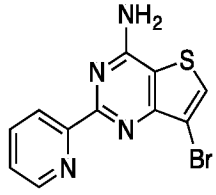
	D	B
	D	A
	D	B
	D	0
	D	A

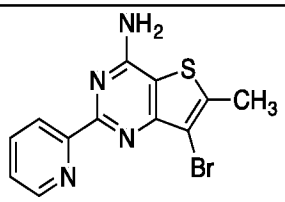
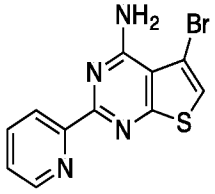
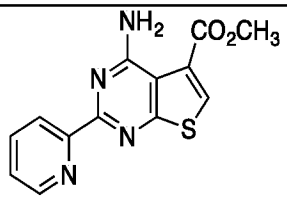
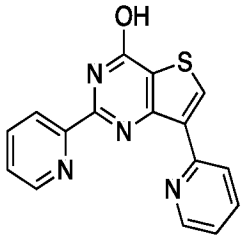
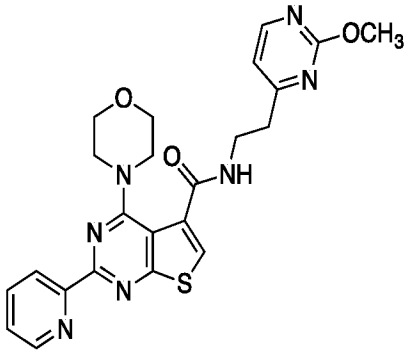
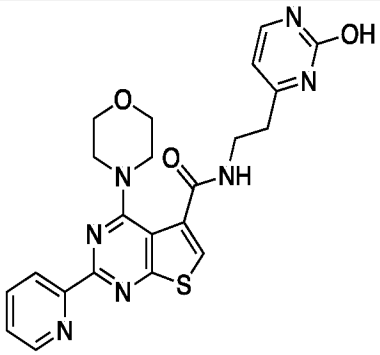
	C	0
	D	B
	D	0
	D	C
	C	0
	D	C

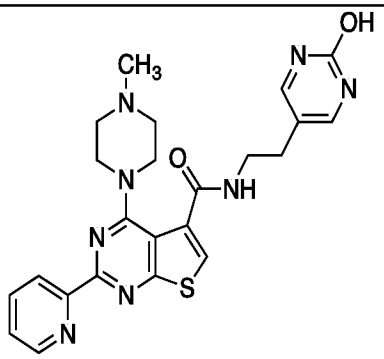
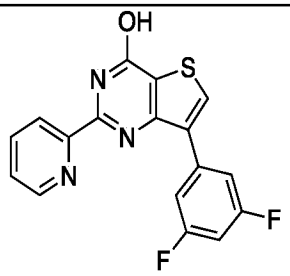
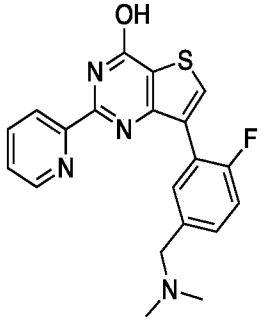
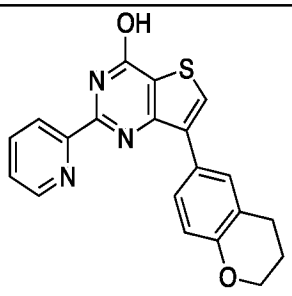
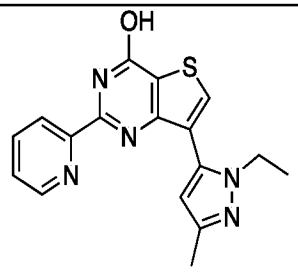
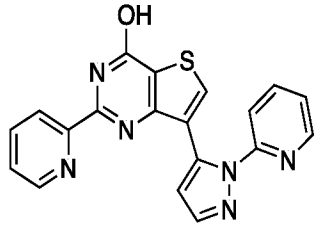
	D	B
	D	B
	D	D
	D	B
	D	D
	D	B

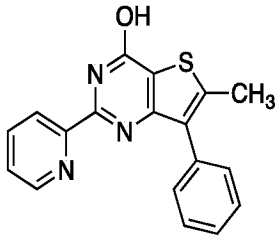
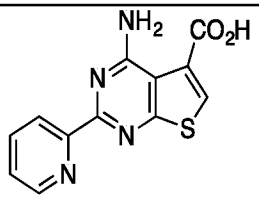
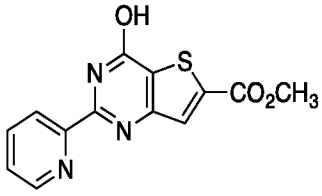
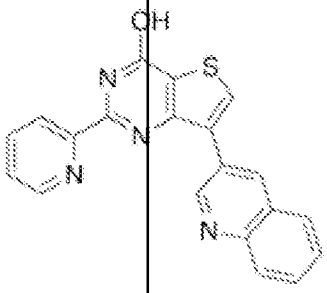
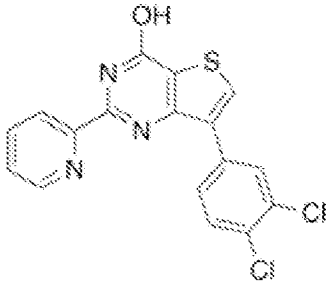
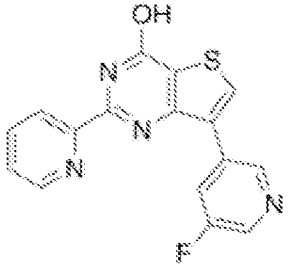
	D	C
	D	0
	D	D
	D	D
	D	D

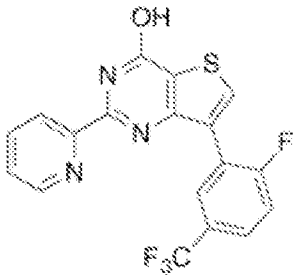
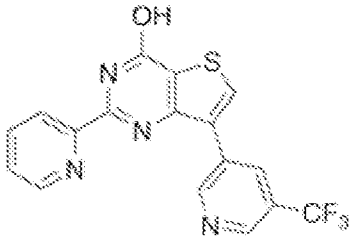
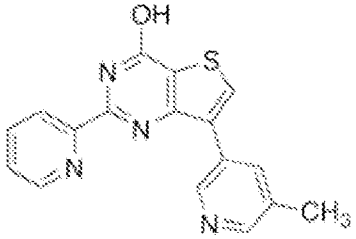
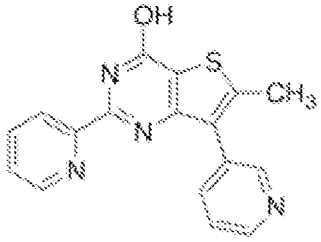
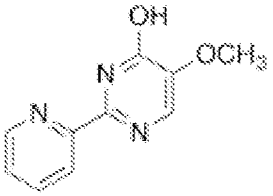
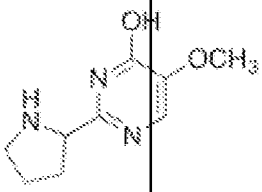
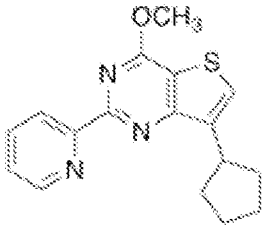
	B	0
	D	D
	C	A
	B	0
	D	A

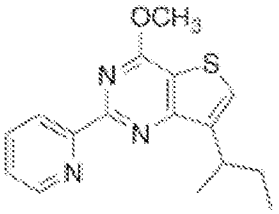
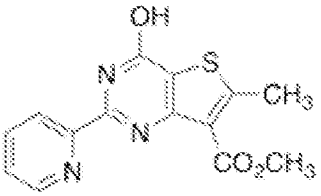
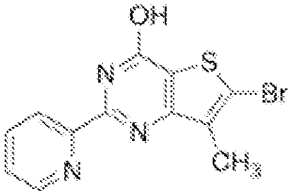
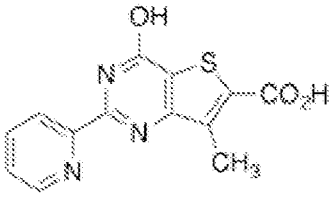
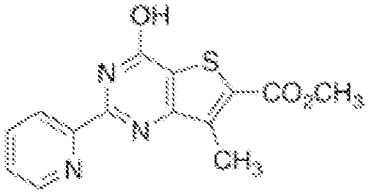
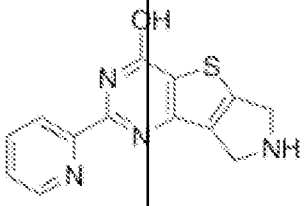
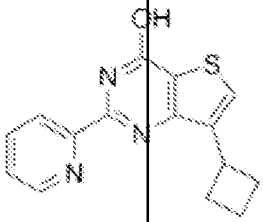
	D	D
	D	B
	C	0
	A	0
	B	0
	B	0

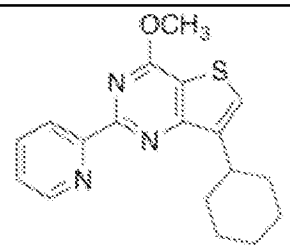
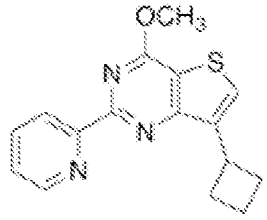
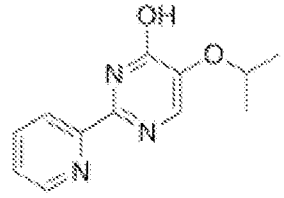
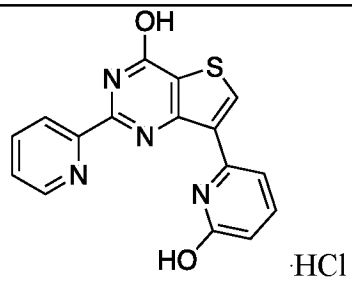
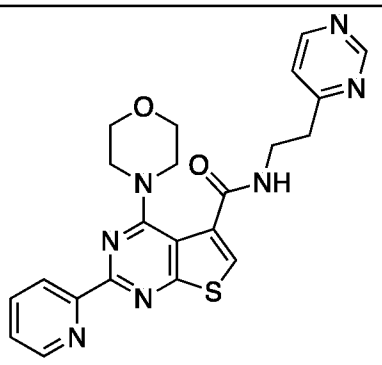
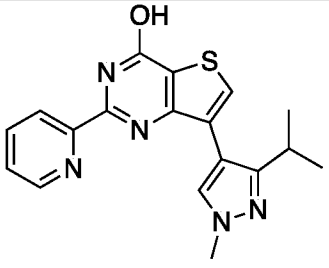
	A	0
	A	0
	C	0
	D	D
	B	0
	A	0

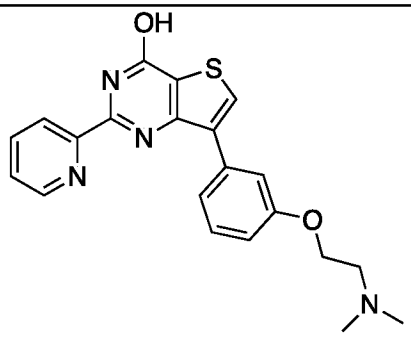
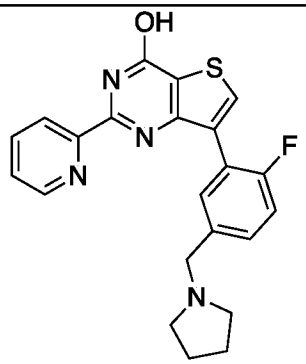
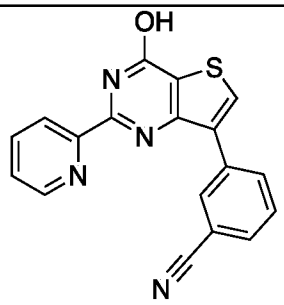
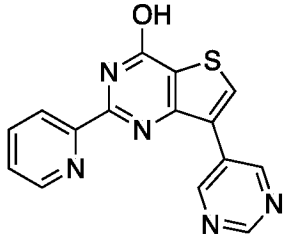
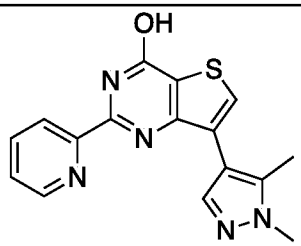
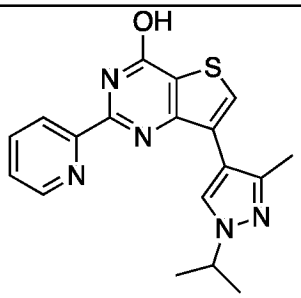
	B	B
	D	C
	D	C
	A	0
	D	C
	C	0

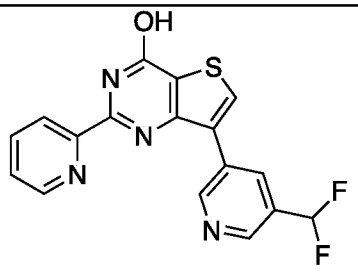
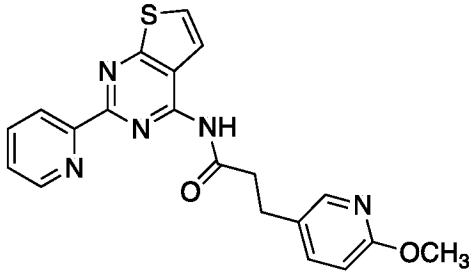
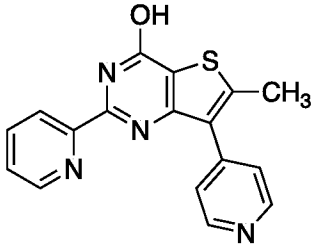
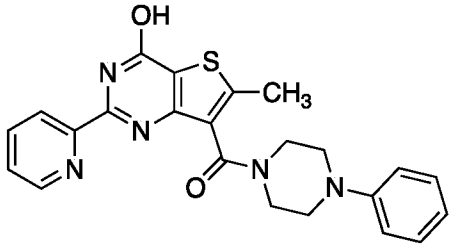
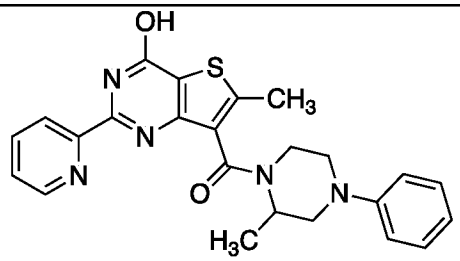
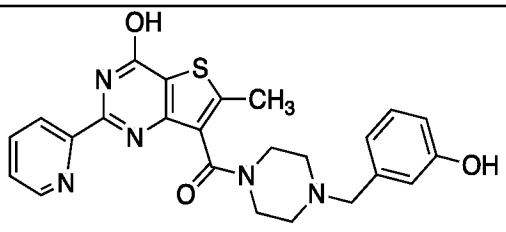
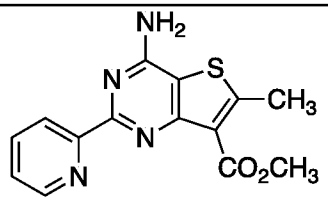
	D	D
	A	A
	D	C
	D	A
	B	0
	C	0

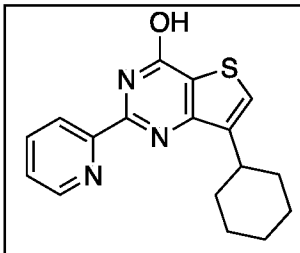
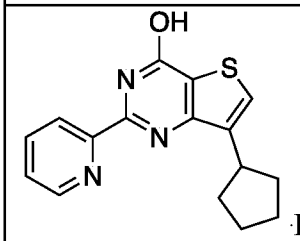
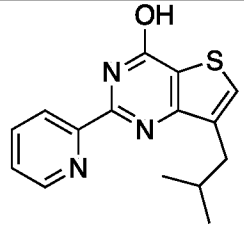
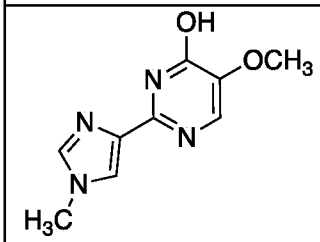
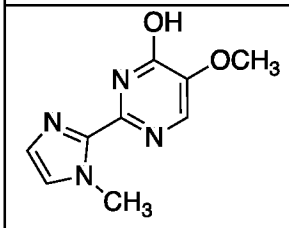
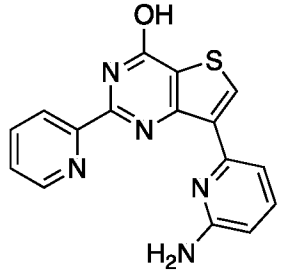
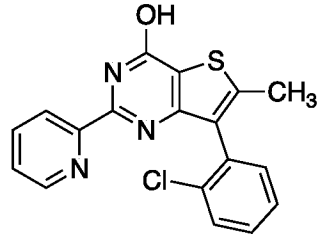
	D	A
	A	0
	D	A
	C	0
	D	A
 HCl	A	A
	0	0

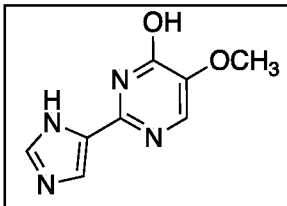
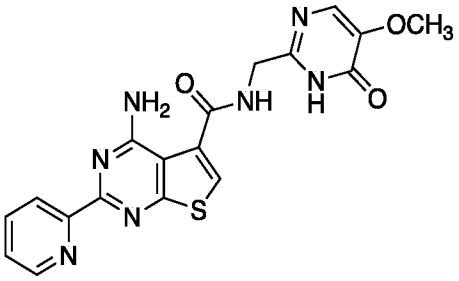
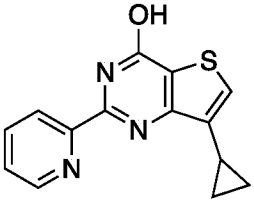
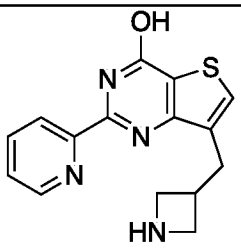
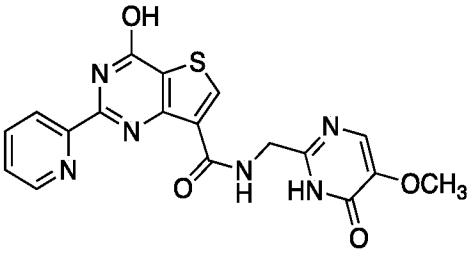
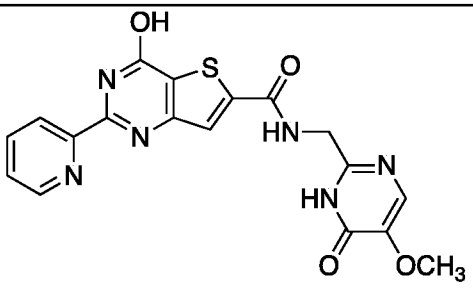
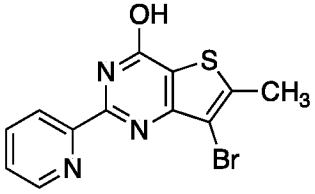
	B	A
	D	A
	D	C
	D	D
	A	0
 HCl	0	A
 HCl	D	D

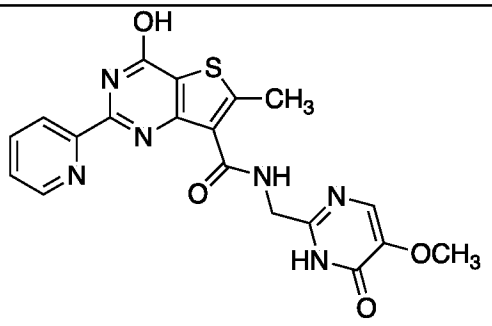
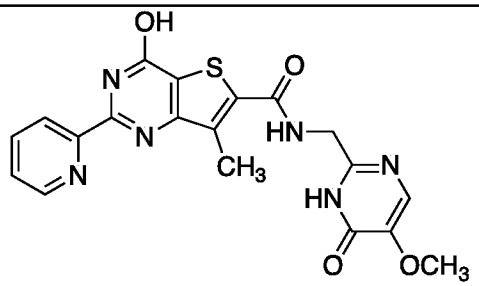
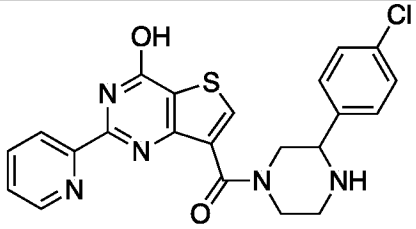
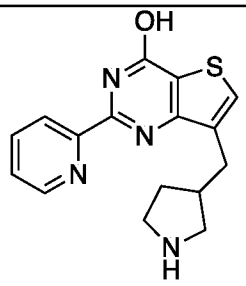
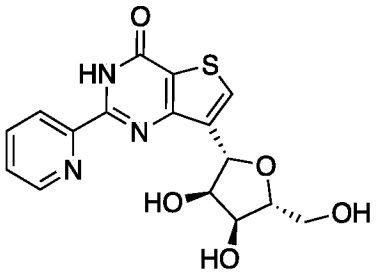
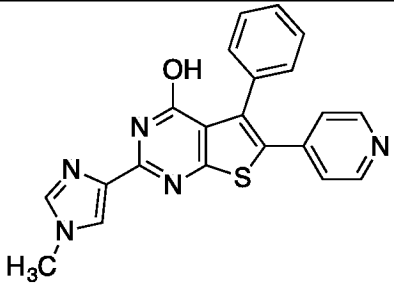
	B	A
	A	A
	D	A
 ·HCl	C	0
	A	0
	D	A

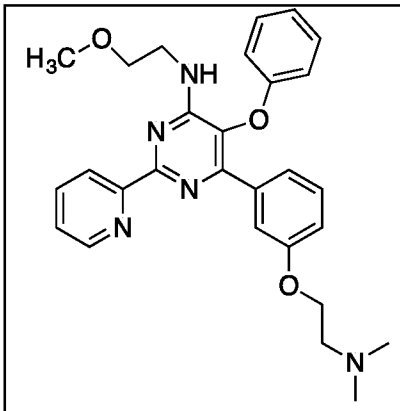
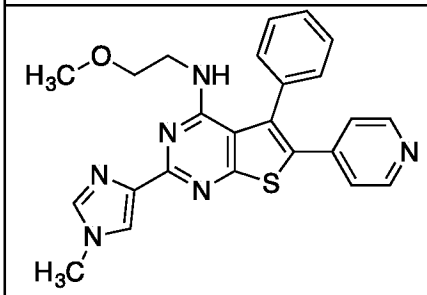
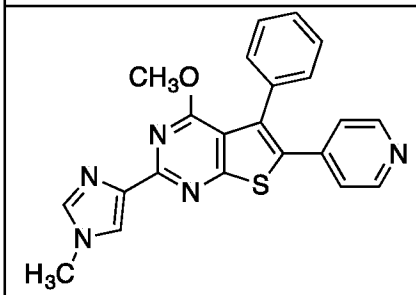
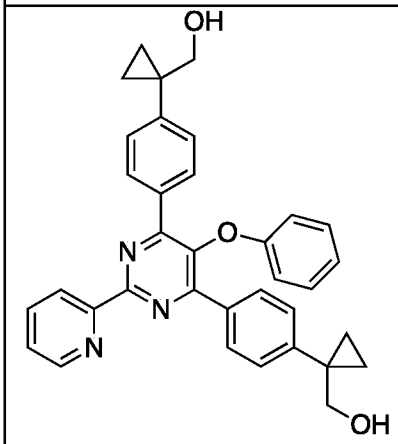
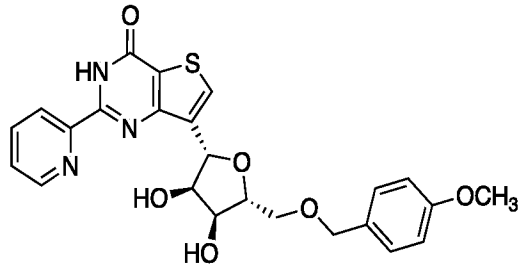
	D	D
	C	0
	B	0
	B	0
	D	C
	D	B

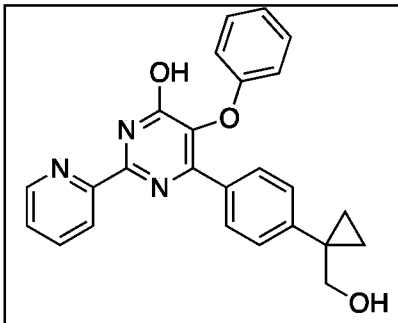
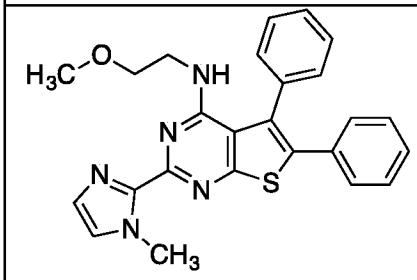
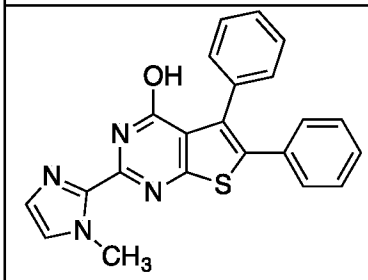
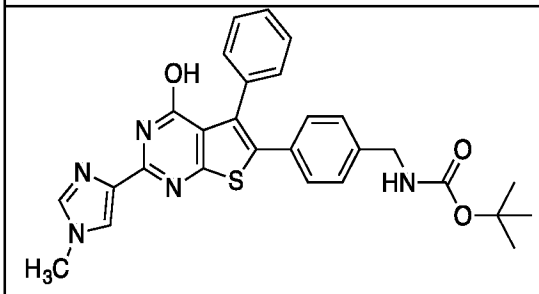
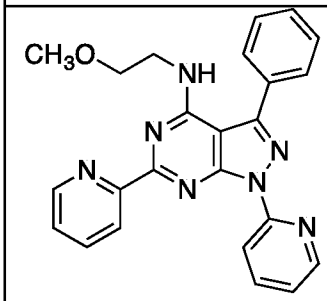
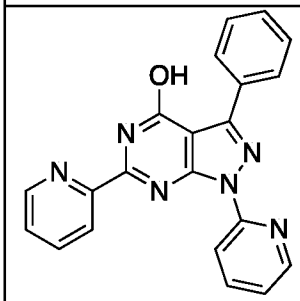
	B	0
	D	C
	B	0
	B	A
	A	0
	B	0
	D	A

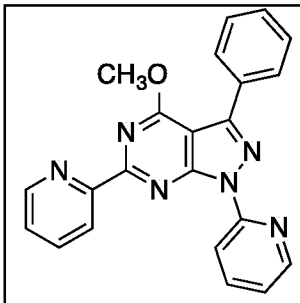
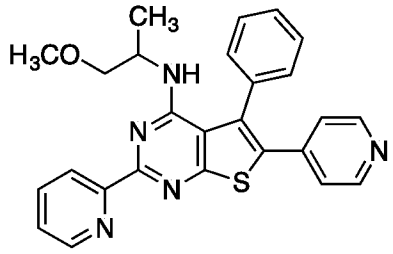
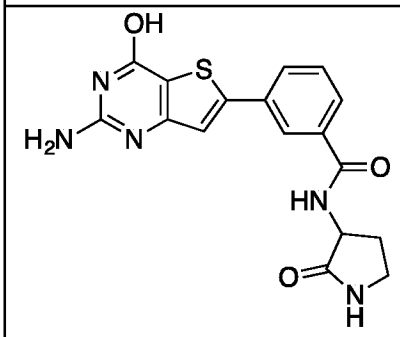
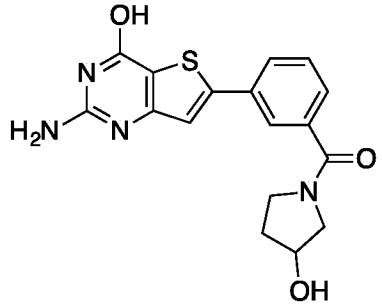
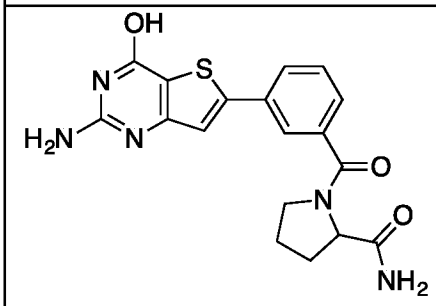
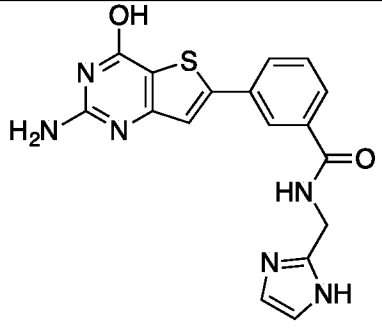
 ·HCl	0	0
 ·HCl	C	B
	D	D
	B	0
	A	0
 ·2HCl	D	B
	C	C

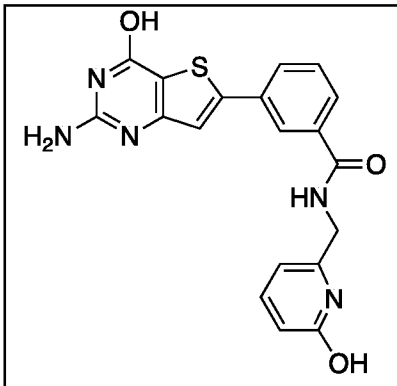
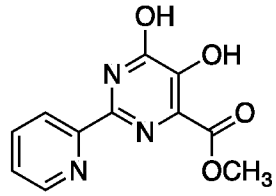
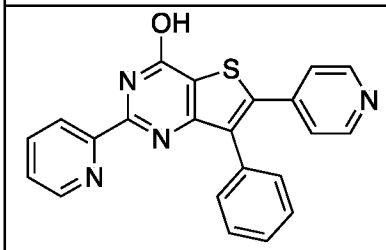
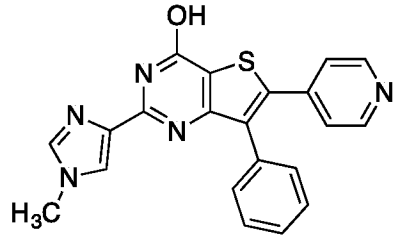
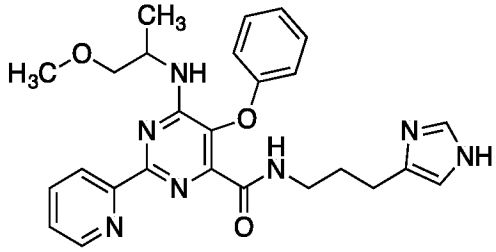
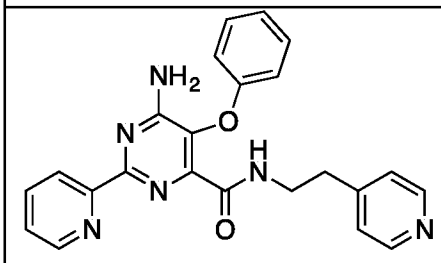
	A	0
	A	A
	A	A
 ·2HCl	D	A
	A	0
	0	A
	B	0

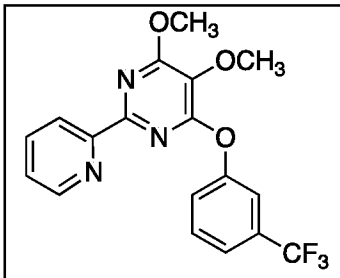
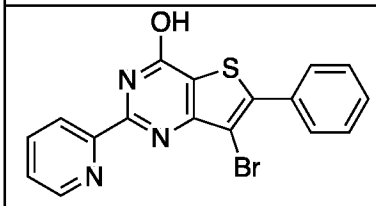
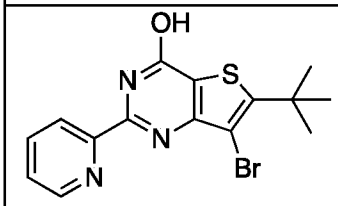
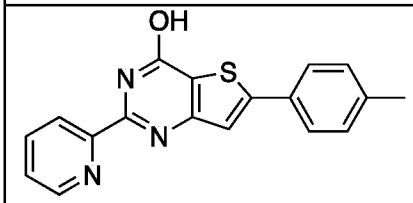
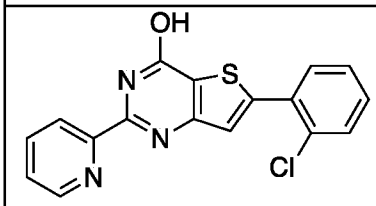
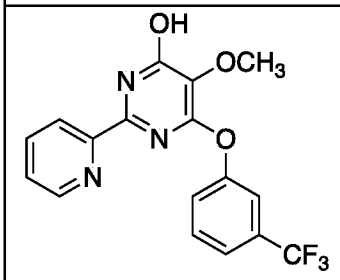
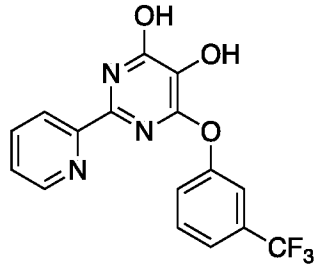
	0	A
	A	A
	D	A
 ·2HCl	C	A
	A	B
 ·2HCl	0	A

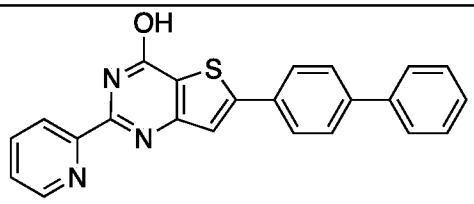
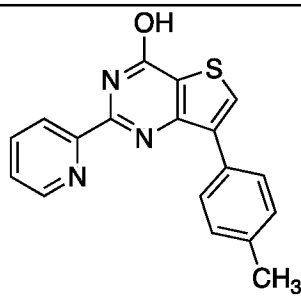
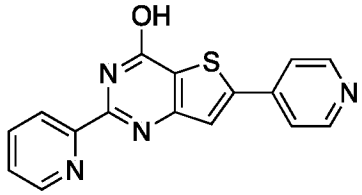
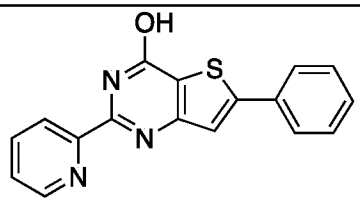
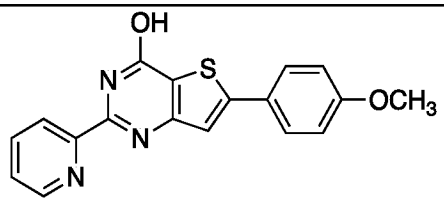
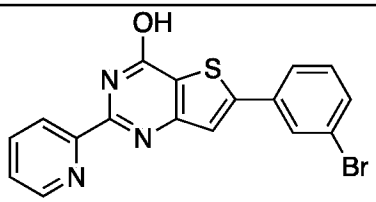
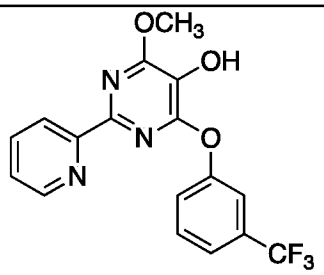
	0	A
	C	A
	C	A
	0	0
	A	B

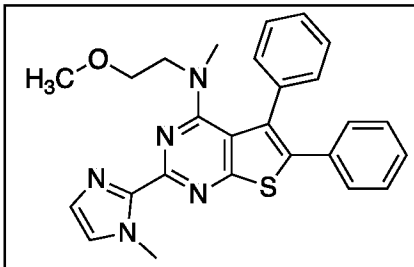
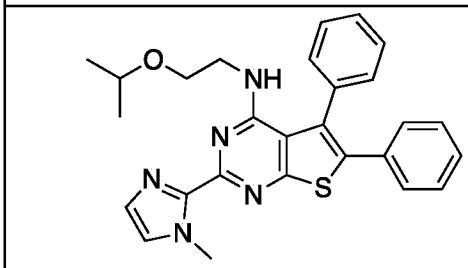
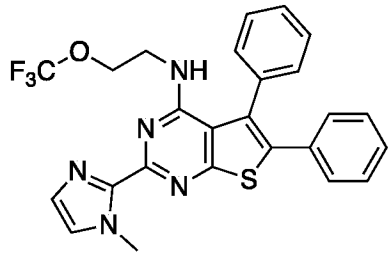
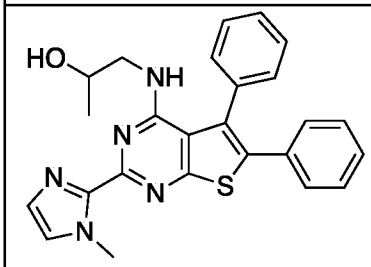
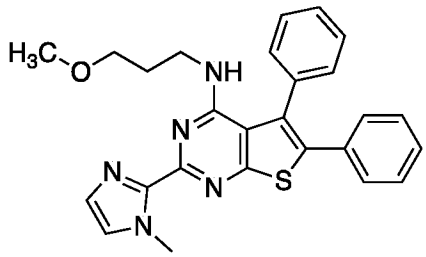
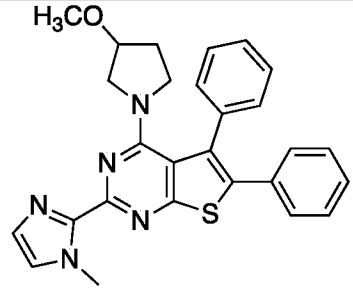
	0	B
	C	B
	A	B
	A	0
	D	C
	C	A

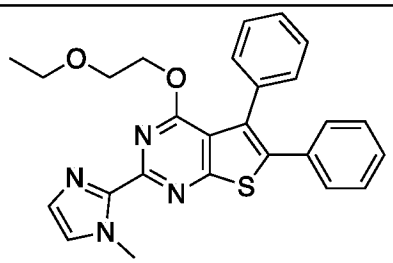
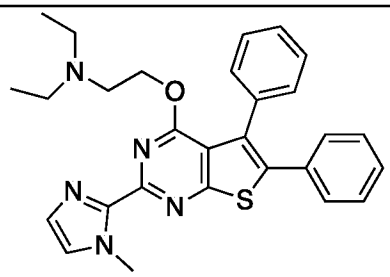
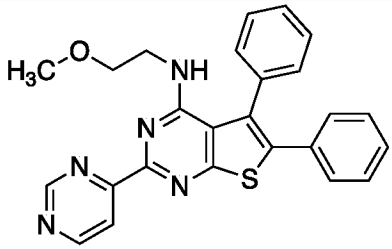
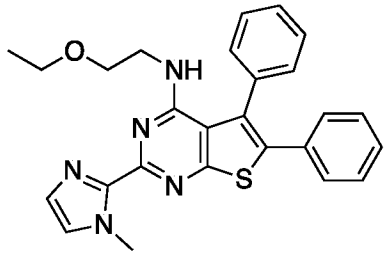
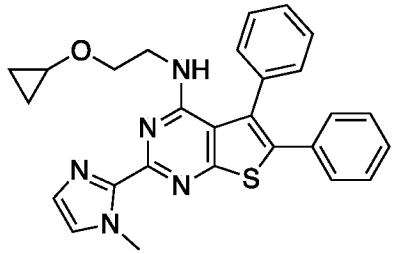
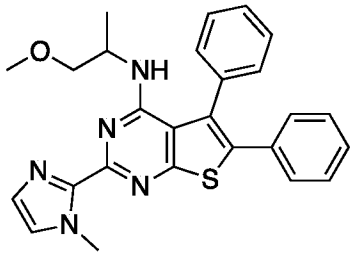
	D	D
	0	B
	A	A
	0	0
	0	0
	0	0

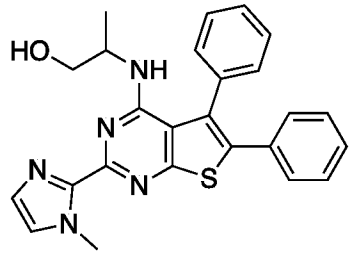
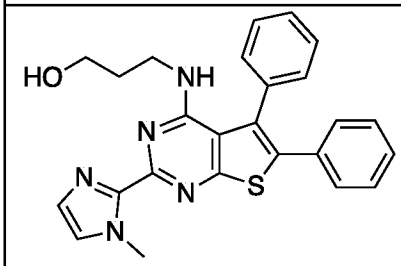
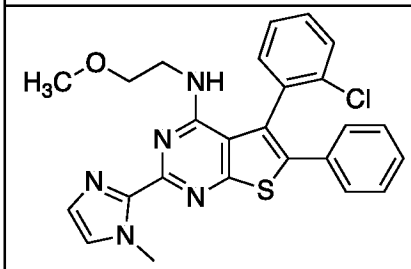
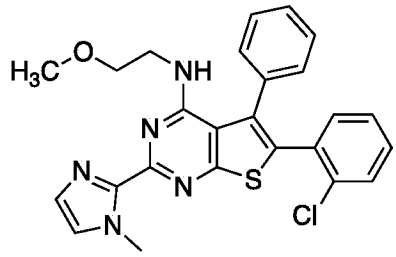
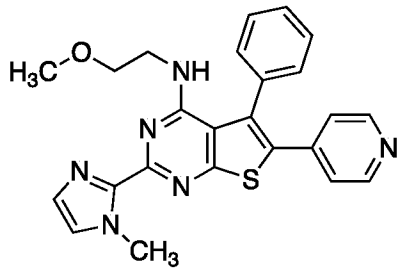
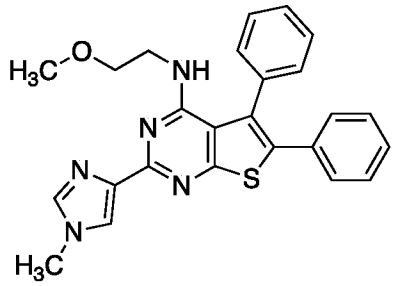
	C	0
	0	0
	A	0
	A	0
	A	0
	0	0

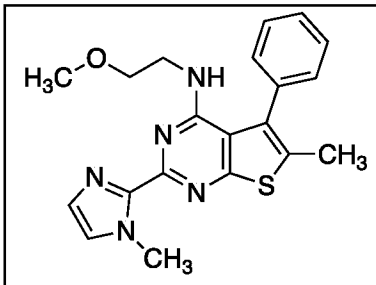
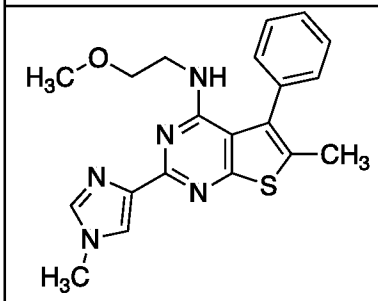
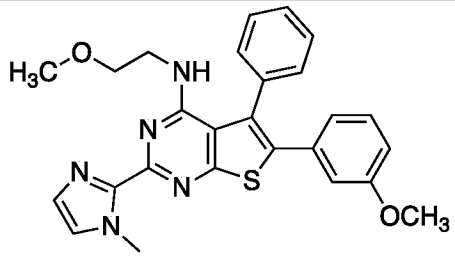
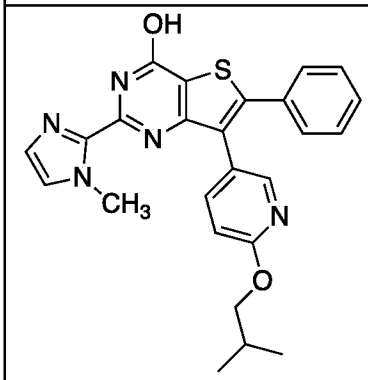
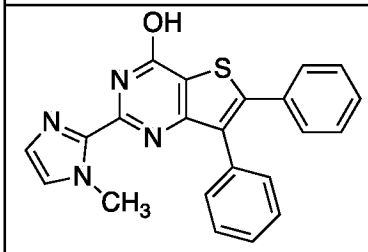
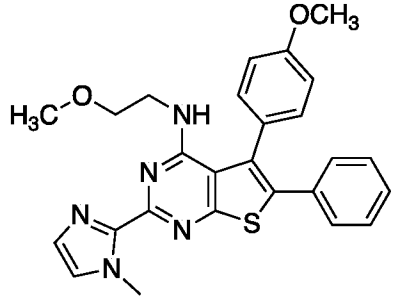
	A	A
	A	0
	0	A
	A	A
	B	0
	A	B
	A	A

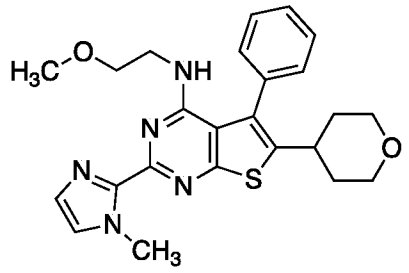
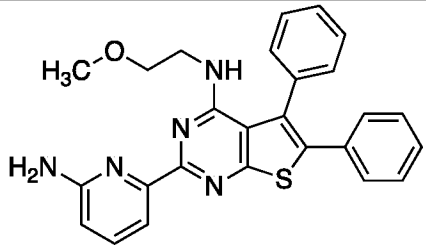
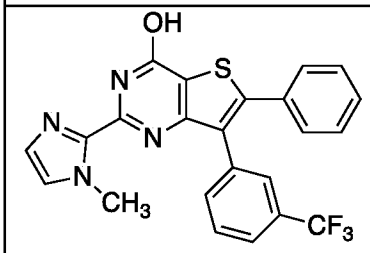
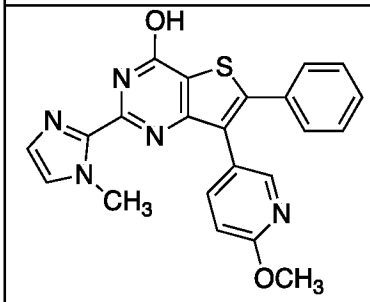
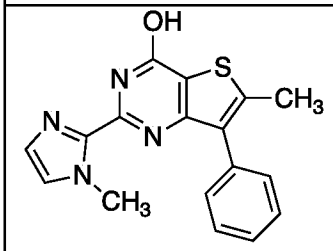
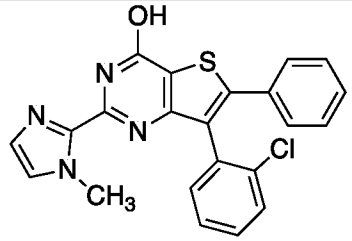
	C	A
	0	A
	B	A
	B	A
	0	A
	A	A
	0	A

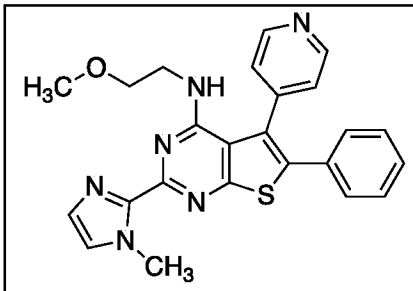
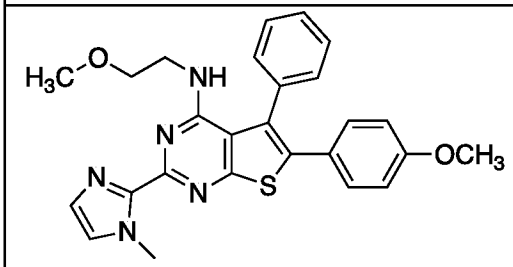
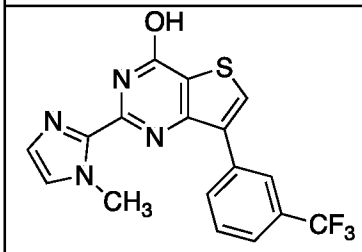
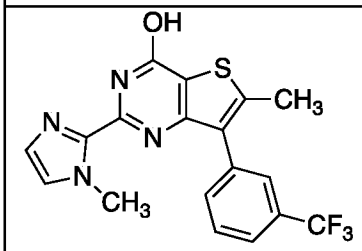
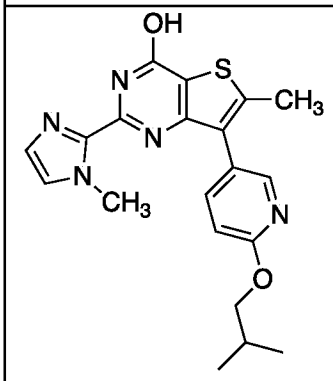
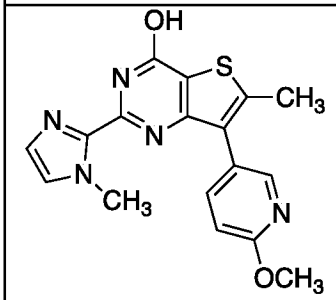
	D	D
	A	A
	B	A
	B	0
	D	D
	D	D

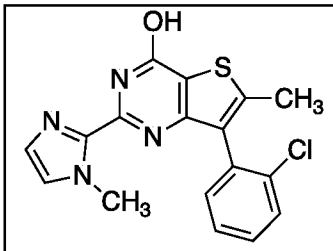
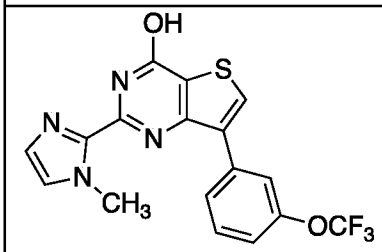
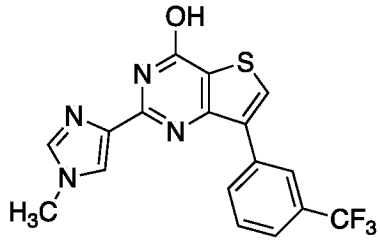
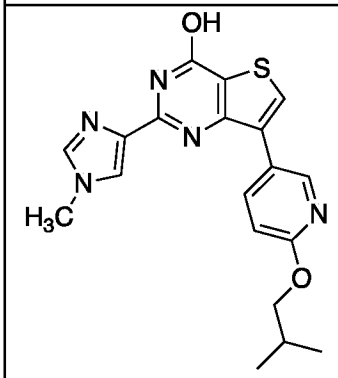
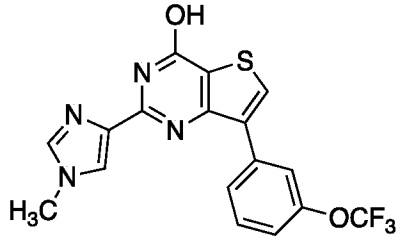
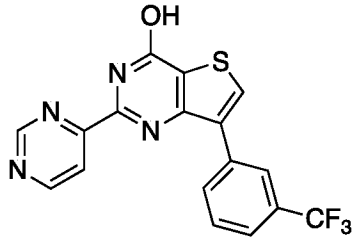
	A	B
	D	D
	D	C
	D	D
	D	D
	D	D

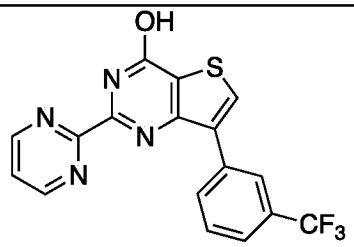
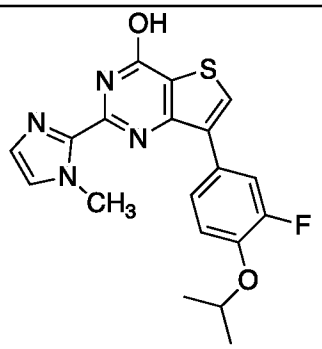
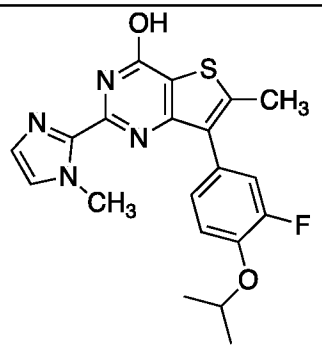
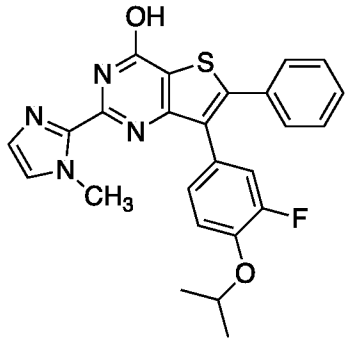
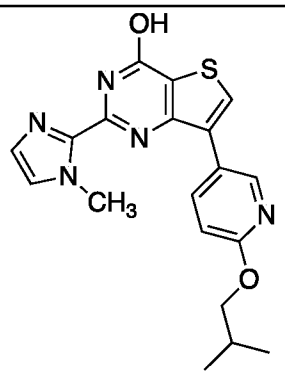
	C	A
	C	B
	C	A
	A	A
	D	C
	D	D

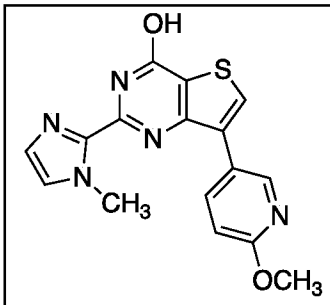
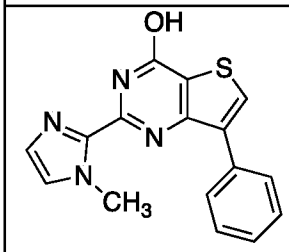
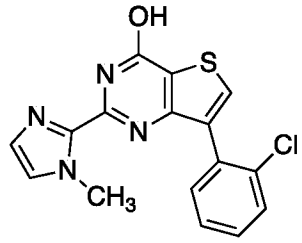
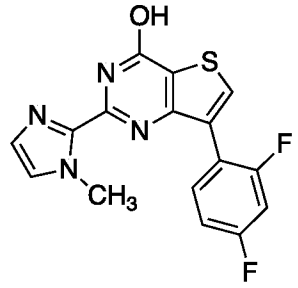
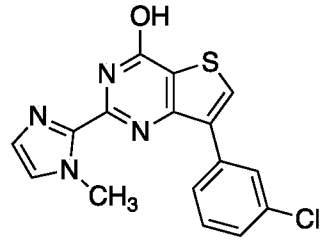
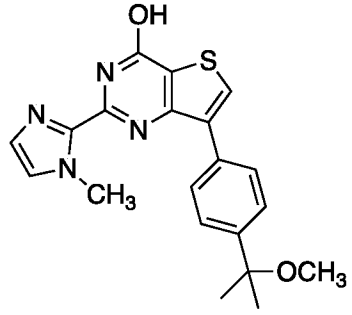
	A	B
	A	B
	D	D
	C	A
	A	0
	D	C

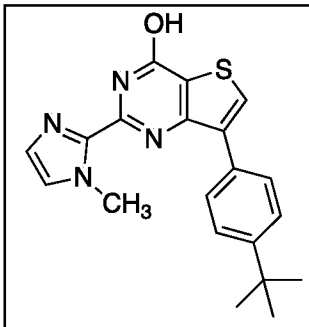
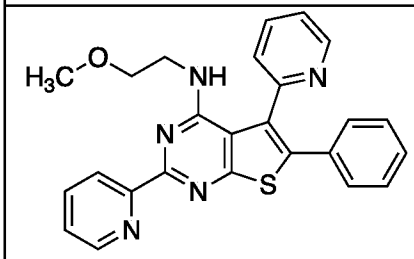
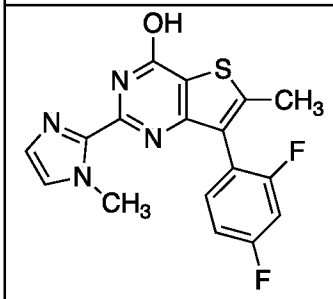
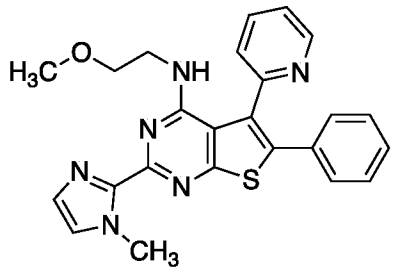
	D	D
	B	B
	B	B
	B	B
	D	B
	D	C

	C	A
	D	C
	D	C
	0	0
	A	A
	A	A

	B	A
	D	C
	0	0
	D	B
	0	0
	B	0

	A	B
	A	0
	C	0
	A	0
	D	D

	D	D
	D	C
	C	A
	C	A
	C	0
	B	0

	A	0
	0	0
	C	0
	D	D

0=ингибирование 0%, A=ингибирование 1-25%, B=ингибирование 26-50%, C=ингибирование 51-75%,

D=ингибирование 76-100%.

ПРИМЕР 5 Анализ ингибирования ГТФ-связывающего домена Ras

[002286] Следующий метод был разработан как специфический анализ для мутантного белка KRas G12D.

[002287] Буфер-I:

[002288] 50 мМ Трис, pH 7.5

[002289] 150 мМ NaCl (необязательно)

[002290] 1 мМ MgCl2

[002291] 1 мМ DTT.

[002292] - KRas G12D мутантный белок экспрессировался в виде His-меченого протеина. Очищенный белок His-KRas G12D разбавляли в буфере-I до конечной концентрации 3-10 μг/мл.

[002293] - 200 μл разбавили протеин His-KRas G12D прибавляли в 96-луночный

планшет с никелевым покрытием и инкубировали в течение ночи при 4^0C.

[002294] - На следующий день лунки промывали 3X 200 µл буфером-I.

[002295] - Затем в каждую лунку прибавляли 200 µл буфера-I в присутствии 1% ДМСО.

[002296] - Тестируемые соединения прибавляли в лунки с протеиновым покрытием в концентрации 20 мкМ, и инкубировали в течение 3 часов при комнатной температуре. При проведении измерений IC_{50} готовили серийные разведения всех протестированных концентраций.

[002297] Затем в каждую лунку прибавляли 22 µл Cy3-ГТФ или Cy5-ГТФ. Меченый ГТФ инкубировали в течение 45 минут при комнатной температуре.

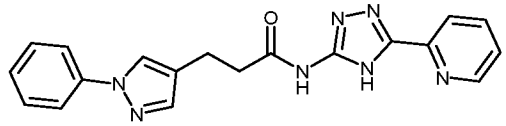
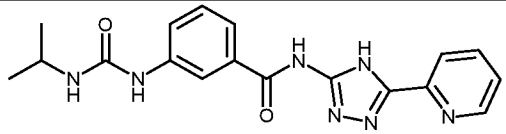
[002298] - После инкубации с ГТФ лунки промывали 3X в буфере-I и прибавляли 200 µл буфера-I в каждую лунку.

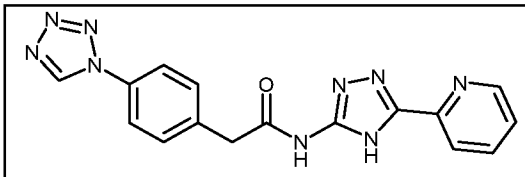
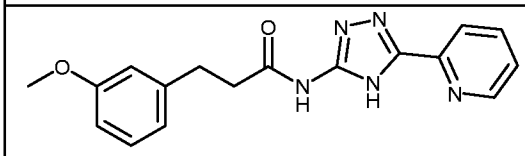
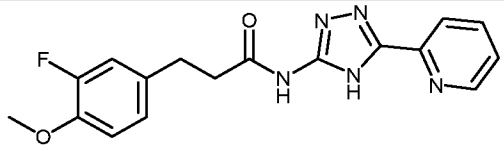
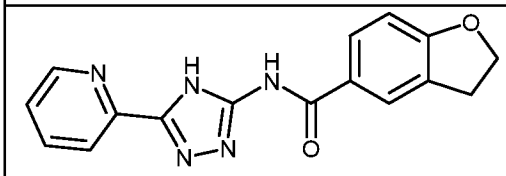
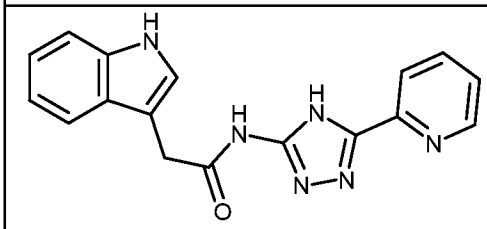
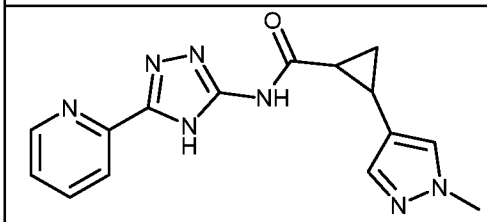
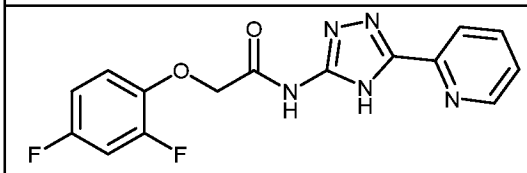
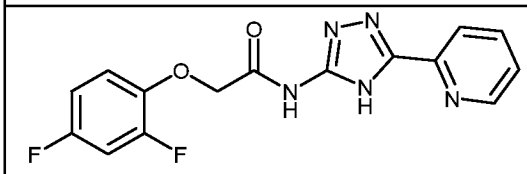
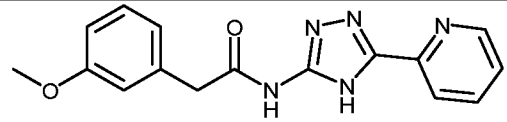
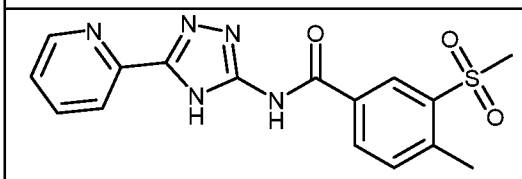
[002299] - После промывки количество связанного меченого ГТФ измеряли с помощью планшет-ридера Eppendorf AF2200.

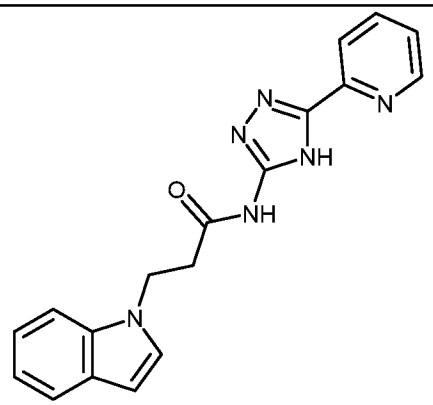
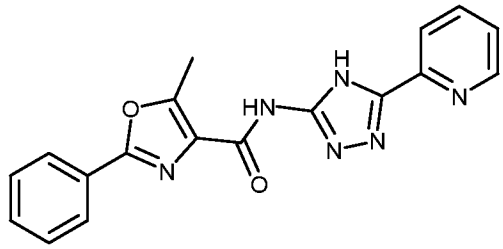
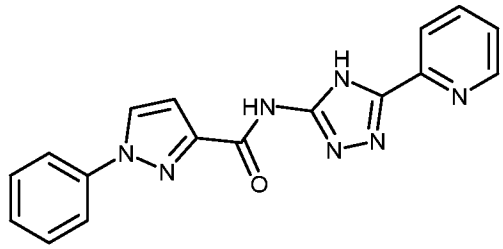
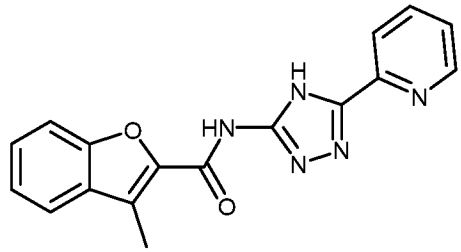
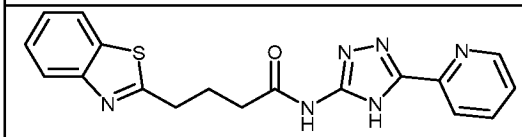
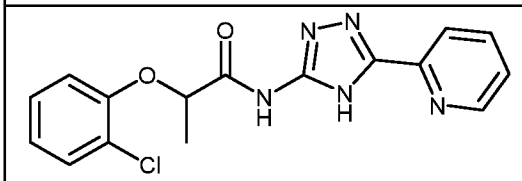
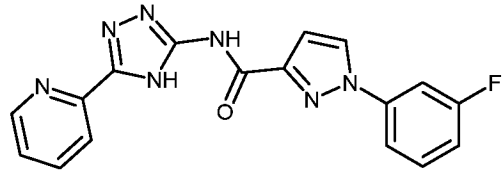
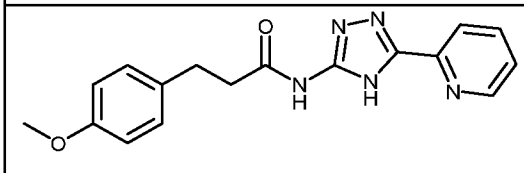
[002300] Путем замены мутантного белка KRas G12D мутантом KRas G12C, мутантом KRas дикого типа, мутантом KRas Q61H, двойным мутантом KRas G12D/Q61H или двойным мутантом KRas G12C/Q61H в описанных выше условиях анализа, мутантом KRas G12C KRas дикого типа, мутантом KRas Q61H, KRas G12D/Q61H с двойным мутантом и KRas G12C/Q61H с двойным мутантом, соответственно, определяли каждый.

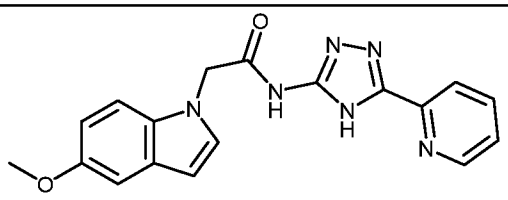
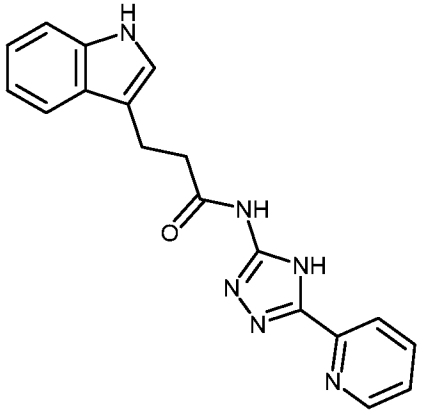
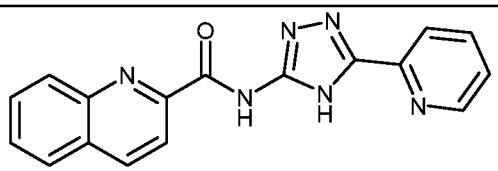
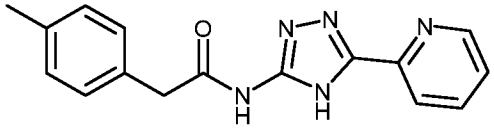
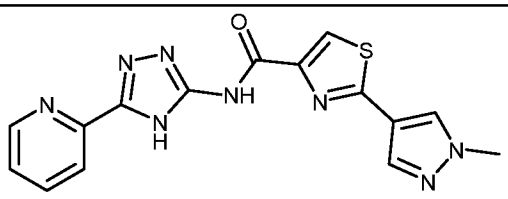
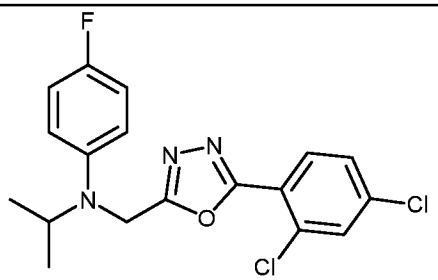
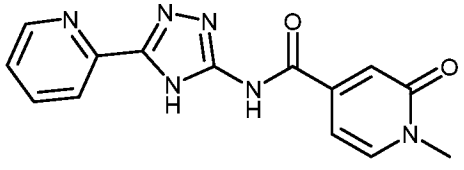
[002301] В Таблице 7 приведены данные ингибирования для выбранных соединений, протестированных в скрининге, описанном выше.

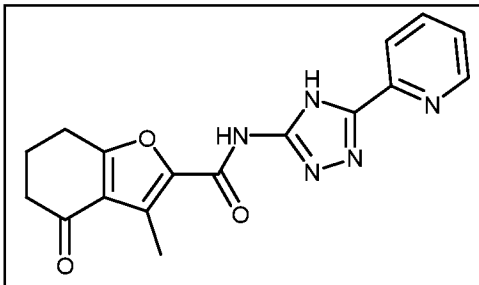
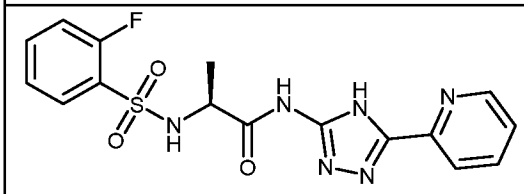
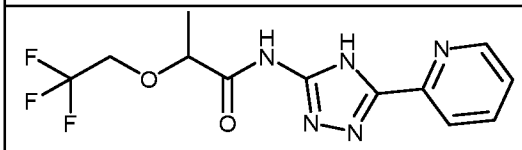
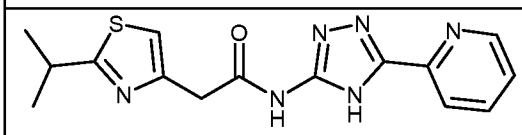
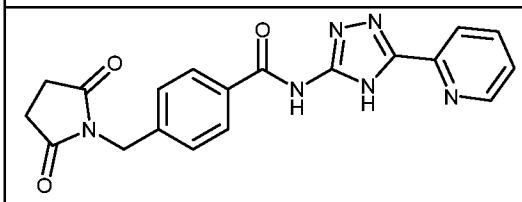
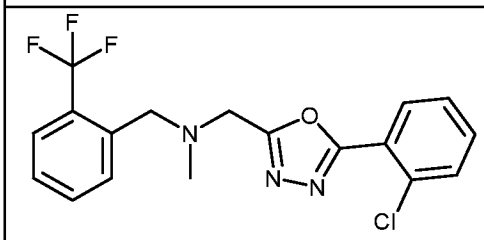
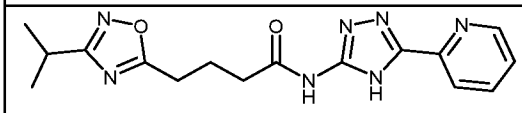
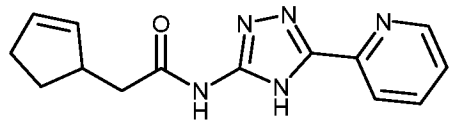
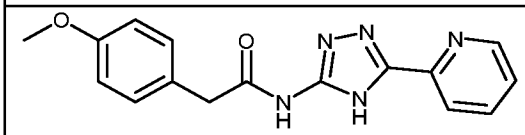
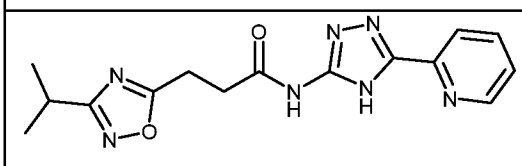
Таблица 7: % Ингибирования при 20 мкМ мутанта K-Ras и белка дикого типа

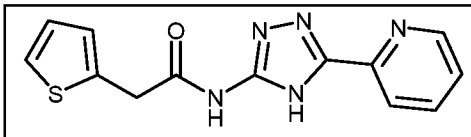
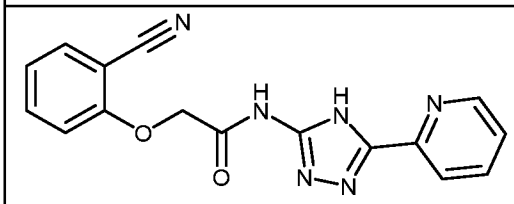
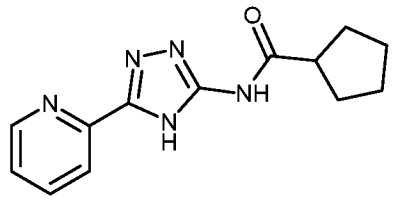
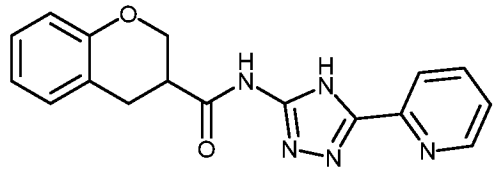
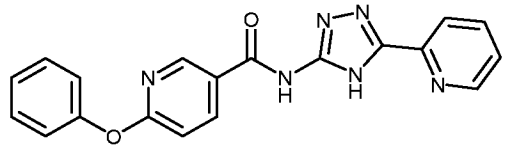
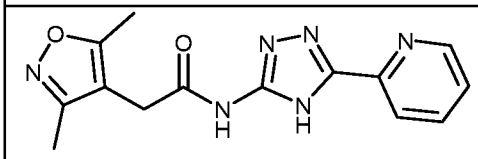
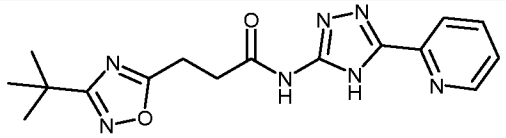
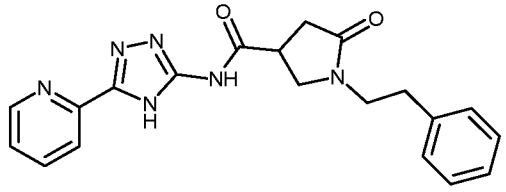
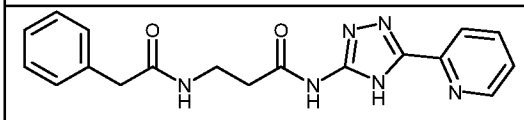
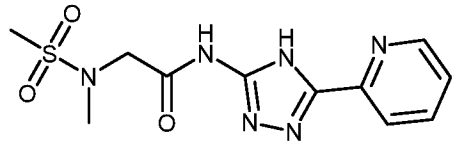
Структура	KRas G12D% Инг.	KRas G12C% Инг.	KRas дикого типа, % Инг.	KRas G12DQ61H % Инг.	KRas G12CQ61H% Инг.	KRas Q61H % Инг.	KRas G12DQ61H IC_{50} (мкМ)
				C			
				C			

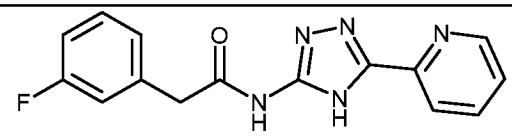
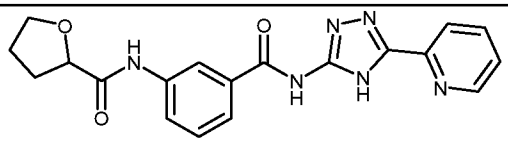
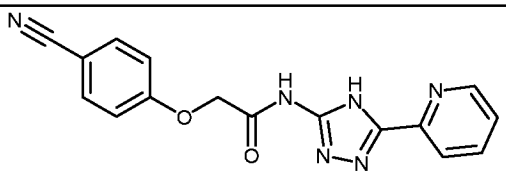
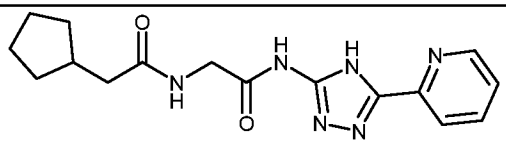
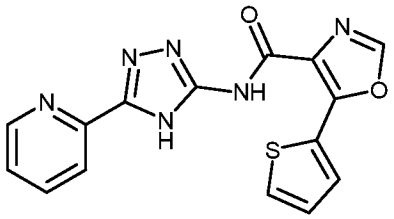
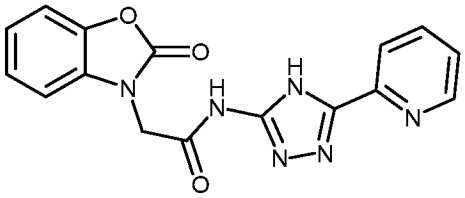
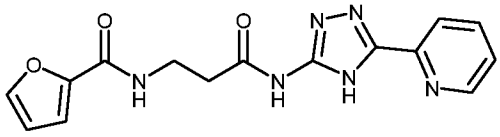
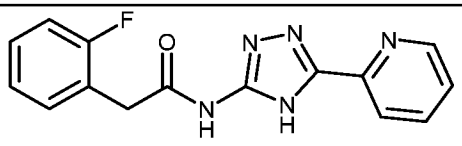
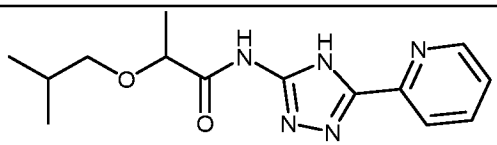
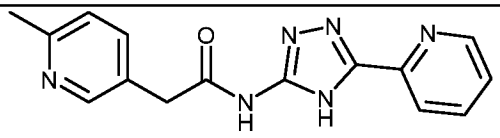
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			

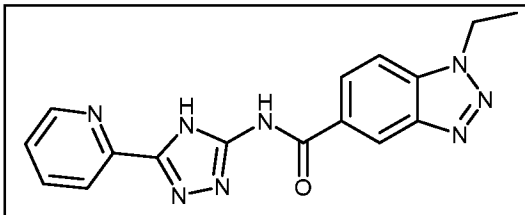
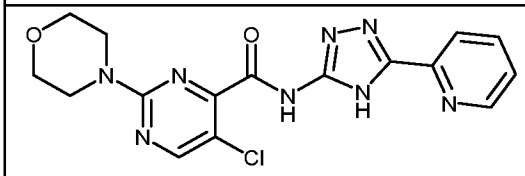
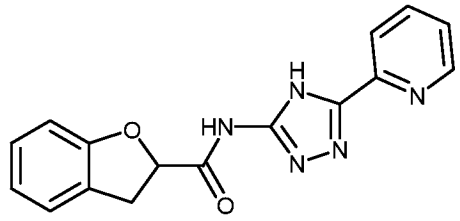
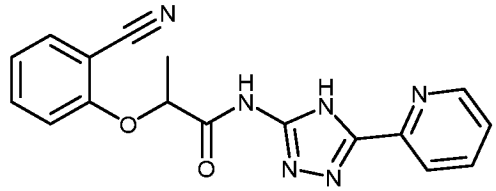
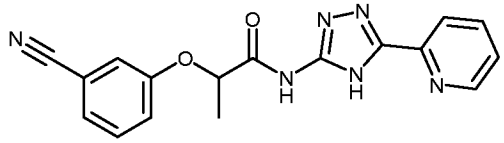
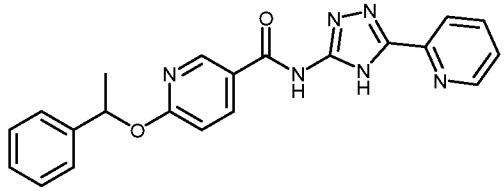
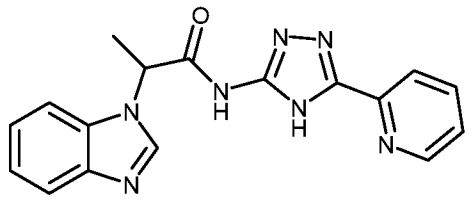
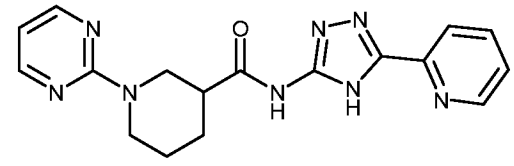
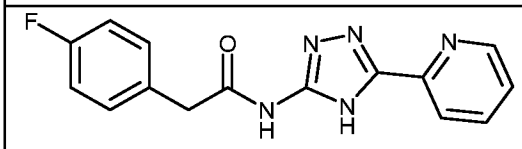
				C			
				C			
	D	C	C	D			
				C			
				C			
				C			
				C			
	B	B	B	C			

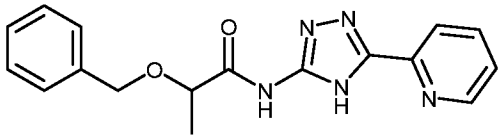
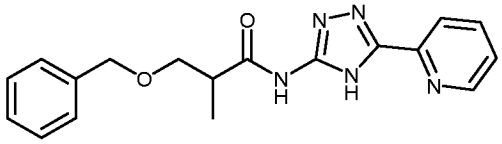
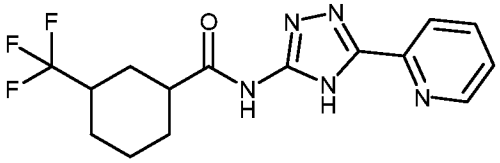
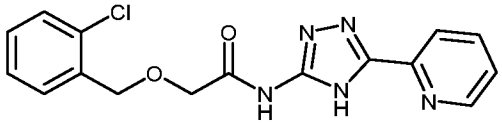
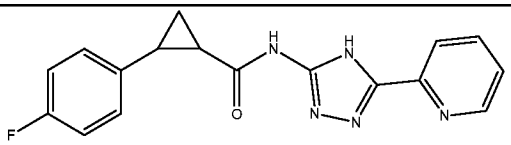
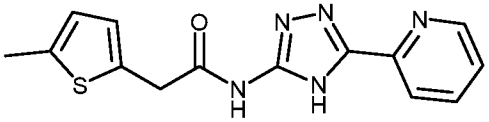
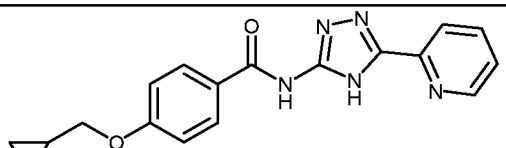
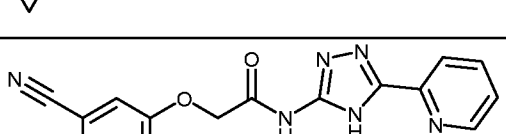
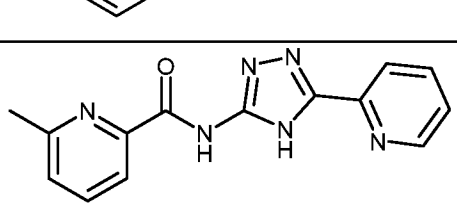
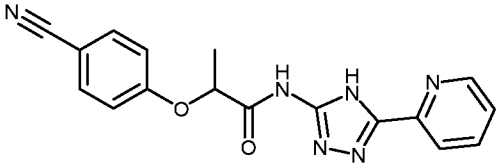
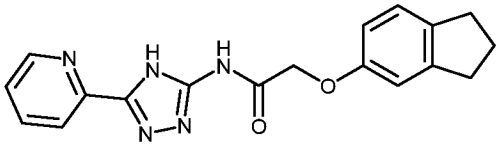
				C			
				C			H
	D	B	C	D			
				C			
				D			
				B			
				B			

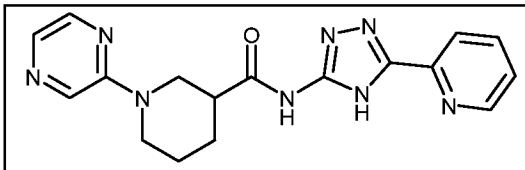
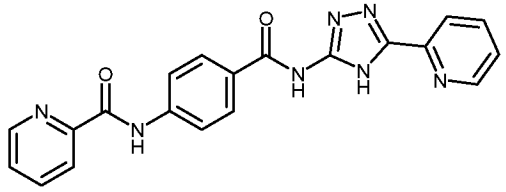
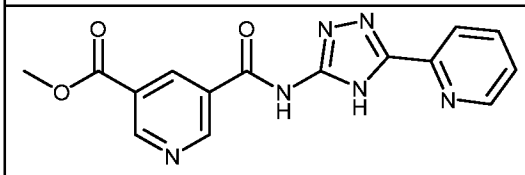
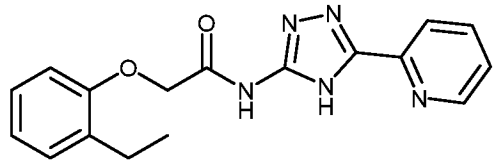
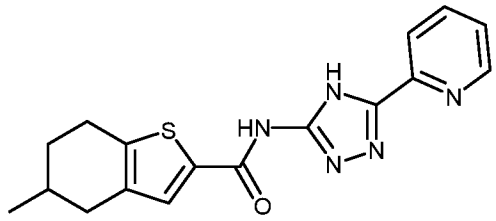
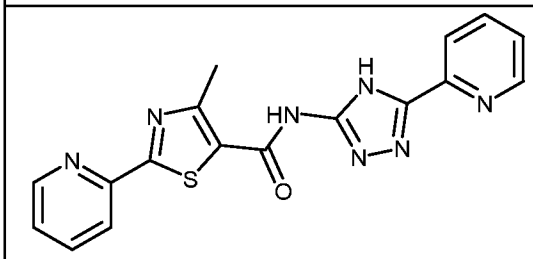
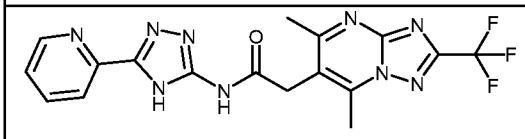
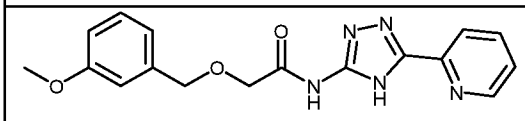
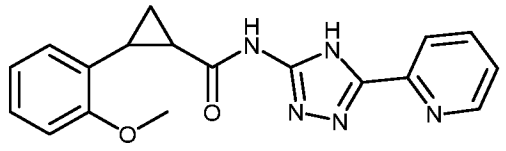
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			
	B	A	A	C			
				C			
				C			
				C			
				C			

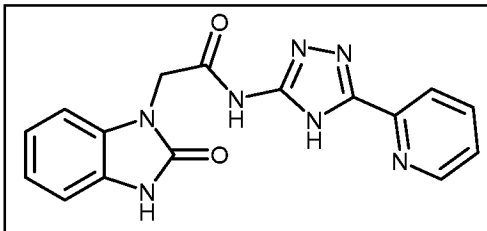
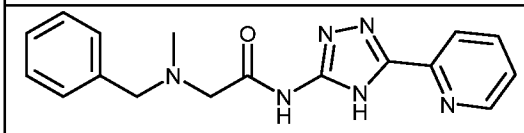
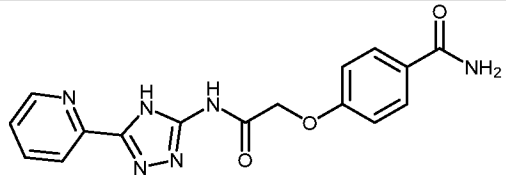
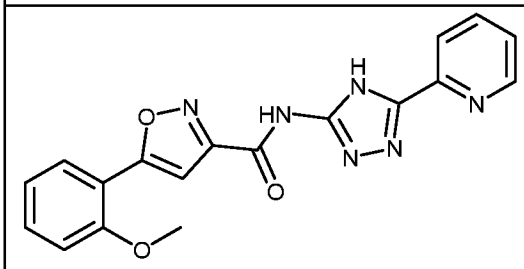
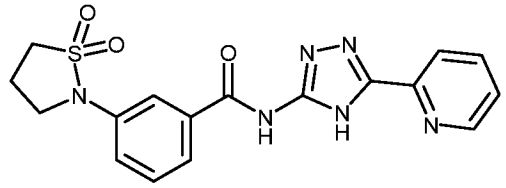
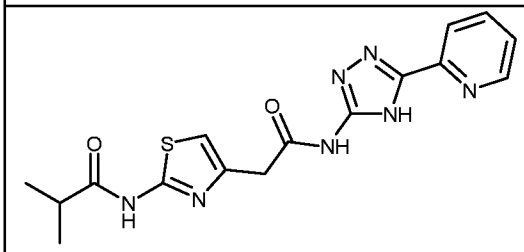
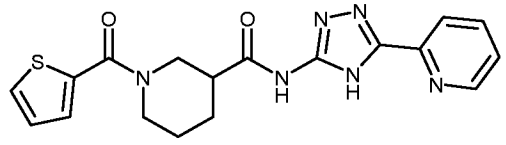
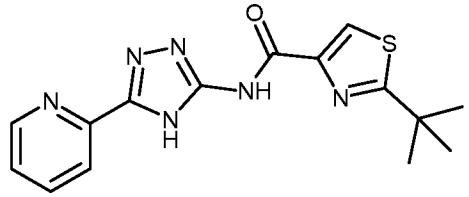
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			

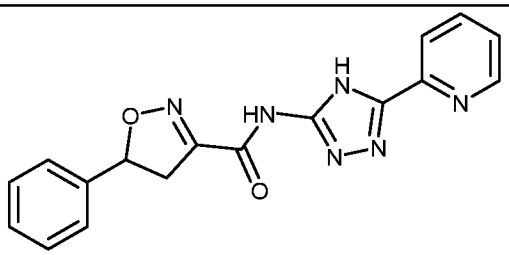
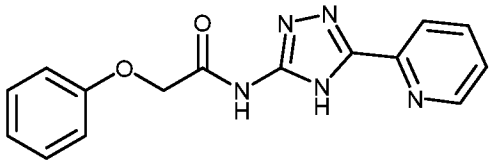
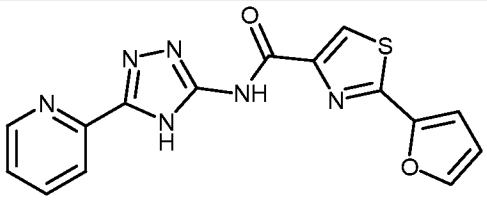
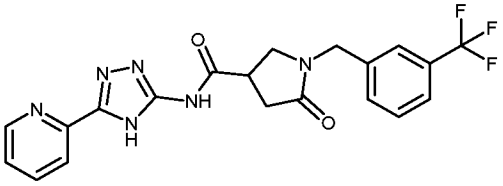
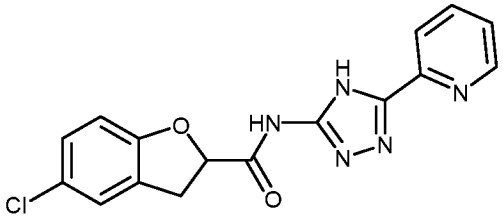
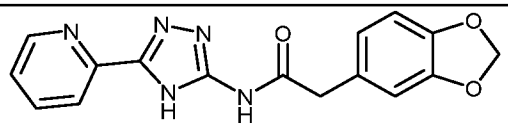
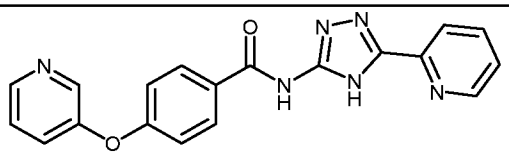
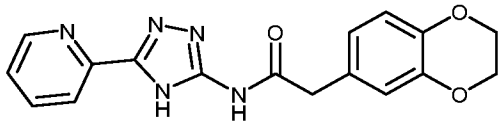
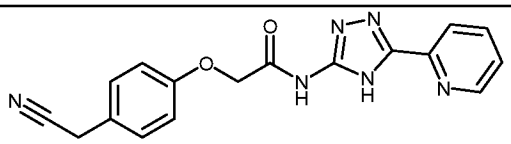
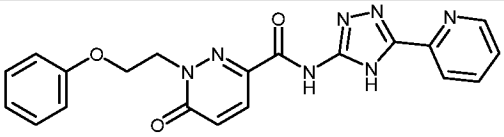
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			

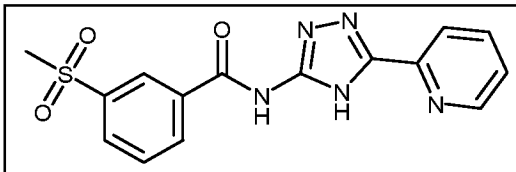
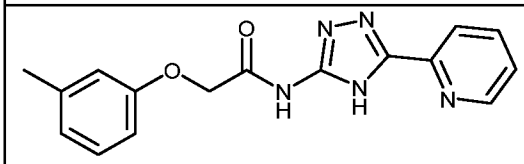
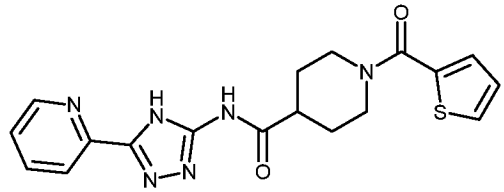
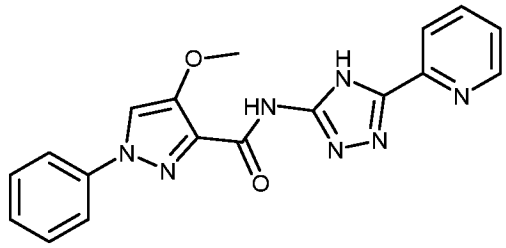
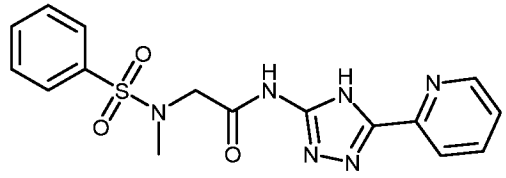
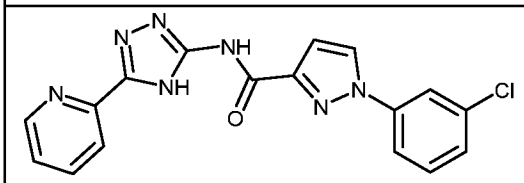
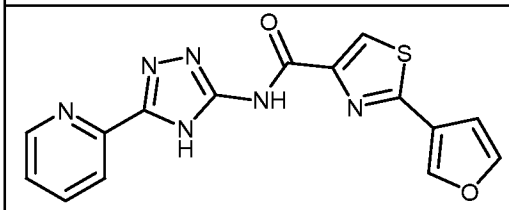
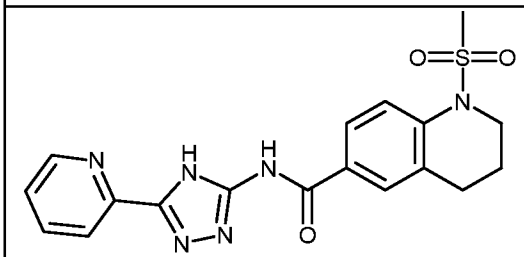
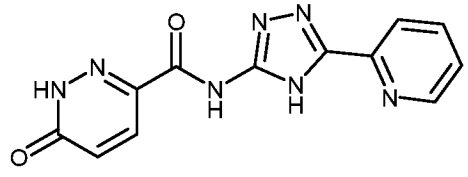
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			H
				C			
				C			
				C			
				C			

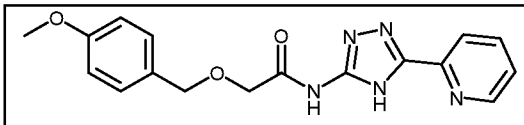
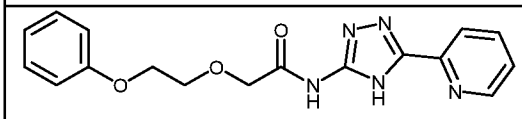
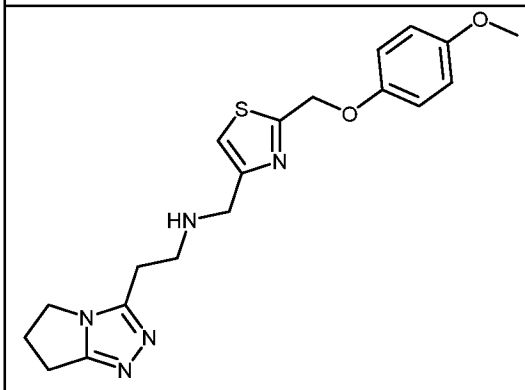
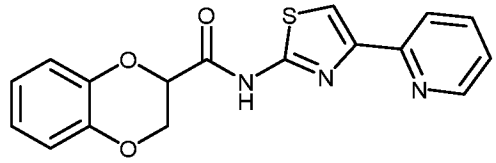
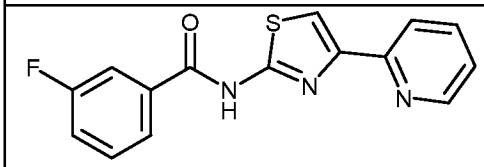
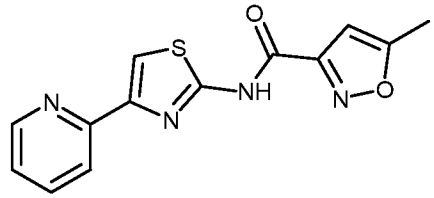
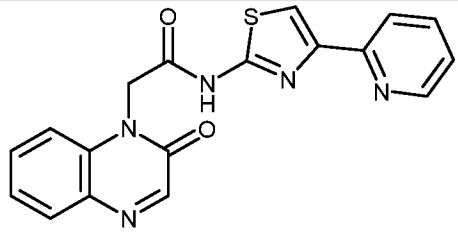
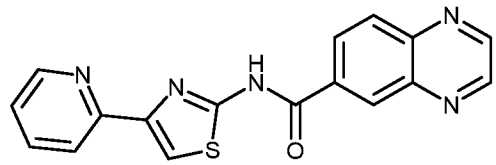
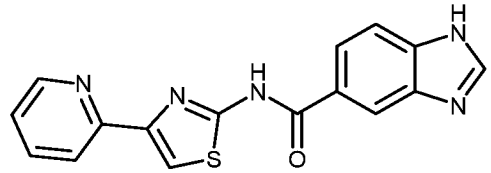
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			

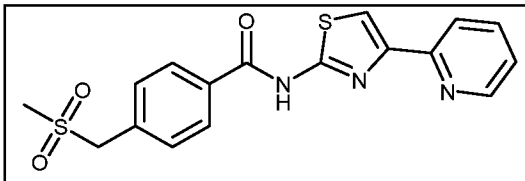
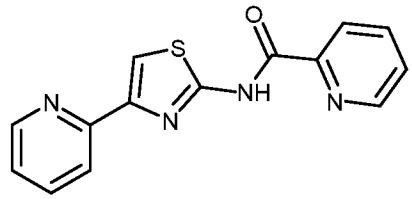
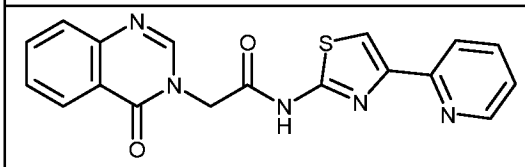
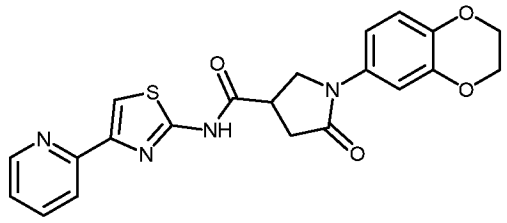
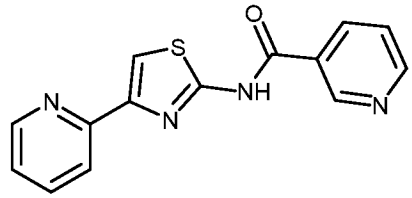
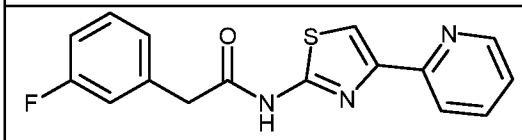
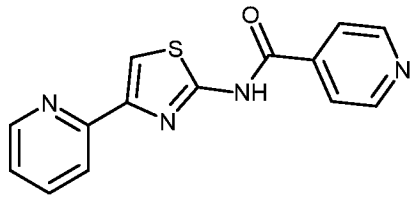
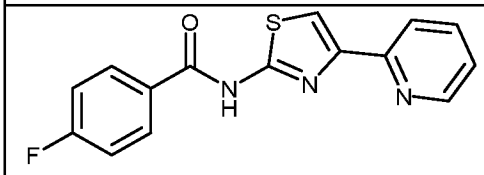
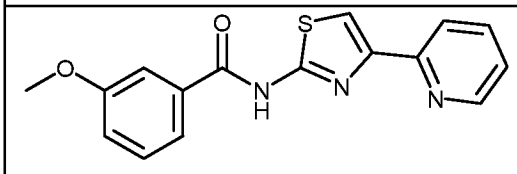
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			

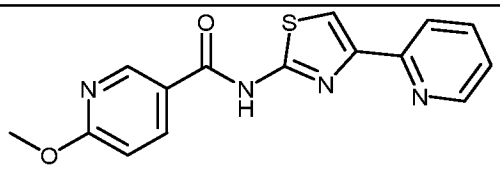
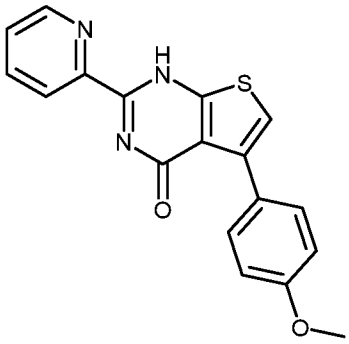
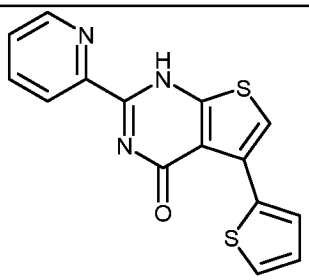
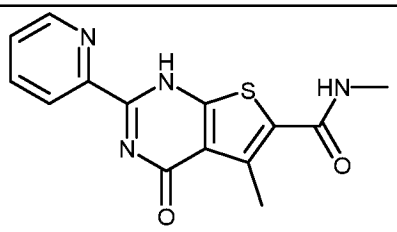
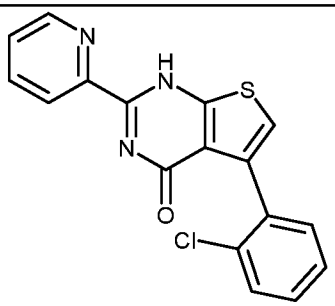
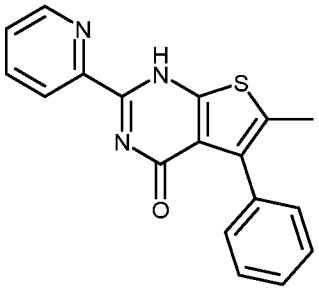
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			

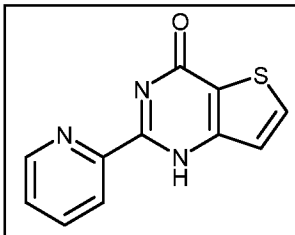
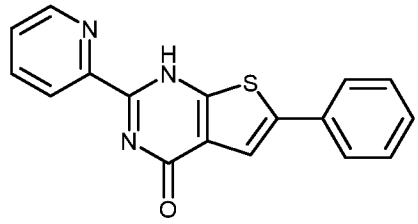
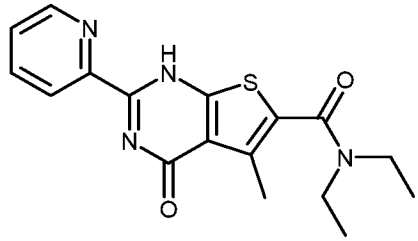
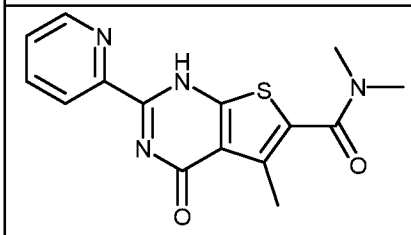
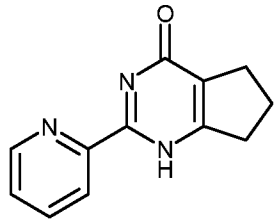
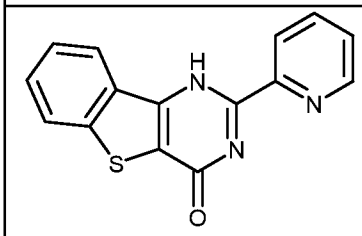
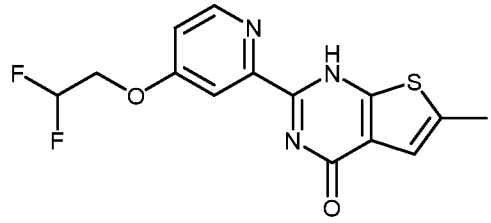
				C			
				C			
				C			
	C	A	B	C			
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			

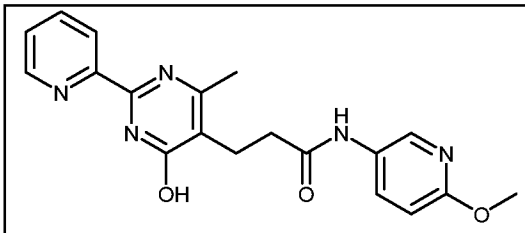
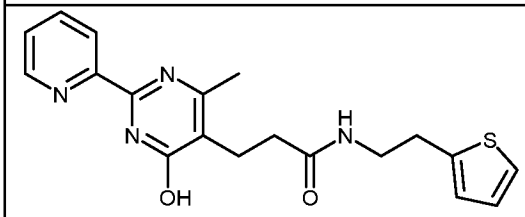
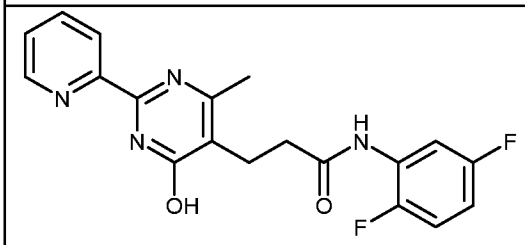
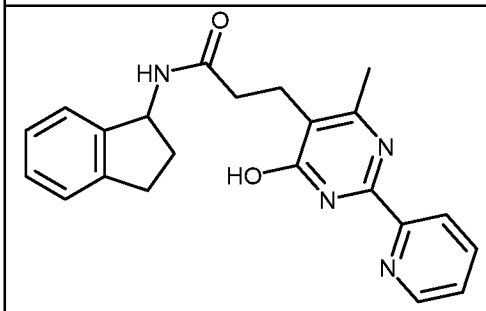
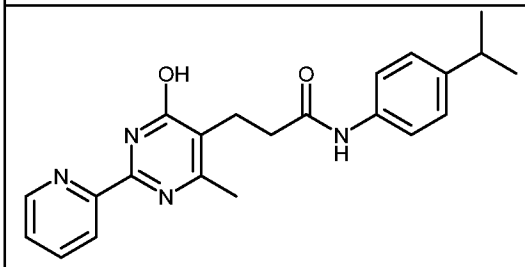
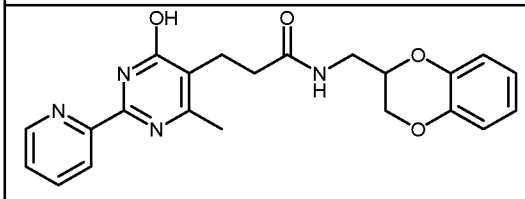
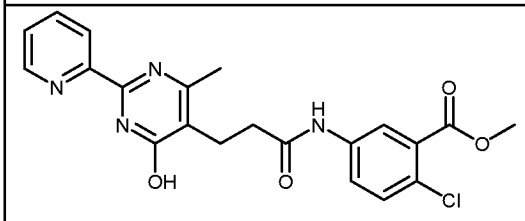
				C			
				C			G
				C			
				D			
				D			
	D	A	B	D			
				D			
	C	B	C	D			
				C			

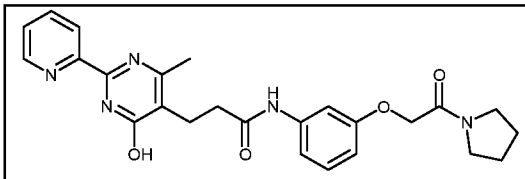
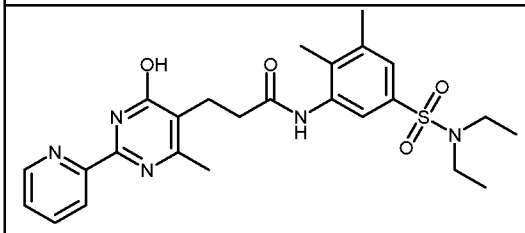
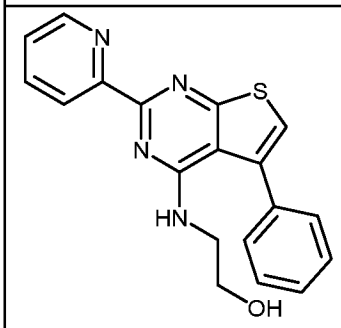
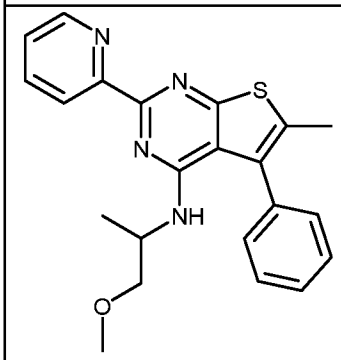
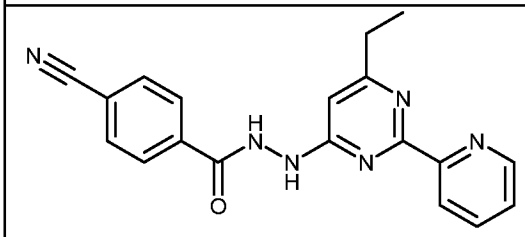
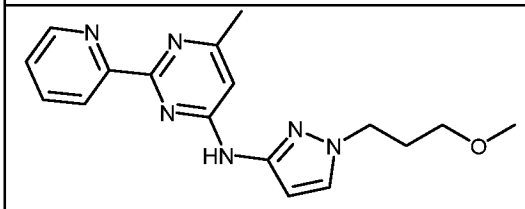
				C			
				D			
	C	B	A	C			
				C			
	C	B	C	C			
	B	B	B	D			
				C			
				C			
				C			

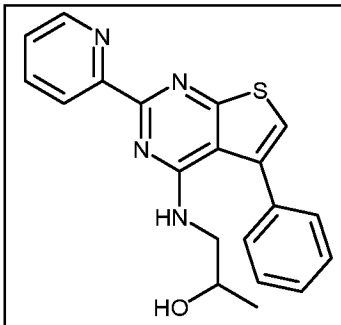
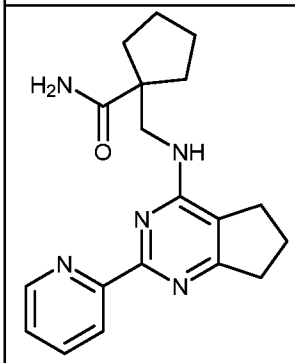
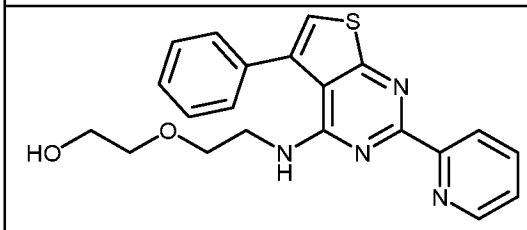
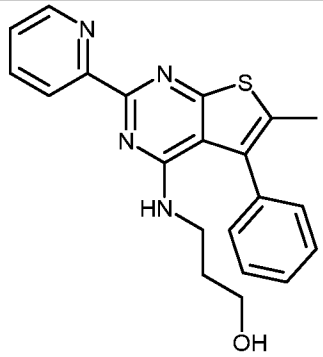
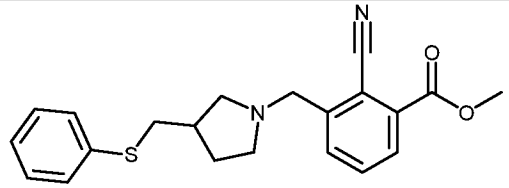
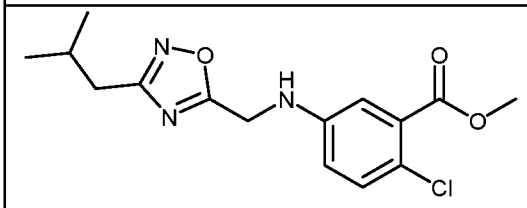
	A	B	A	C			
	C	C	C	D			
				B			
				C			
	C	C	B	C			
				B			
	C	C	C	C			
				C			
	C	C	B	C			

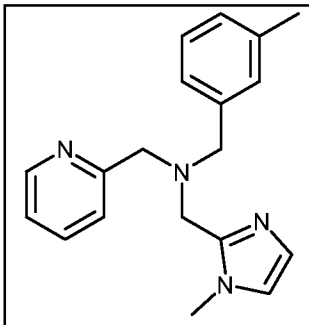
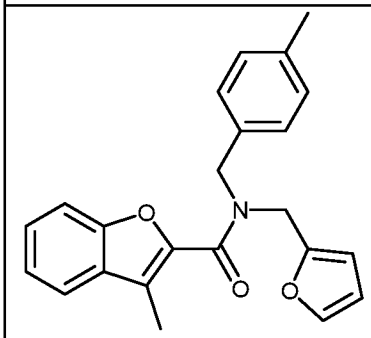
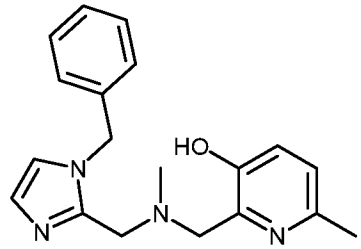
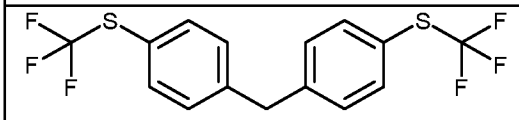
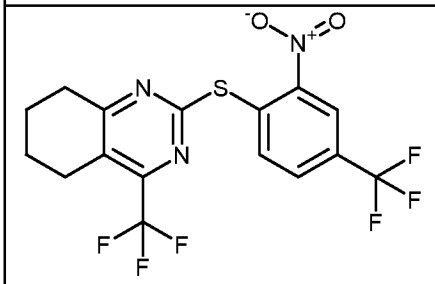
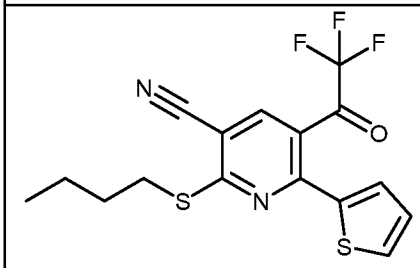
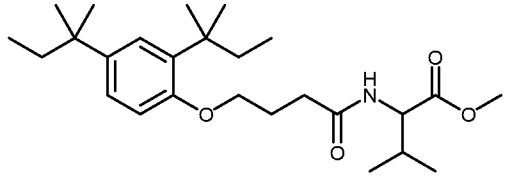
	D	C	C	C			
				C			
				C			
				B			
	C	B	B	C			
				C			

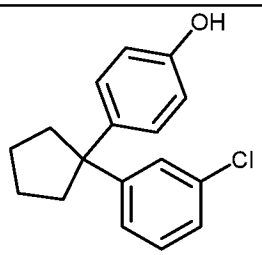
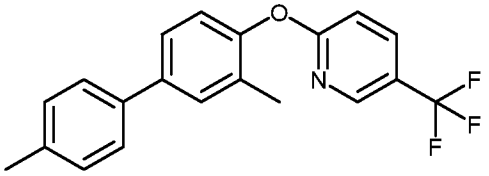
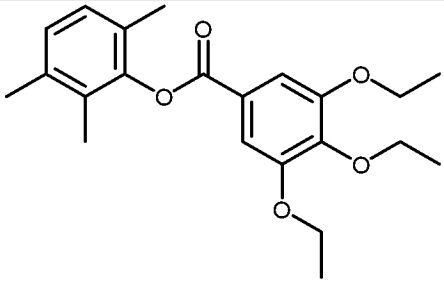
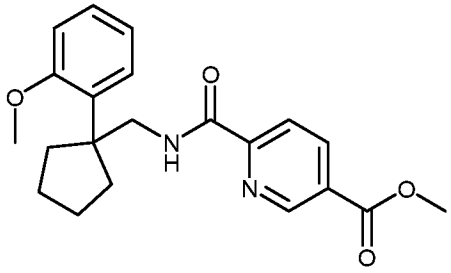
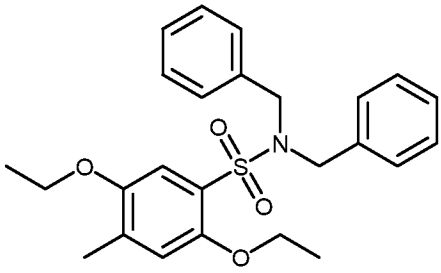
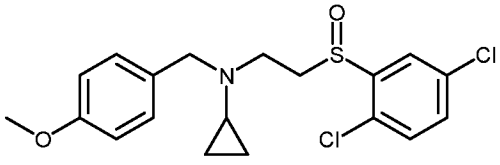
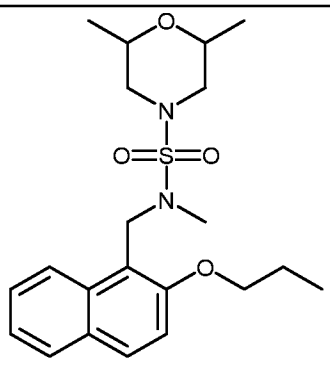
				C			
				C			
				C			
				B			
	C	B	B	C			
				C			F
	C	B	B	D			

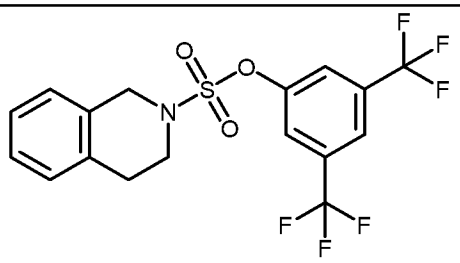
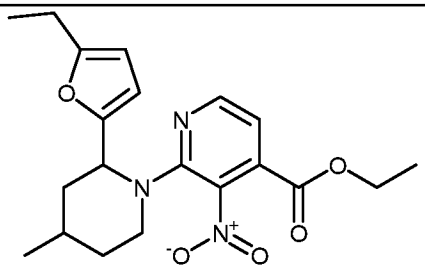
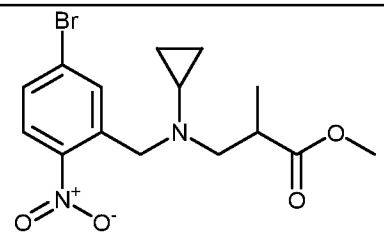
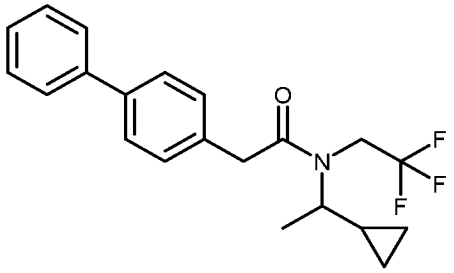
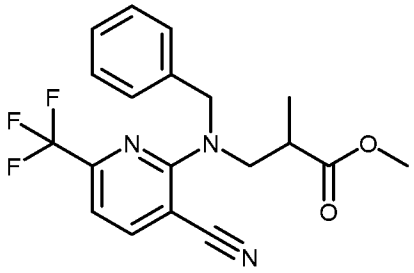
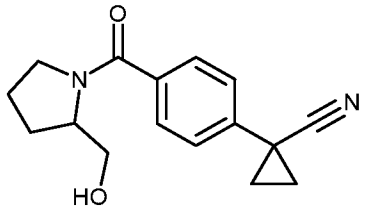
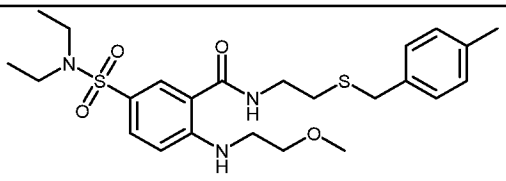
				C			
				B			
				C			
				B			
				C			
				B			
				C			

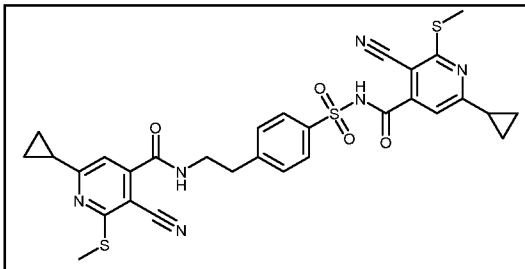
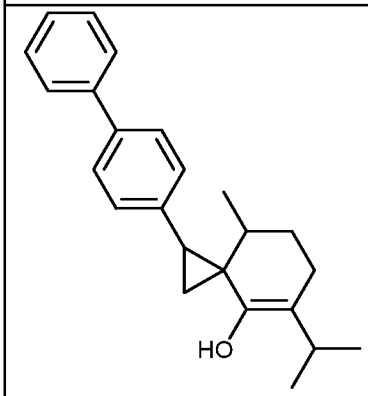
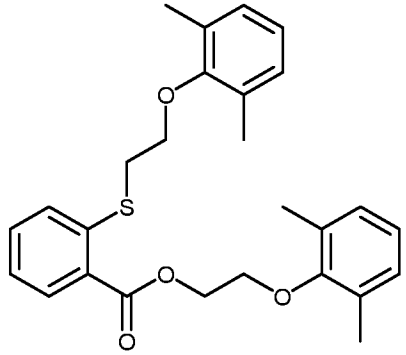
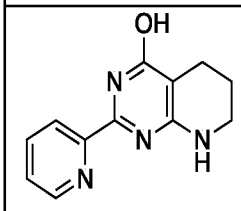
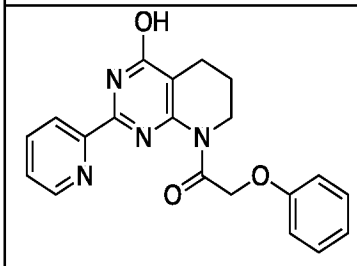
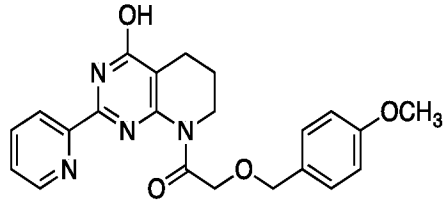
				B			
				C			
	C	A	A	B			
	C	B	B	C			
				C			
				C			

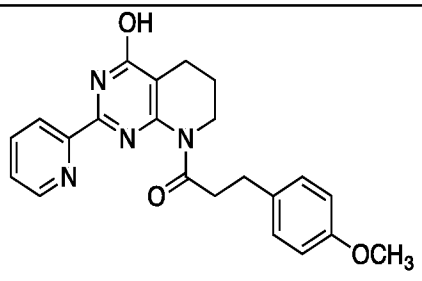
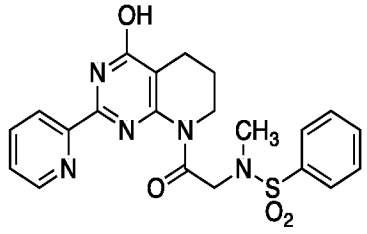
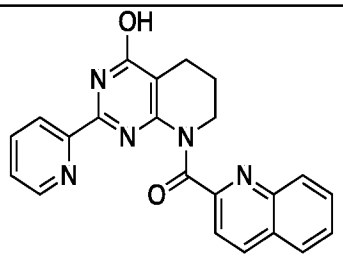
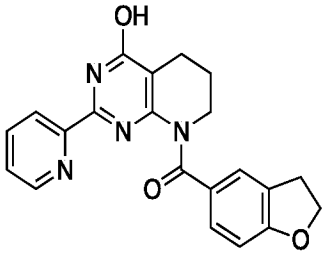
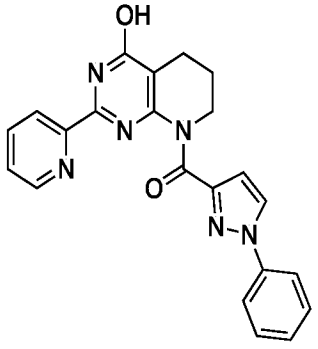
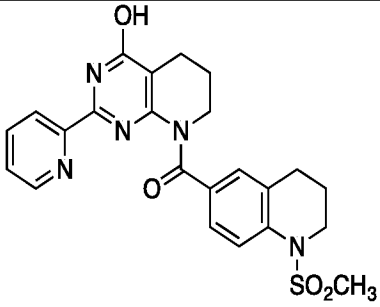
	C	A	B	C			
	C	B	B	C			
	B	B	B	C			
	C	C	B	C			
	A	B	A	B			
	C	B	A	C			

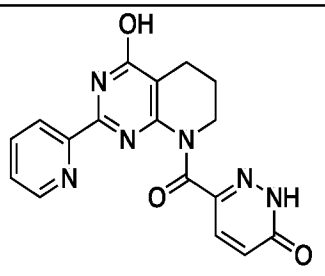
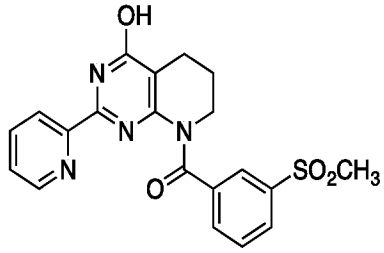
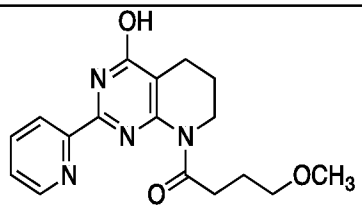
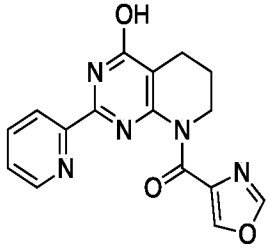
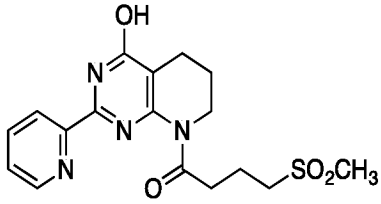
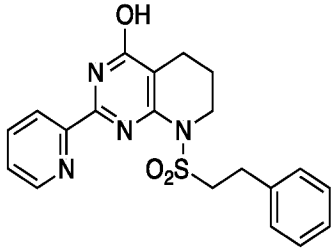
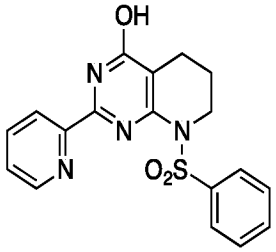
	C	B	B	C			
				C			
				C			
				C			
				C			
				C			
				B			

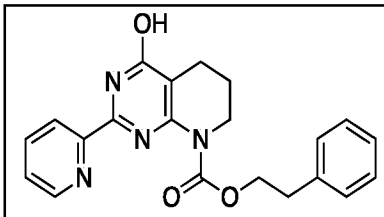
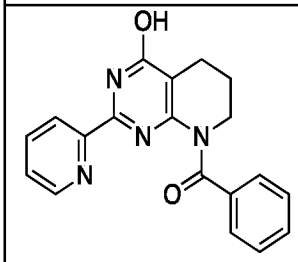
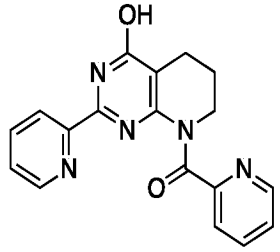
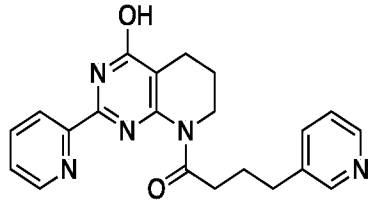
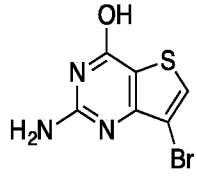
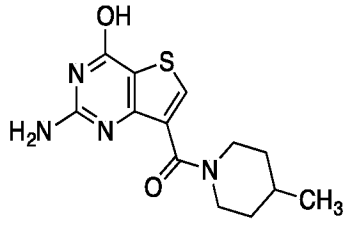
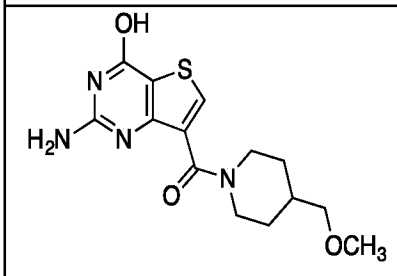
				B			
				C			
				C			
				B			
				B			
				B			
				B			

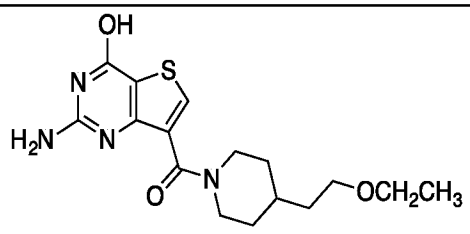
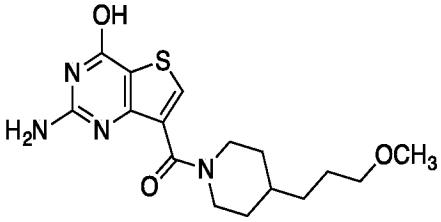
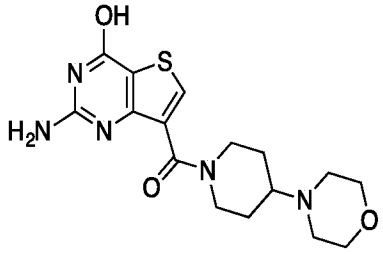
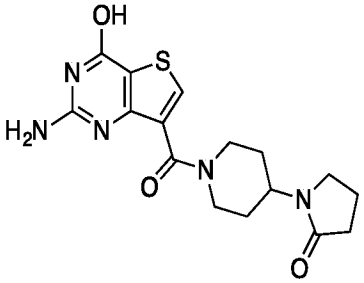
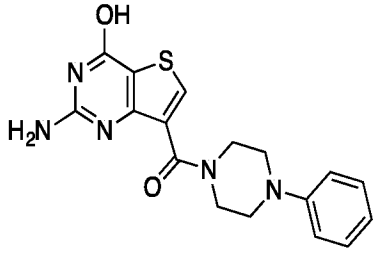
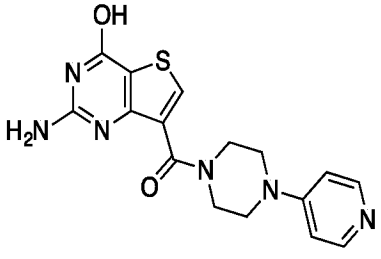
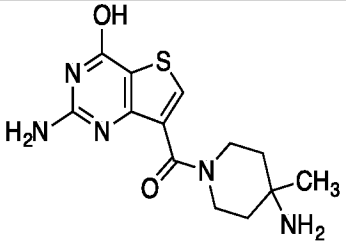
				C			
				C			
				B			
				C			
				B			
				D			
				B			

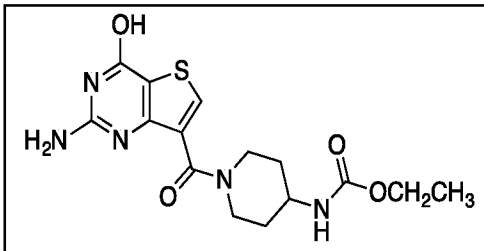
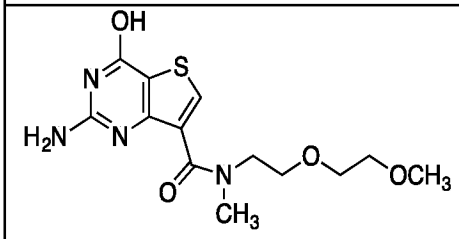
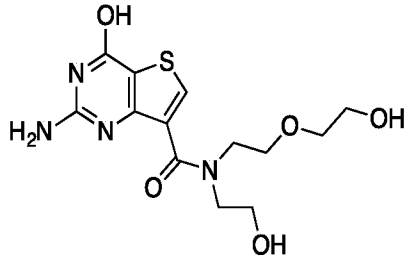
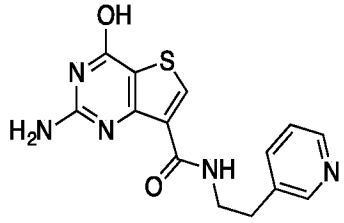
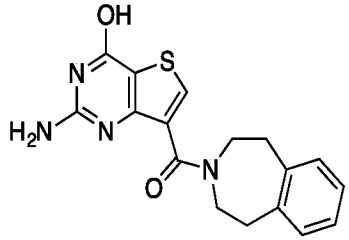
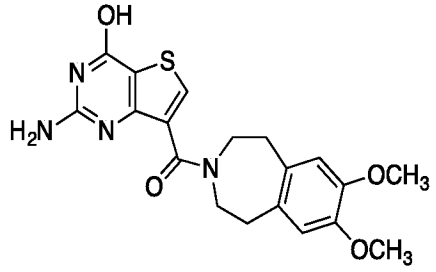
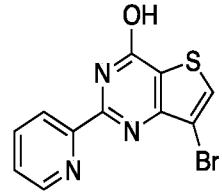
				C			
				B			
				C			
 HCl				B			
 HCl				D			
				D			H

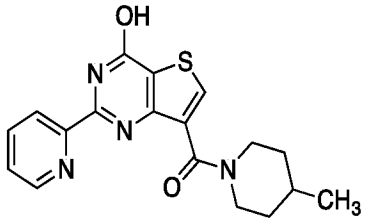
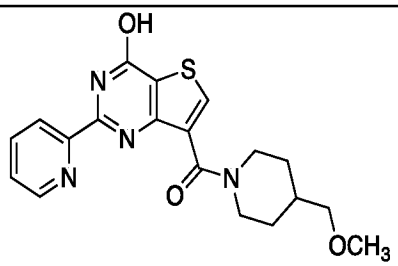
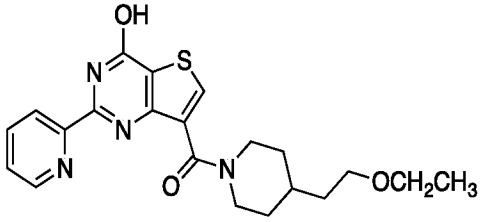
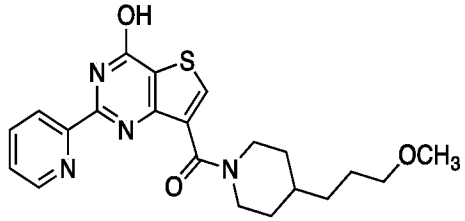
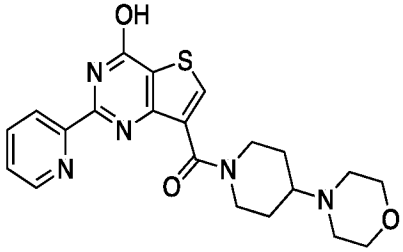
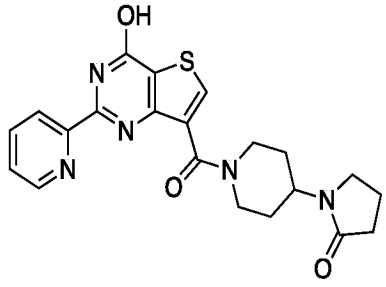
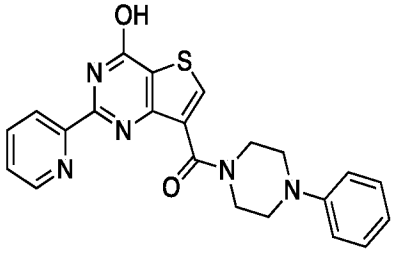
 HCl	B	C	B	C			
 HCl				A			
 HCl	C	C	B	D			
 HCl				A			
 HCl	C	B	B	D			
 HCl				B			

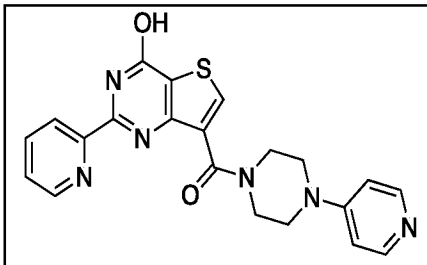
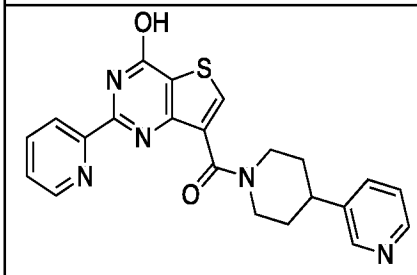
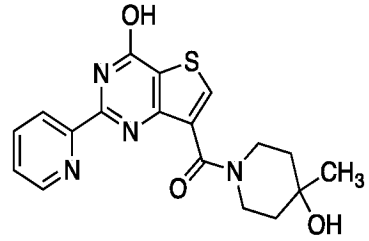
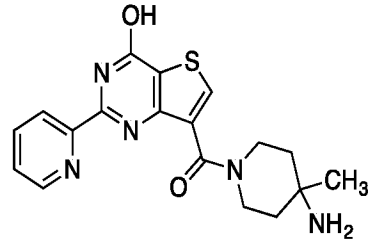
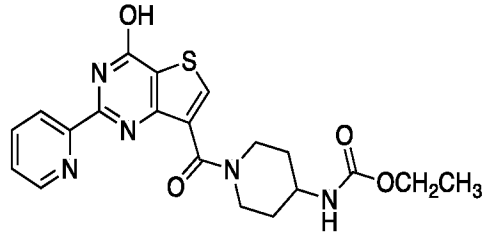
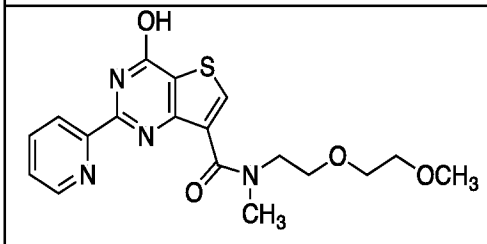
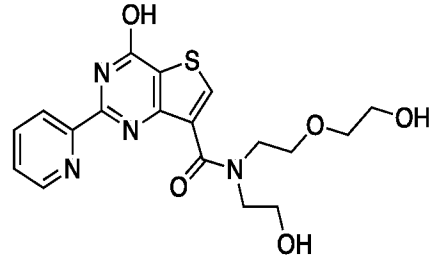
 HCl	C	B	C	B			
 HCl				C			G
				C			
				B			
				C			
				0			
				A			

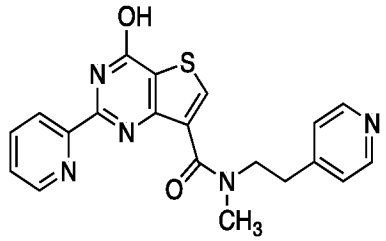
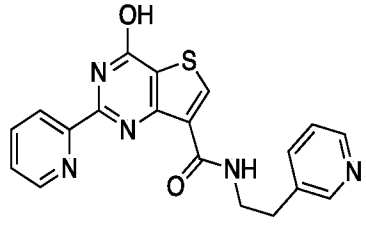
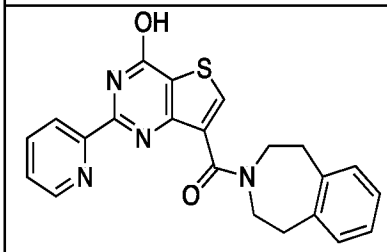
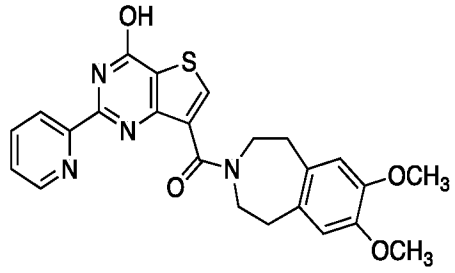
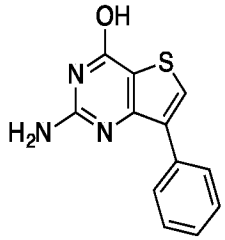
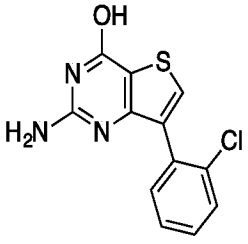
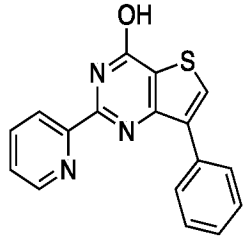
	C	B	C	D			
				B			
	B	B	B	C			
	C	C	B	C			
				A			
				A			
				A			

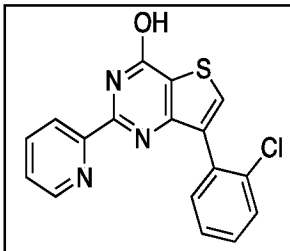
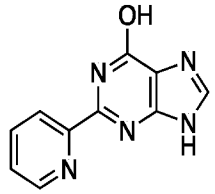
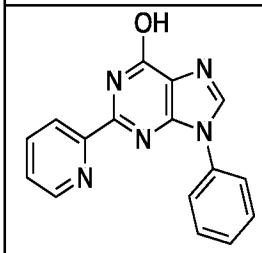
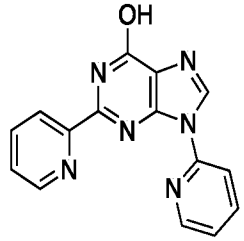
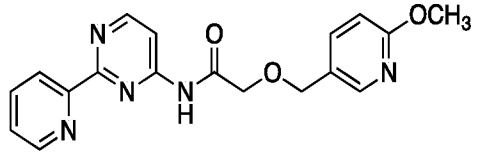
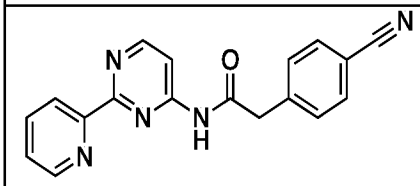
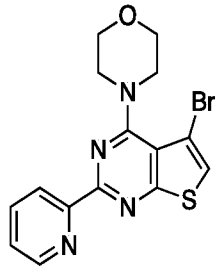
				A			
				B			
				A			
				B			
				B			
				B			
				A			

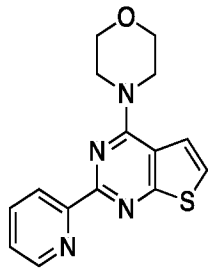
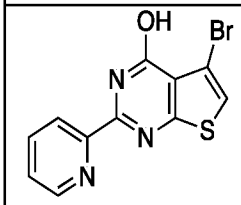
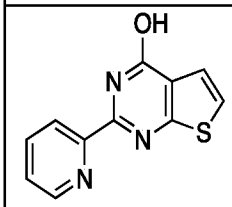
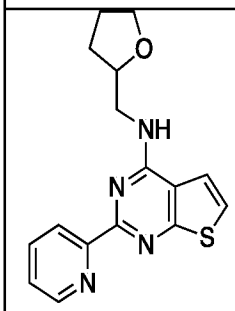
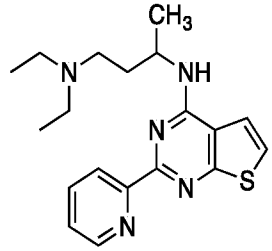
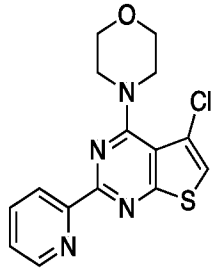
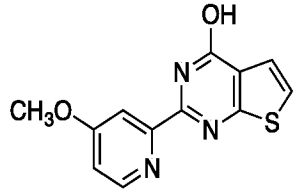
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				B			
	B	B	B	C			

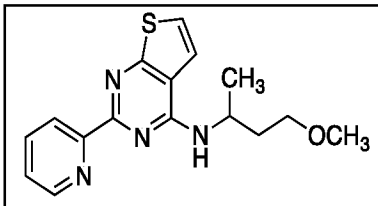
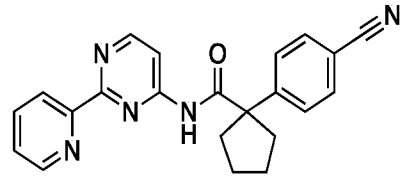
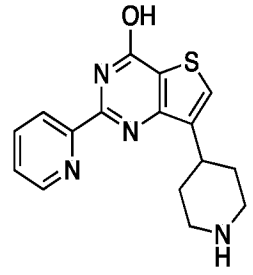
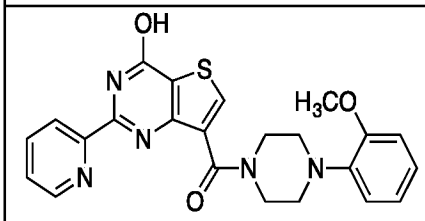
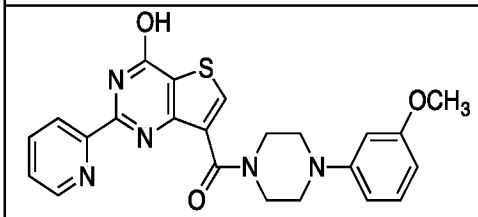
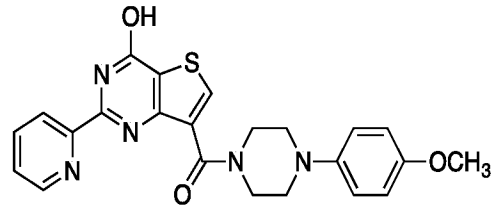
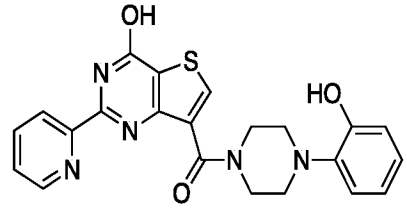
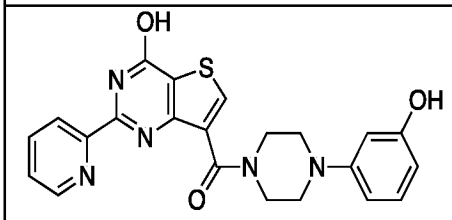
				C			
				B			
				C			
				C			
				B			
	C	C	C	C			
	C	B	C	D			G

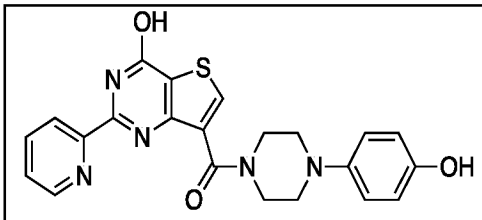
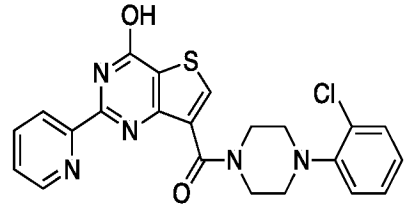
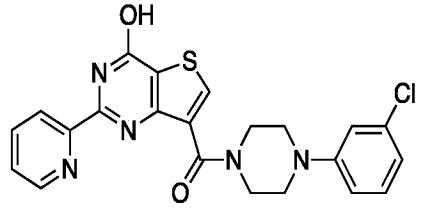
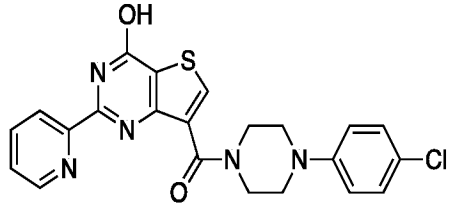
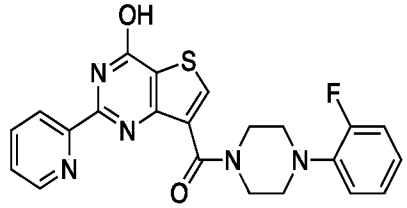
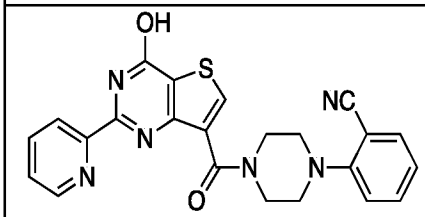
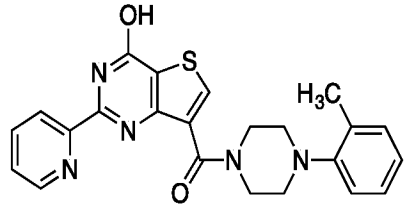
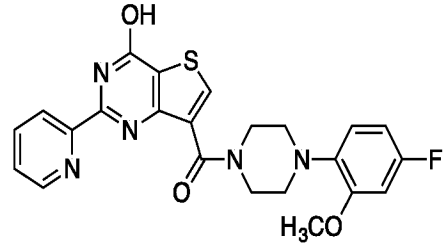
	C	B	C	C			
	C	B	D	C			
	C	B	C	B			
	C	D	B	D			
				C			
				C			
	C	C	B	D			

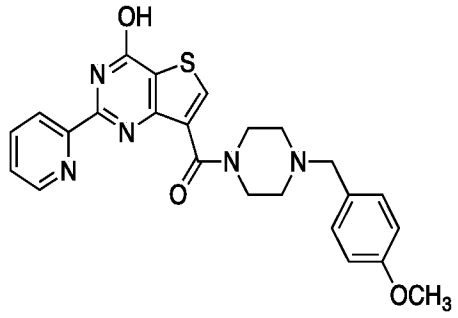
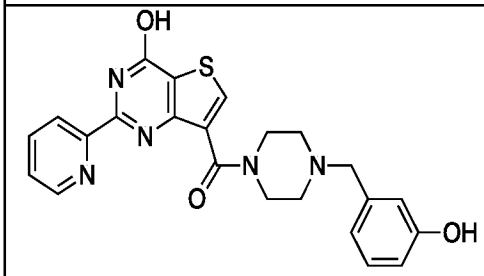
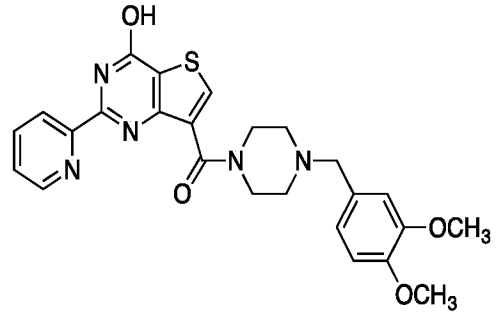
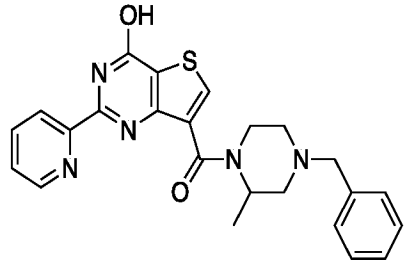
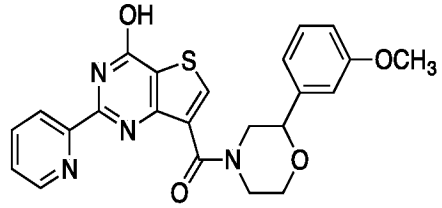
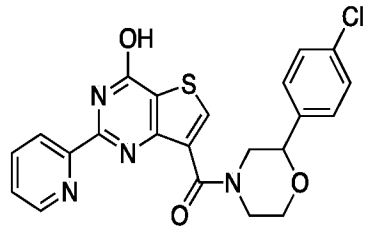
				B			
	C	B	D	C			
				B			
				C			
				A			
				A			
				B	B	C	

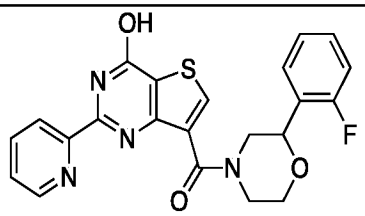
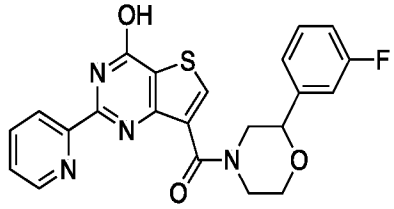
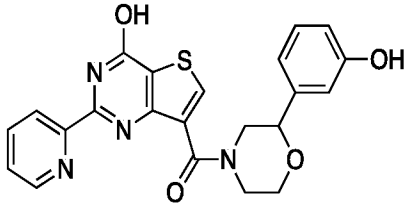
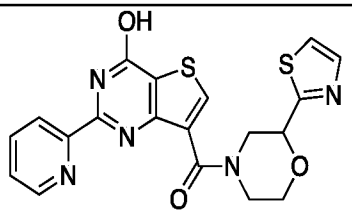
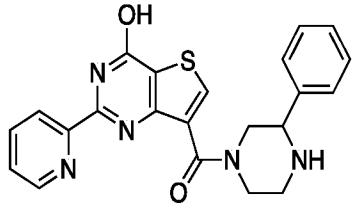
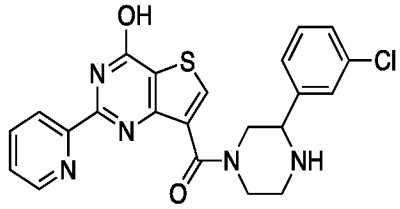
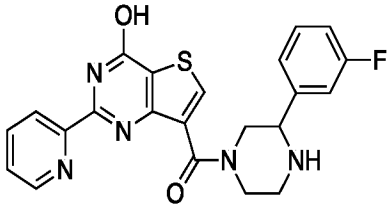
	B	B	A	C	C	C	
				B			
	C	B	C	C			
				B			
				B			
				B			
				A			

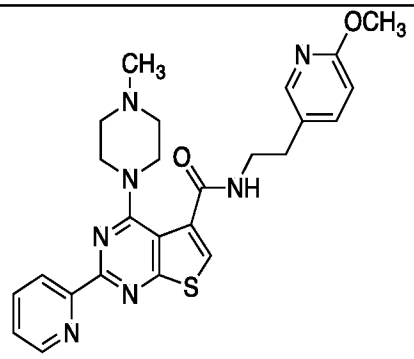
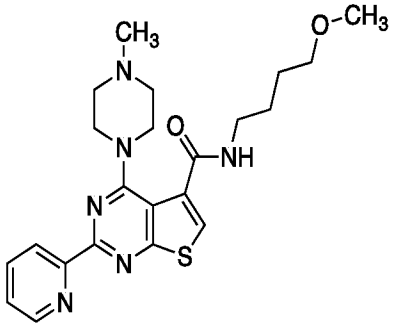
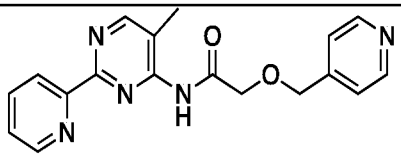
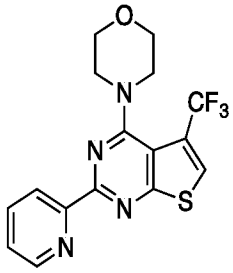
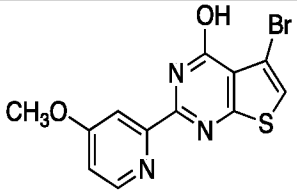
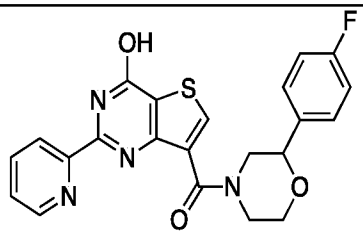
				C			
	C	B	C	C	C	D	
	B	B	B	C	C	C	F
	C	C	B	B			
				B			
				A			
	C	C	B	C	C	C	G

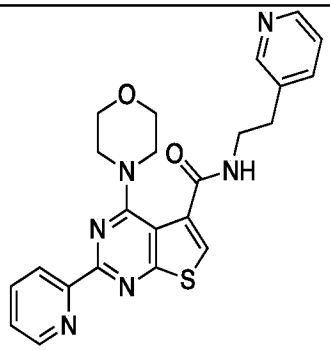
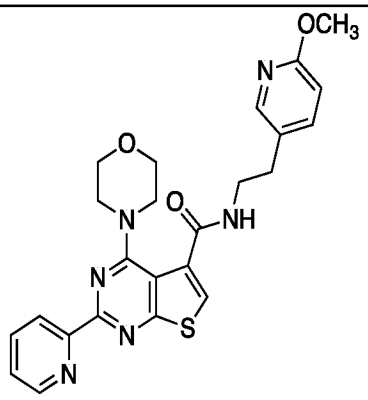
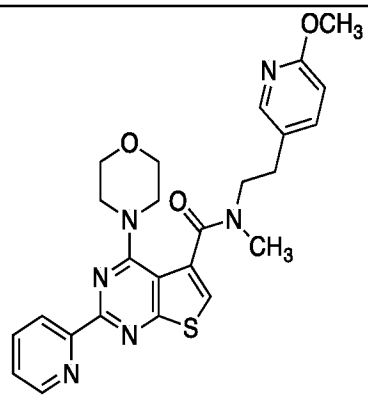
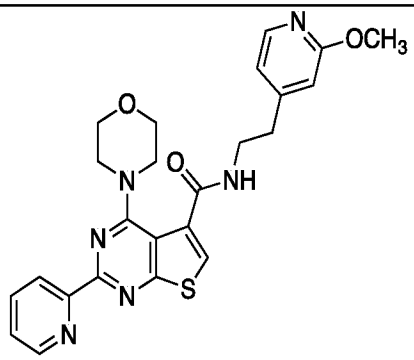
	C	B	A	B			
				B			
 2 HCl				C			
				B			
				A	C	C	
				B			
	B	B	A	B			
				B			

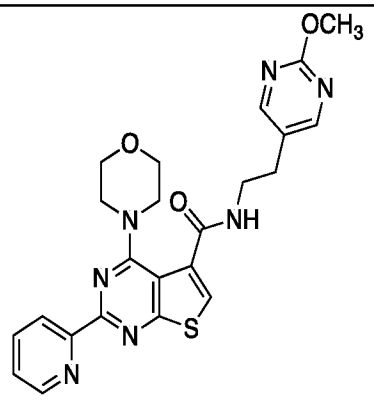
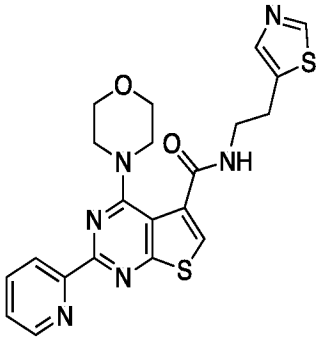
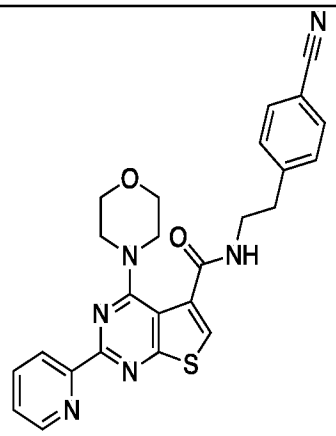
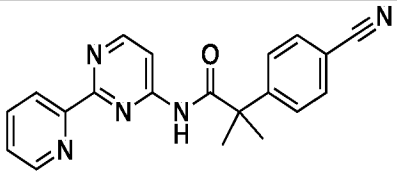
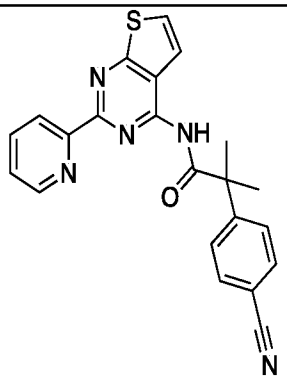
				B			
				C			
				B			
				B			
				B			
				A			
				B	C	C	
				B			

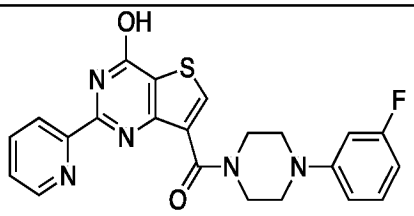
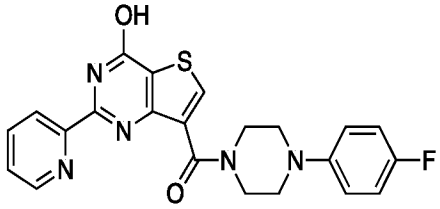
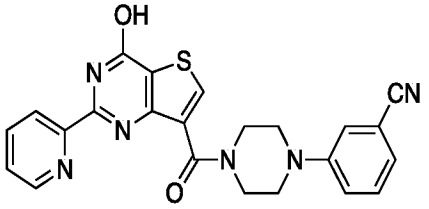
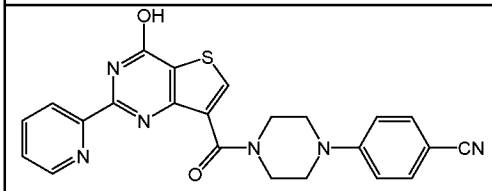
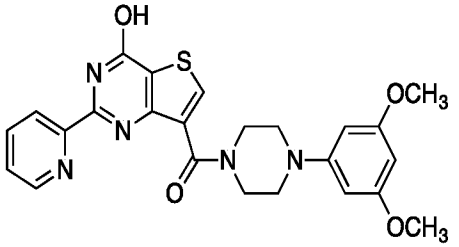
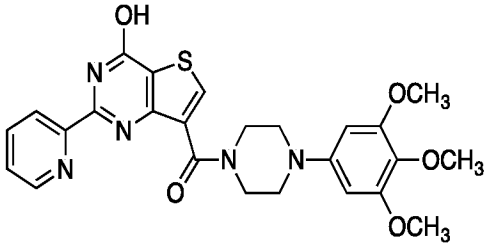
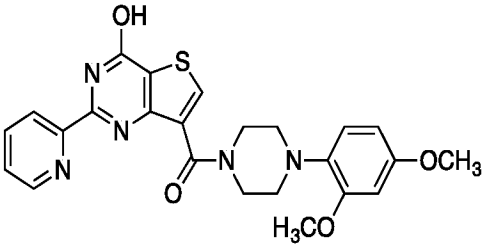
				B			
				D	D	D	F
				B			
				B			
				B			
				B			

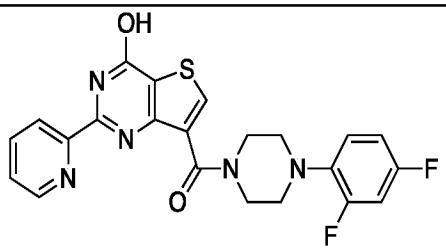
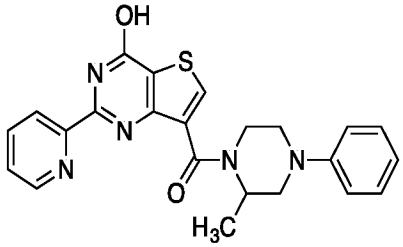
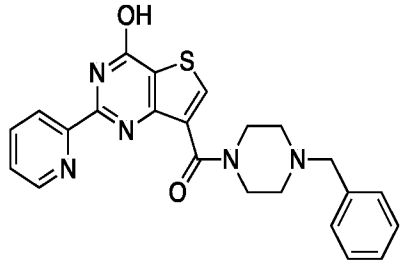
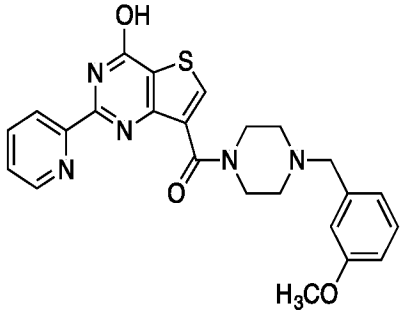
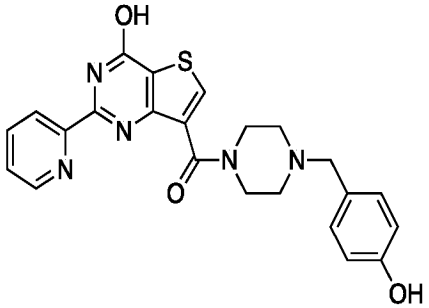
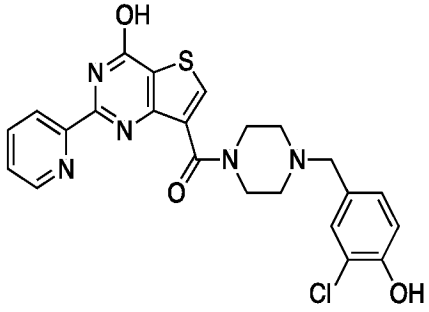
	C	B	D	B			
				B	A	A	
				C			
				B	C	C	G
				B			
				B			
				B			

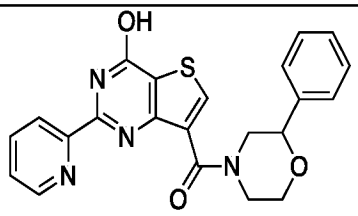
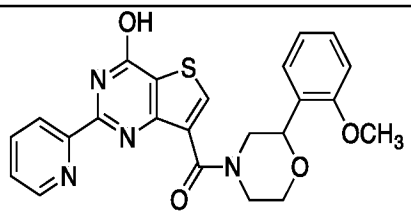
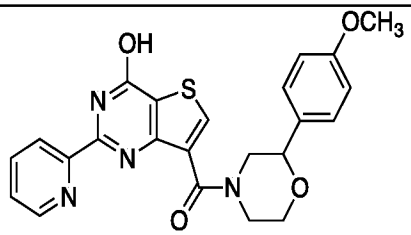
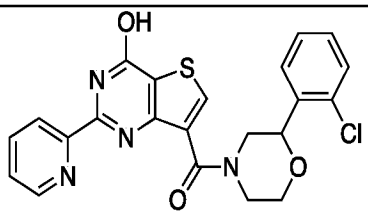
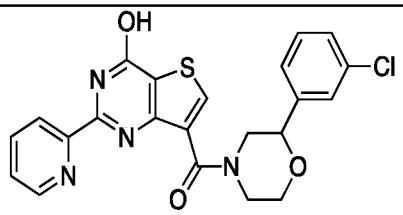
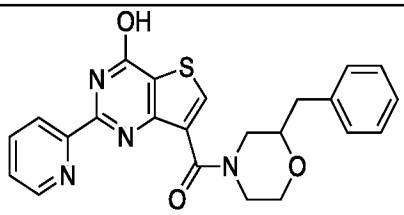
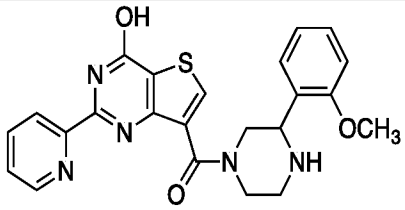
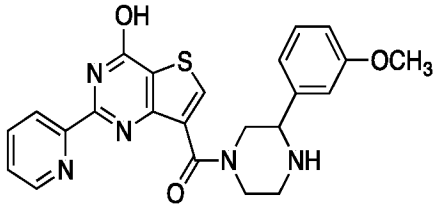
	B	B	B	B			
	B	B	A	B			
	C	C	C	C			
				A			
				B	A	B	
	C	C	C	C			

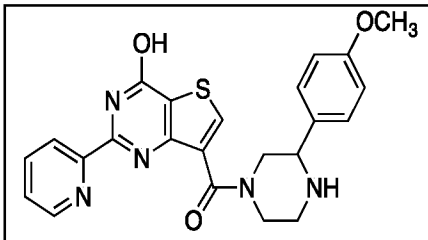
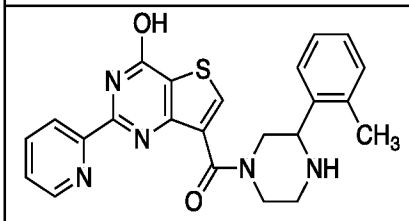
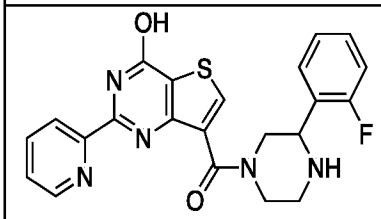
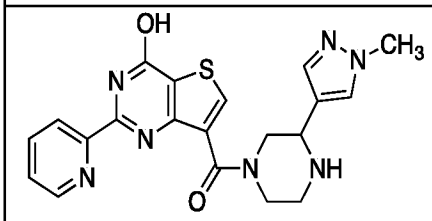
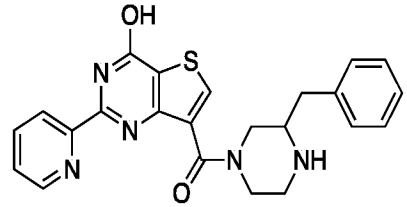
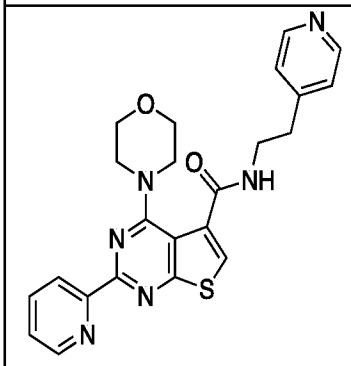
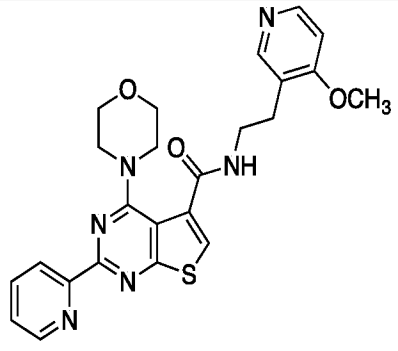
				A	B	C	
				B	B	C	
				0	B	B	
				A	B	B	

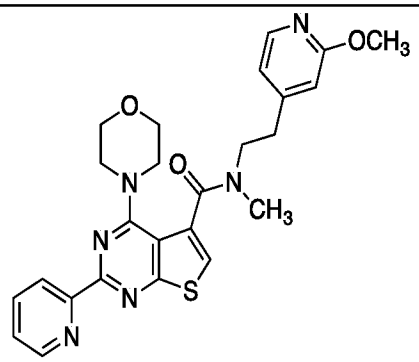
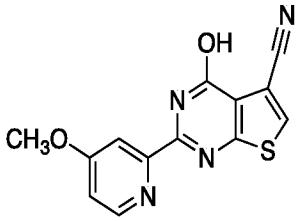
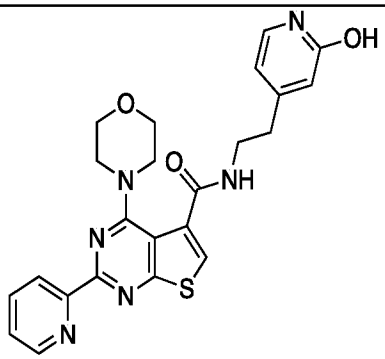
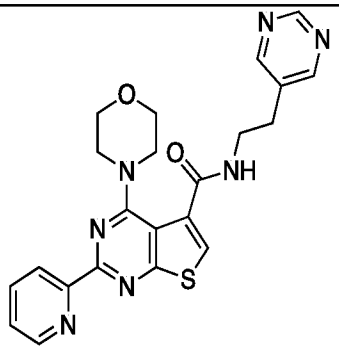
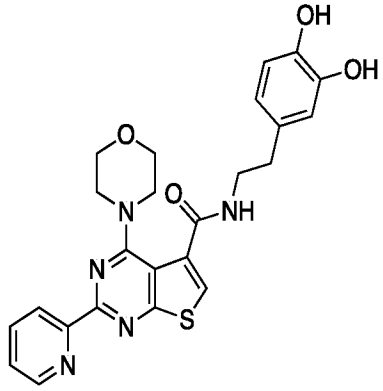
				A	B	B	
				A	A	B	
				A	A	A	
				A	C	C	
				0	A	A	

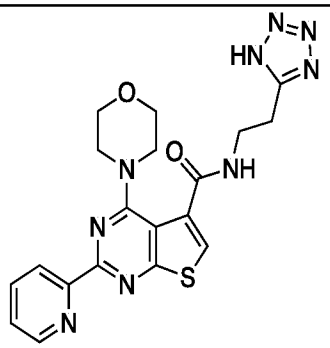
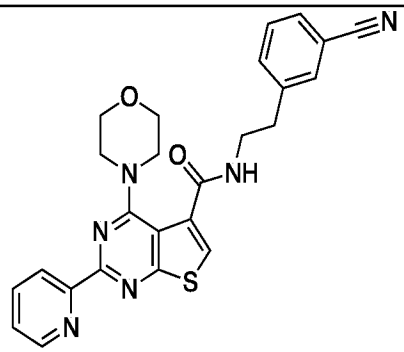
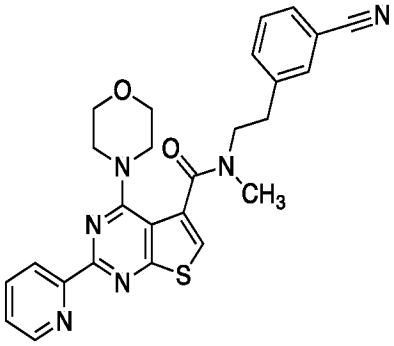
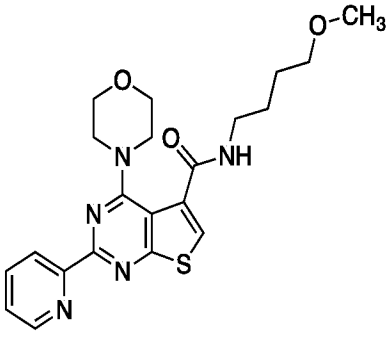
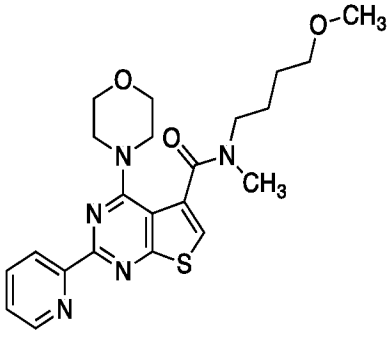
				B	C	D	
				0	B	B	
				A	B	B	
				0	C	C	
				0	A	A	
				0	A	B	
				B	C	C	

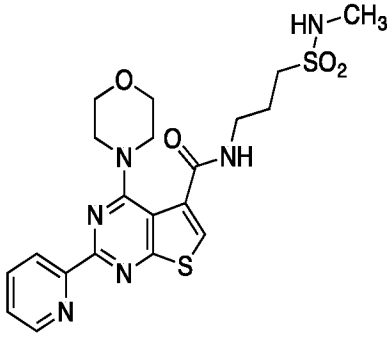
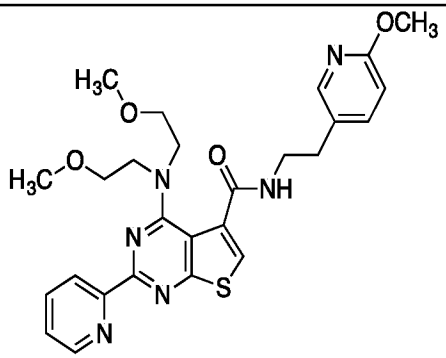
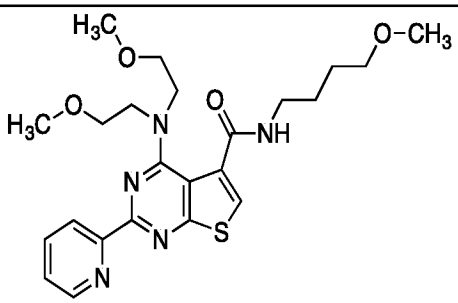
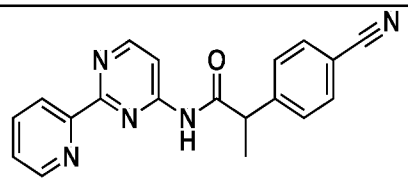
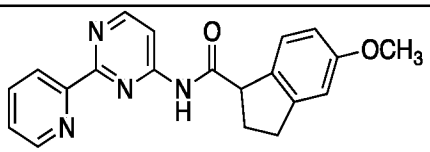
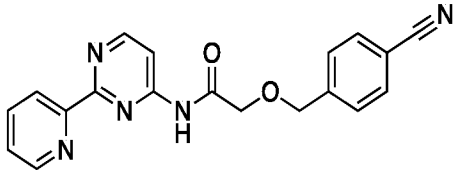
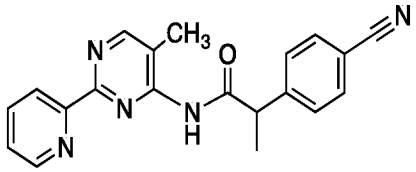
				C	B	B	
	D	C	B	C	D	D	G
				B	C	D	
	D	B	B	B	D	D	
				A	B	B	
				B	D	D	

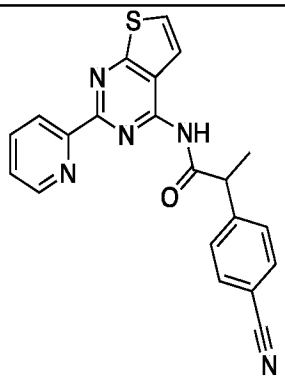
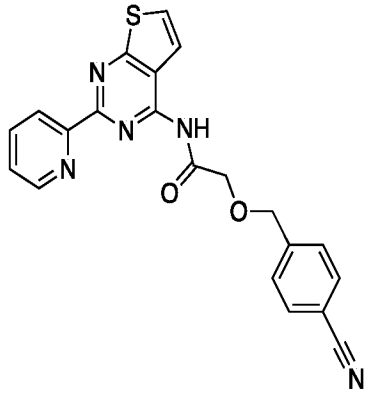
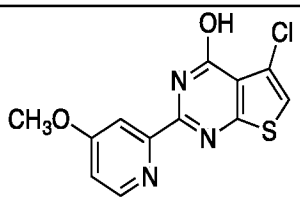
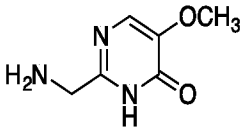
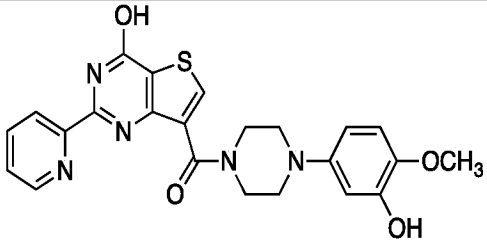
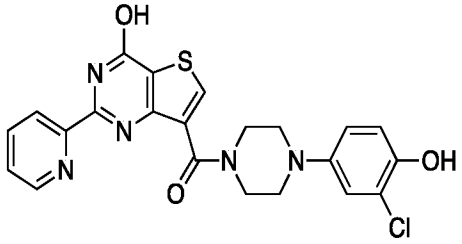
				A	B	C	
				C	C	D	F
				B	B	B	
	B	B	C	C	D	D	G
				A	B	C	
				B	C	C	
				B	C	D	
	C	B	B	B	C	D	F

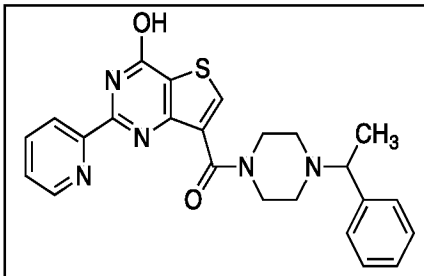
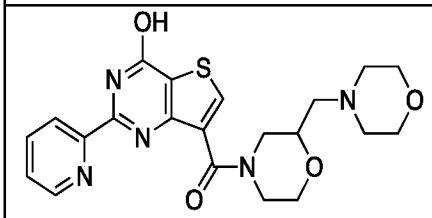
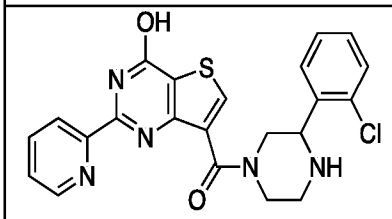
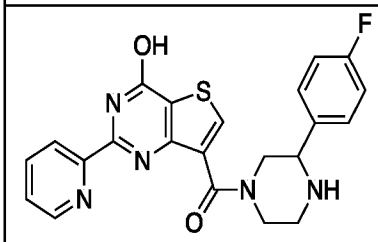
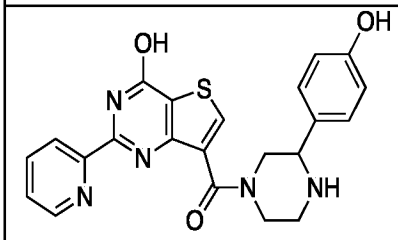
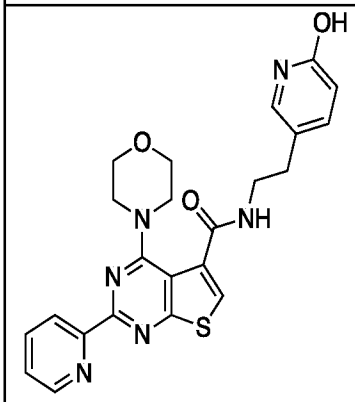
				A	D	D	
				B	C	D	
				B	C	D	
				A	C	C	
				B	C	C	
				0	C	C	
				A	A	B	

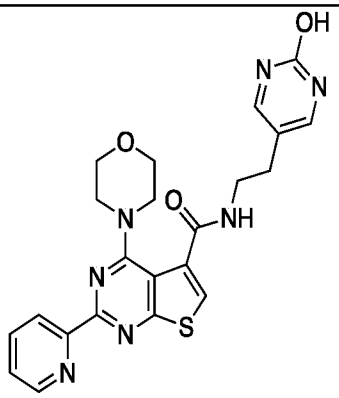
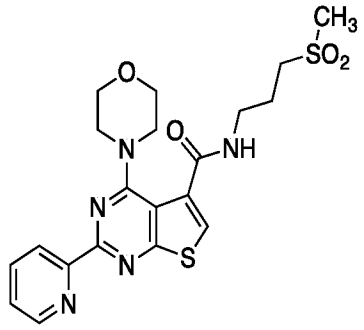
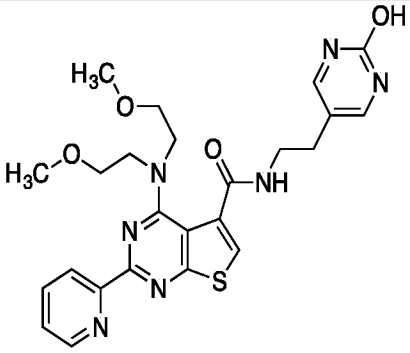
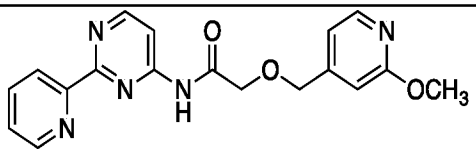
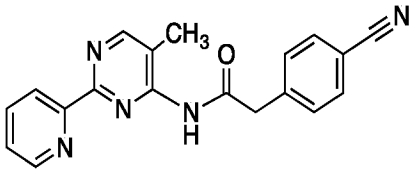
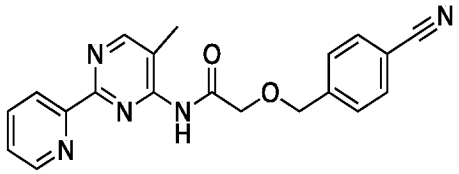
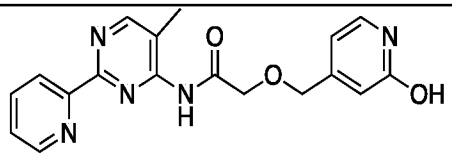
				0	B	B	
				0	B	C	
				A	A	A	
				A	B	B	
				0	B	A	

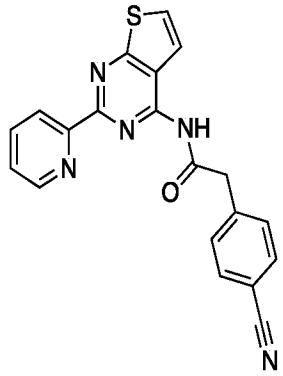
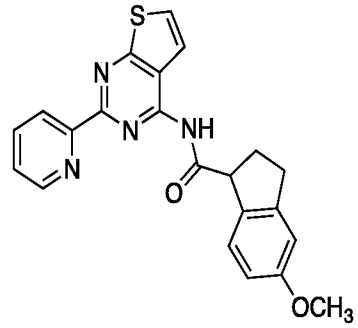
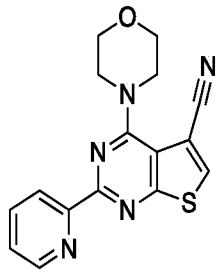
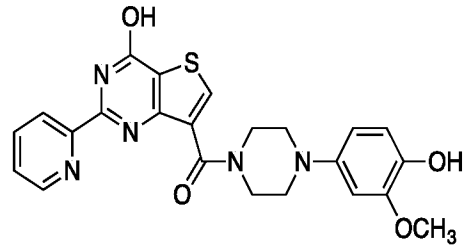
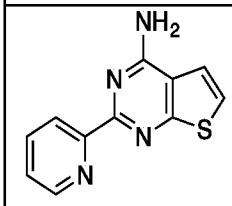
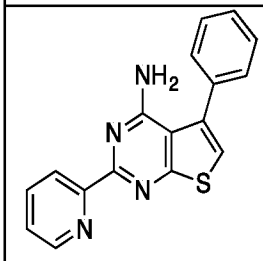
				A	B	C	
				A	B	B	
				A	C	C	
				A	A	B	
				A	B	C	

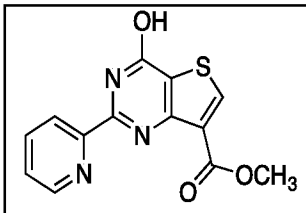
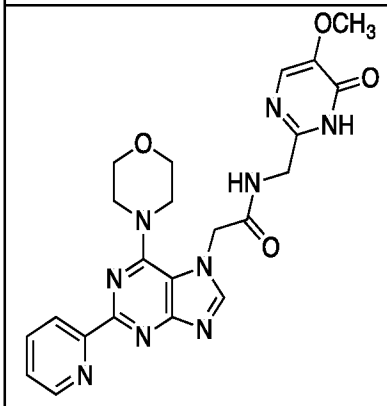
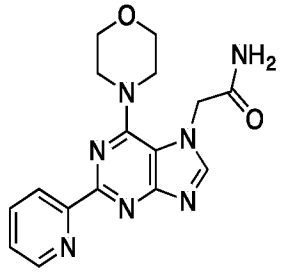
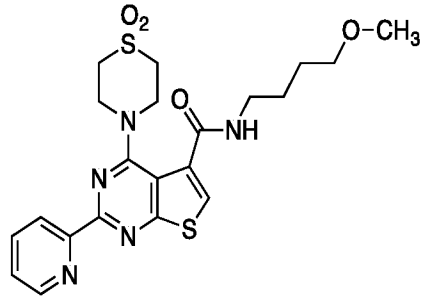
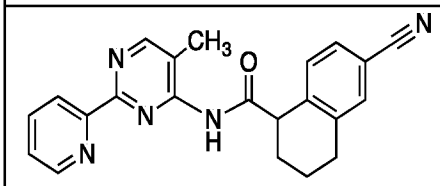
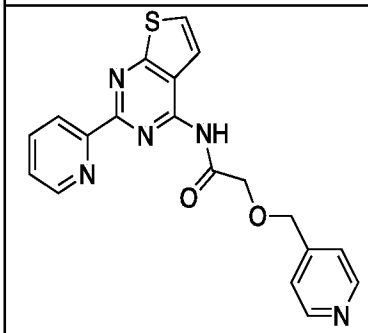
				A	B	B	
				A	A	B	
				0	B	C	
				A	C	C	
				A	A	B	
				0	B	C	
				A	C	C	

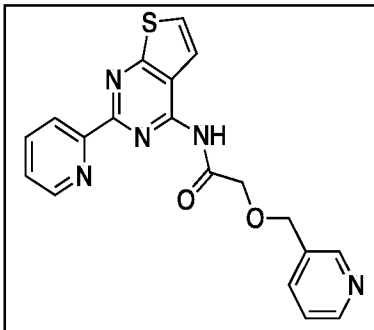
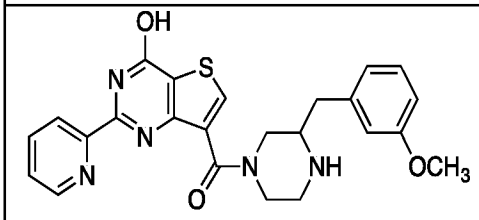
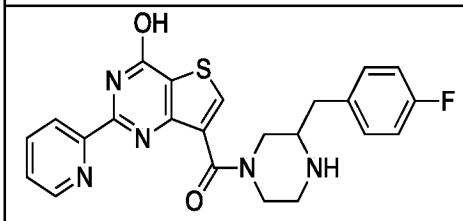
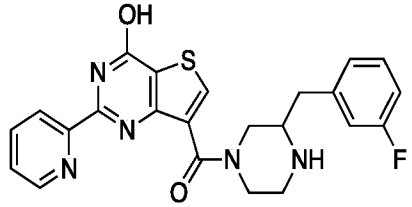
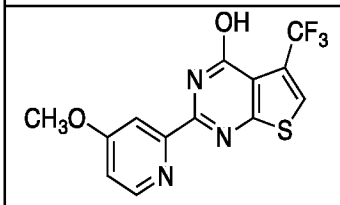
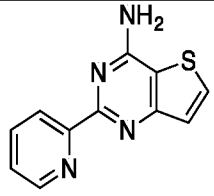
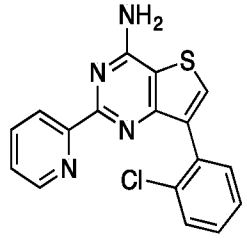
				A	D	D	
	D	B	B	B	D	D	F
	C	B	C	C	D	D	F
 HCl				B	A	B	
				A	C	C	
				C	C	C	F

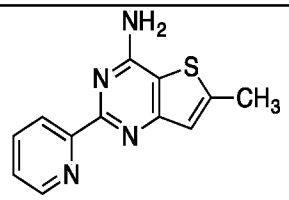
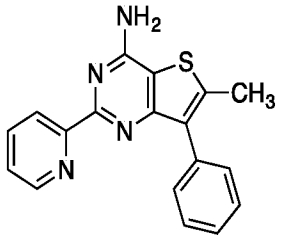
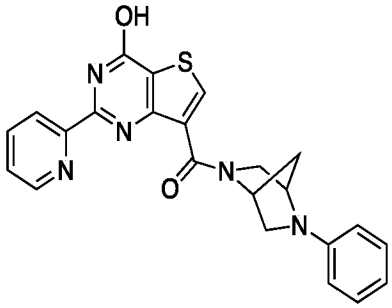
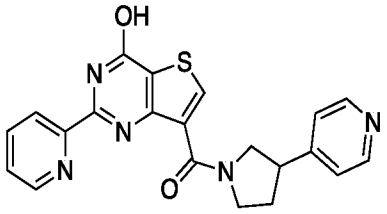
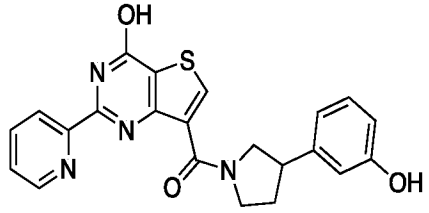
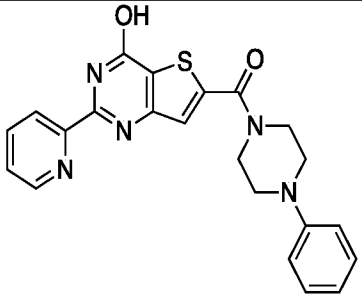
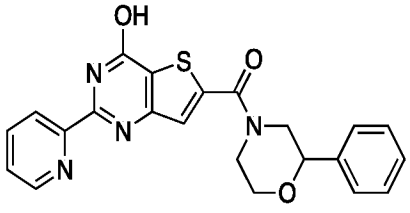
				C	C	D	F
				A	B	C	
				B	C	D	
				A	D	D	
	C	C	D	D	D	D	G
				A			

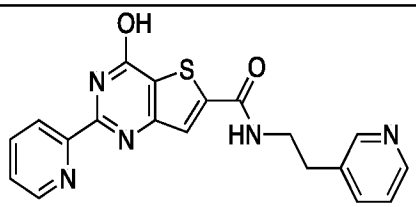
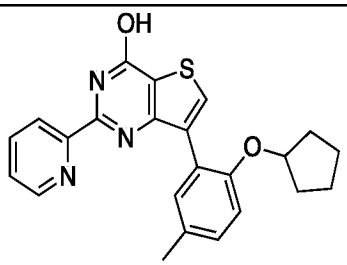
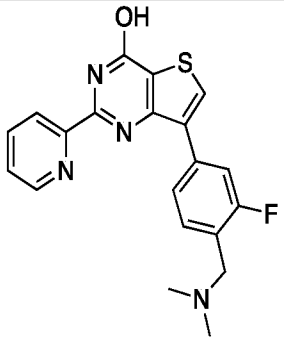
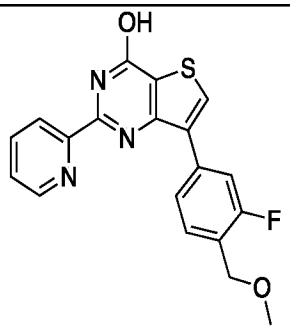
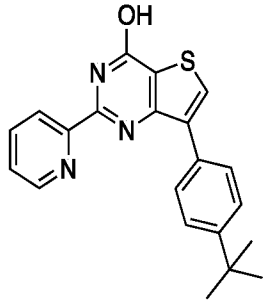
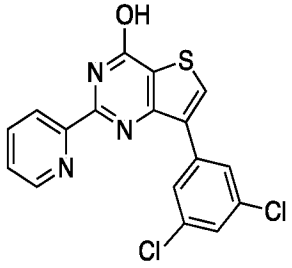
				A			
				A			
				A			
				B			
				A			
				B			
				B			

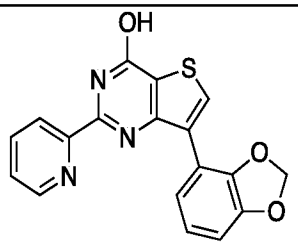
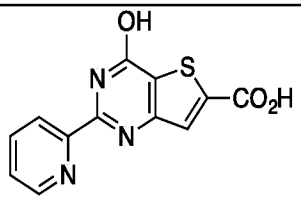
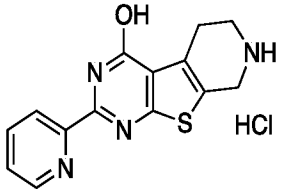
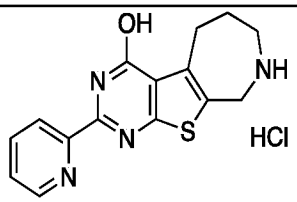
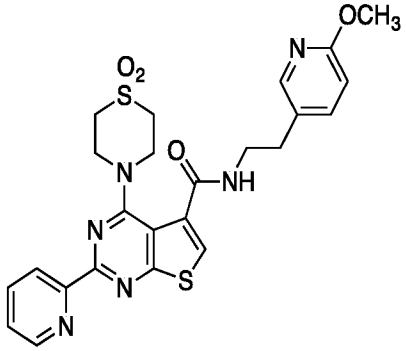
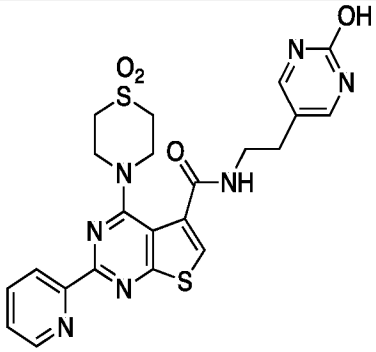
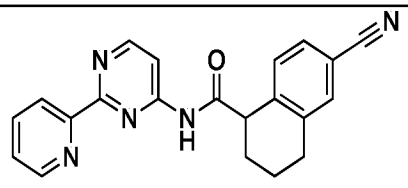
				A			
				A			
				B			
				A			
				B			
				A			

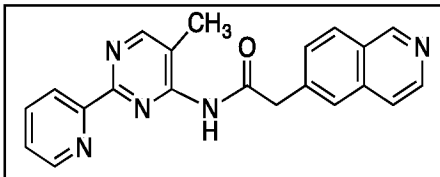
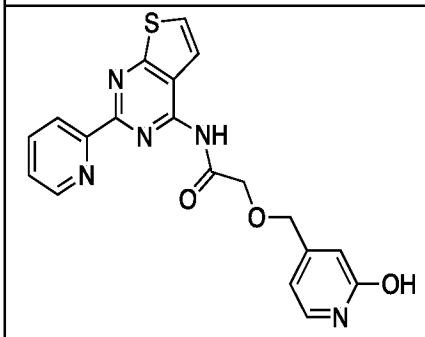
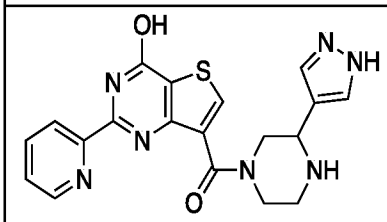
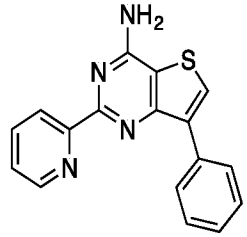
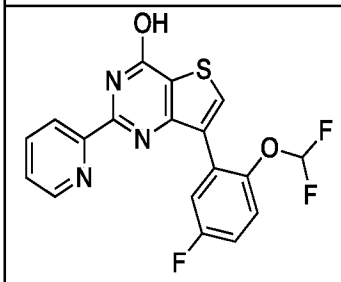
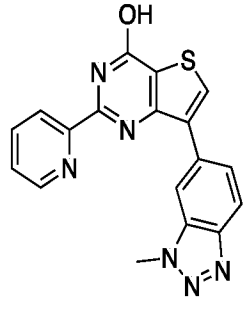
				A			
				A			
	B	B	B	A			
				A	A	A	
	B	B	C	C	C	C	
	C	C	B	C	C	C	

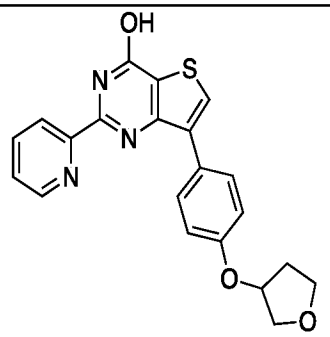
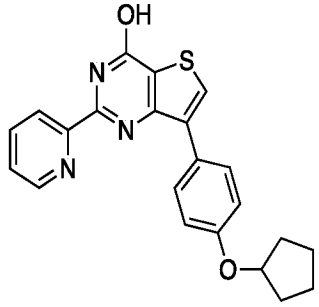
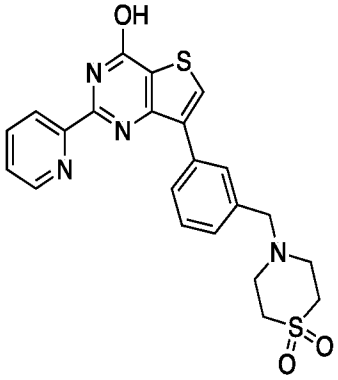
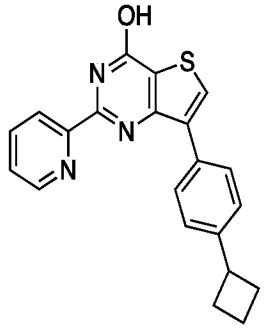
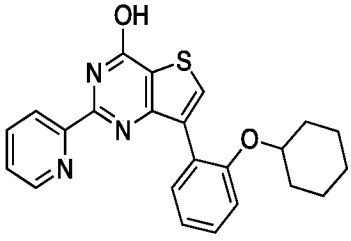
	C	C	C	C	D	D	
				C	C	C	
				C	C	C	
				C	C	C	
				B	B	B	
	A	B	A	B	B	C	
				A	A	A	

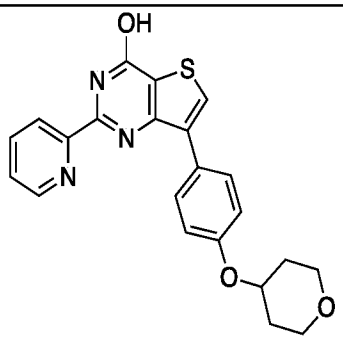
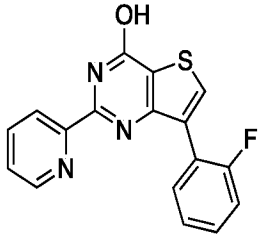
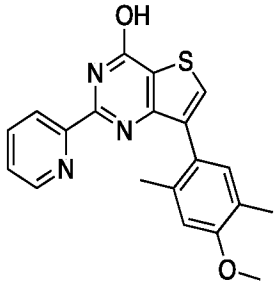
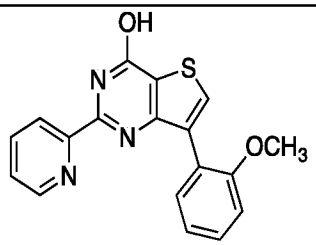
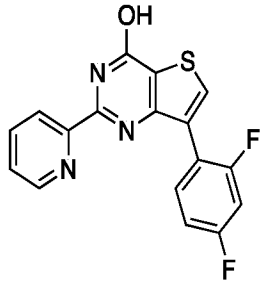
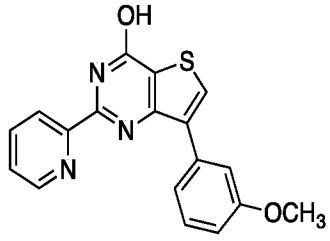
	C	A	B	C	C	C	
				B	A	A	
	C	B	B	D	D	D	
	C	C	C	C	C	C	
	D	C	C	D	D	D	
	C	C	C	C	C	C	
				C	C	D	

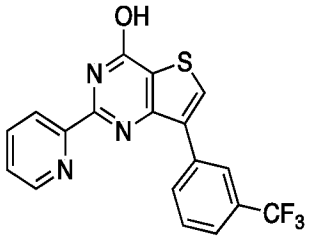
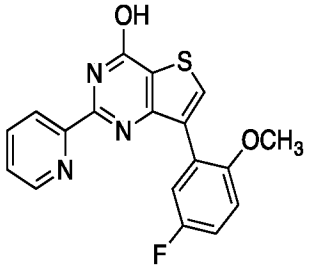
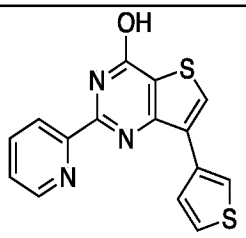
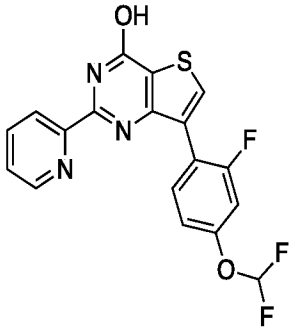
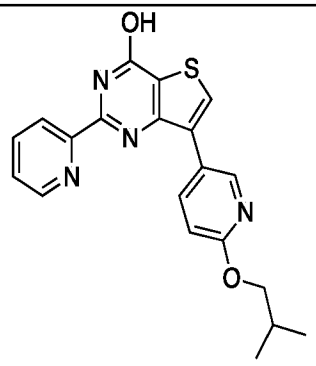
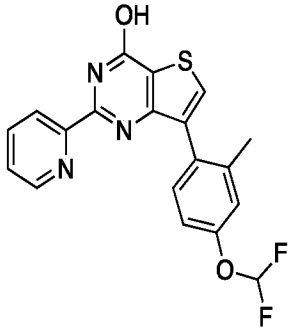
				B	C	C	
				C	C	C	
	D	B	C	D	D	D	
	C	C	B	C	C	C	
				C	C	C	
	B	B	A	B	A	B	

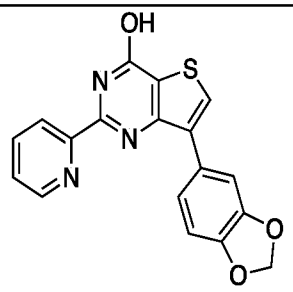
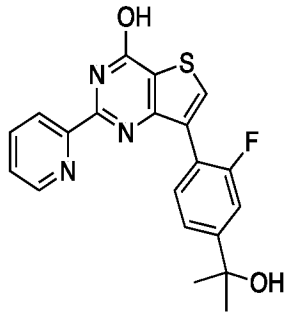
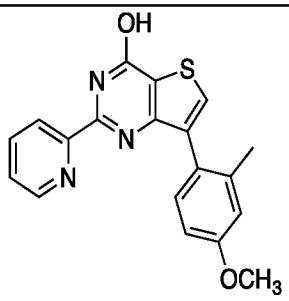
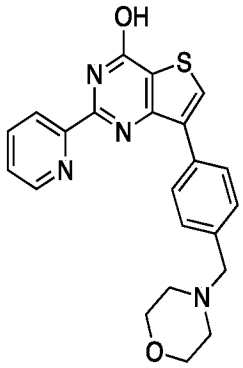
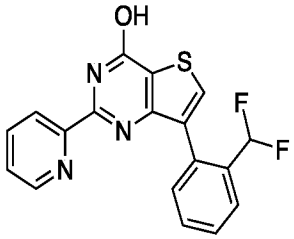
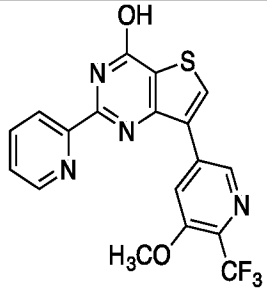
	B	B	B	C	B	C	
	C	C	C	C	C	C	
	D	B	C	C	C	C	
	C	C	B	B	B	B	
				B	B	B	
				B	A	B	
				C	C	C	

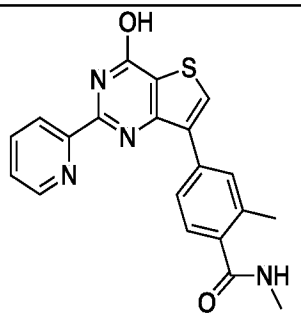
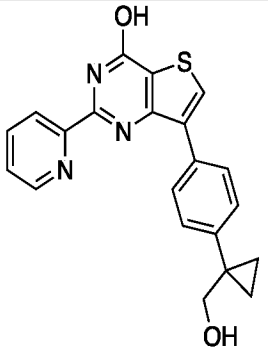
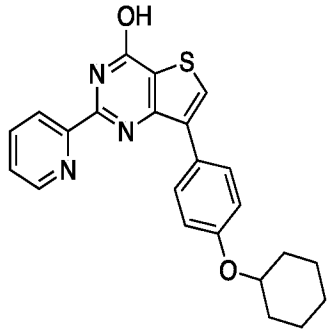
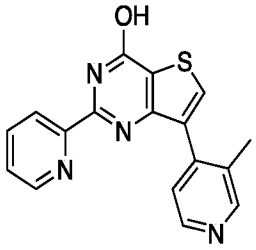
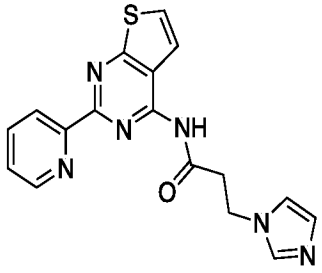
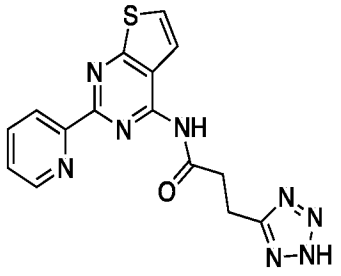
	C	B	C	C	C	C	
	B	B	B	C	C	C	
	B	B	B	C	C	D	
	B	A	B	B	C	B	
	C	B	A	B	B	C	
	C	A	D	C	C	C	

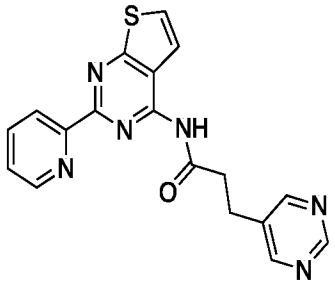
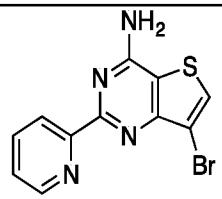
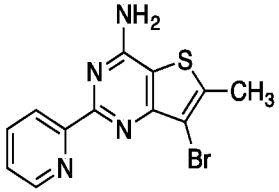
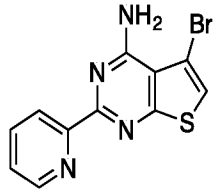
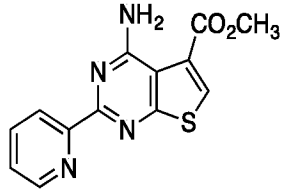
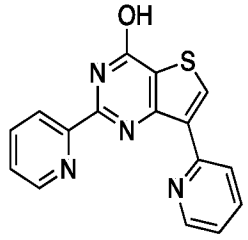
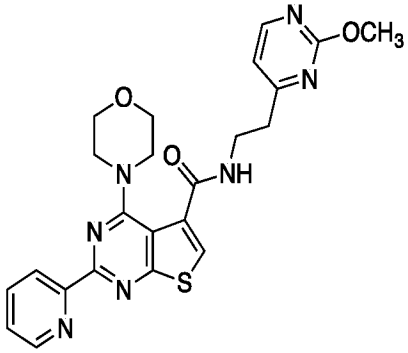
				B	A	B	
				B	B	B	
	C	B	C	C	C	C	
				C	C	C	
				C	C	C	

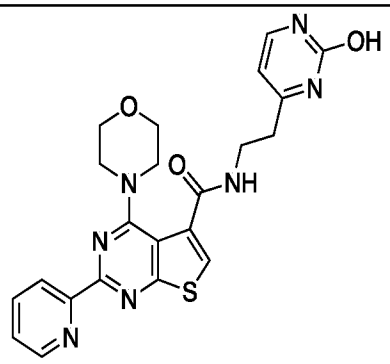
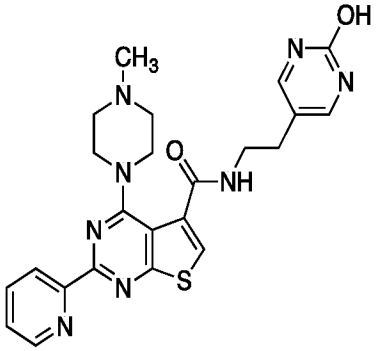
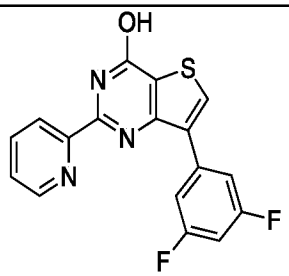
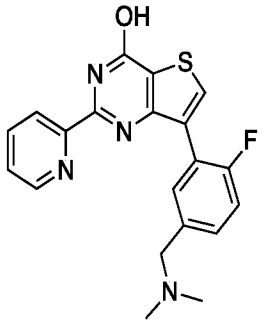
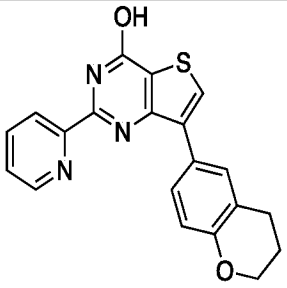
				B	B	B	
	C	B	C	C	C	C	
				B	A	A	
	C	B	B	B	B	B	
	C	B	B	C	C	C	
	D	B	C	B	A	A	

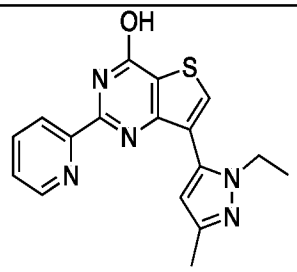
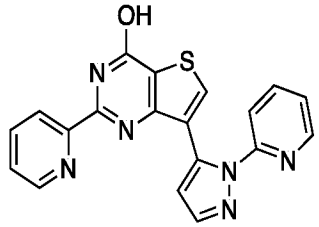
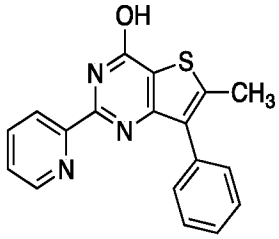
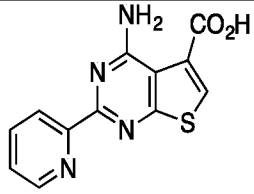
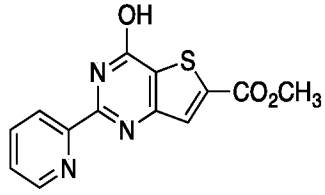
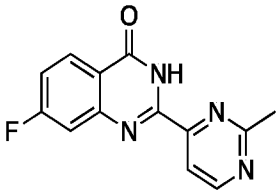
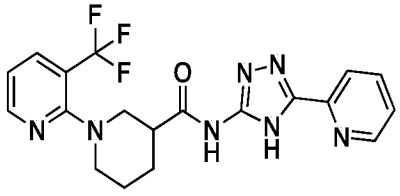
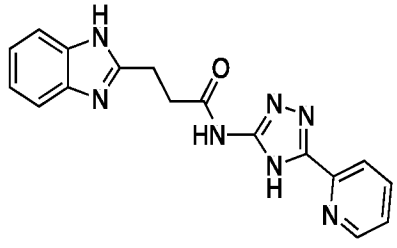
	C	B	B	B	B	C	
	C	B	B	C	B	B	
	C	C	A	B	B	B	
	C	B	C	C	C	C	
	C	C	C	C	C	C	
				B	B	B	

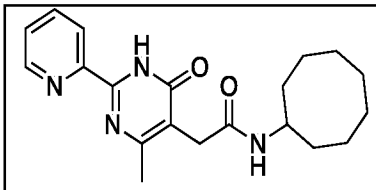
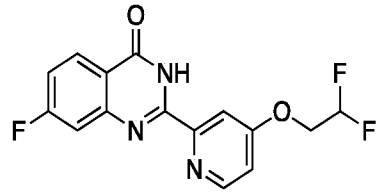
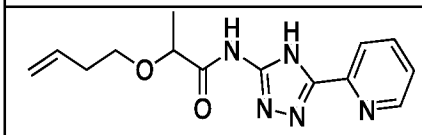
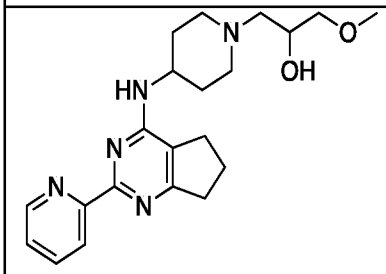
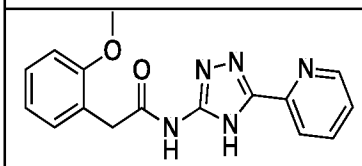
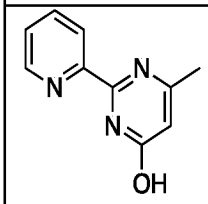
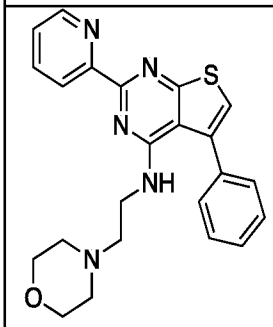
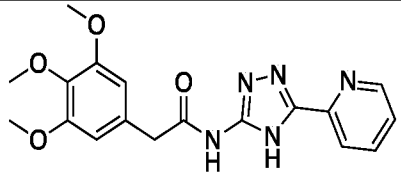
	C	B	C	C	C	C	
	C	C	C	C	C	C	
	C	C	B	C	C	C	
				B	B	B	
	C	B	B	C	C	C	
	C	C	C	C	C	C	

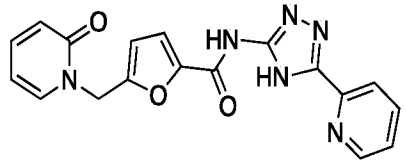
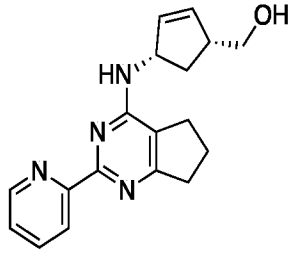
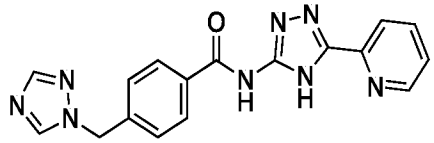
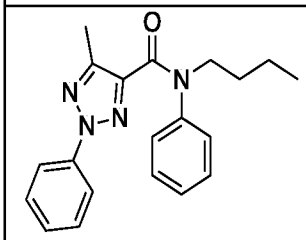
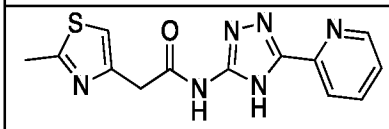
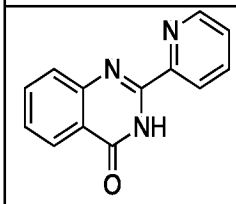
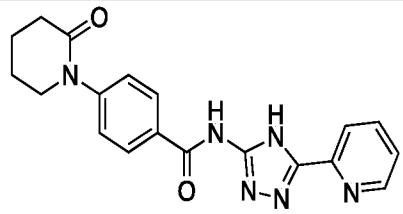
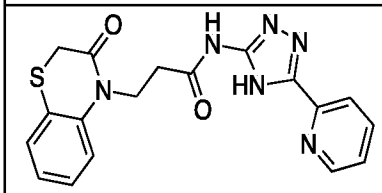
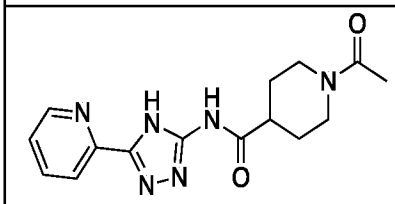
	B	B	B	B	B	B	
	D	B	D	C	C	C	
				B	B	B	
	C	B	D	C	C	C	
	D	B	C	C	C	D	
	C	B	C	C	C	C	

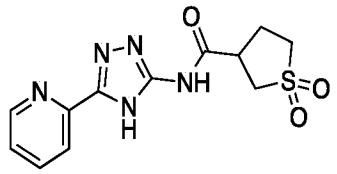
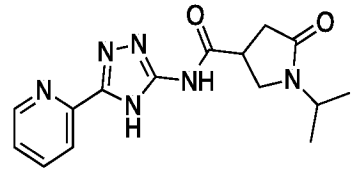
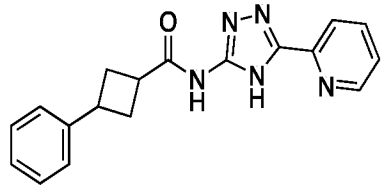
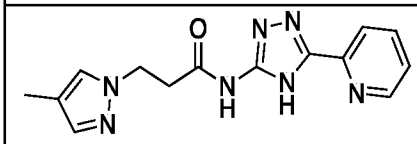
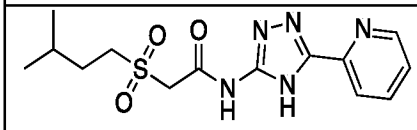
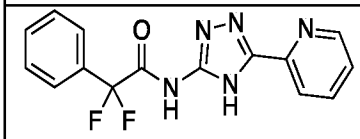
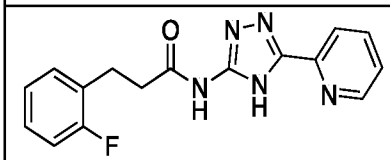
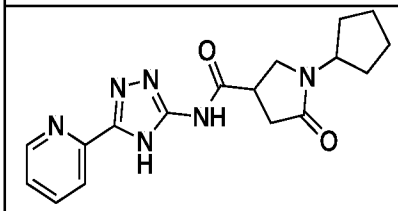
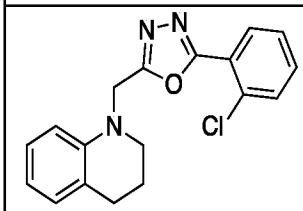
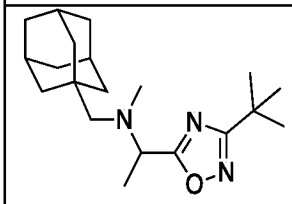
	C	B	C	C	D	C	
				B	A	B	
				B	B	A	
				B	B	C	
				B	B	B	
	B	B	C	A	C	B	
				A	B	B	

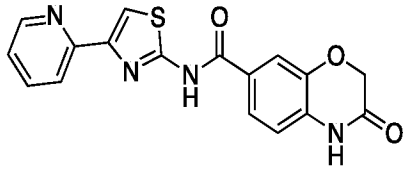
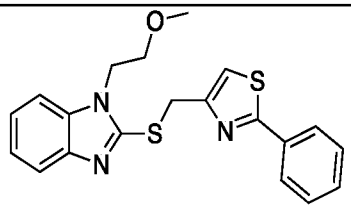
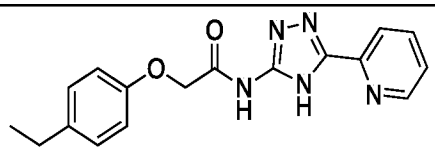
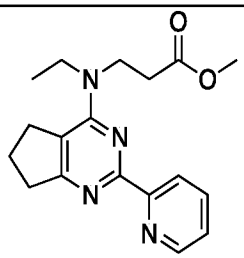
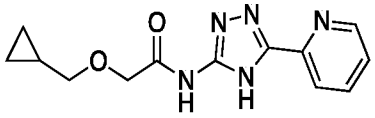
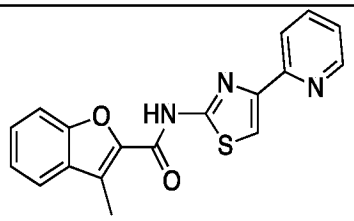
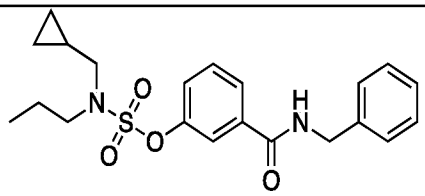
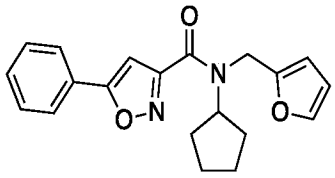
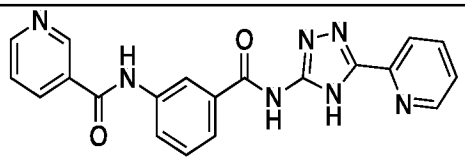
				A	C	C	
	C	A	A	B	C	C	E
	C	C	B	C	C	C	E
	C	B	C	B	C	C	F
	C	B	B	B	B	C	

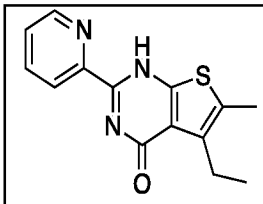
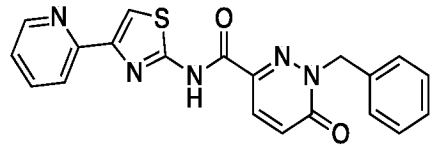
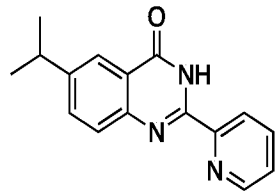
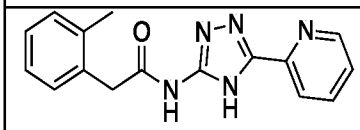
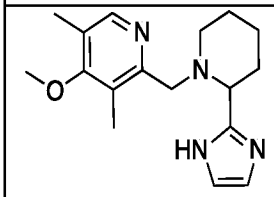
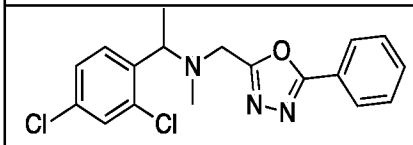
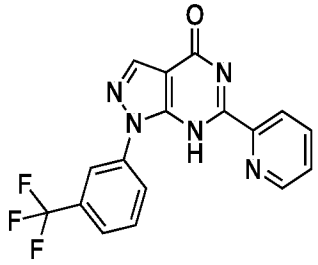
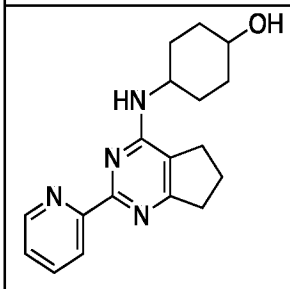
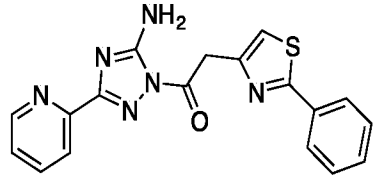
				C	C	C	F
				A	B	B	
	C	B	A	C	B	B	
				B	C	C	
				C	C	C	E
				D			
				C			
				C			

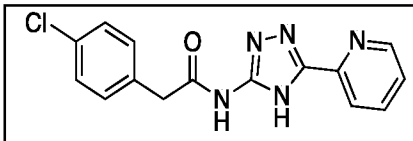
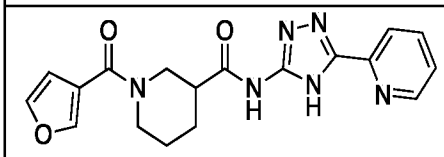
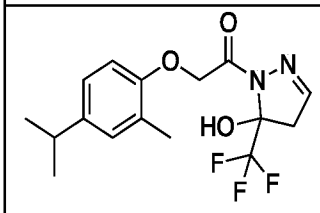
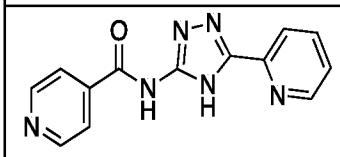
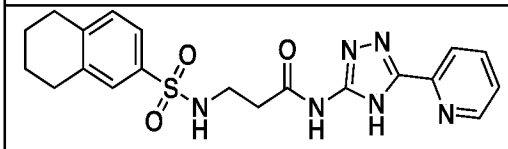
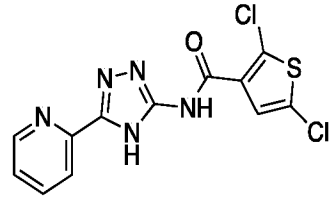
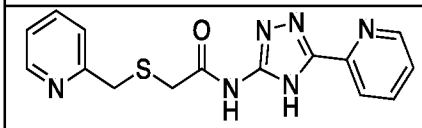
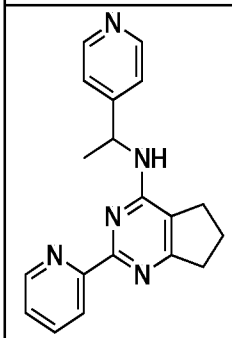
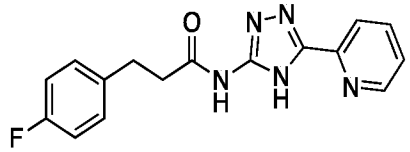
				C			
				C			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

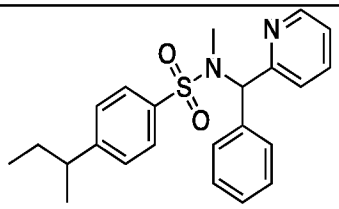
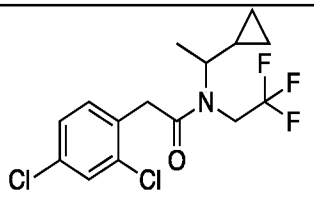
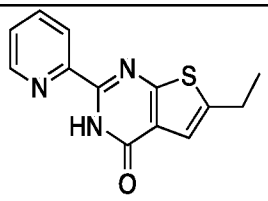
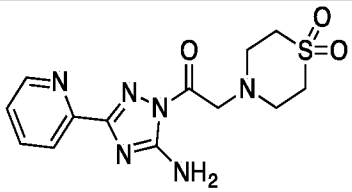
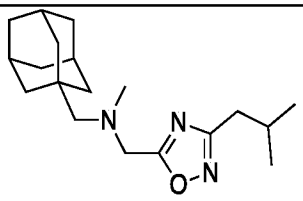
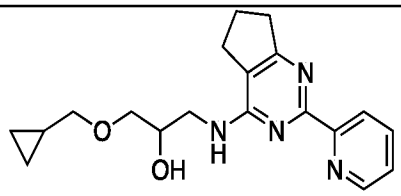
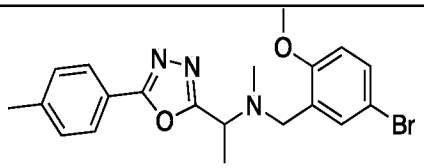
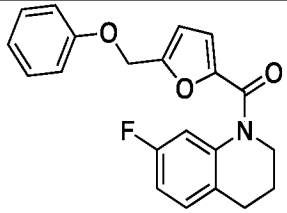
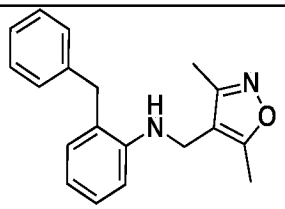
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

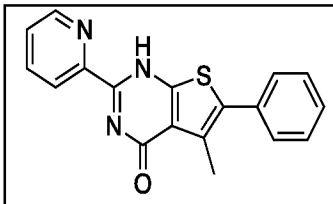
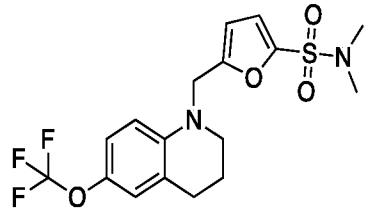
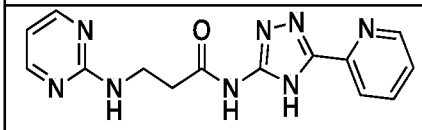
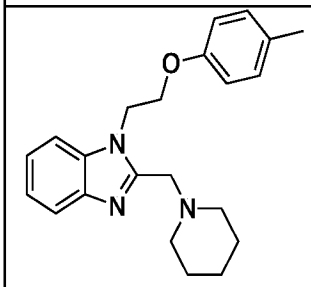
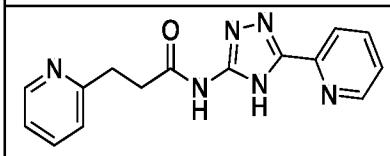
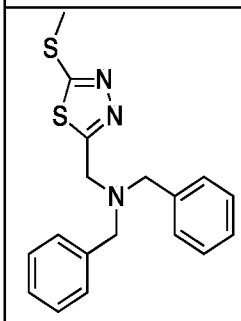
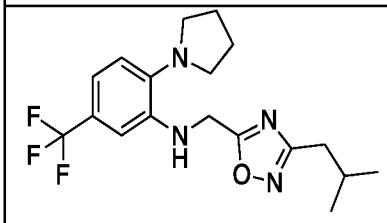
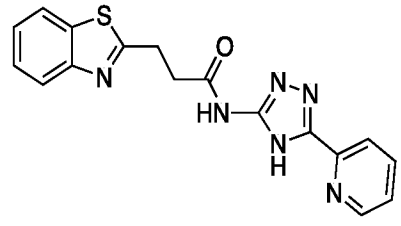
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

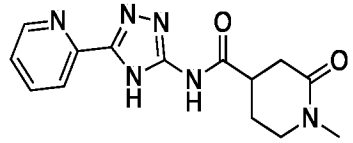
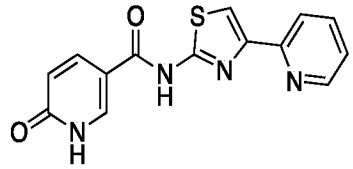
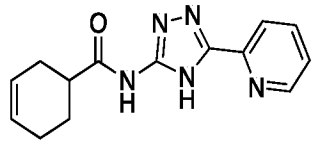
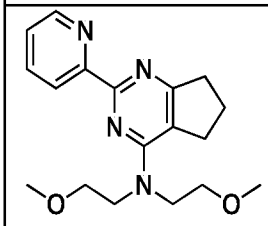
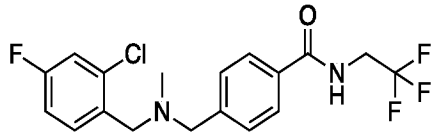
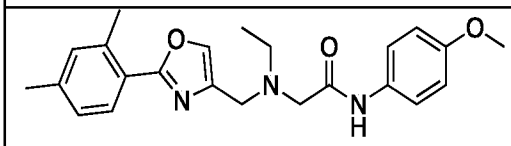
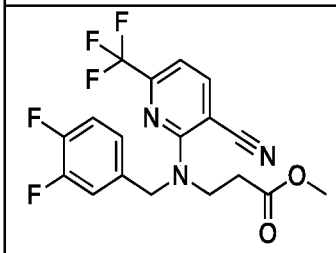
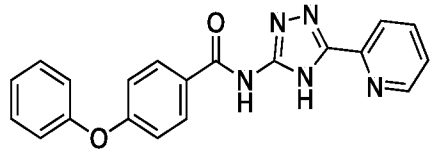
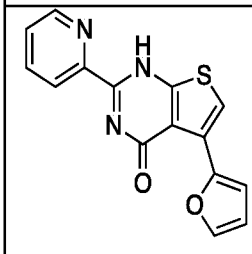
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

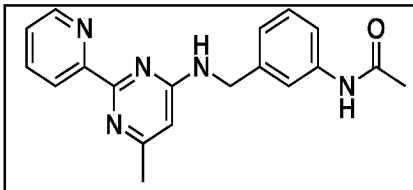
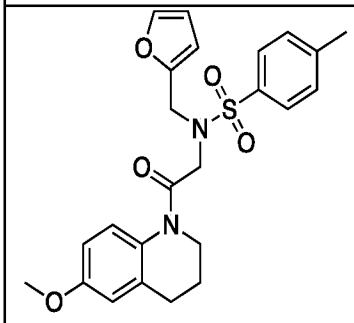
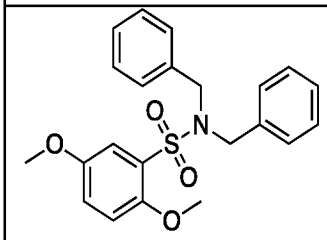
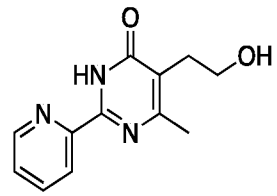
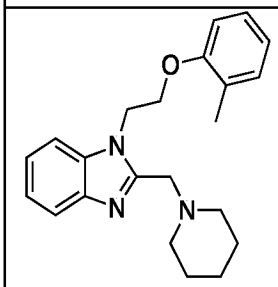
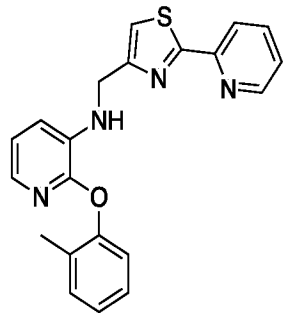
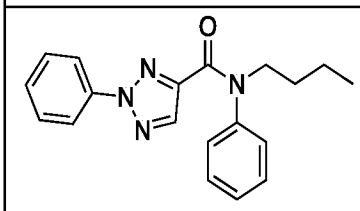
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

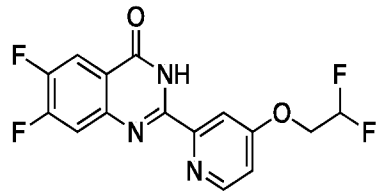
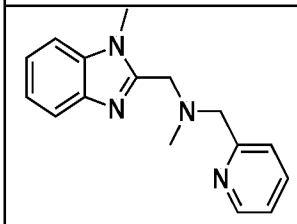
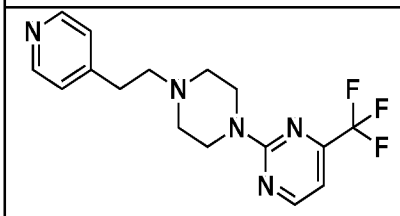
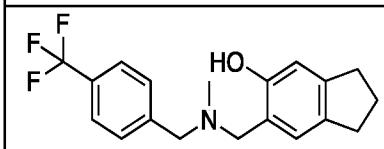
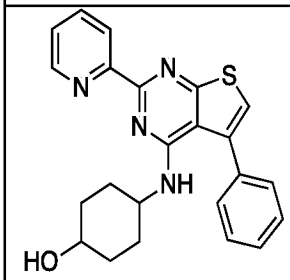
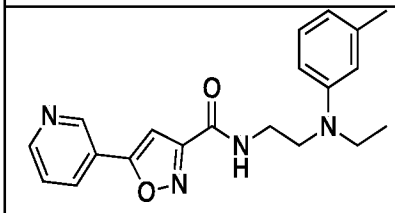
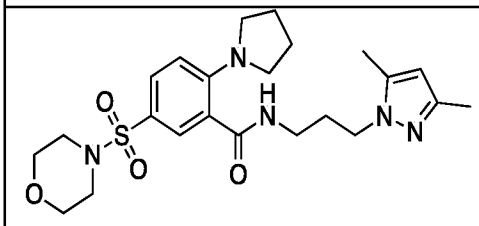
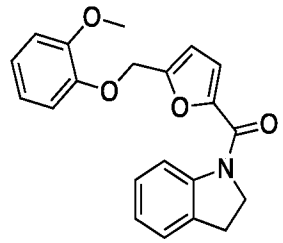
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

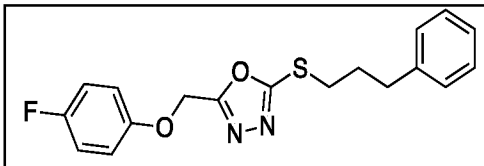
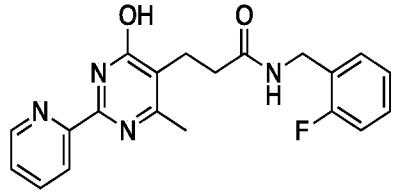
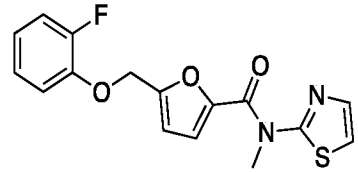
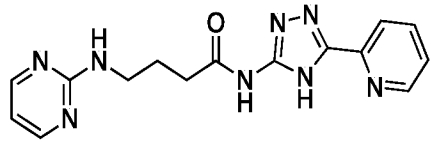
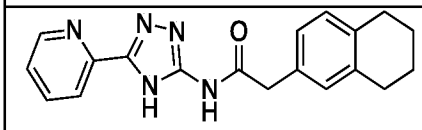
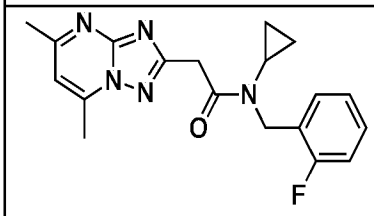
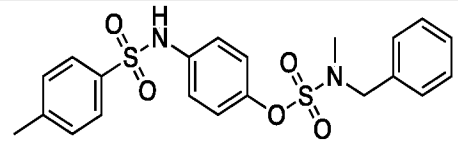
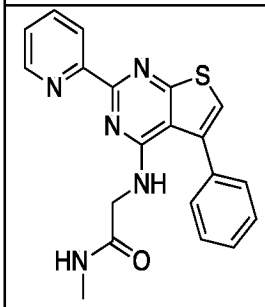
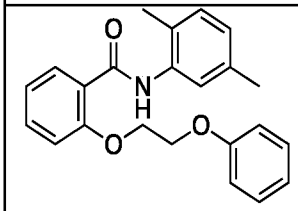
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

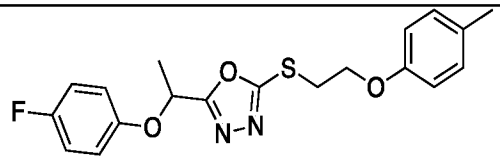
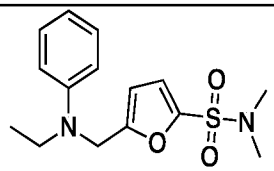
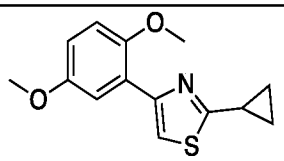
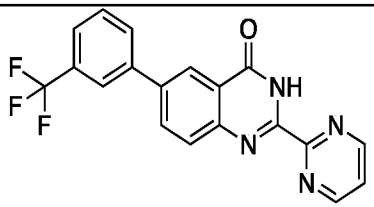
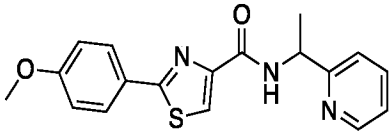
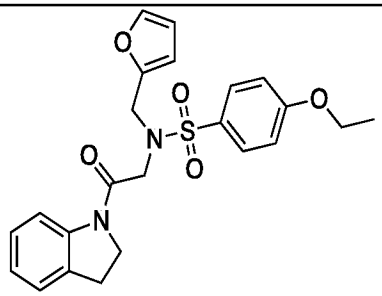
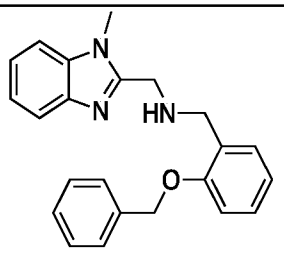
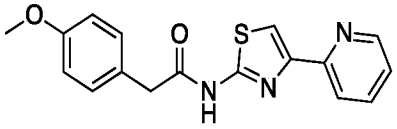
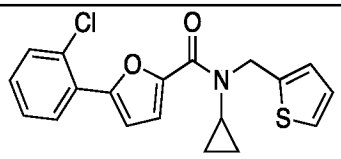
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

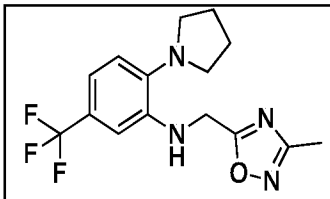
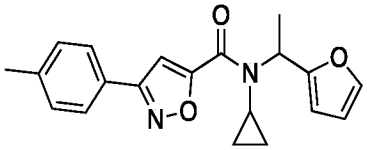
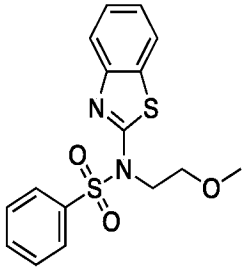
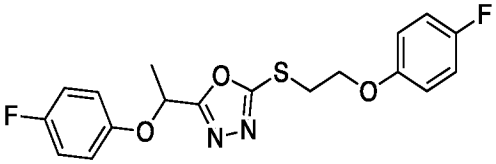
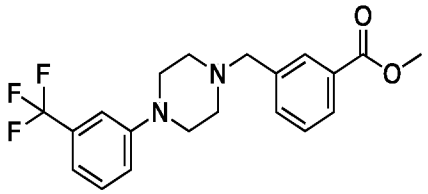
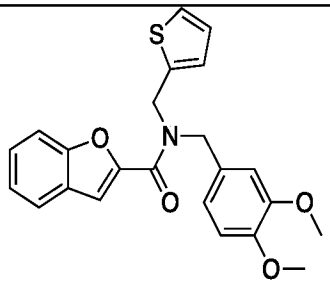
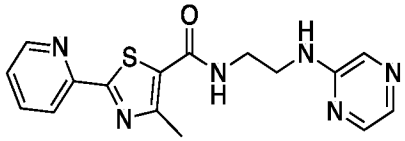
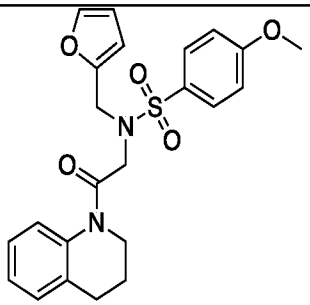
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

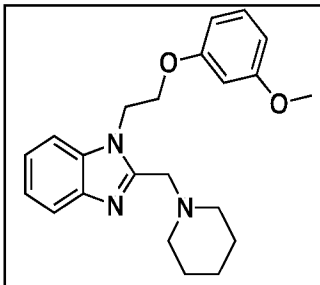
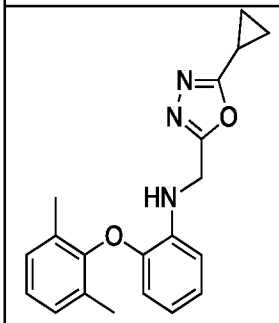
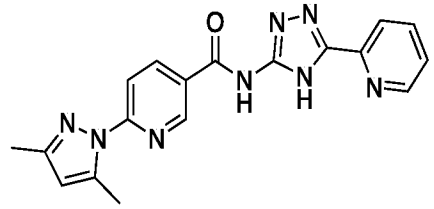
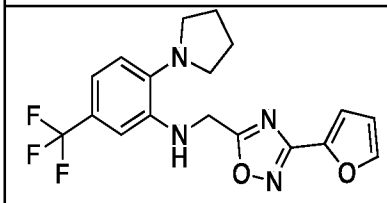
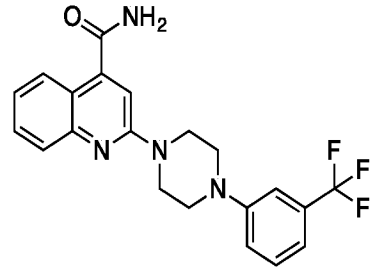
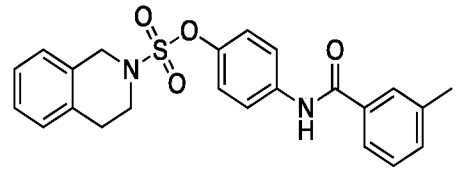
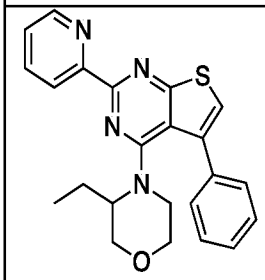
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

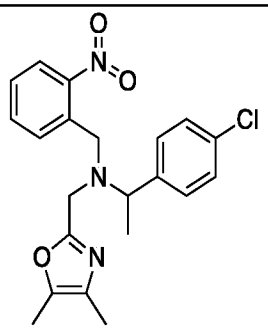
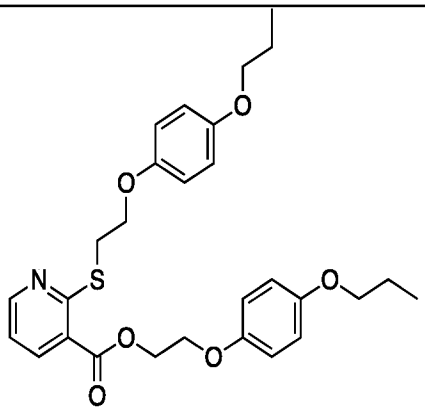
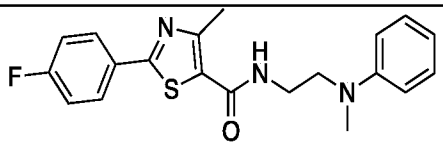
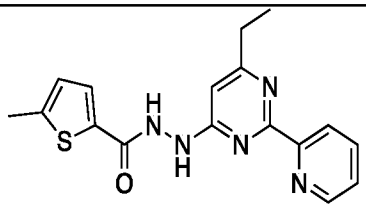
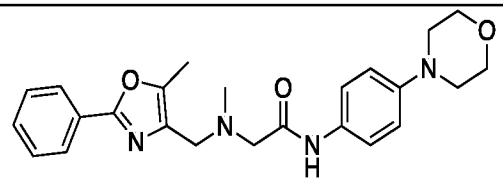
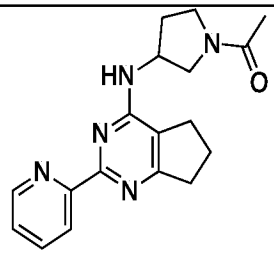
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

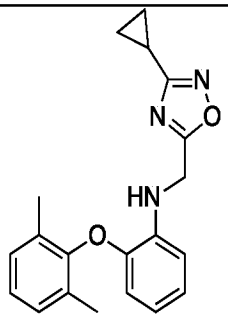
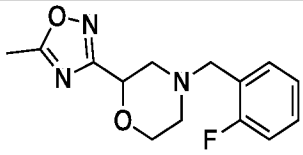
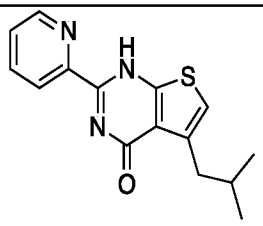
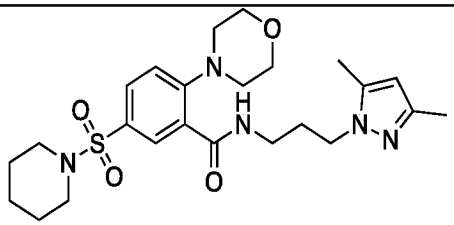
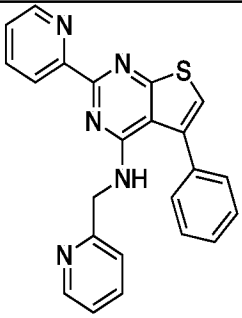
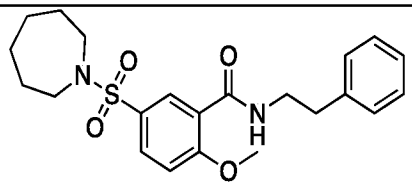
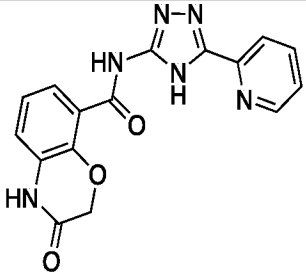
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

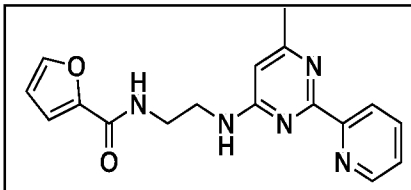
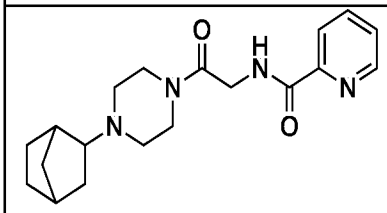
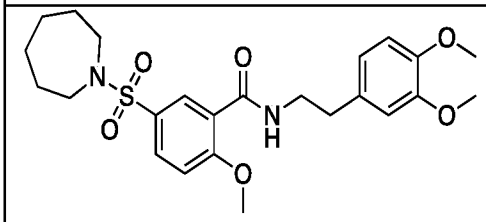
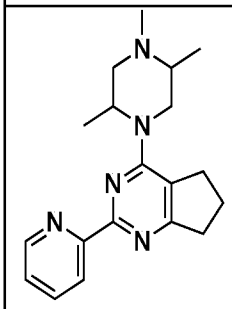
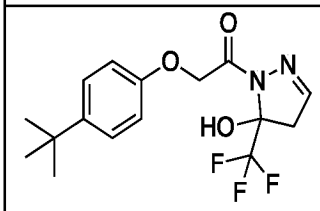
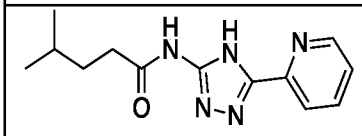
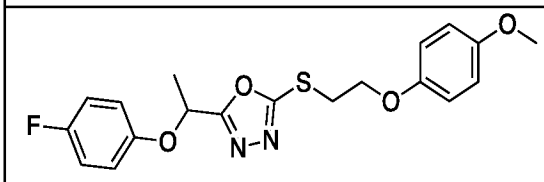
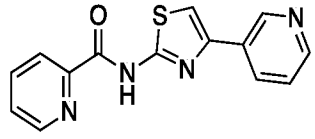
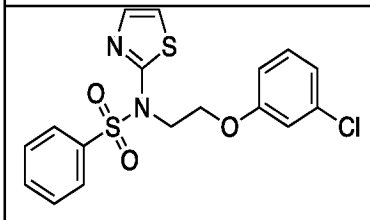
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

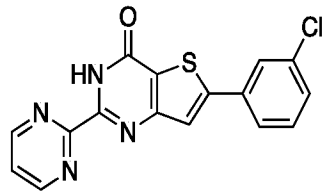
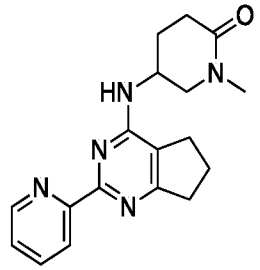
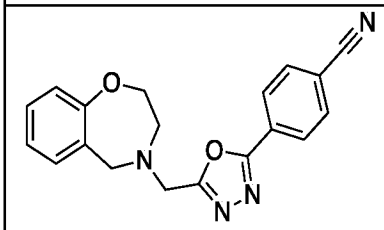
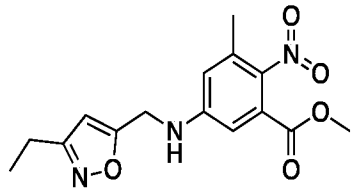
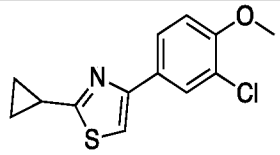
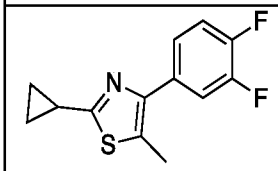
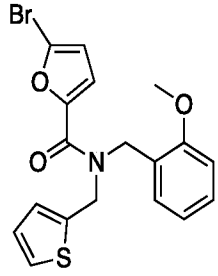
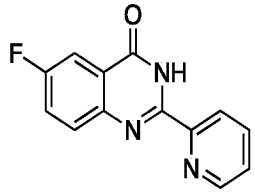
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

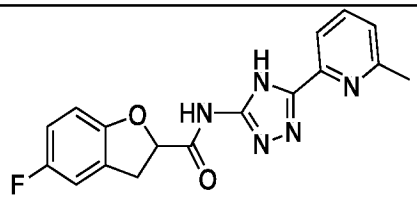
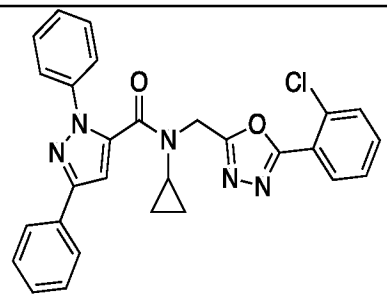
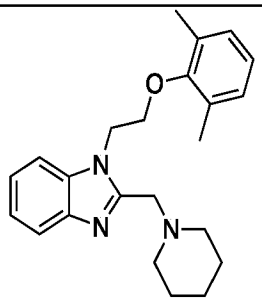
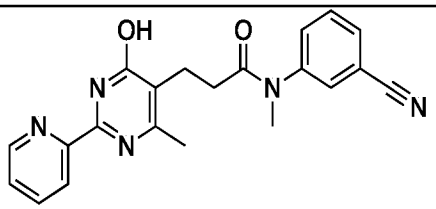
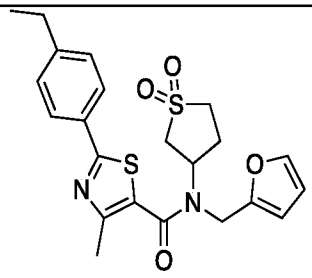
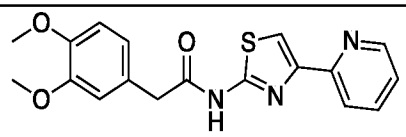
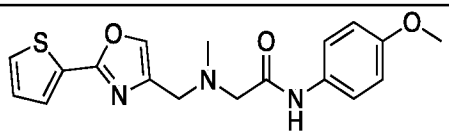
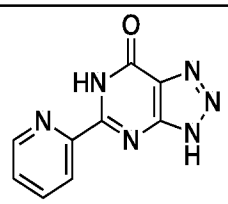
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

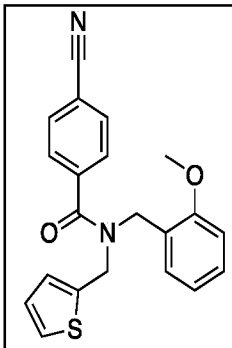
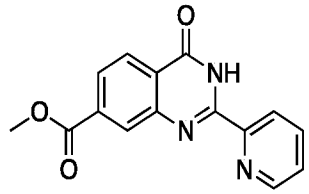
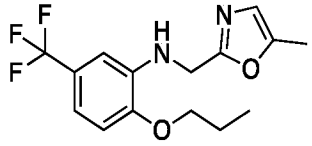
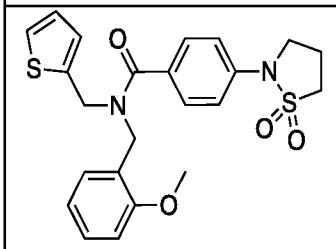
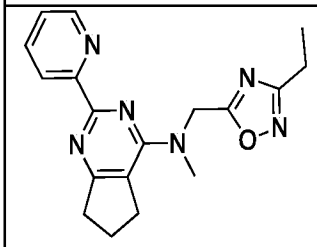
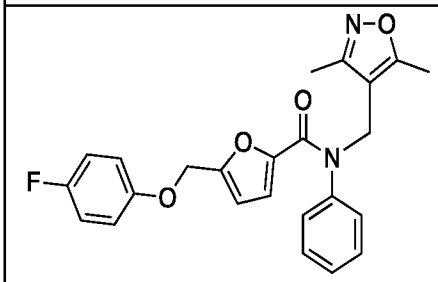
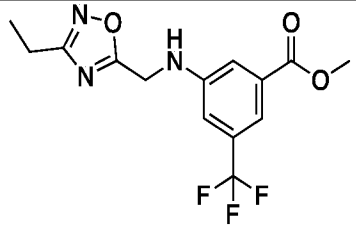
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

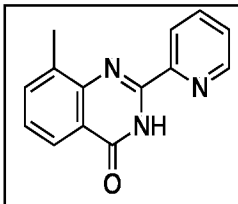
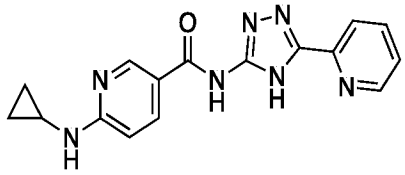
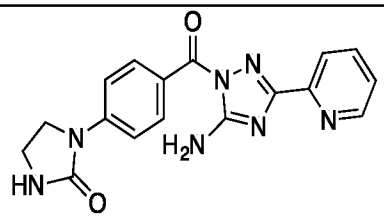
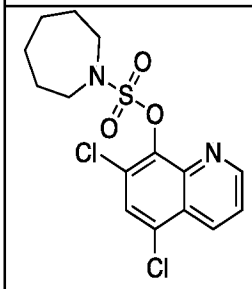
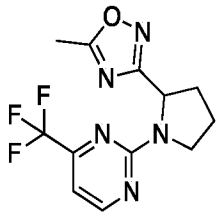
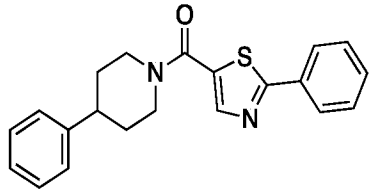
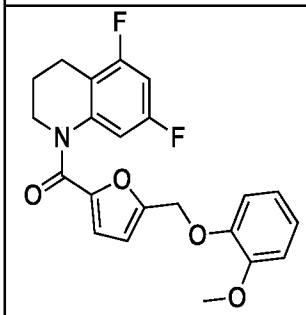
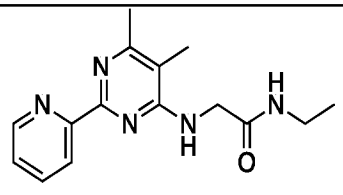
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

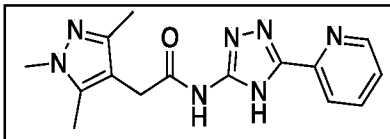
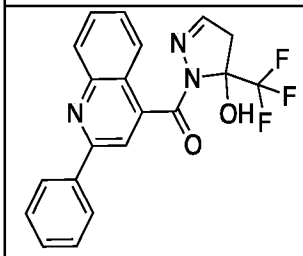
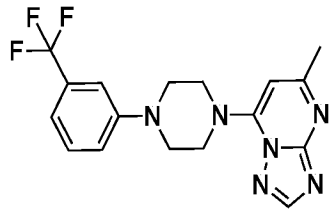
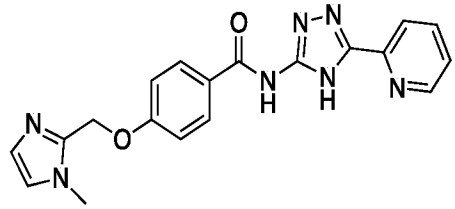
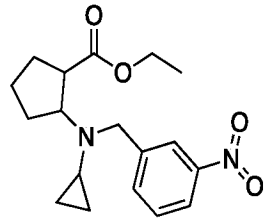
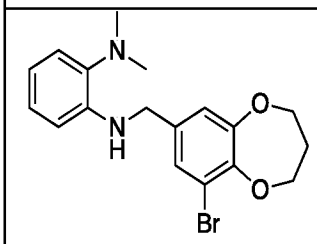
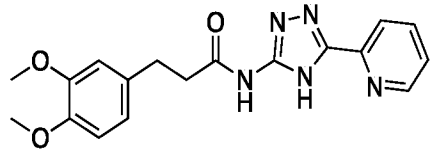
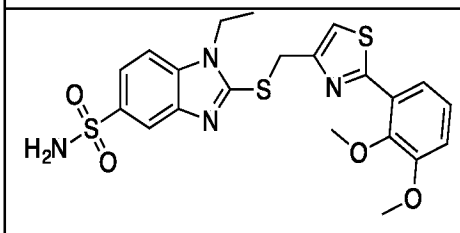
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

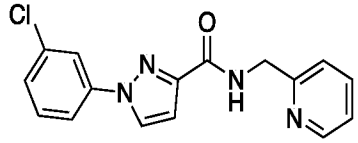
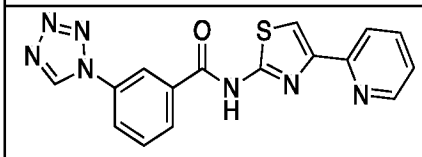
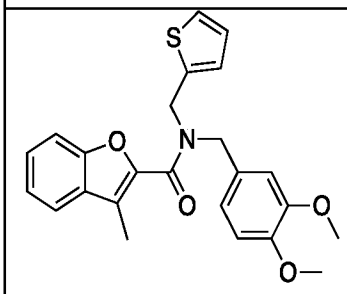
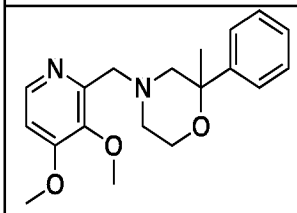
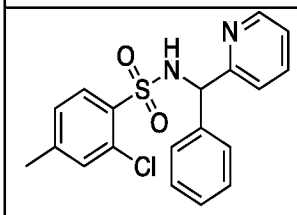
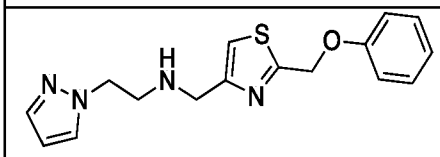
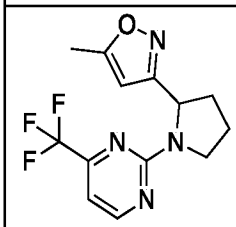
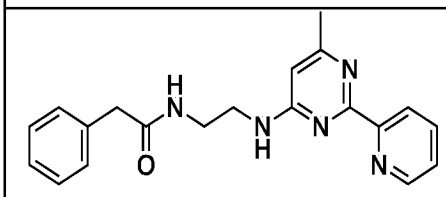
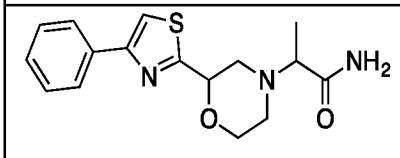
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

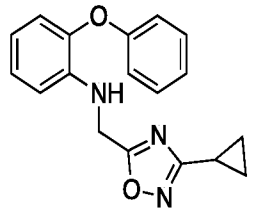
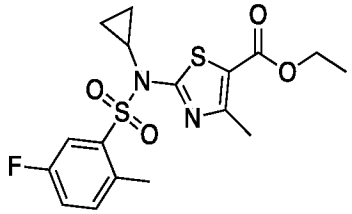
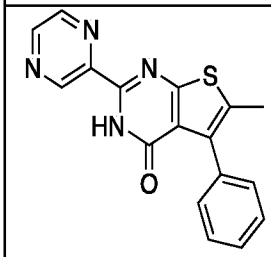
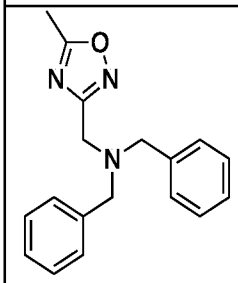
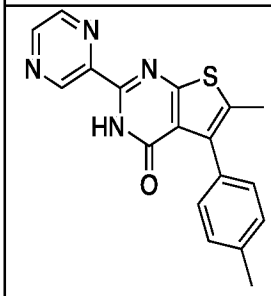
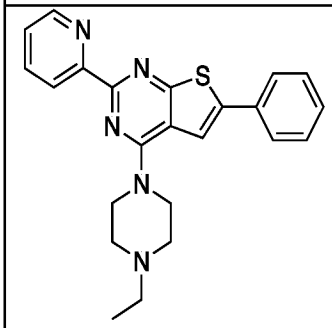
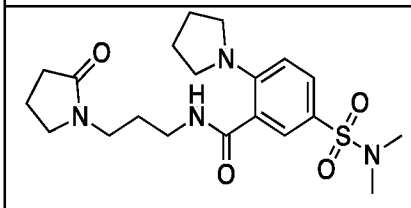
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

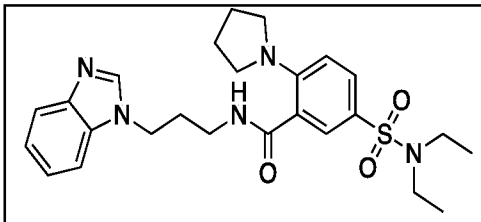
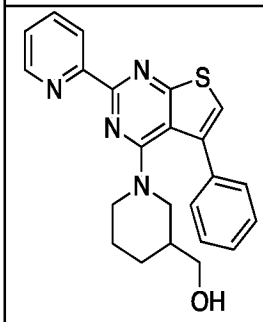
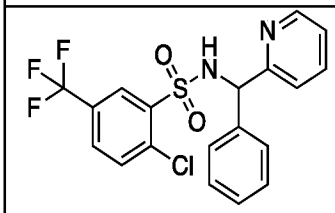
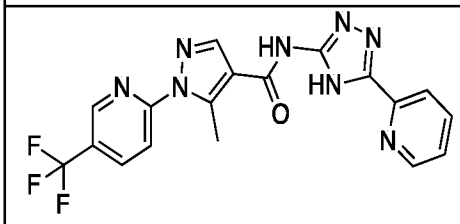
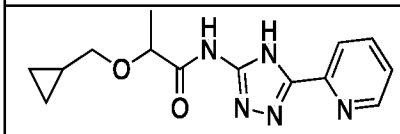
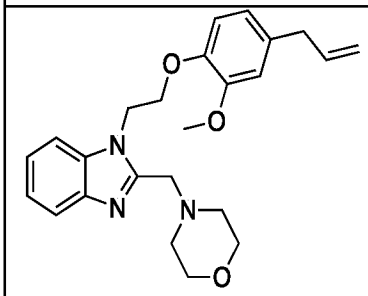
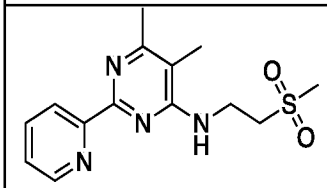
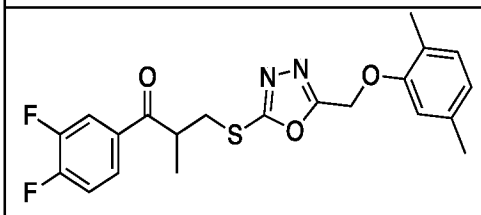
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

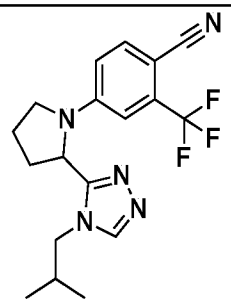
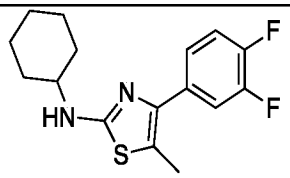
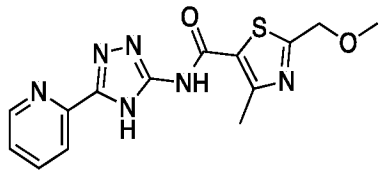
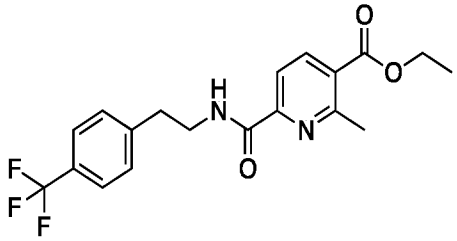
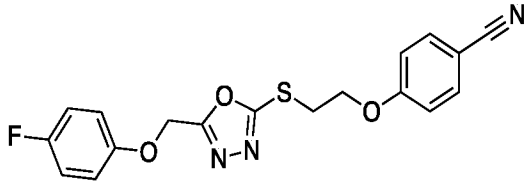
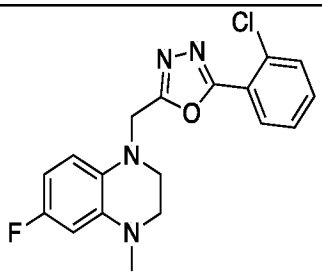
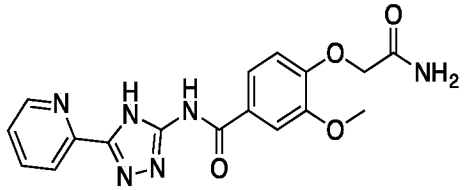
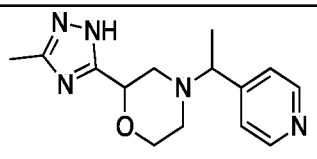
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

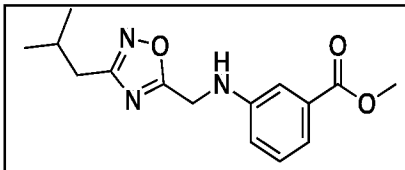
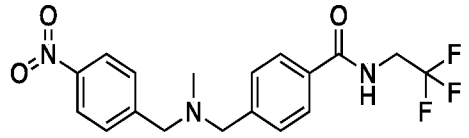
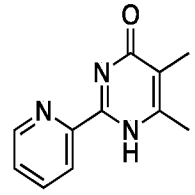
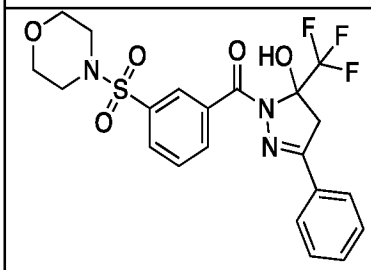
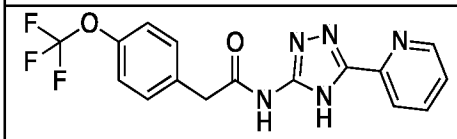
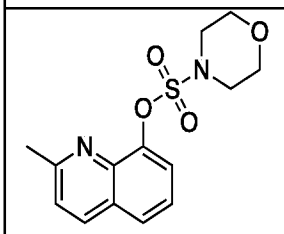
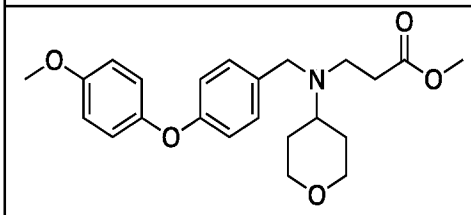
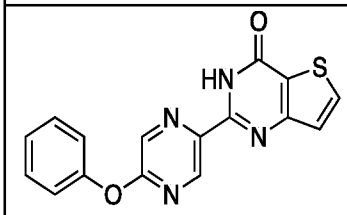
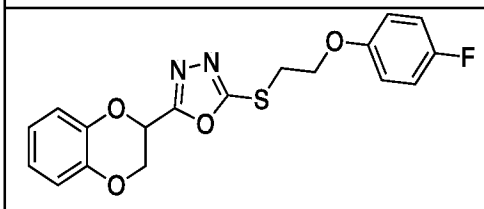
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

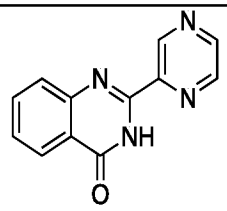
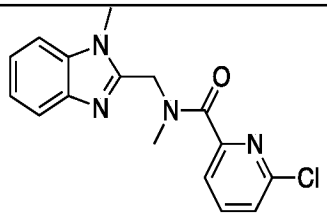
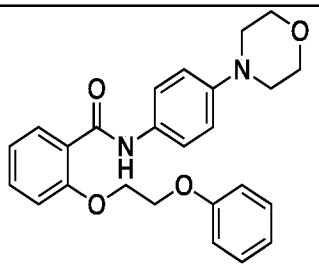
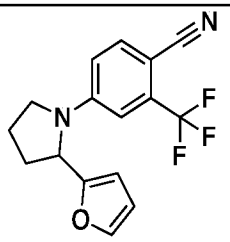
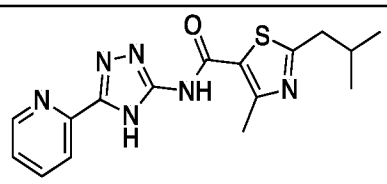
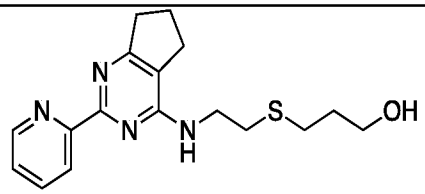
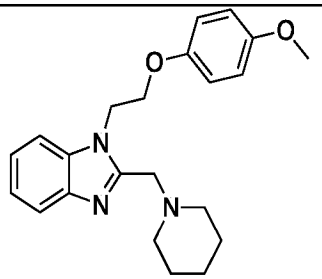
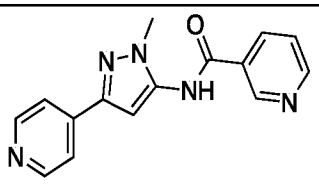
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

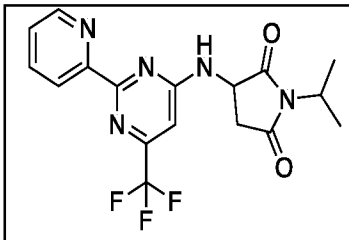
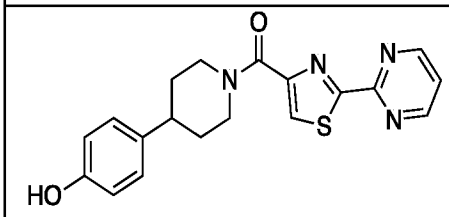
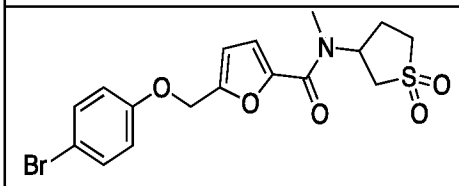
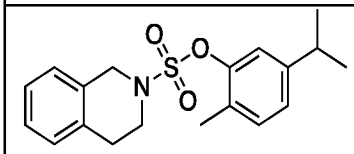
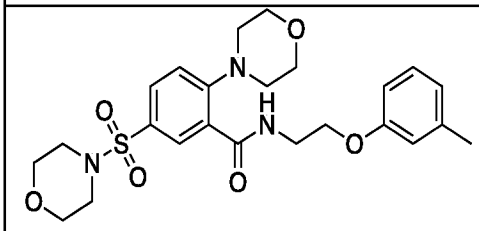
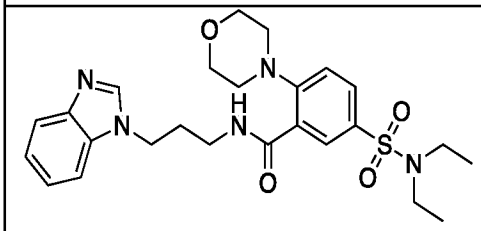
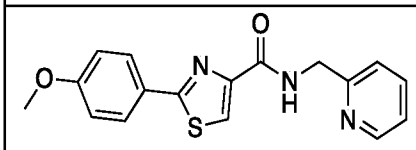
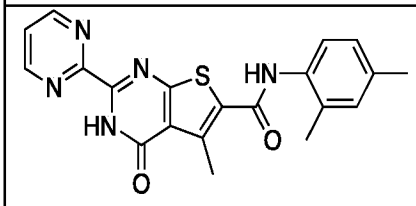
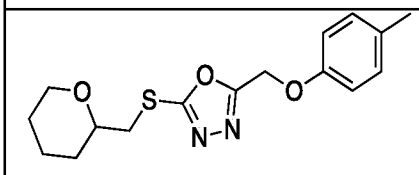
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

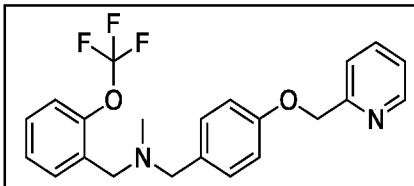
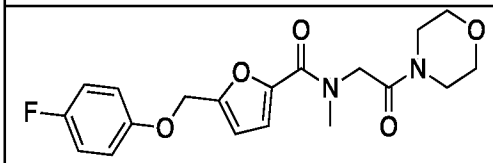
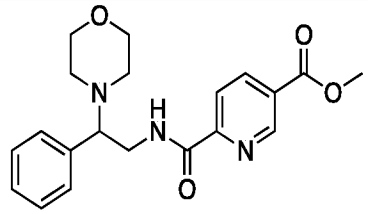
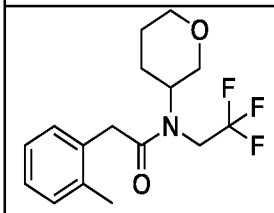
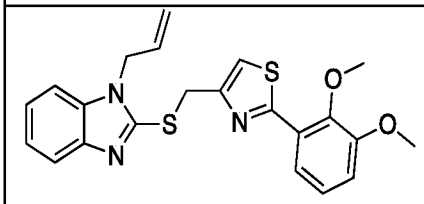
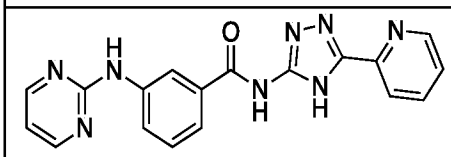
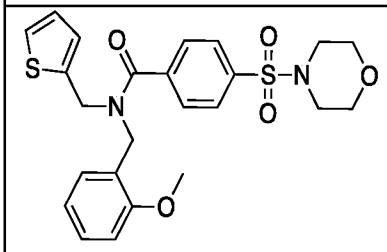
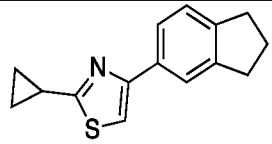
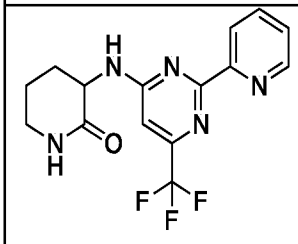
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

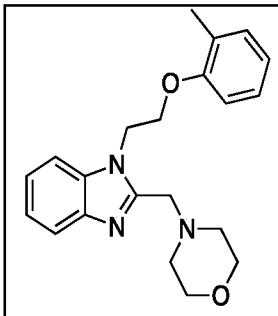
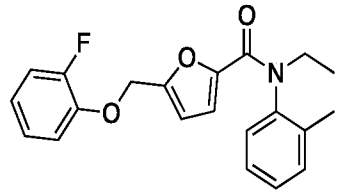
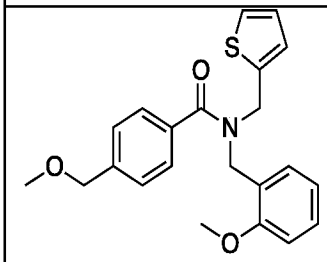
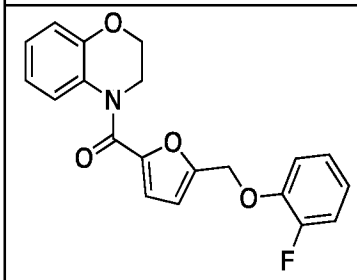
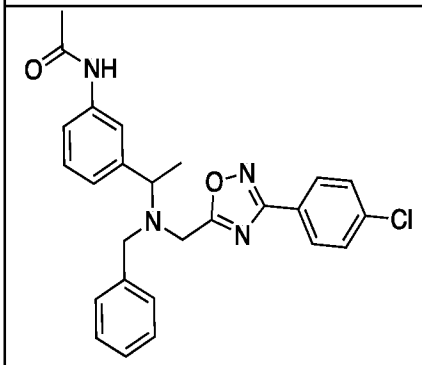
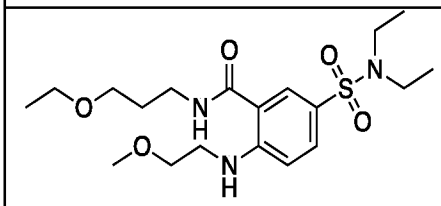
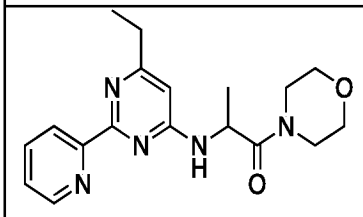
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

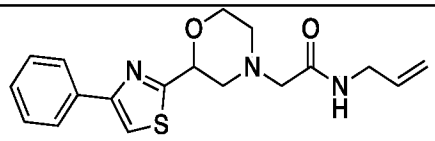
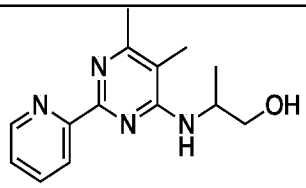
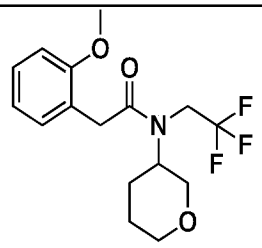
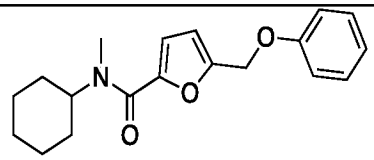
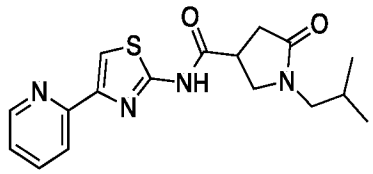
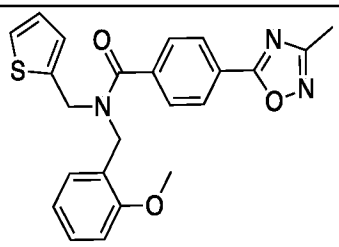
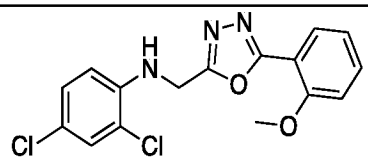
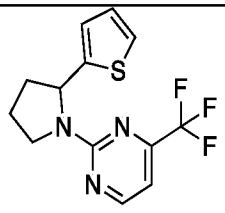
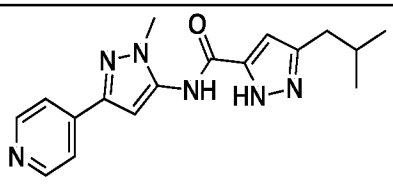
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				A			
				A			
				A			

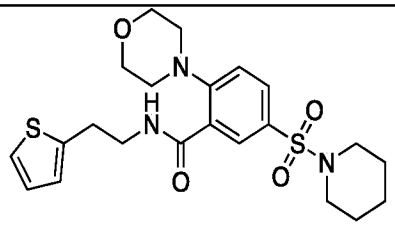
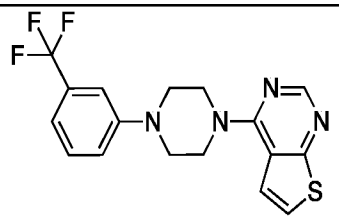
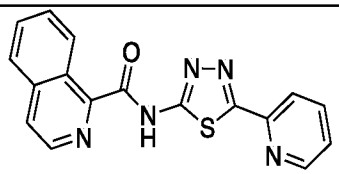
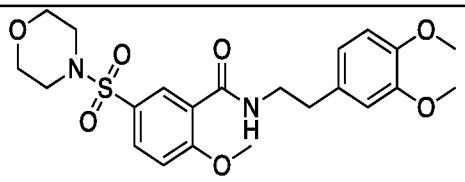
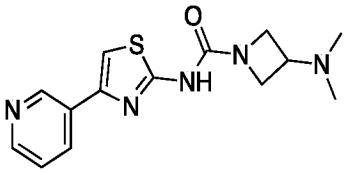
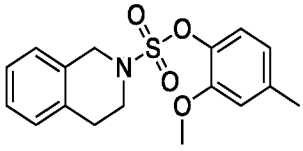
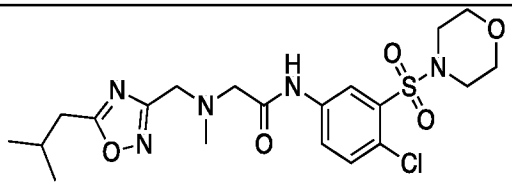
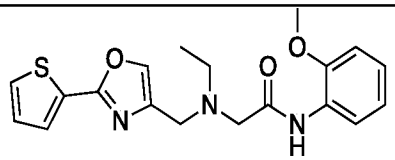
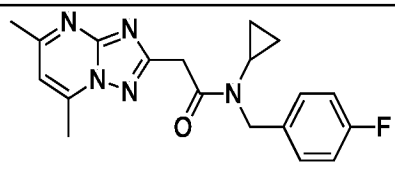
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			

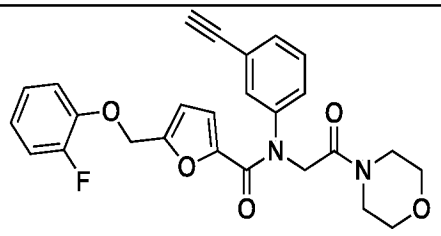
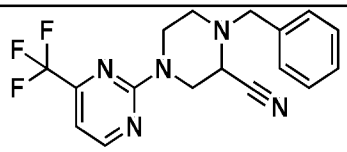
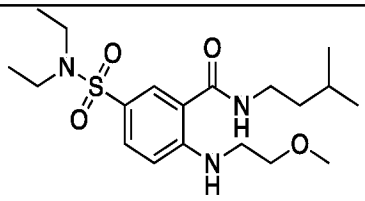
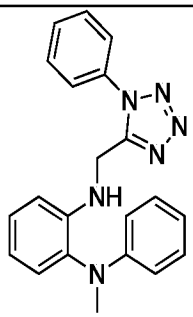
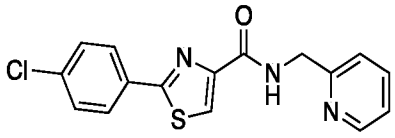
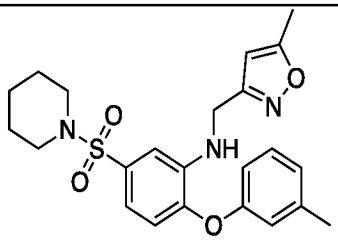
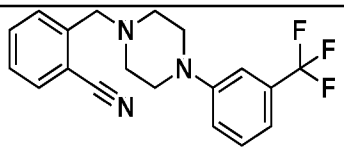
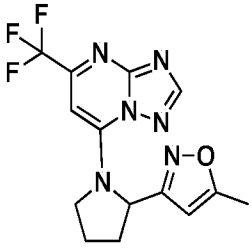
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			

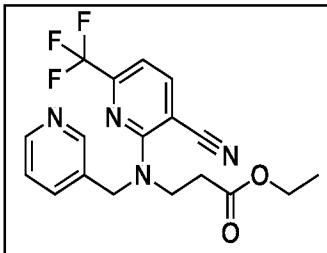
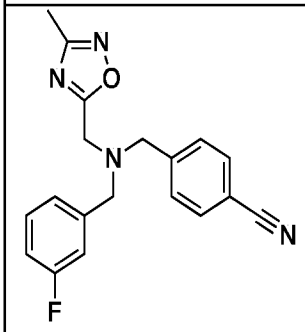
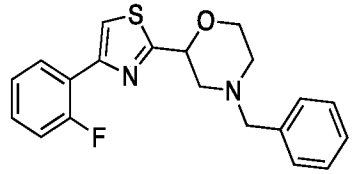
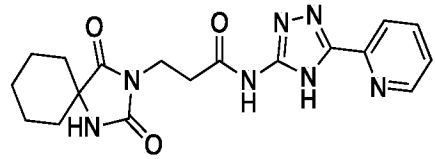
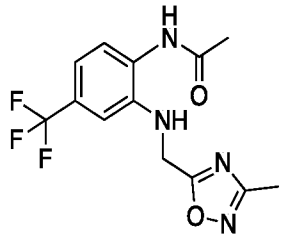
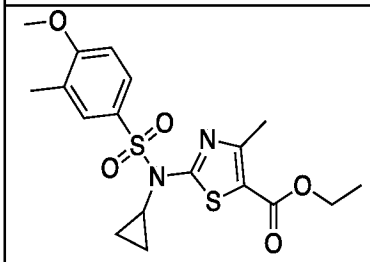
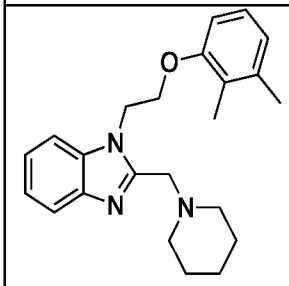
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			

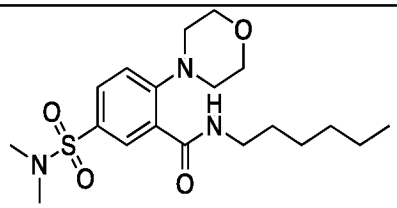
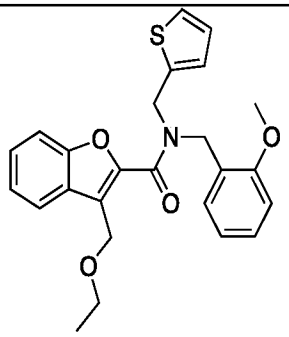
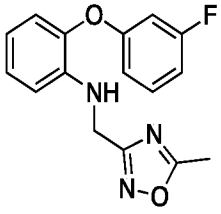
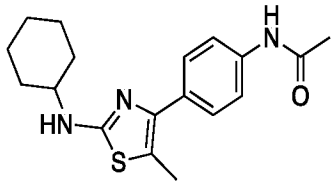
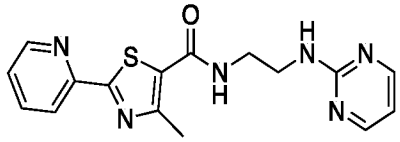
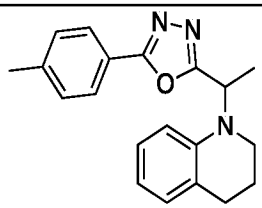
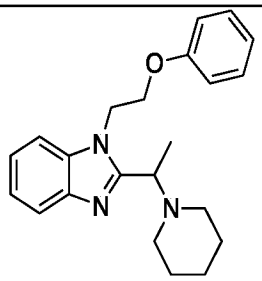
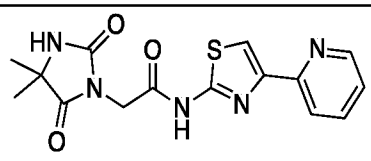
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			

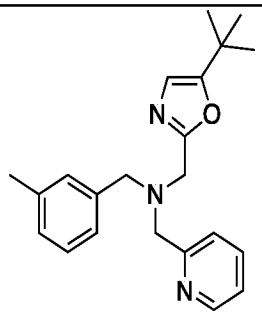
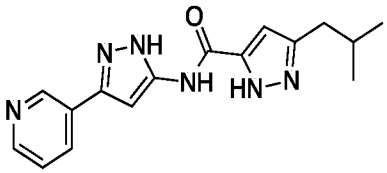
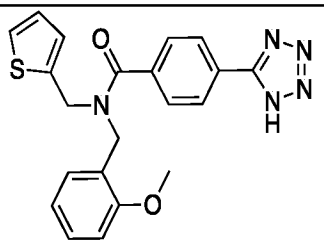
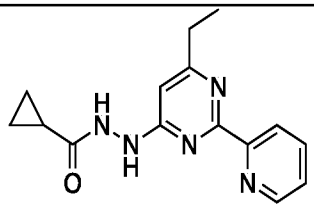
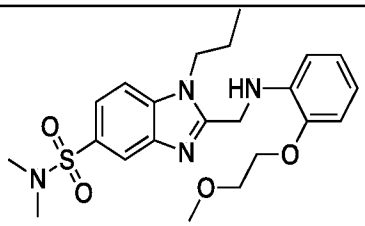
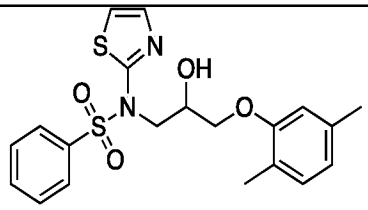
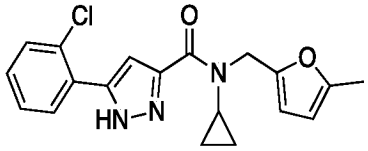
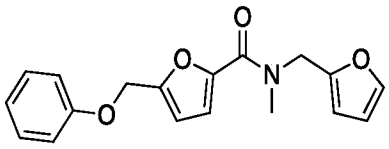
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			

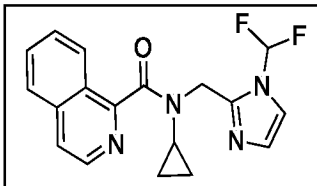
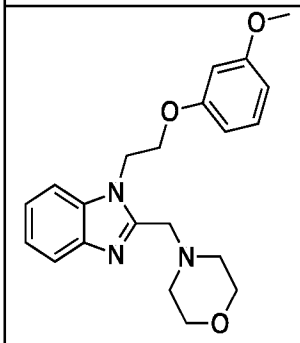
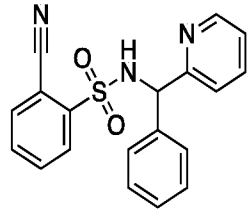
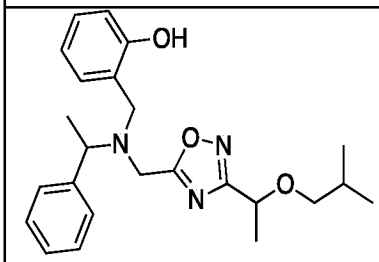
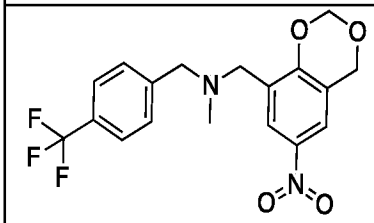
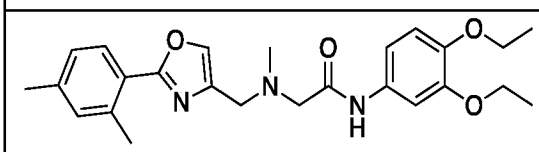
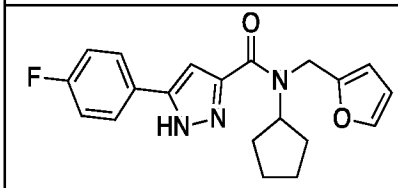
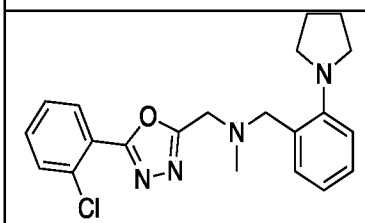
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			

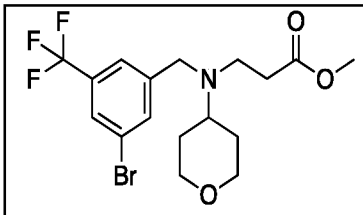
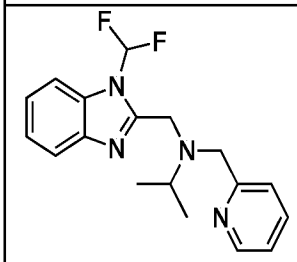
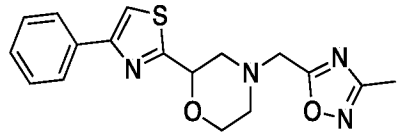
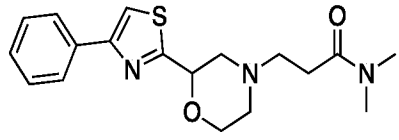
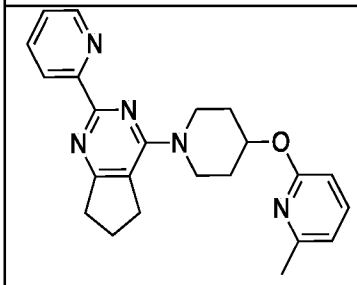
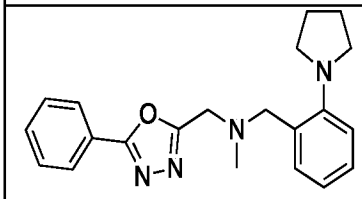
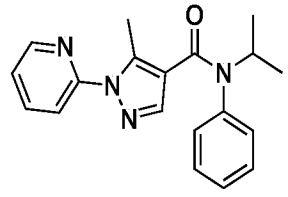
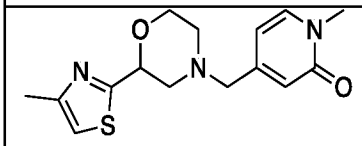
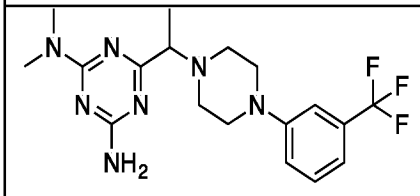
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			

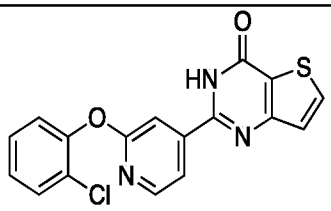
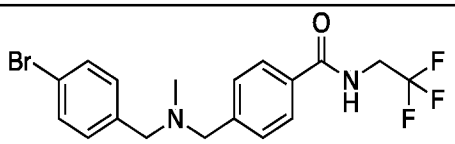
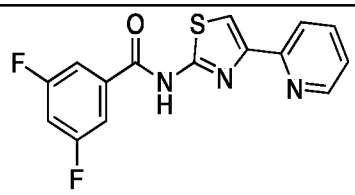
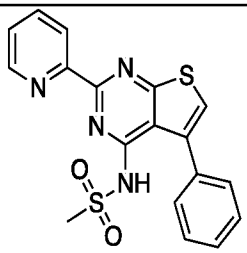
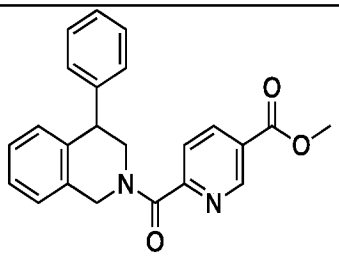
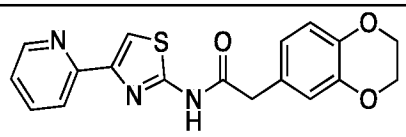
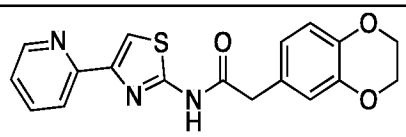
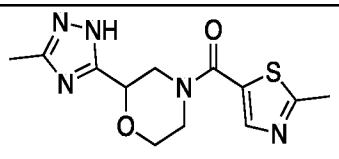
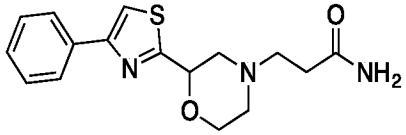
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			

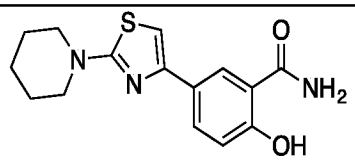
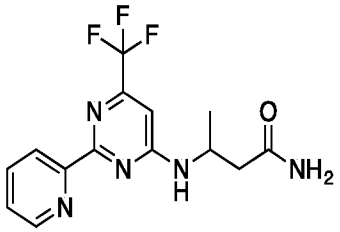
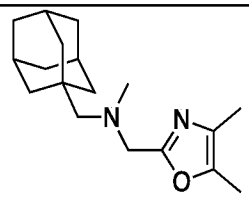
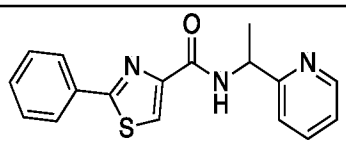
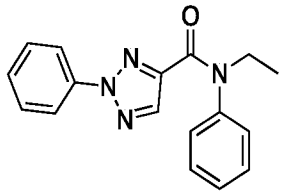
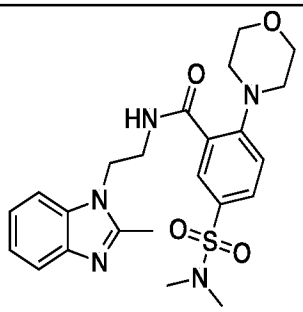
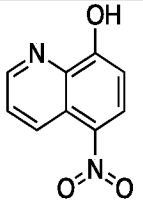
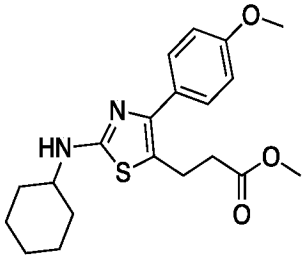
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			

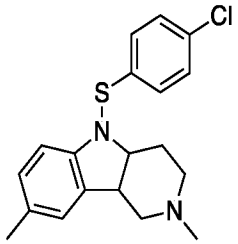
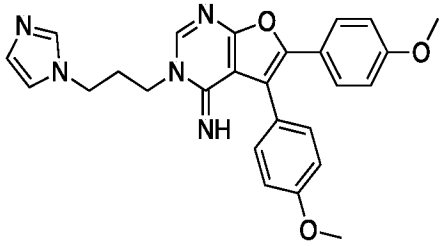
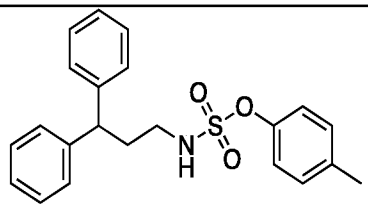
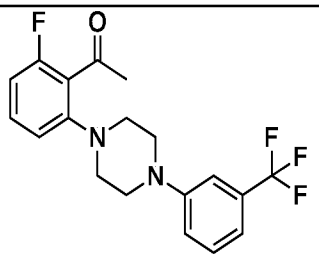
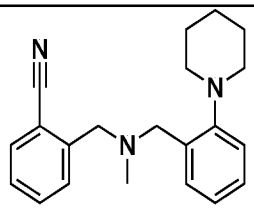
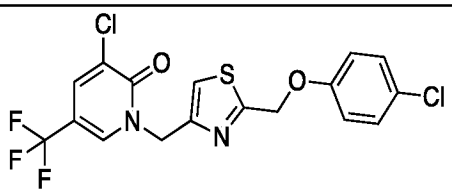
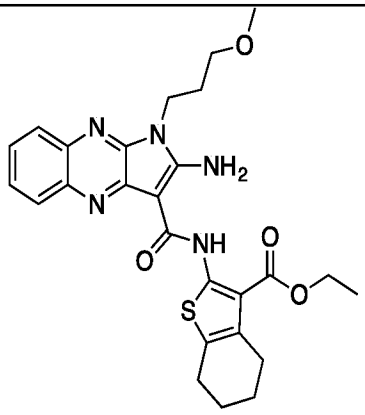
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			

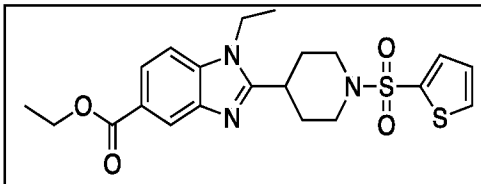
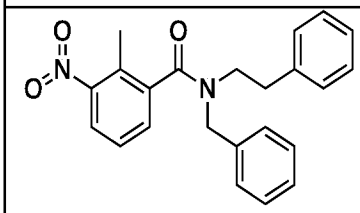
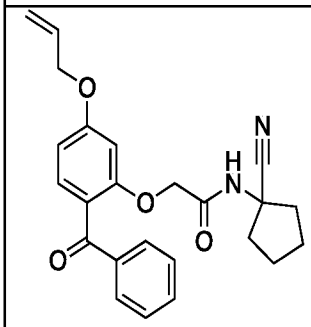
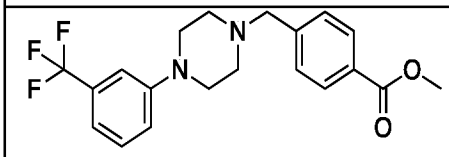
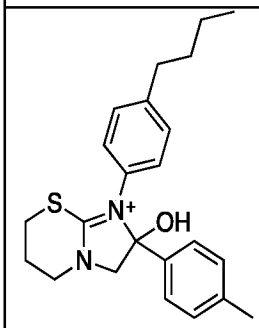
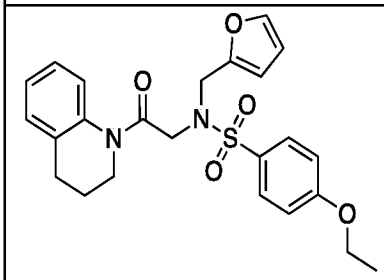
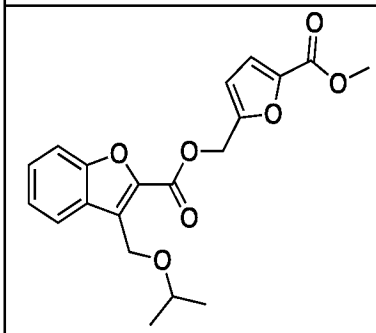
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			

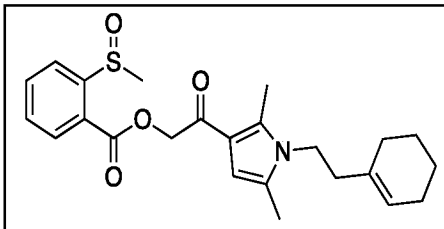
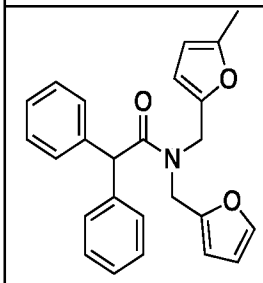
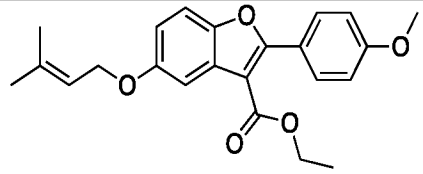
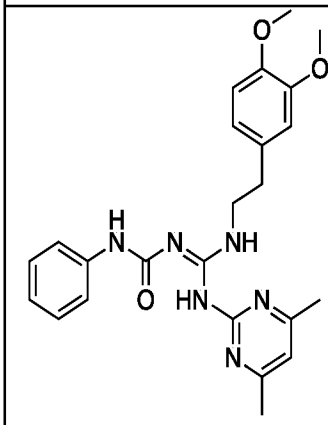
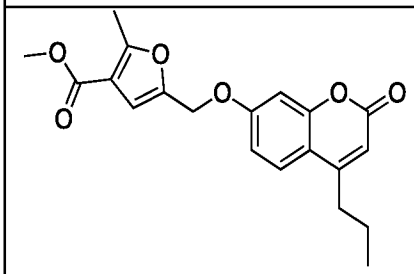
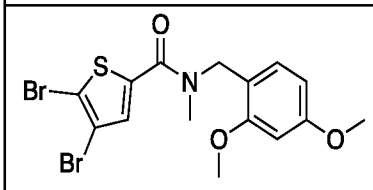
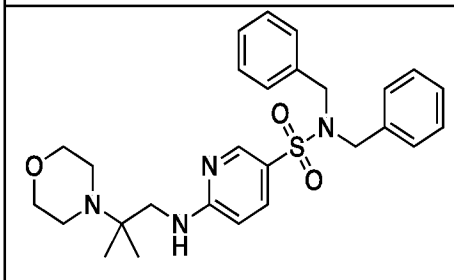
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			

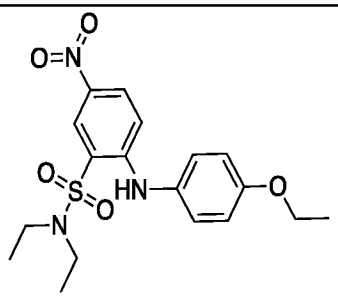
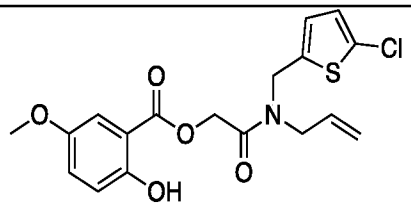
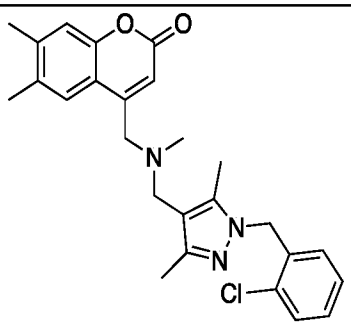
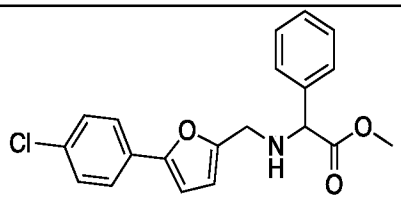
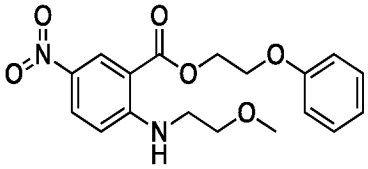
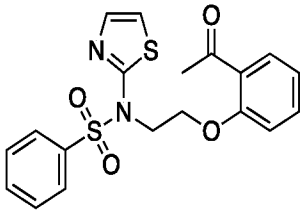
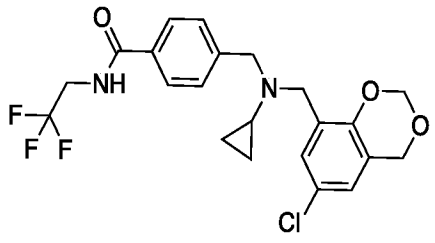
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			

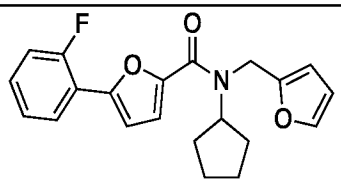
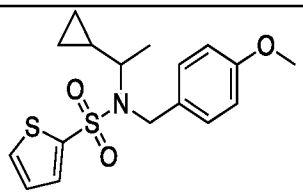
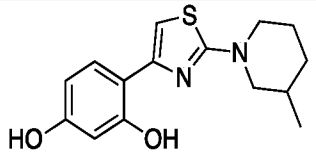
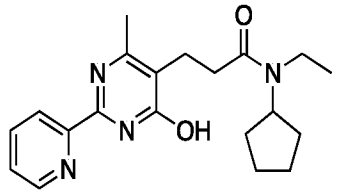
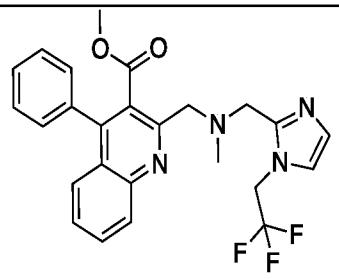
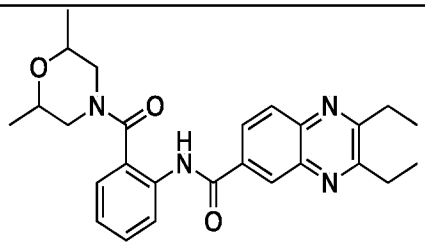
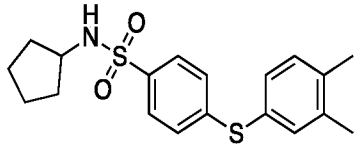
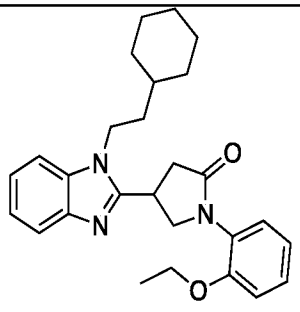
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				A			
				B			
				B			

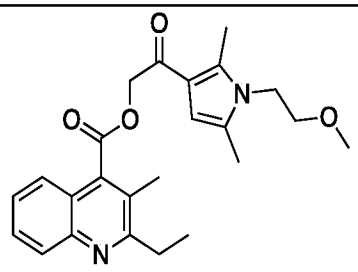
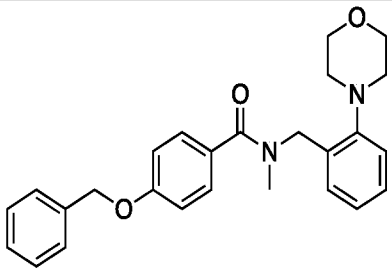
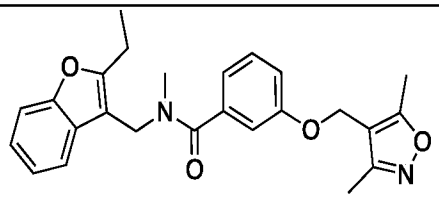
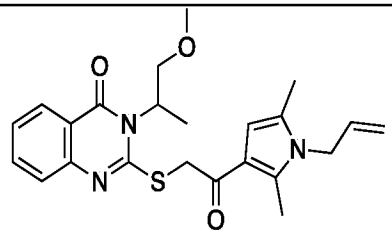
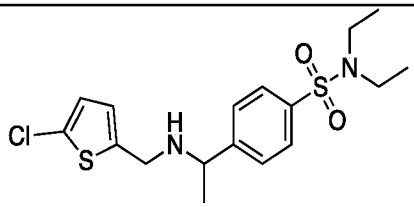
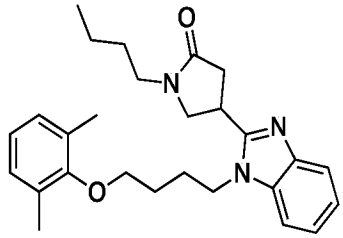
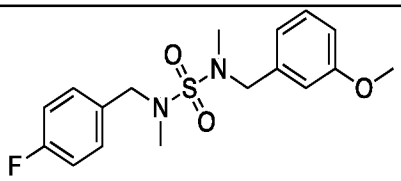
				B			
				B			
				A			
				B			
				B			
				A			
				A			

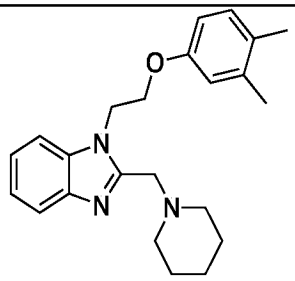
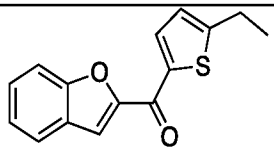
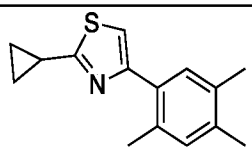
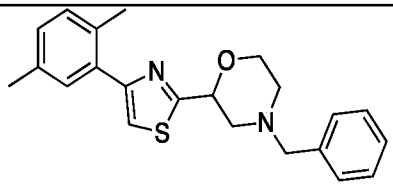
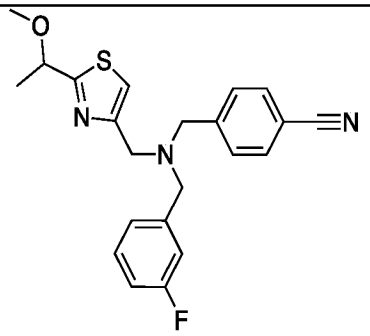
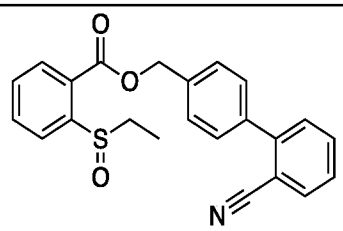
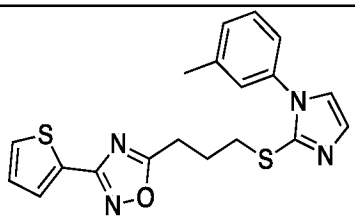
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

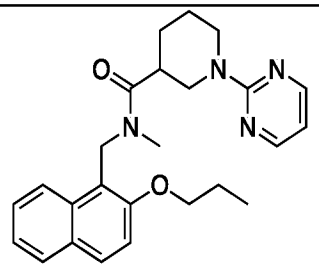
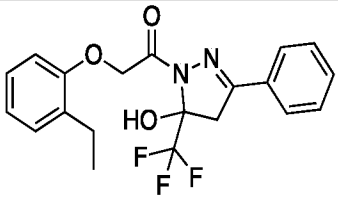
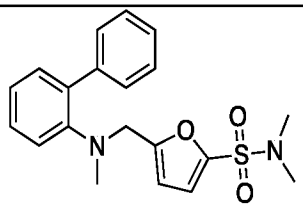
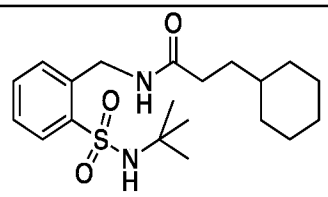
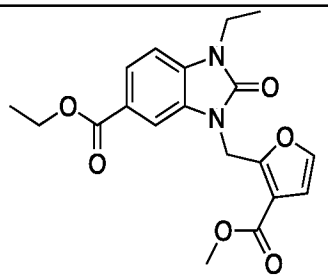
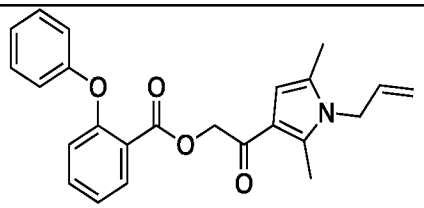
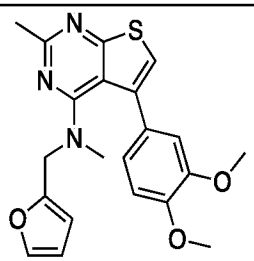
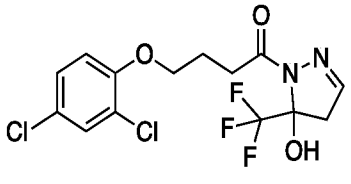
				A			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

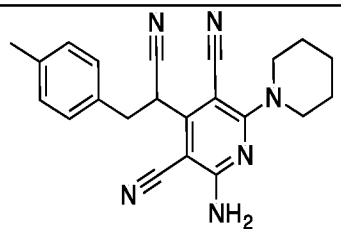
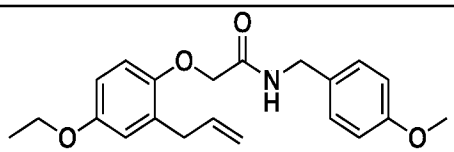
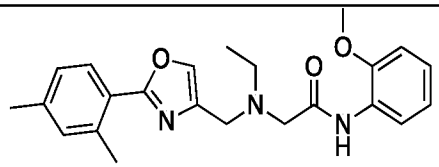
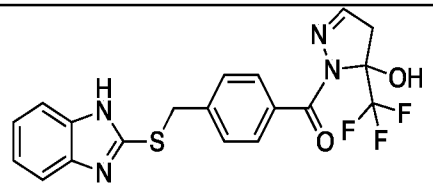
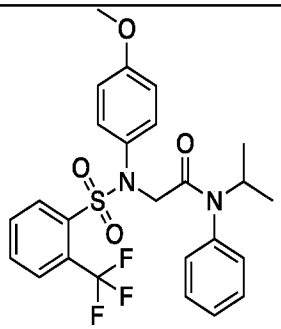
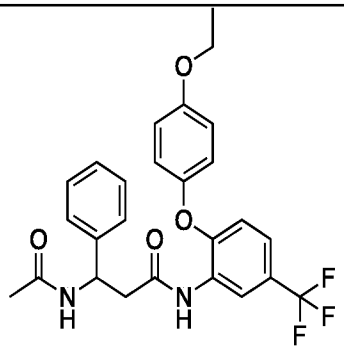
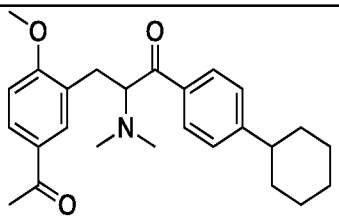
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

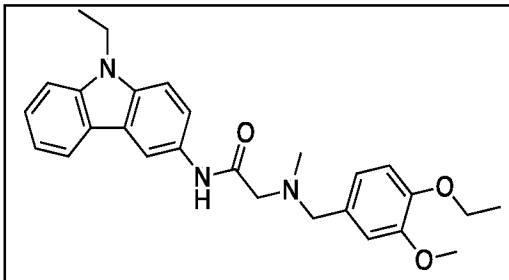
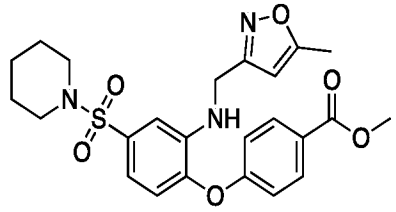
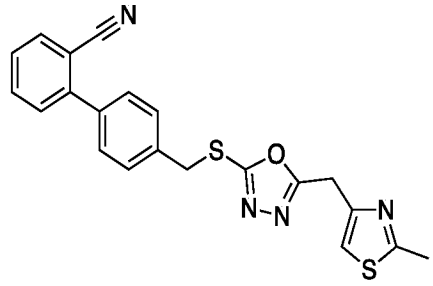
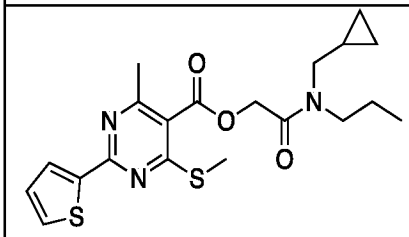
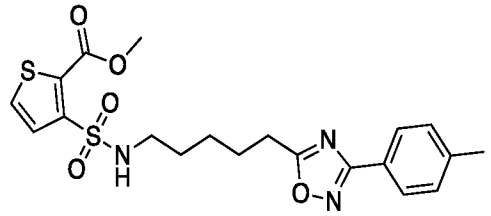
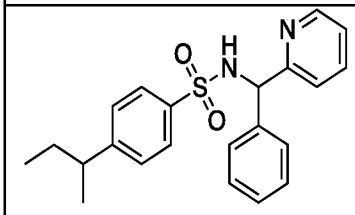
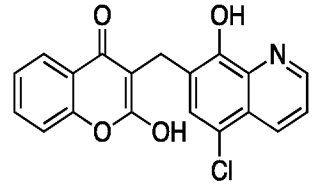
				C			
				B			
				B			
				C			
				B			
				B			
				A			
				B			

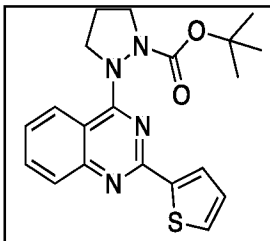
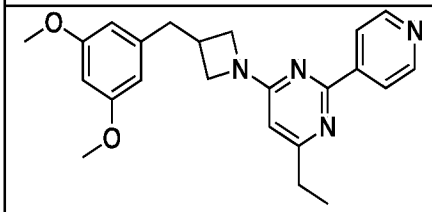
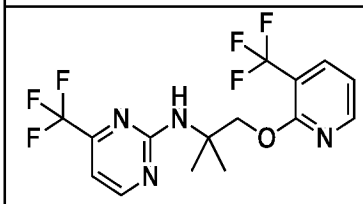
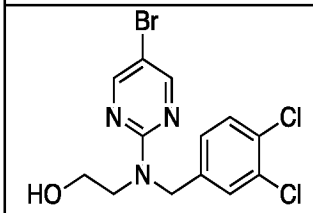
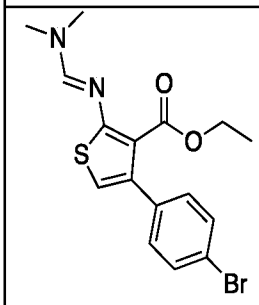
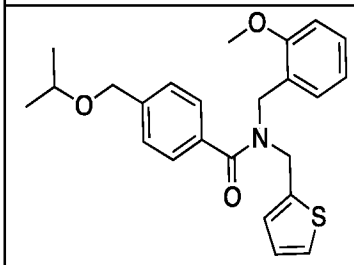
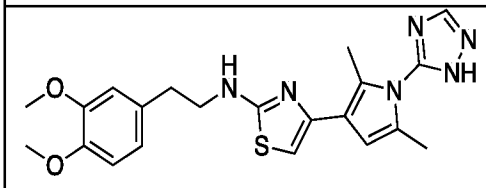
				A			
				A			
				B			
				B			
				B			
				A			
				B			

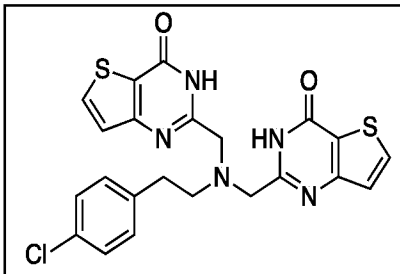
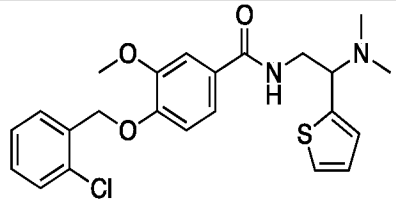
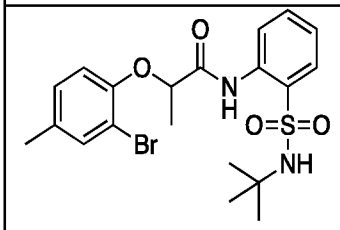
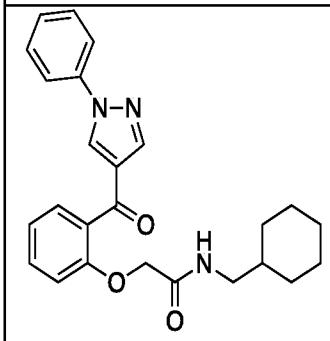
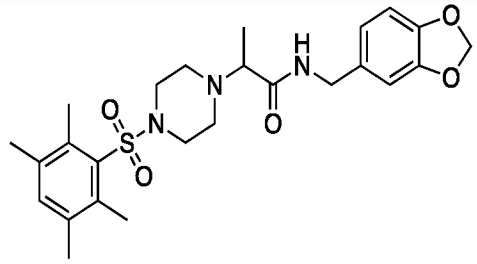
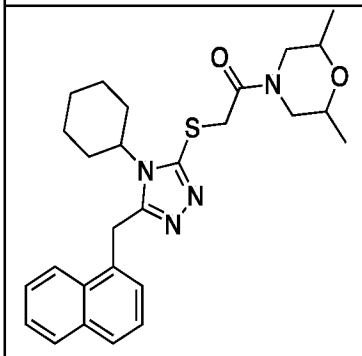
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

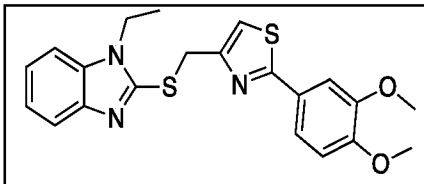
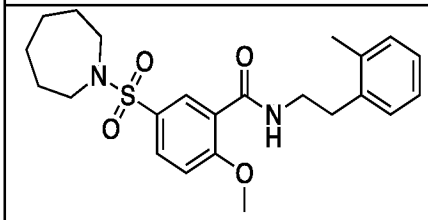
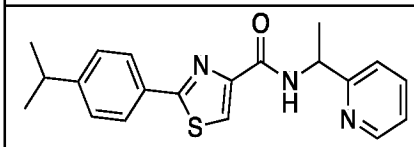
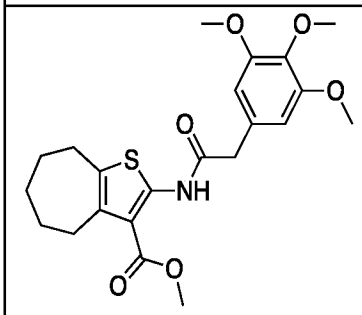
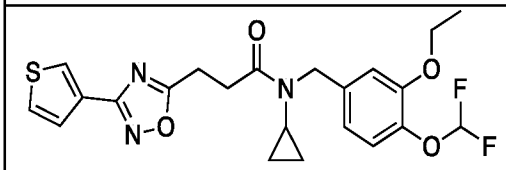
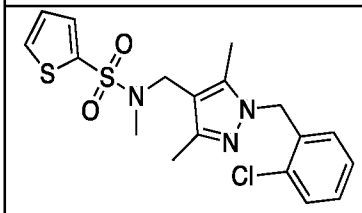
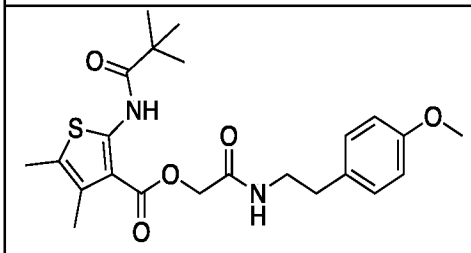
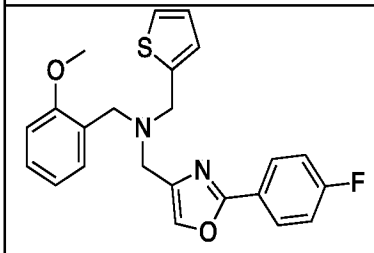
				B			
				B			
				A			
				B			
				A			
				C			
				B			
				B			

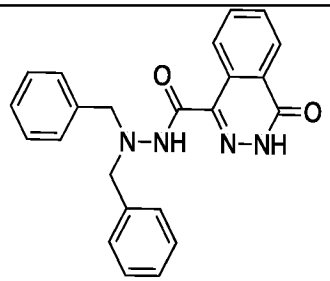
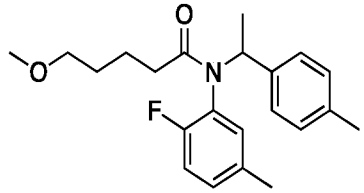
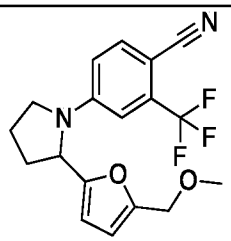
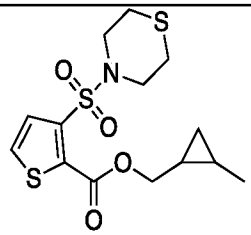
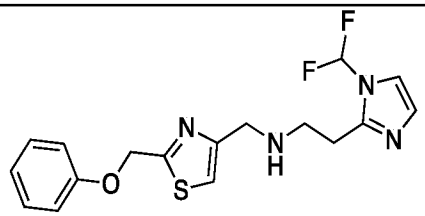
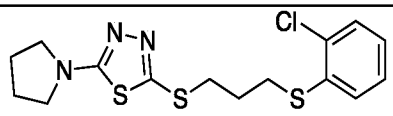
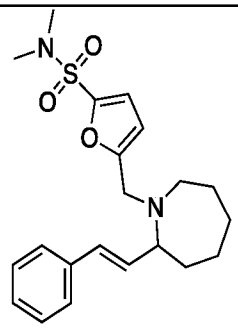
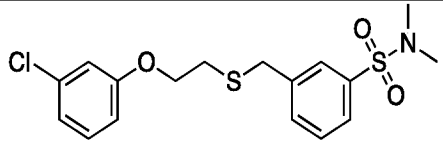
				A			
				B			
				B			
				B			
				B			
				A			
				B			

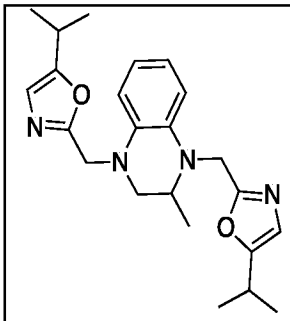
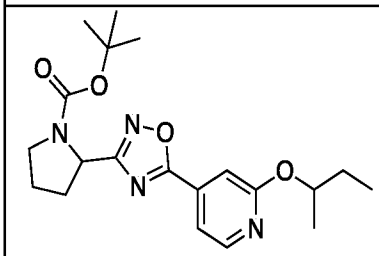
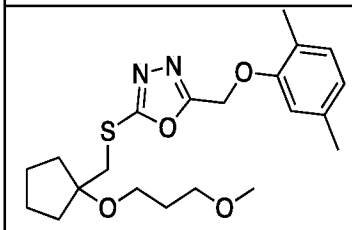
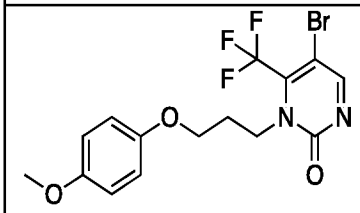
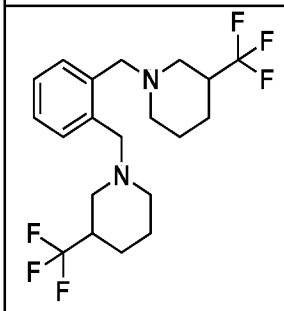
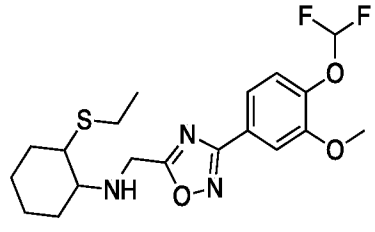
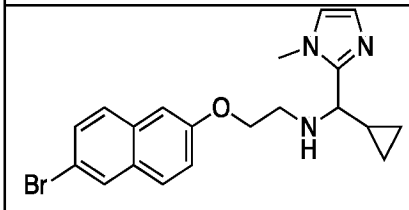
				B			
				B			
				A			
				A			
				B			
				B			
				B			

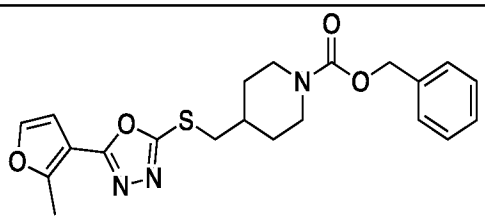
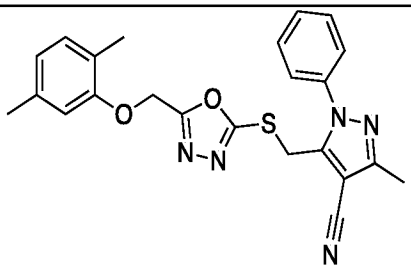
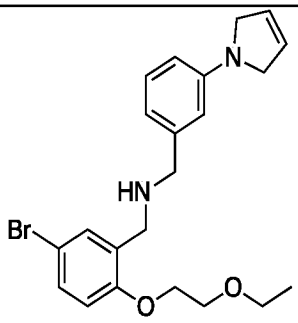
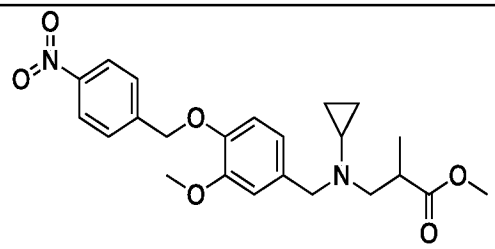
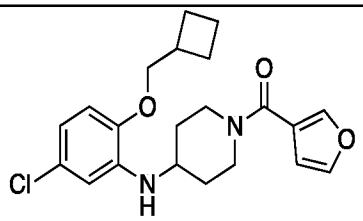
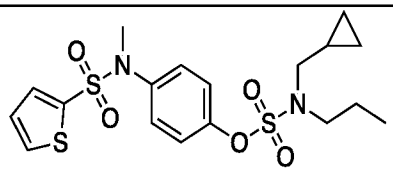
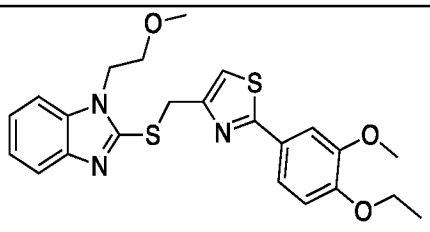
				B			
				A			
				B			
				A			
				B			
				B			
				B			

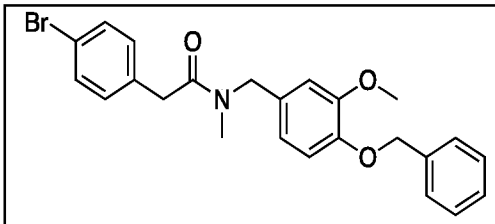
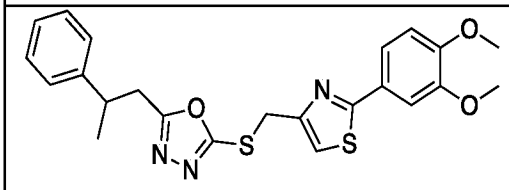
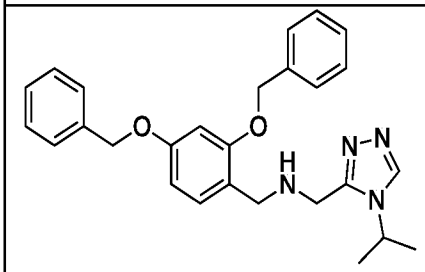
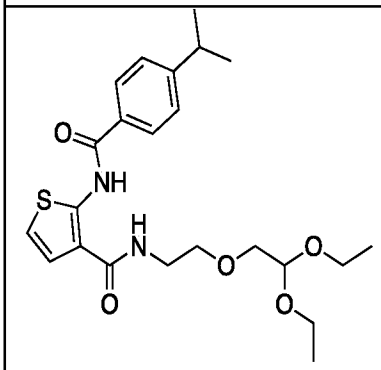
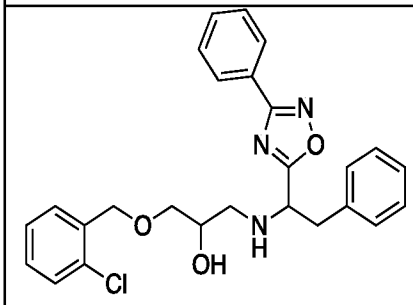
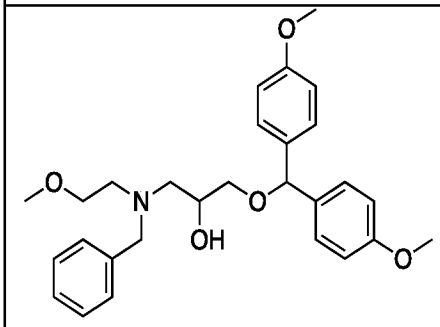
				B			
				A			
				A			
				B			
				A			
				B			

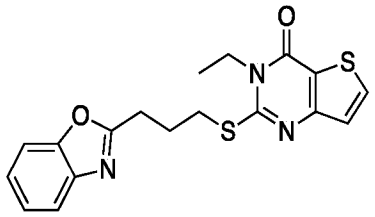
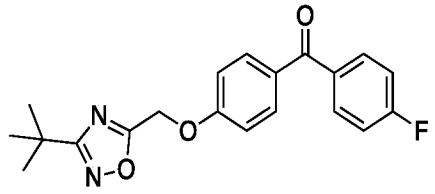
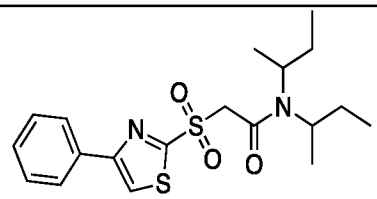
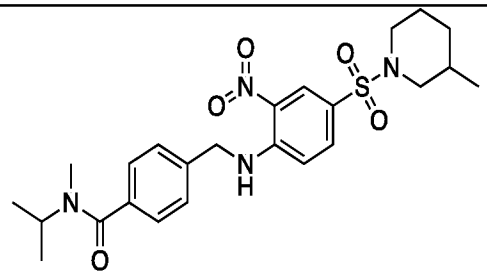
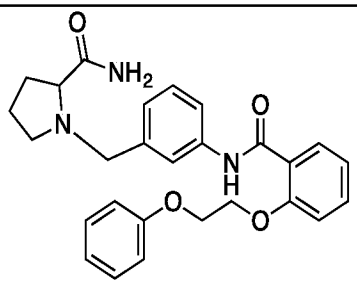
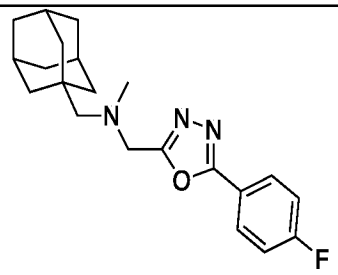
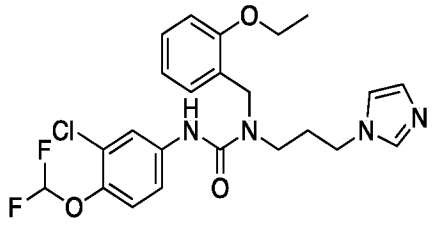
				B			
				A			
				B			
				B			
				B			
				A			
				B			
				A			

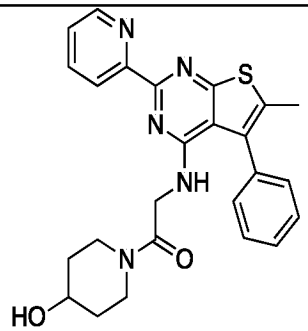
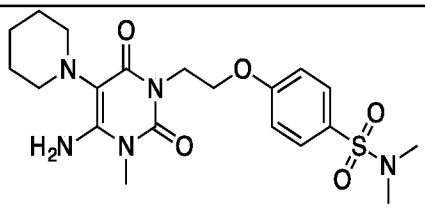
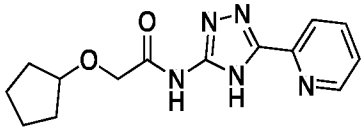
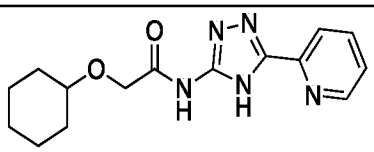
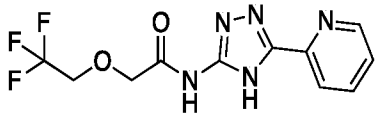
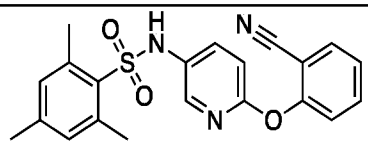
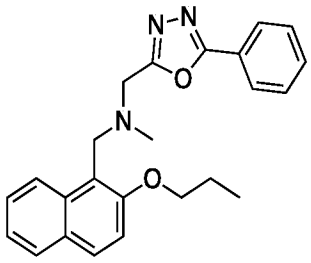
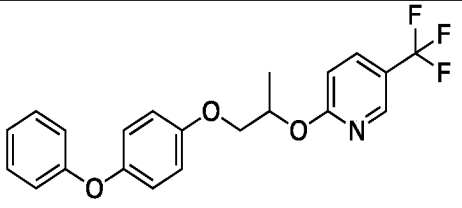
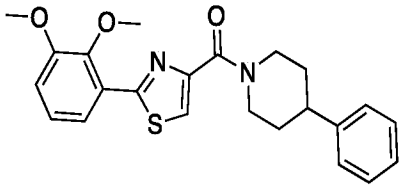
				B			
				A			
				B			
				B			
				C			
				B			
				B			
				B			

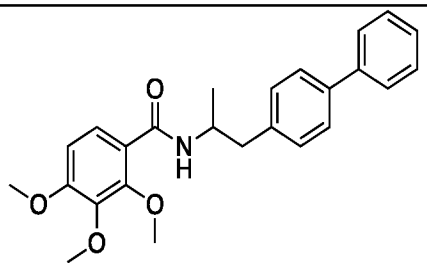
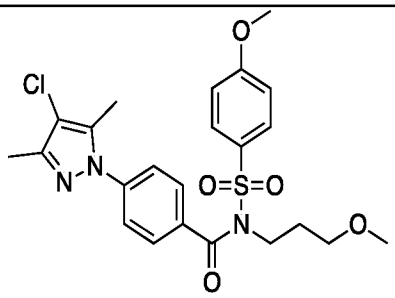
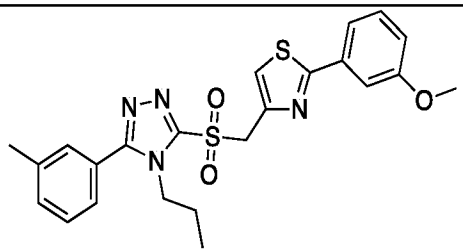
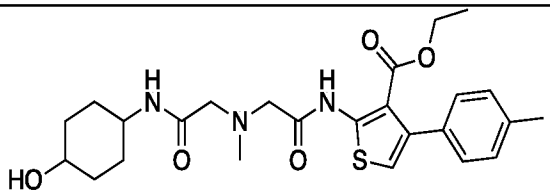
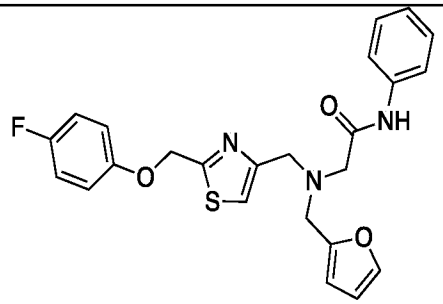
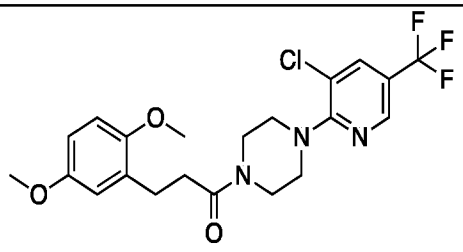
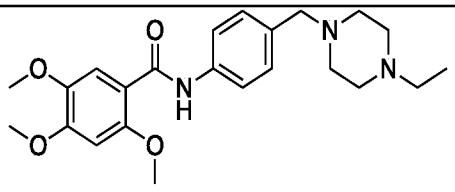
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				A			

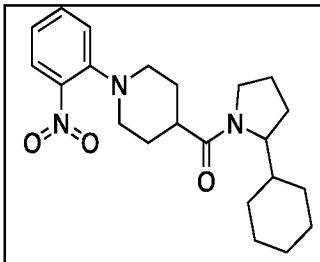
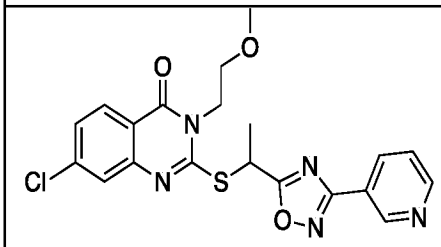
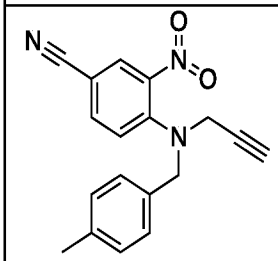
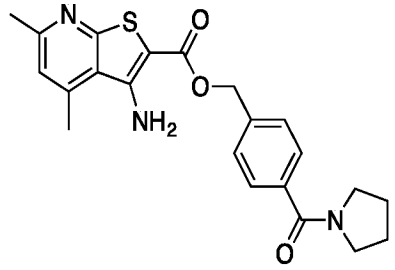
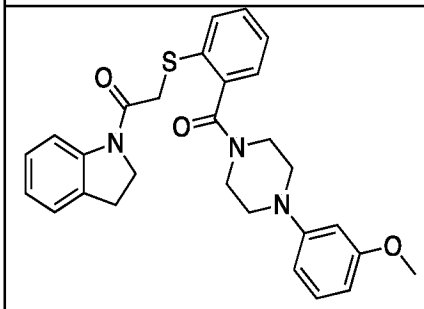
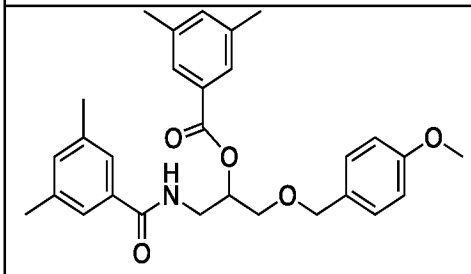
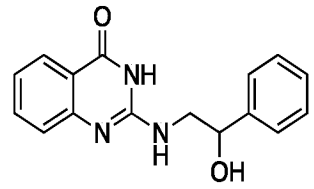
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

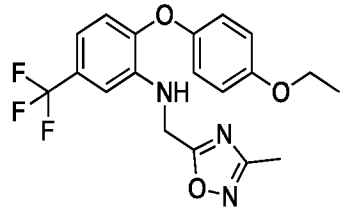
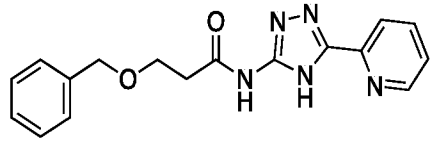
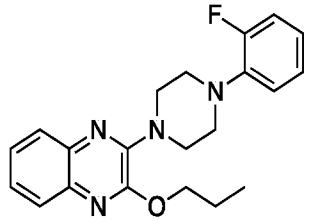
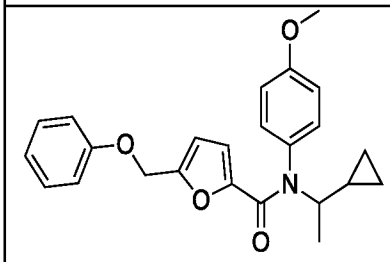
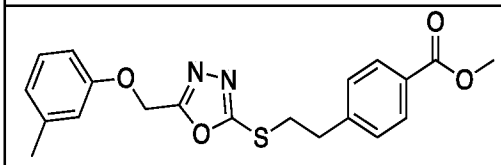
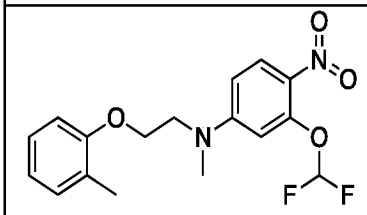
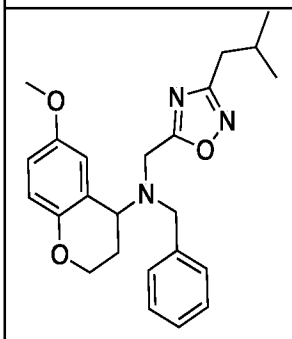
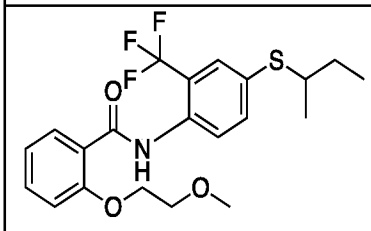
				A			
				B			
				A			
				A			
				B			
				A			

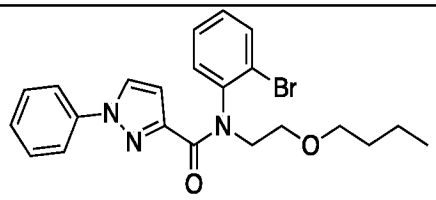
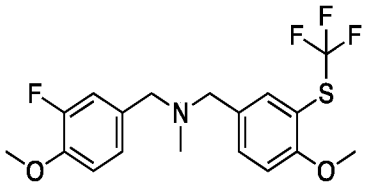
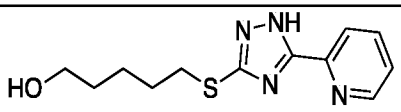
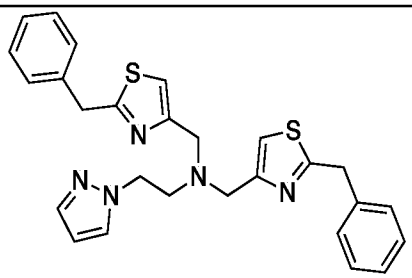
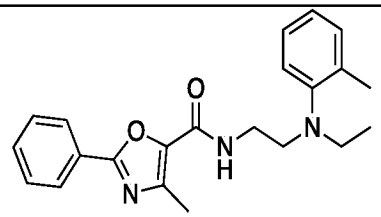
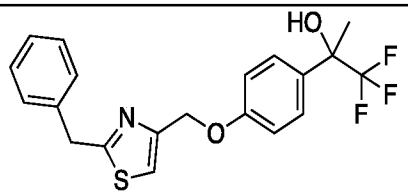
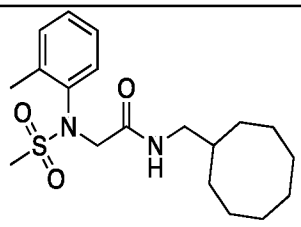
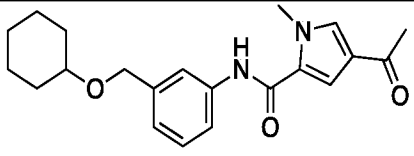
				A			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

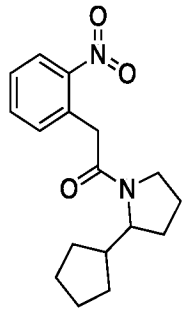
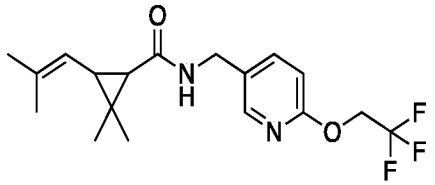
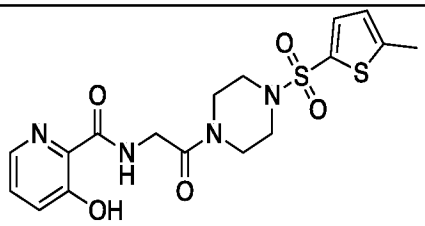
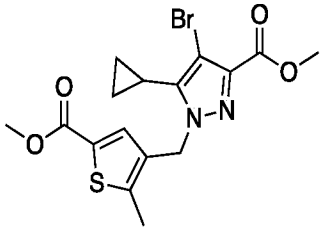
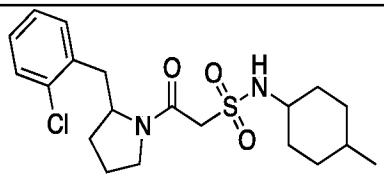
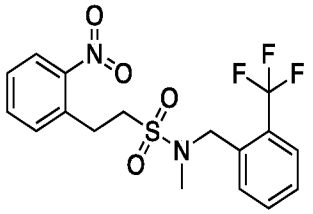
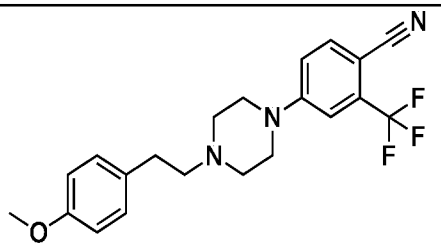
				B			
				A			
				C			
				C			
				B			
				B			
				B			
				C			
				B			

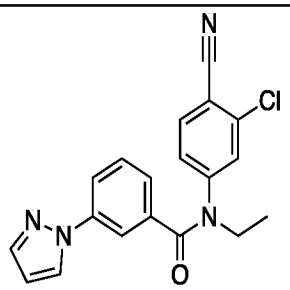
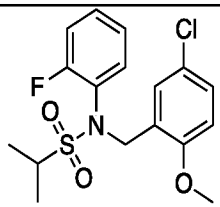
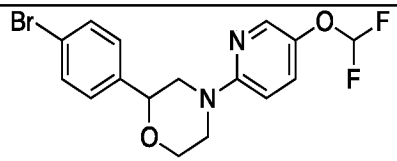
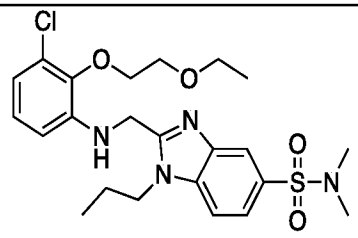
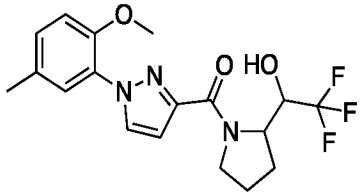
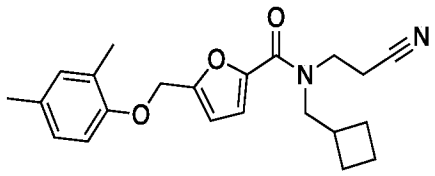
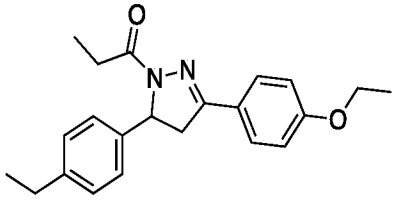
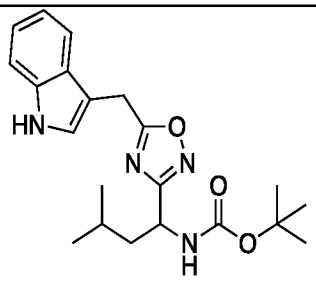
				B			
				B			
				C			
				B			
				B			
				B			
				A			

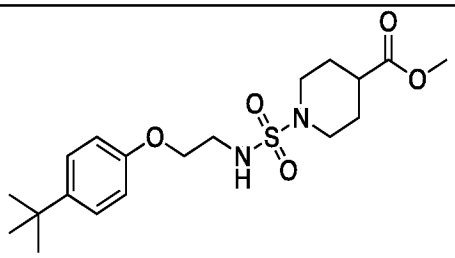
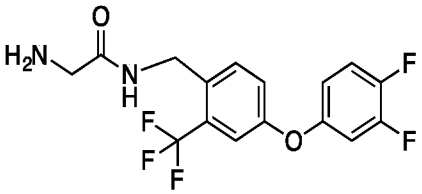
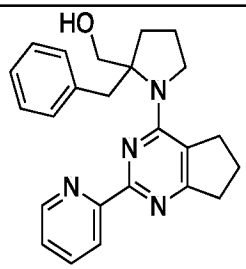
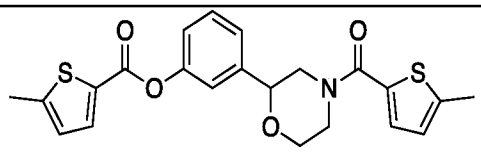
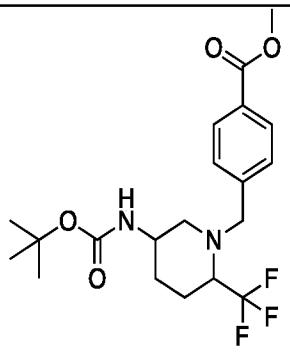
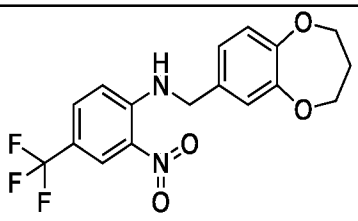
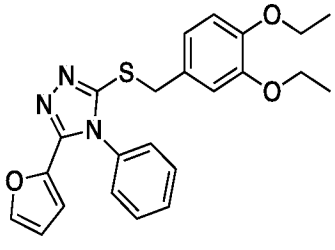
				A			
				B			
				A			
				A			
				A			
				B			
				A			

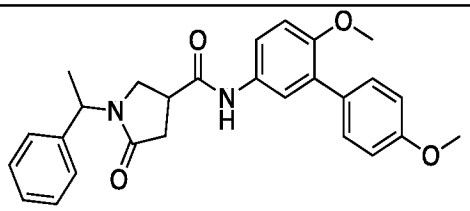
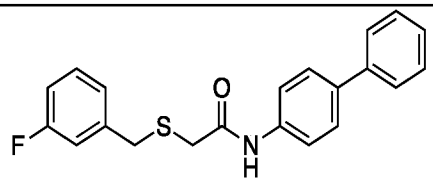
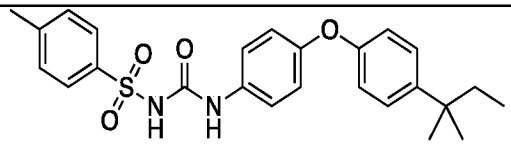
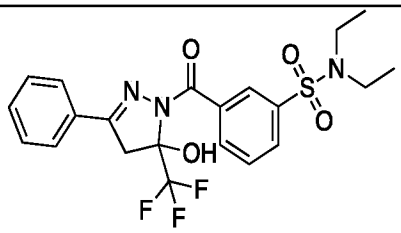
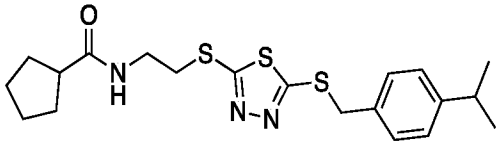
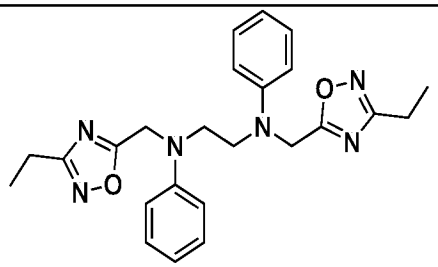
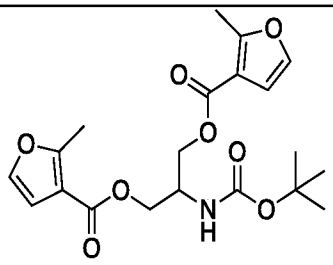
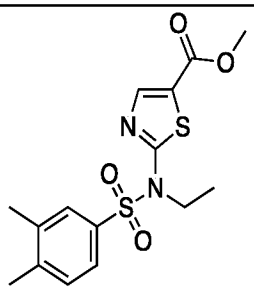
				C			
				C			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

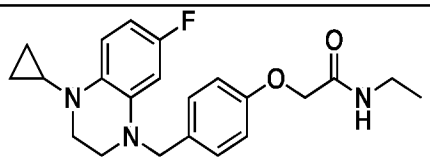
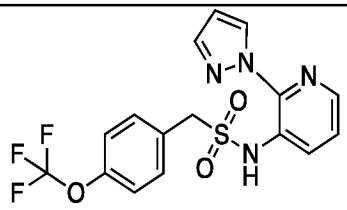
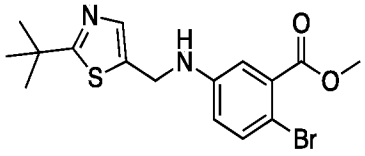
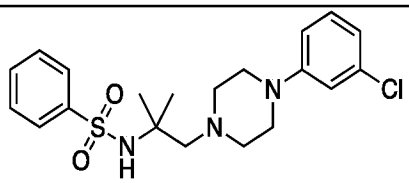
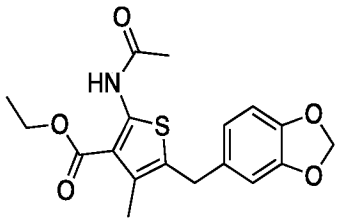
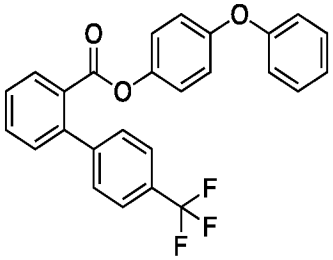
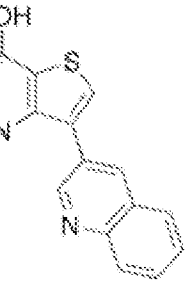
				B			
				B			
				C			
				A			
				C			
				B			
				A			
				B			

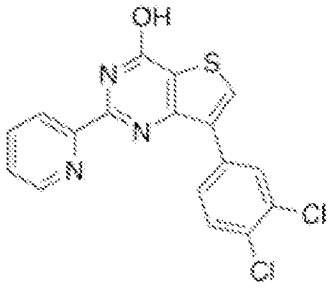
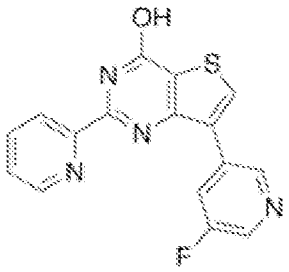
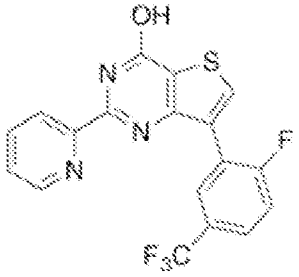
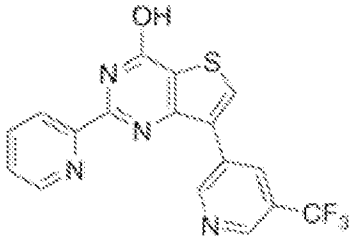
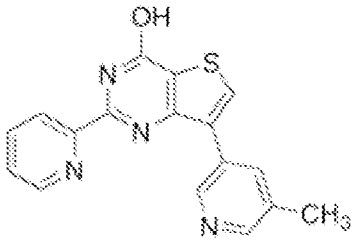
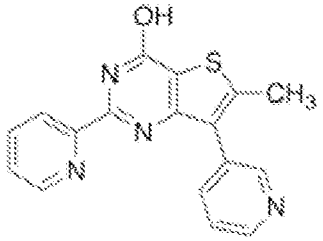
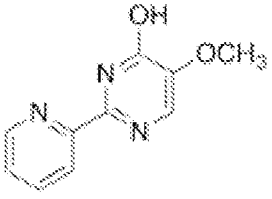
				A			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			

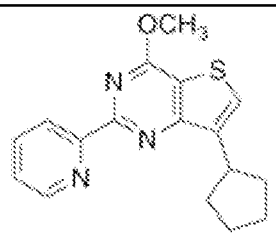
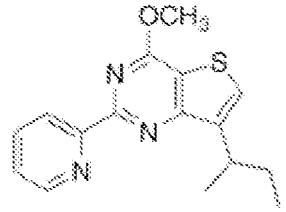
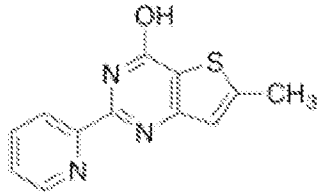
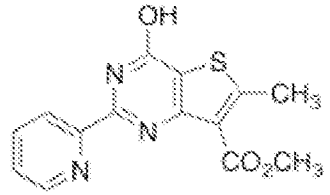
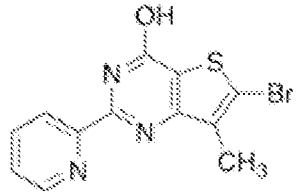
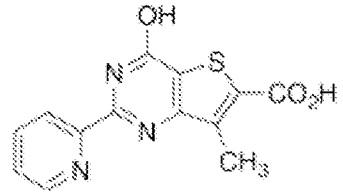
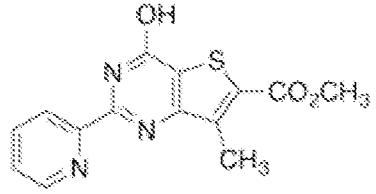
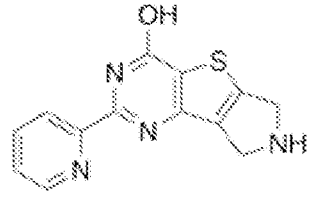
				A			
				B			
				B			
				B			
				A			
				C			
				B			
				A			

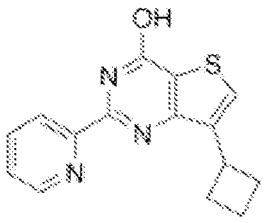
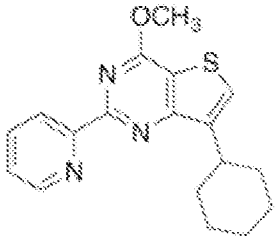
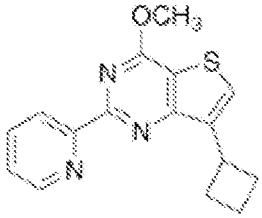
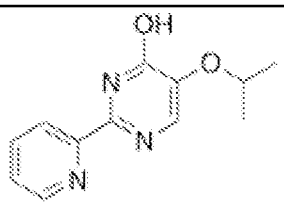
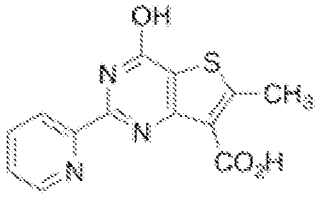
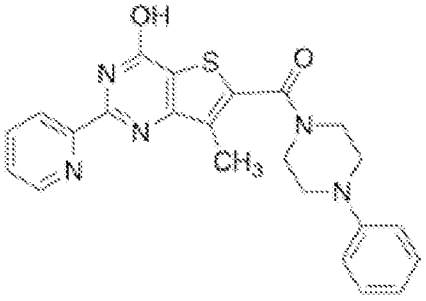
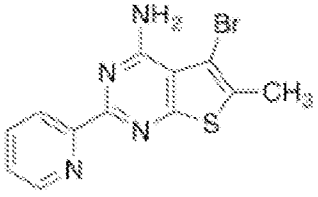
				B			
				A			
				B			
				A			
				B			
				B			
				B			

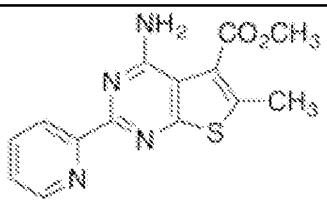
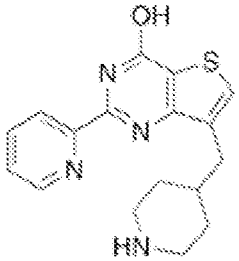
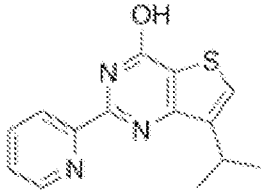
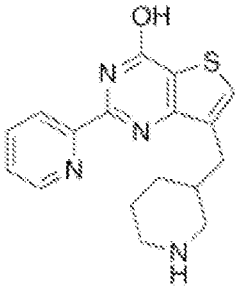
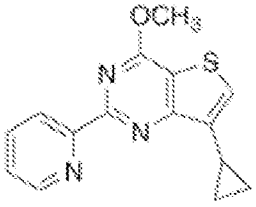
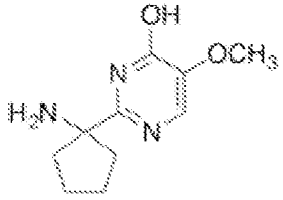
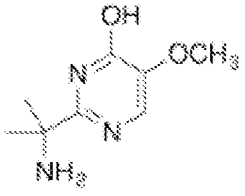
				A			
				B			
				C			
				B			
				C			
				C			
				B			
				C			

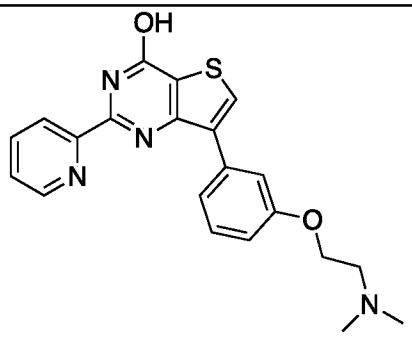
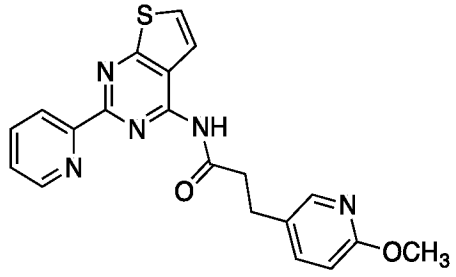
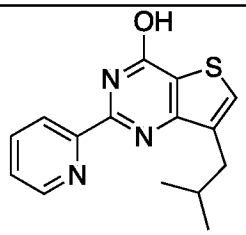
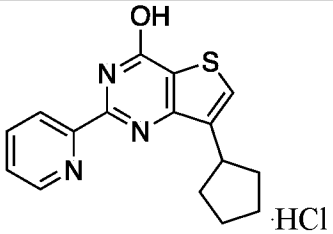
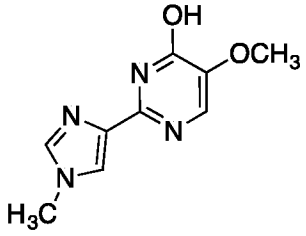
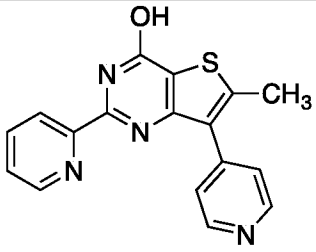
				A			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B			
				B	B	C	

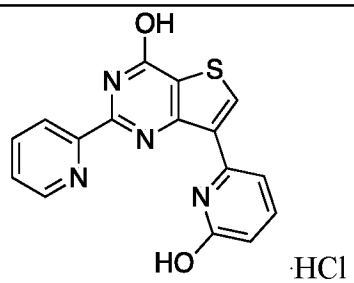
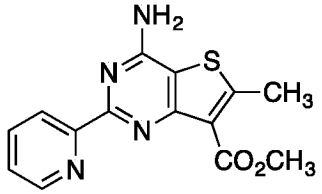
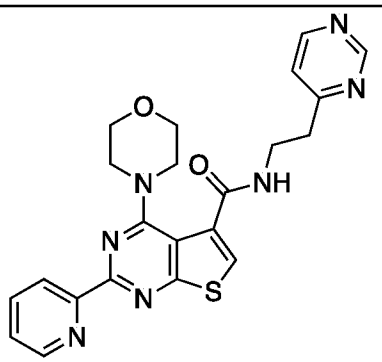
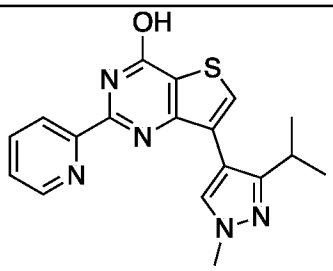
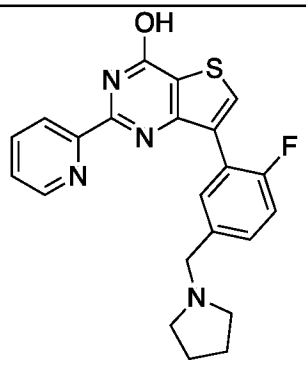
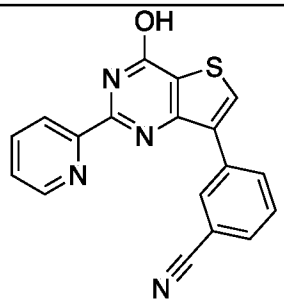
				B	A	B	
				A	A	A	
				A	A	A	
				A	0	A	
				B	B	B	
	C	B	B	B	C	C	
	C	D	B	C	D	C	

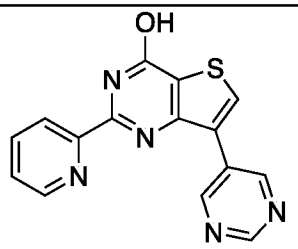
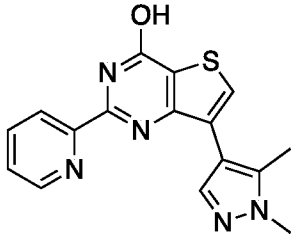
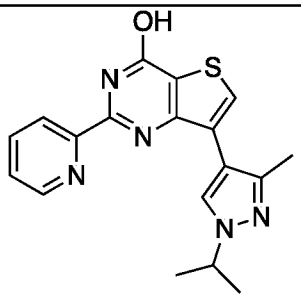
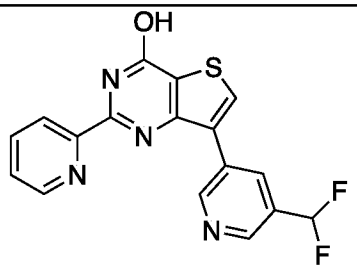
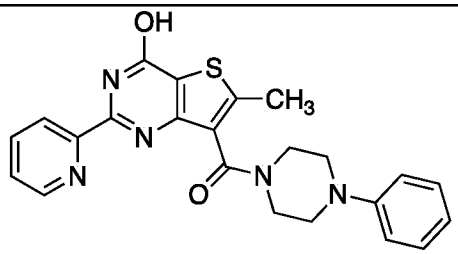
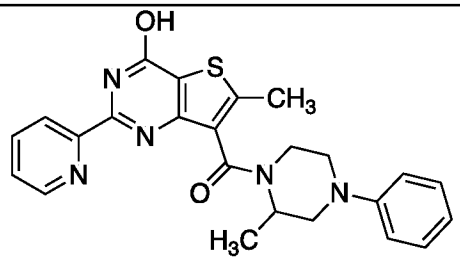
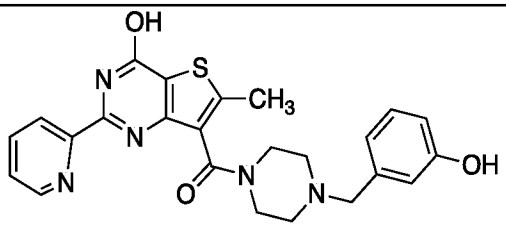
	B	B	B	C	C	D	
	B	B	B	C	C	C	
				C	C	C	
				C	C	C	
				B	B	C	
	B	A	A	C	C	C	
				B	C	C	
				C	D	D	

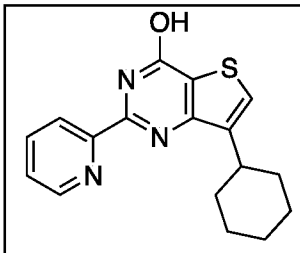
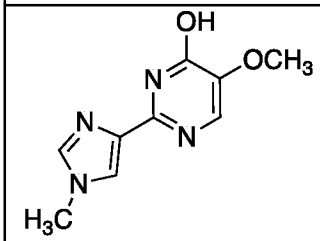
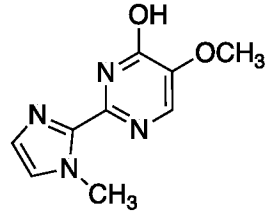
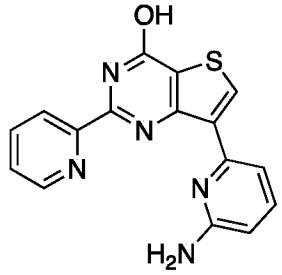
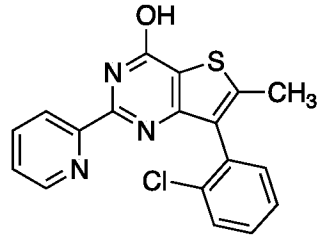
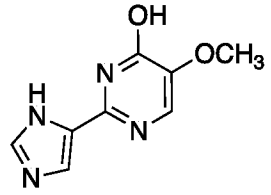
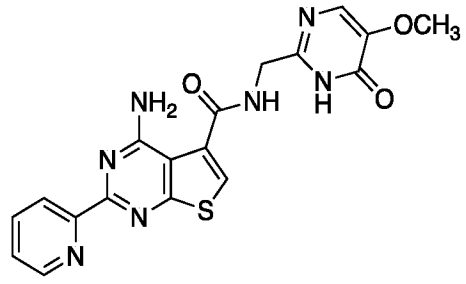
	C	B	B	C	C	C	
				A	0	A	
	A	B	A	C	C	D	
	C	C	B	C	D	C	
				B	B	B	
				C	C	C	
				B	B	B	

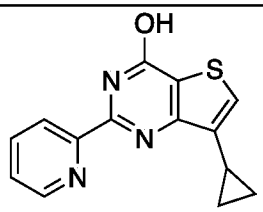
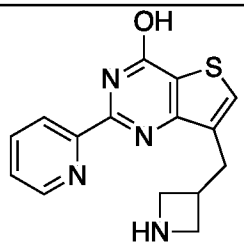
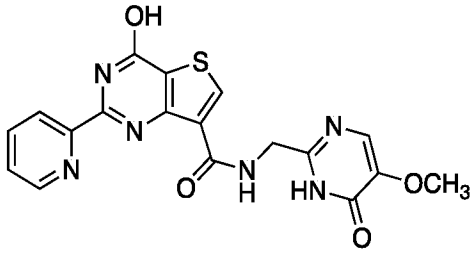
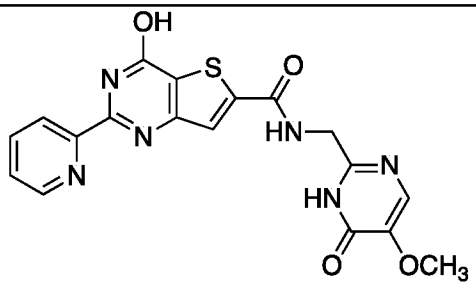
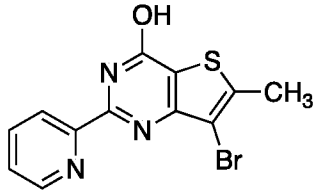
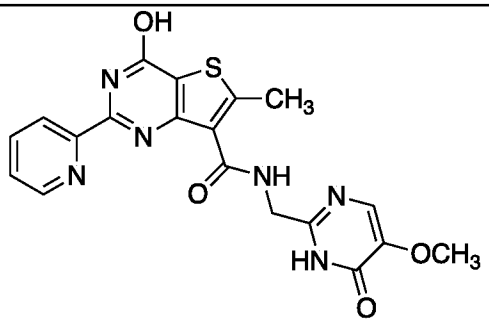
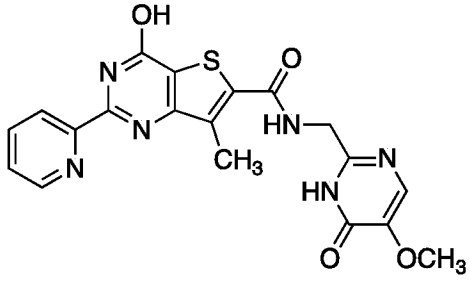
				C	B	B	
				C	C	C	
	C	C	C	C	C	C	
				B	C	C	
				A	0	0	
				A	A	0	
				A	A	0	

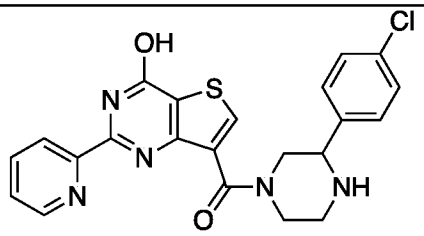
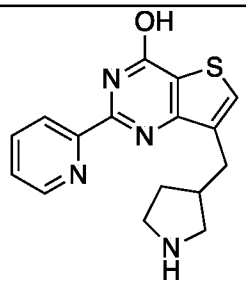
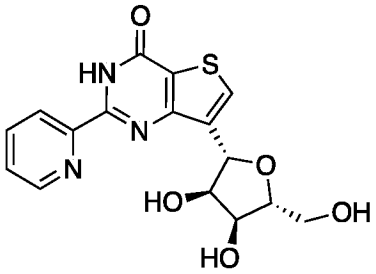
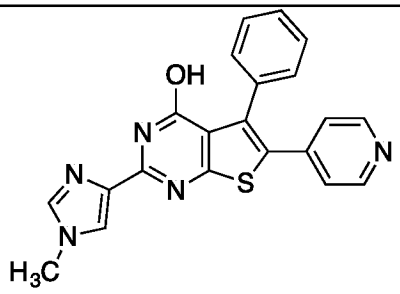
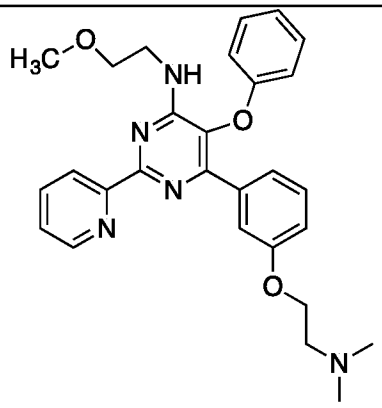
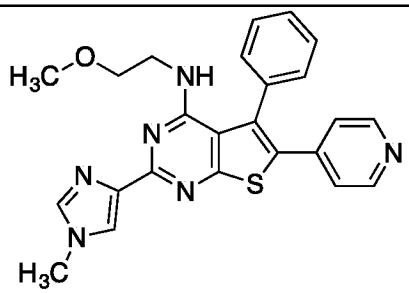
	D	C	C	D	D	D	
	C	B	B	C	C	D	
	C	B	B	C	C	D	
	C	B	B	C	C	C	
	C	C	B	C	C	D	
	C	B	A	C	B	C	

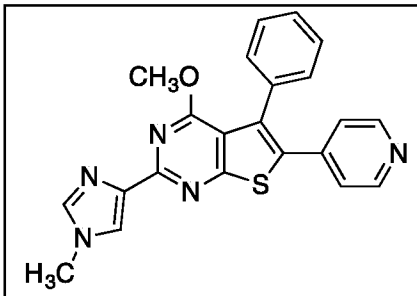
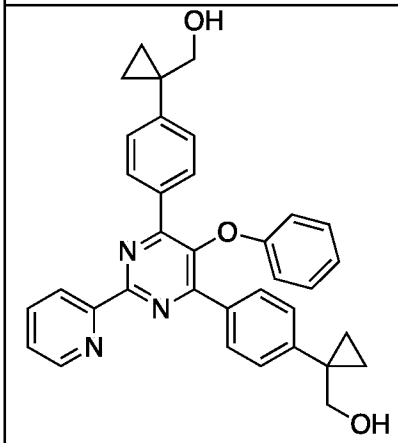
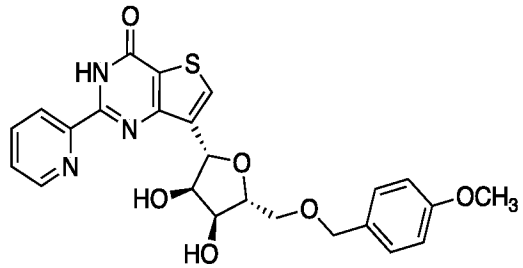
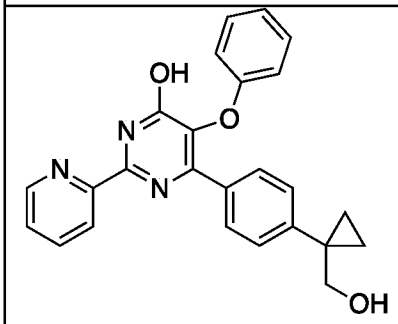
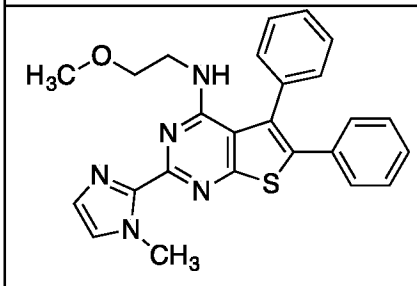
 ·HCl	B	B	C	C	C	D	
				C	C	D	
				B	B	C	
				C	C	C	
	D	C	B	C	C	D	
				A	A	B	

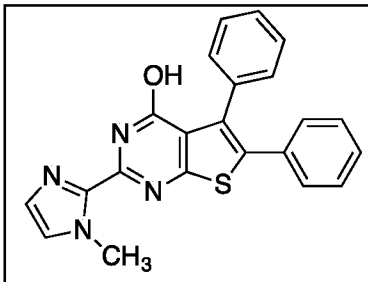
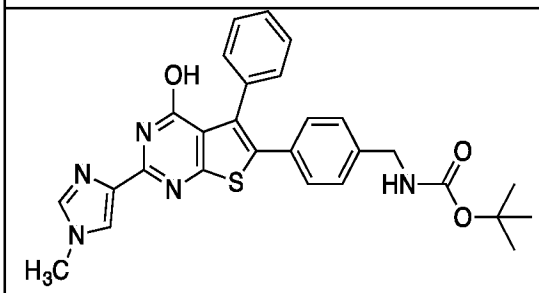
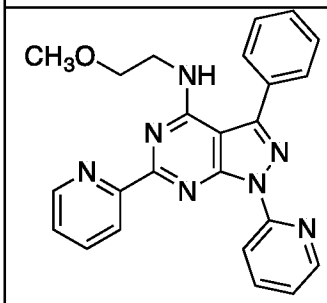
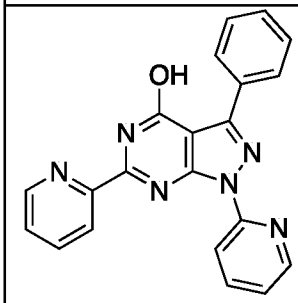
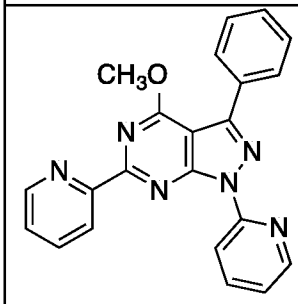
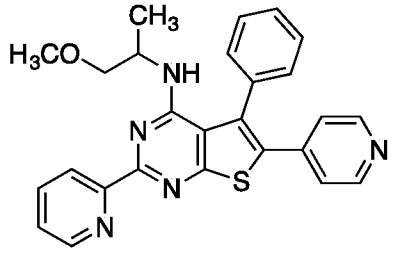
				A	A	B	
				C	C	D	
	C	B	B	C	C	C	
				A	A	A	
				B	C	C	
	C	C	B	C	C	C	
	B	A	A	C	C	C	

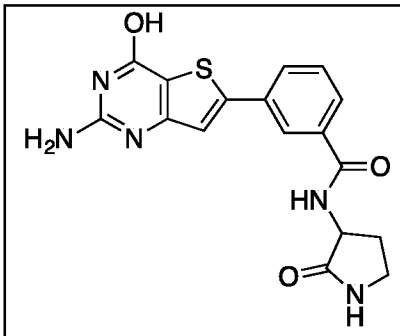
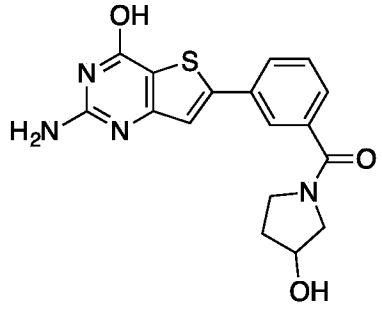
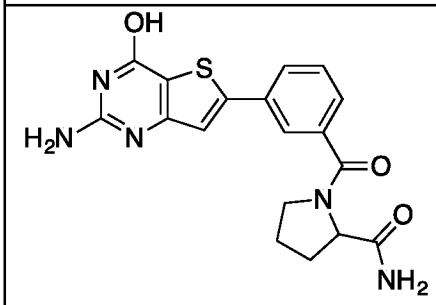
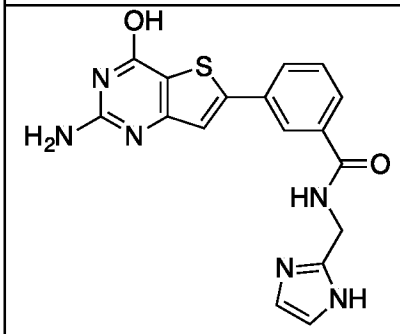
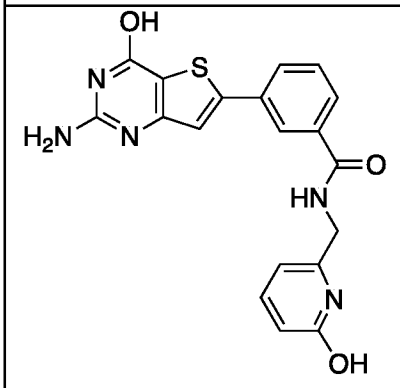
 ·HCl				B	B	C	
	C	C	B	C	C	D	
	D	C	C	D	D	D	
 ·2HCl	C	B	C	C	C	D	
	C	A	A	C	C	D	
	C	C	C	C	C	C	
				B	B	B	

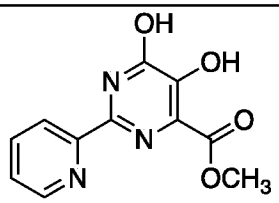
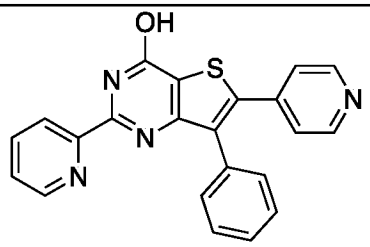
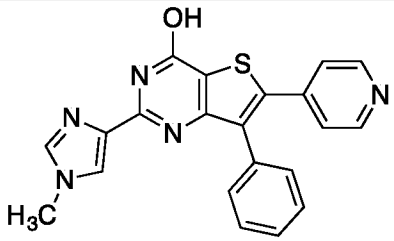
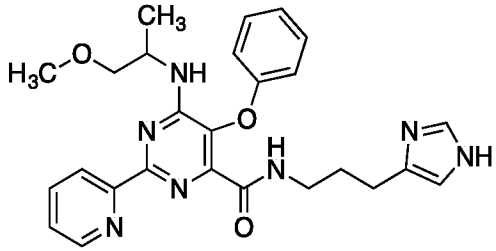
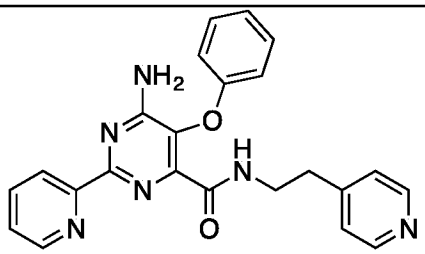
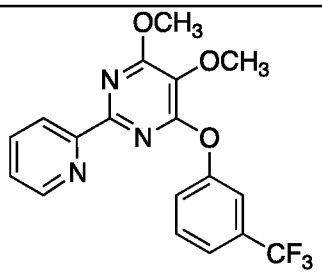
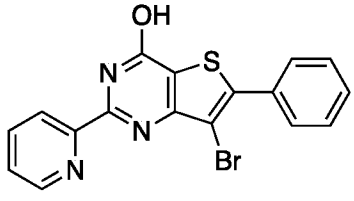
	C	B	B	B	A	B	
 ·2HCl				B	C	C	
				A	B	0	
				B	C	C	
				B	B	A	
				0	A	0	
				A	B	0	

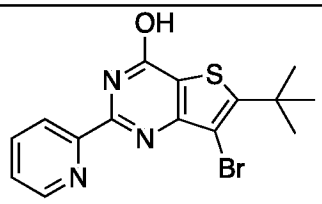
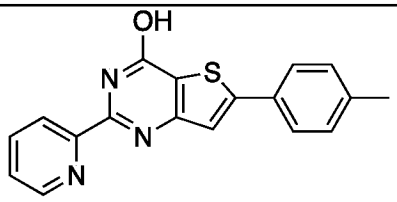
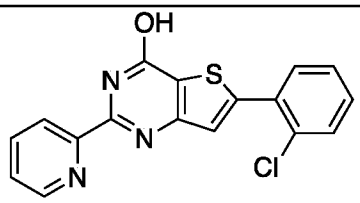
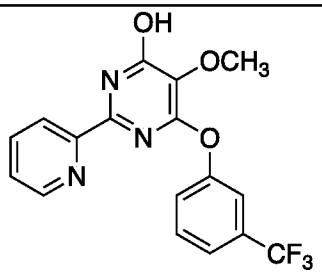
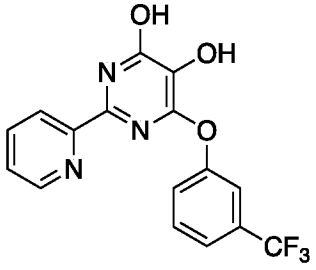
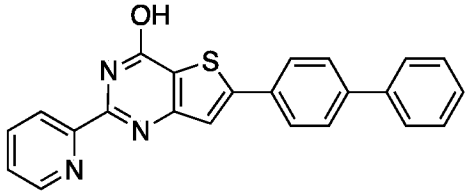
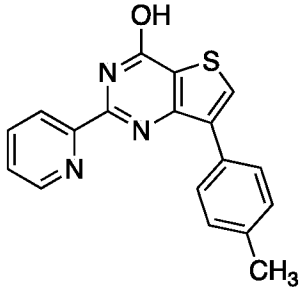
				B	C	C	
 ·2HCl	C	C	B	C	C	C	
	B	C	B	B	B	C	
 ·2HCl				A	A	A	
				A	A	A	
	C	C	C	D	C	D	

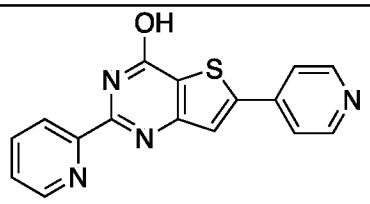
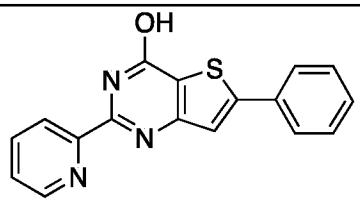
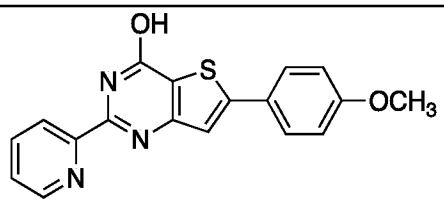
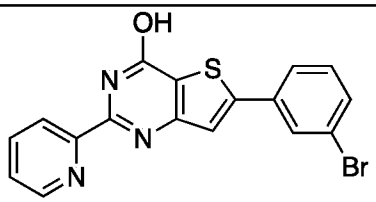
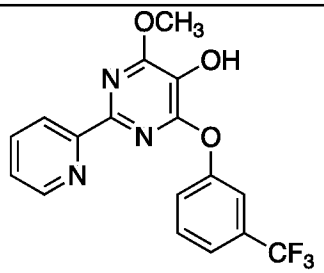
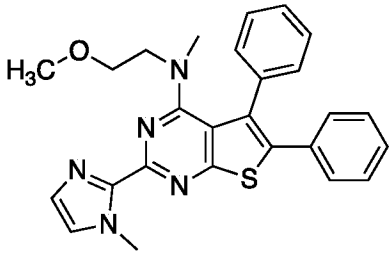
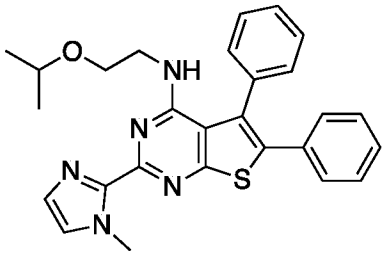
	B	B	A	B	A	B	
				A	A	A	
	B	B	A	B	C	C	
	B	C	A	C	D	D	
	D	C	A	C	C	C	

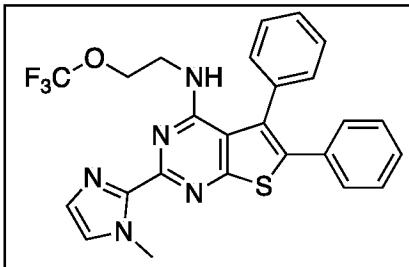
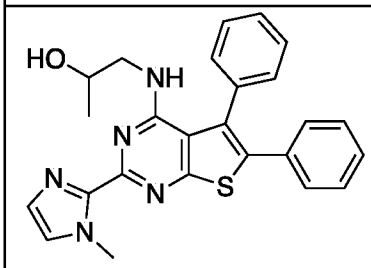
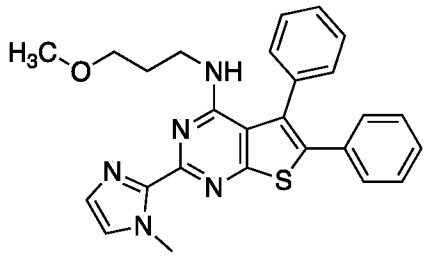
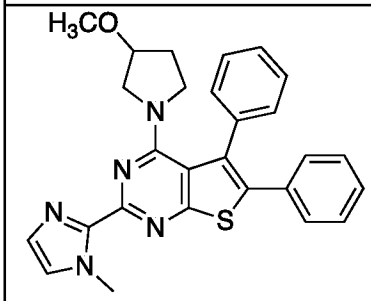
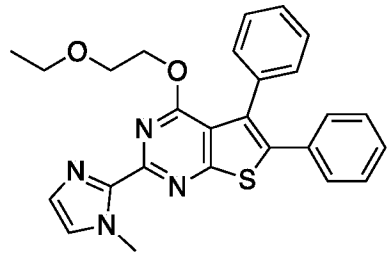
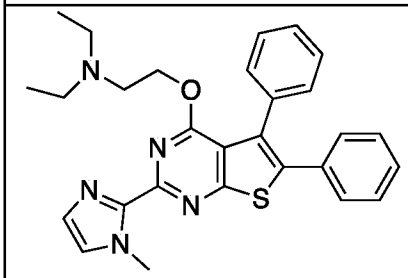
				A	A	A	
				A	A	A	
	C	C	C	C	D	C	
	C	C	B	C	C	C	
	C	C	B	C	B	C	
	B	C	B	C	B	C	

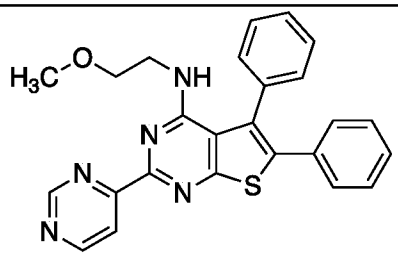
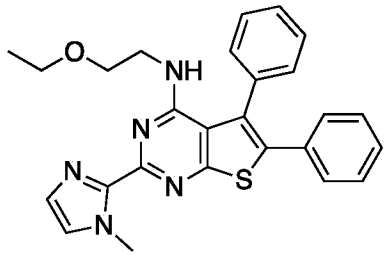
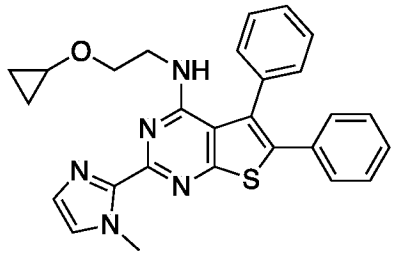
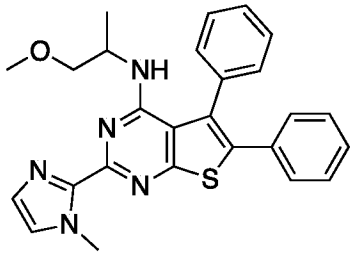
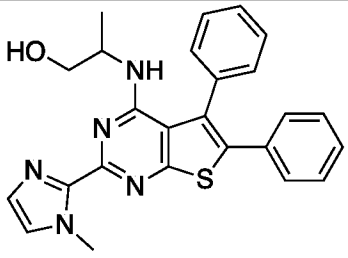
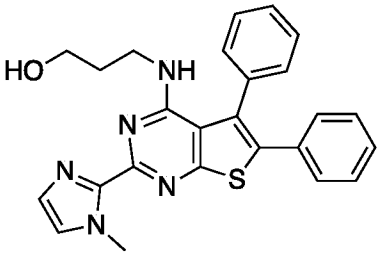
				A	A	0	
				A	A	A	
				0	A	A	
				0	A	0	
				0	A	0	

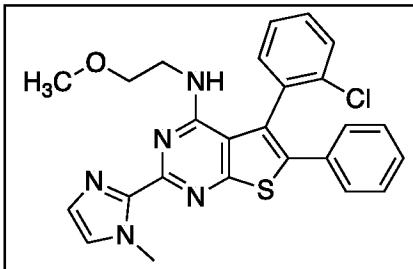
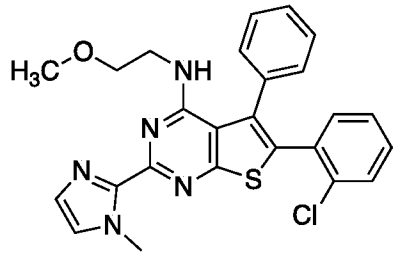
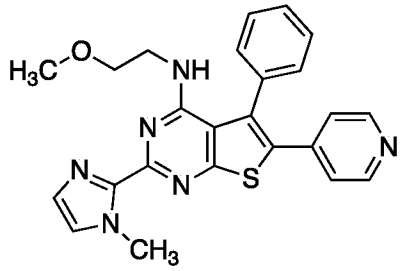
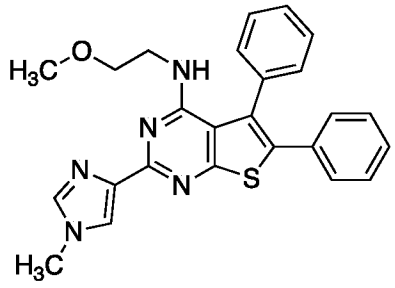
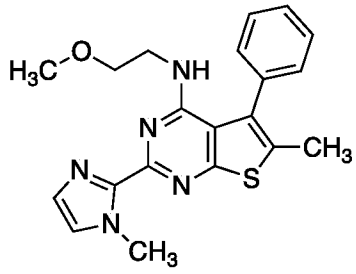
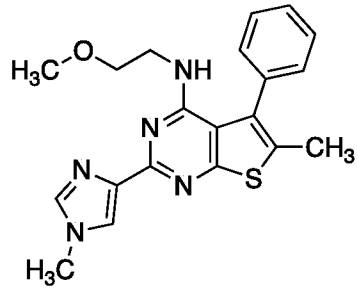
				C	D	C	
				0	0	C	
				0	A	A	
				A	A	A	
				B	A	B	
				A	0	0	
				0	A	A	

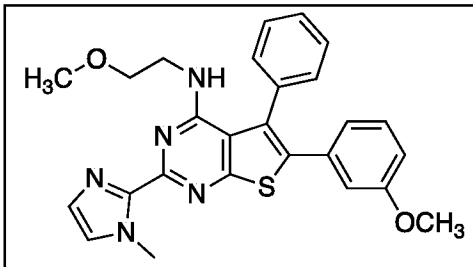
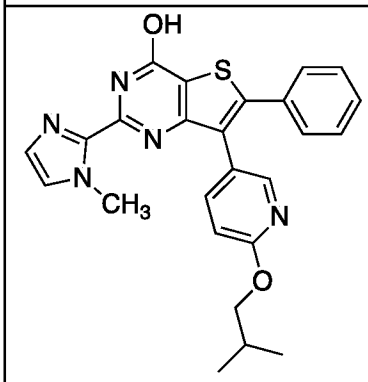
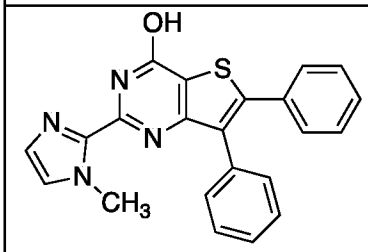
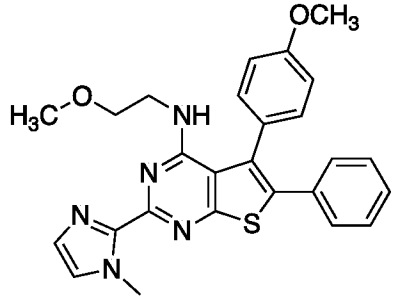
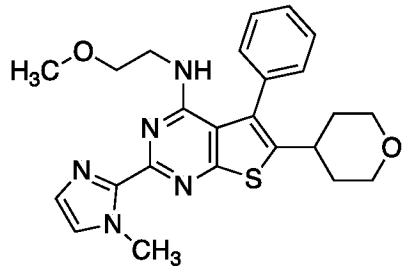
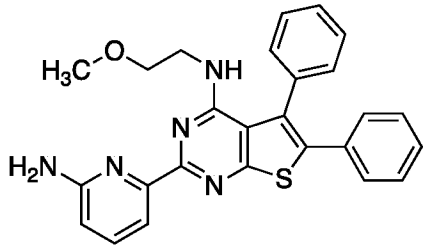
				B	B	C	
				0	A	0	
				A	B	C	
	D	B	B	C	D	C	
	C	C	A	C	D	C	
				A	A	A	
				A	A	A	

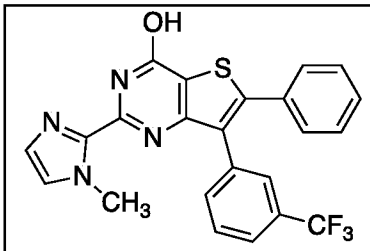
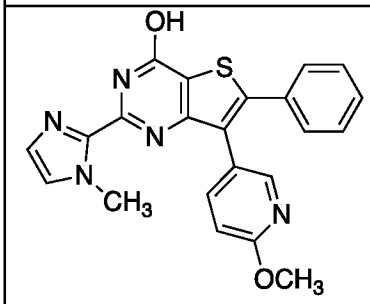
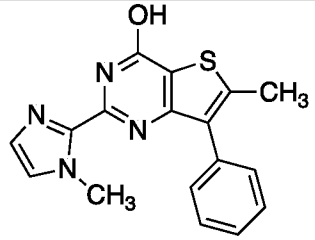
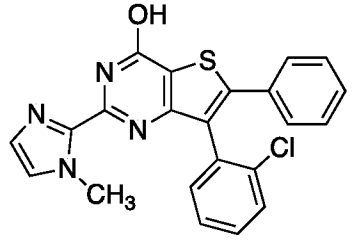
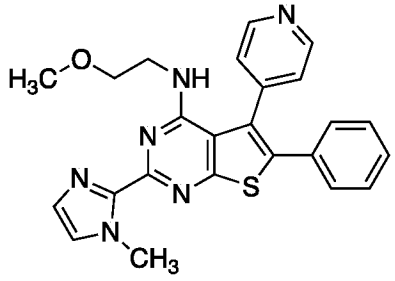
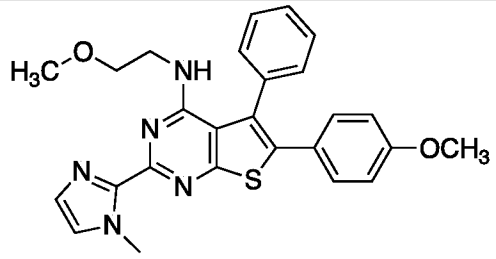
	C	B	C	C	B	B	
	C	B	C	C	B	B	
				A	A	A	
				B	A	B	
	C	B	A				
	C	B	C				
	C	C	C				

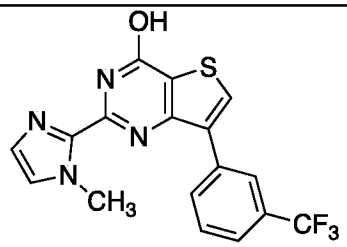
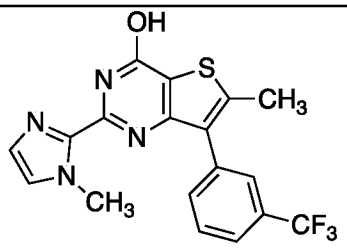
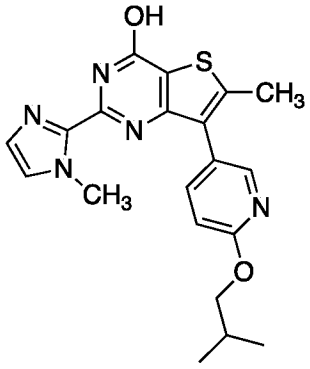
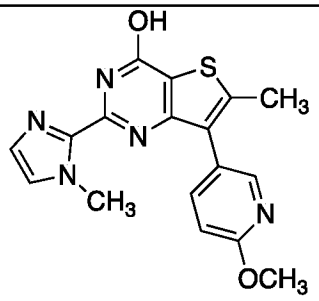
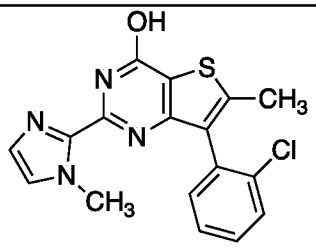
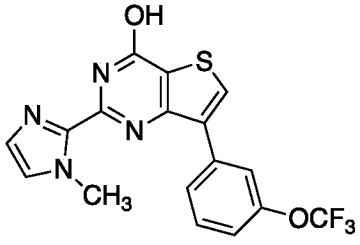
	B	A	B				
	A	A	A				
	C	C	C				
	C	A	B				
	A	0	B				
	B	B	C				

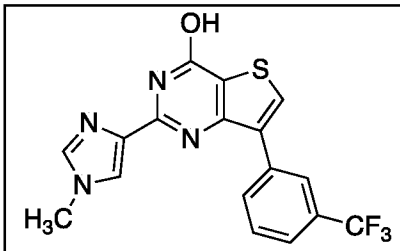
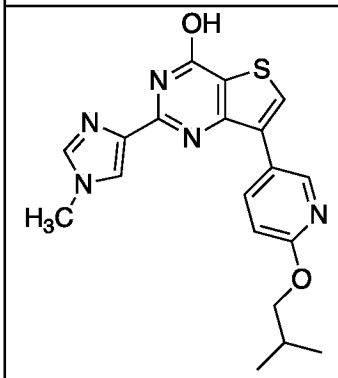
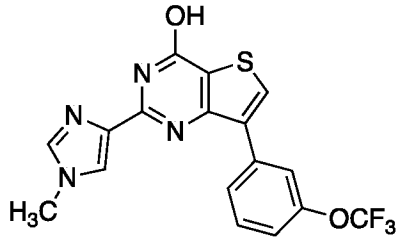
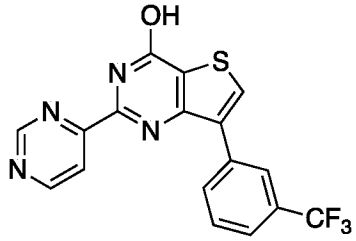
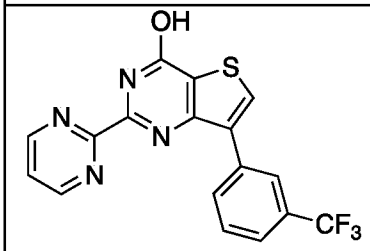
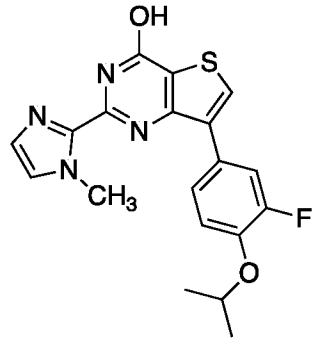
	0	A	A				
	C	C	C				
	A	B	B				
	A	A	A				
	A	B	0				
	C	B	B				

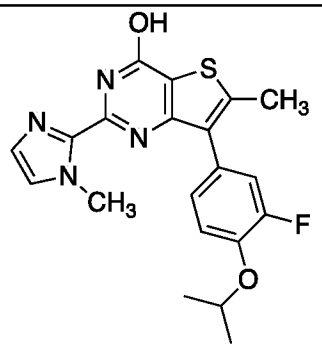
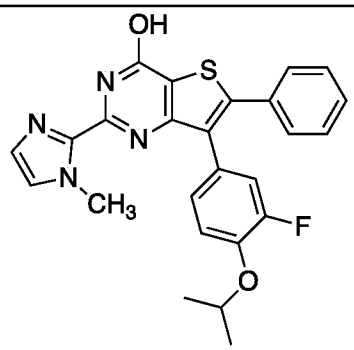
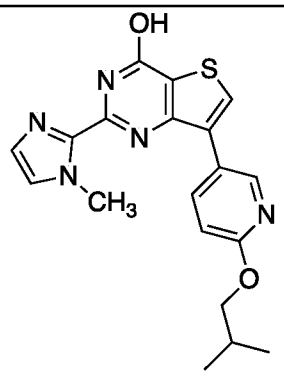
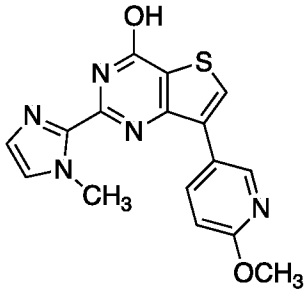
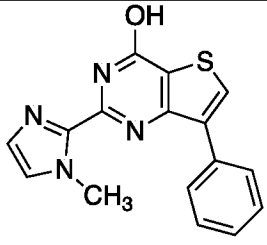
	B	B	A				
	A	A	A				
	C	C	D				
	B	B	C				
	C	C	C				
	B	B	C				

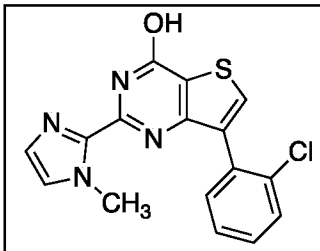
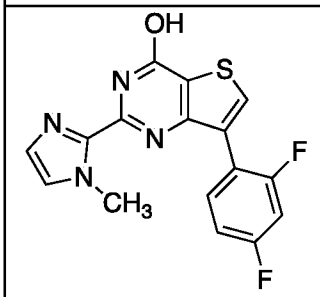
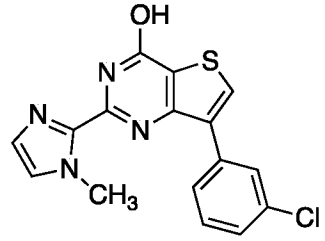
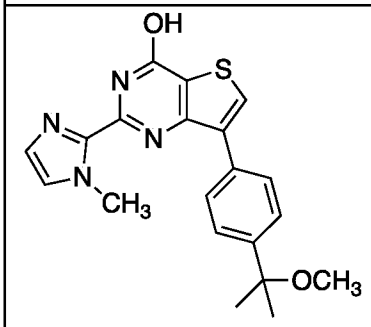
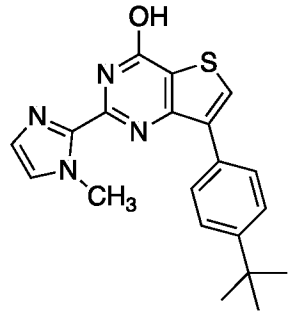
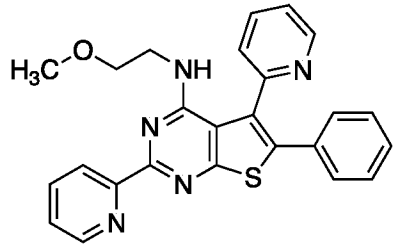
	B	A	B				
	C	B	C				
	0	0	A				
	B	B	B				
	C	B	C				
	0	A	0				

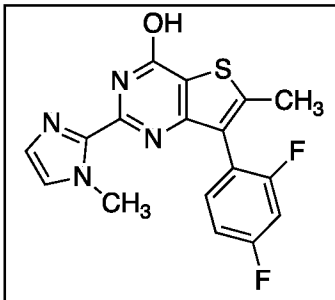
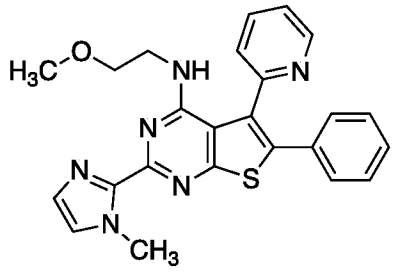
	0	0	A				
	A	A	A				
	B	B	B				
	C	C	B				
	C	B	C				
	B	A	A				

	B	A	B				
	A	A	A				
	A	A	A				
	A	A	A				
	B	A	B				
	C	A	B				

	B	B	C				
	A	B	B				
	B	A	B				
	A	B	B				
	B	B	C				
	B	B	B				

	C	A	B				
	B	A	B				
	D	B	B				
	C	B	B				
	C	B	B				

	B	B	B				
	B	A	A				
	B	B	B				
	B	0	B				
	A	B	A				
	A	A	0				

	A	A	A				
	B	B	C				

A=ингибирование 1-25%, B=ингибирование 25-50%, C=ингибирование 51-75%, D=ингибирование 76-100%.

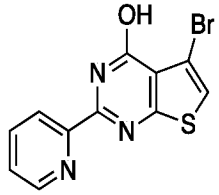
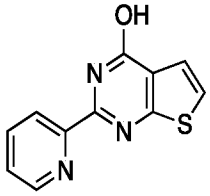
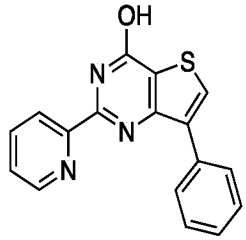
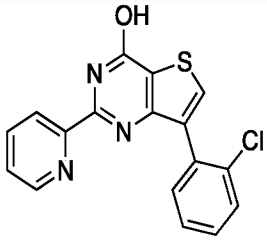
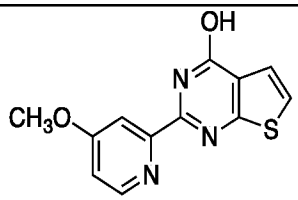
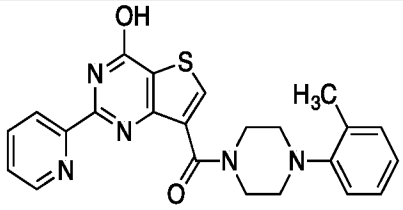
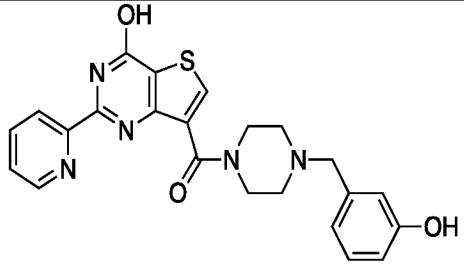
E = > 30 мкМ IC_{50}, F=11-30 мкМ IC_{50}, G=5-10 мкМ IC_{50}, H = < 5 мкМ IC_{50}.

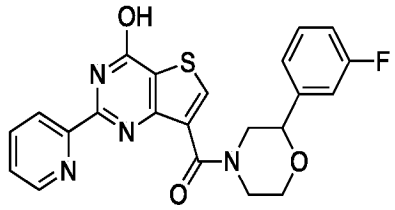
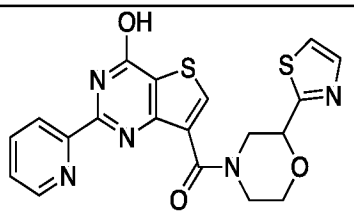
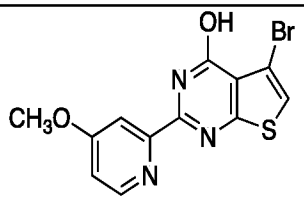
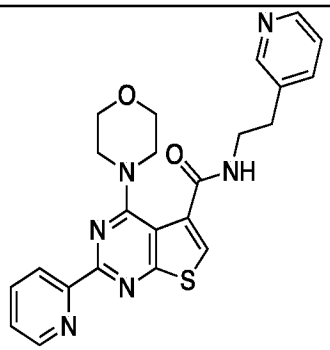
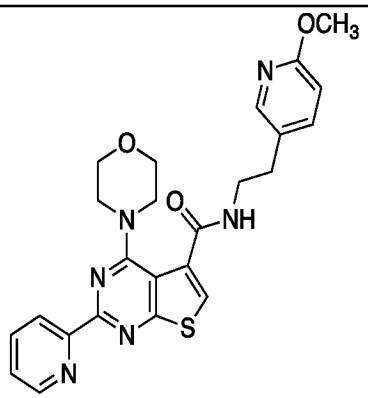
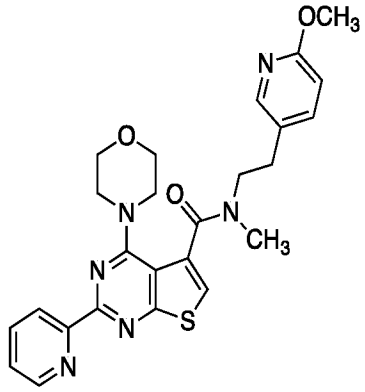
ПРИМЕР 6 Анализ ингибирования Rac и Rho

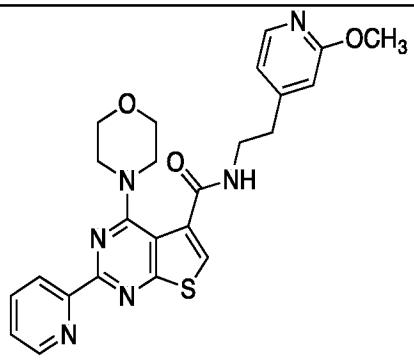
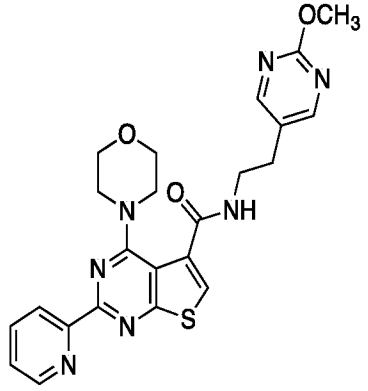
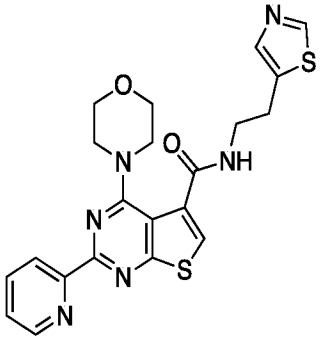
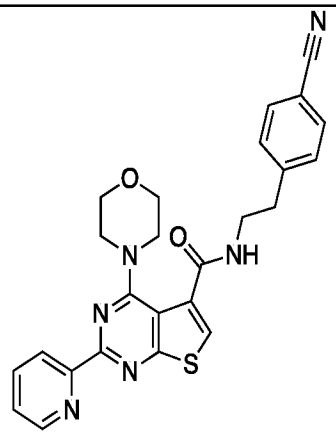
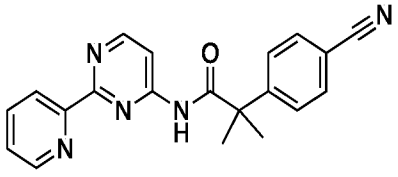
[002302] Путем замены мутантного белка KRas G12D либо Rac-1, либо Rho-A в условиях анализа, описанных в Примере 5, определяли, соответственно, ингибирование Rac-1 и Rho-A.

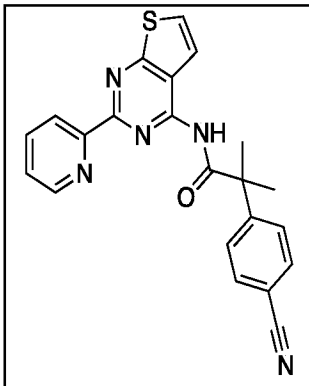
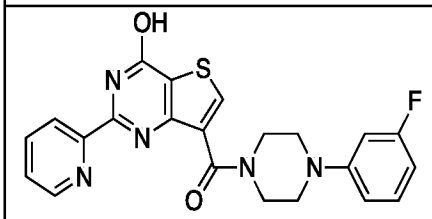
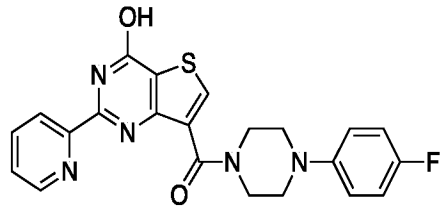
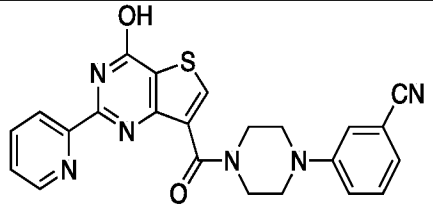
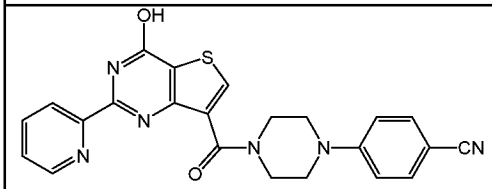
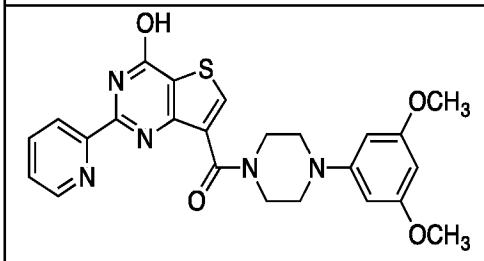
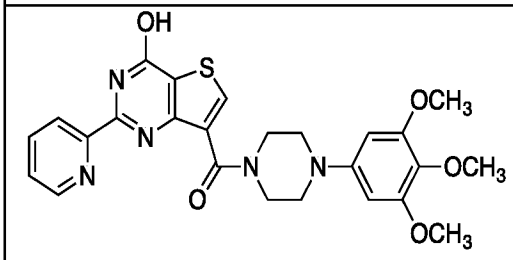
[002303] В Таблице 8 приведены данные ингибирования для выбранных соединений, протестированных в анализах, описанном выше.

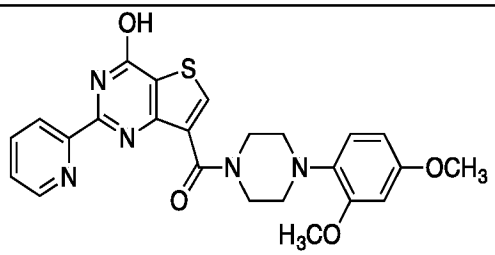
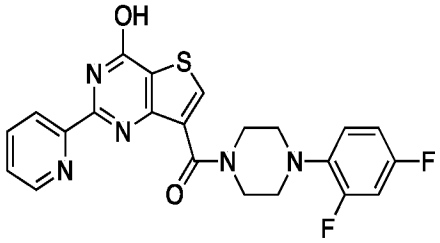
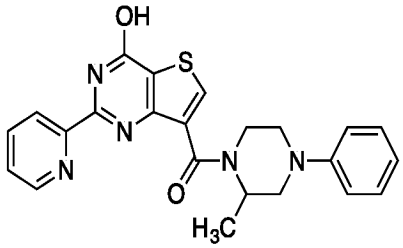
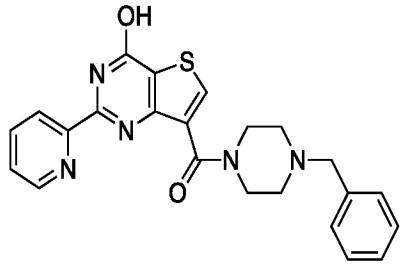
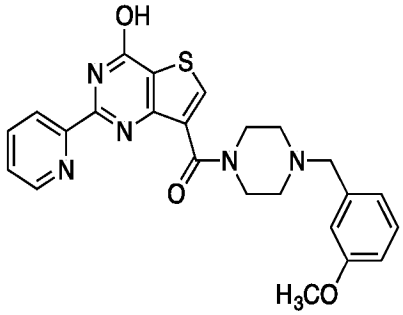
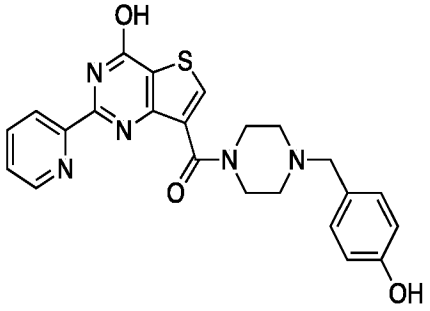
Таблица 8: % Ингибирования при 20 мкМ мутанта KRas G12D, белка Rac-1 и Rho-A

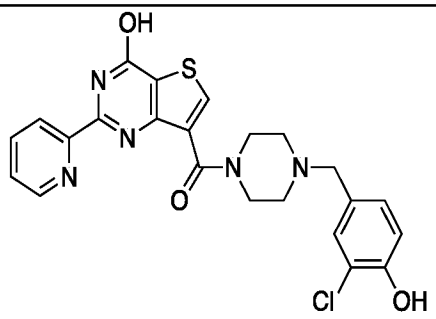
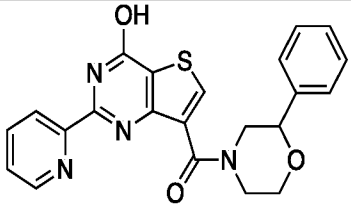
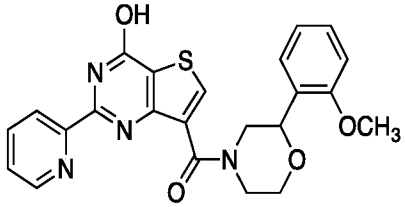
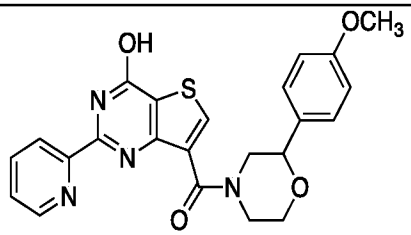
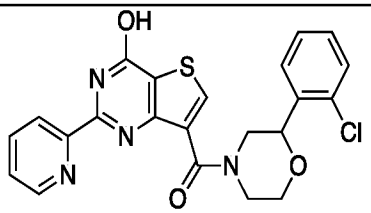
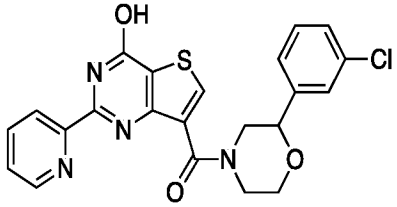
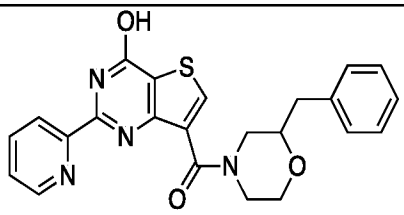
Структура	KRas G12D % Инг.	KRas G12D Q61H % Инг.	Rac-1 % Инг.	Rho-A % Инг.
	C	C	D	D
	B	C	D	D
		B	C	C
	B	C	D	D
	C	C	D	C
		B	D	D
		D	D	D

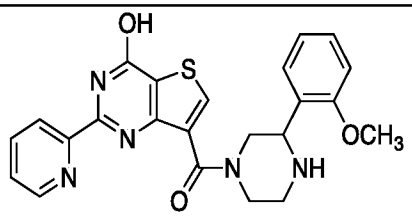
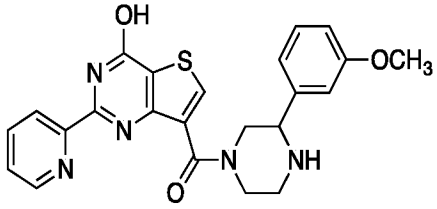
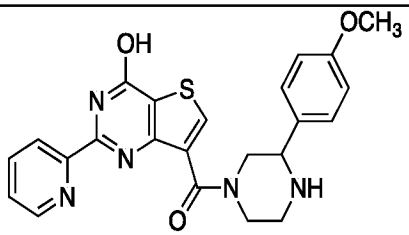
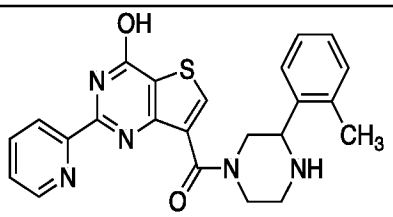
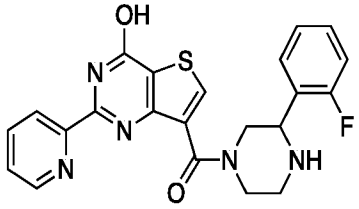
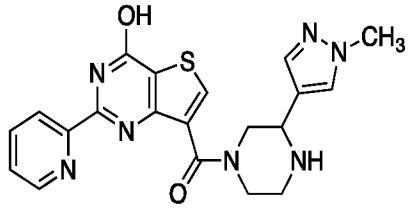
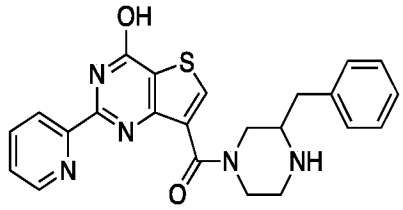
		B	B	A
		B	D	D
		B	B	B
		A	C	C
		B	C	C
		0	B	B

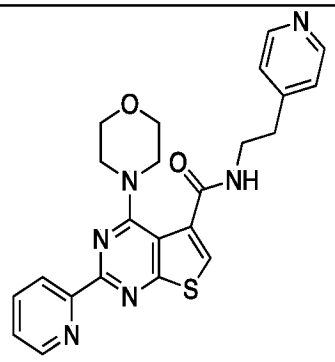
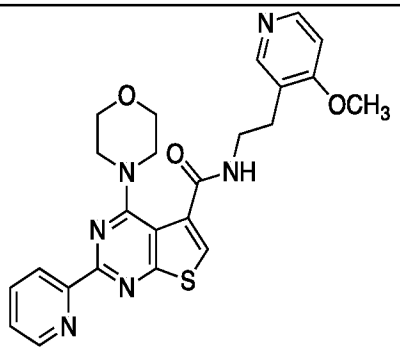
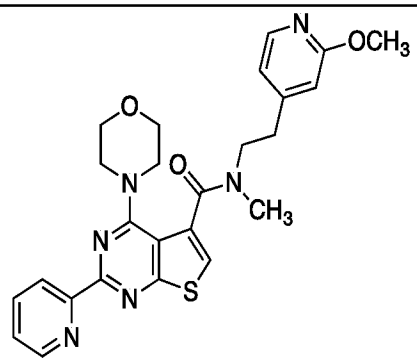
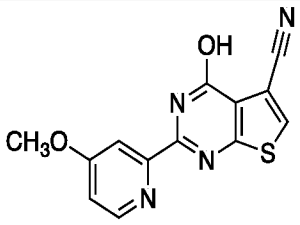
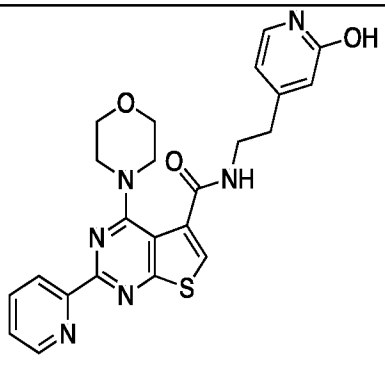
		A	C	B
		A	C	C
		A	C	B
		A	B	B
		A	C	B

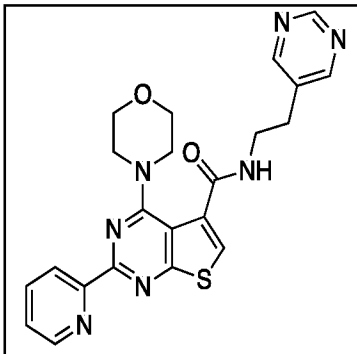
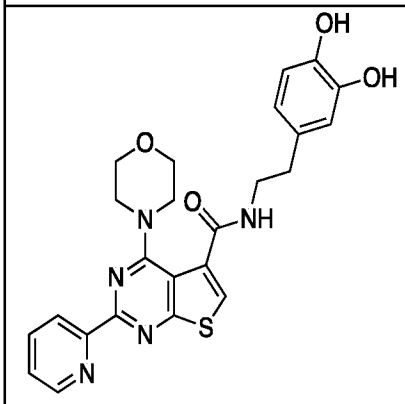
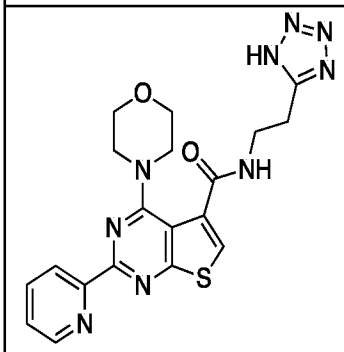
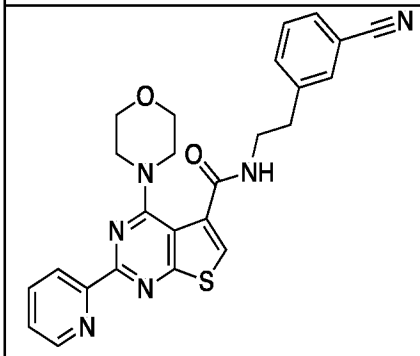
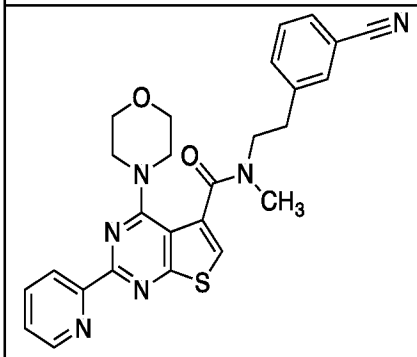
		0	D	C
		B	D	D
		0	C	C
		A	C	C
		0	C	C
		0	B	B
		0	A	B

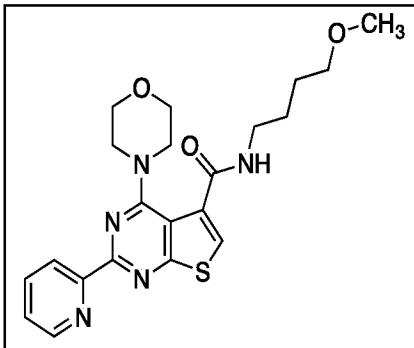
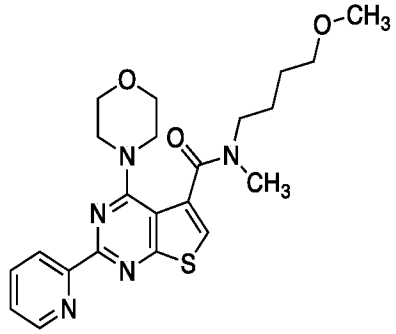
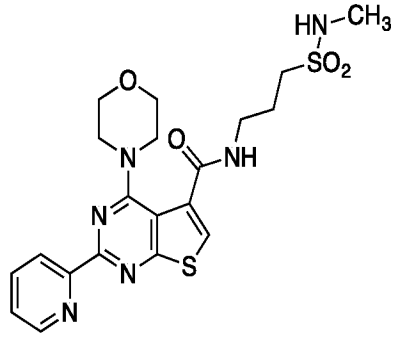
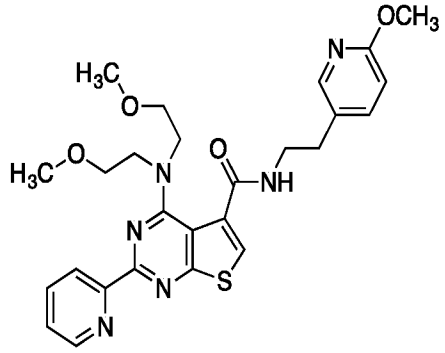
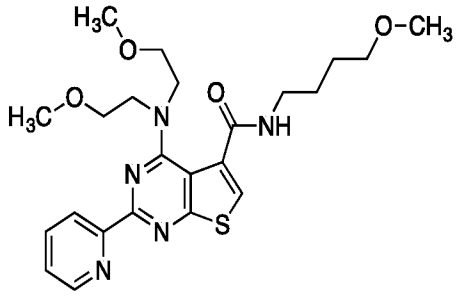
		B	D	C
		C	D	C
	D	C	D	D
		B	C	D
	D	B	D	D
		A	C	B

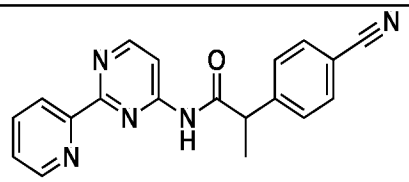
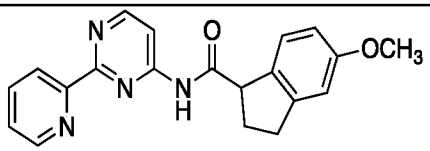
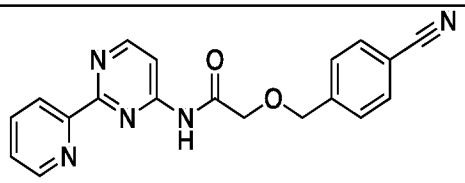
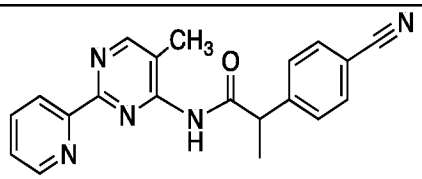
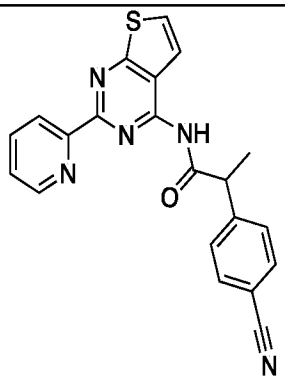
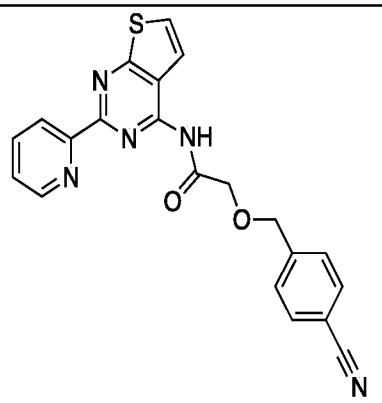
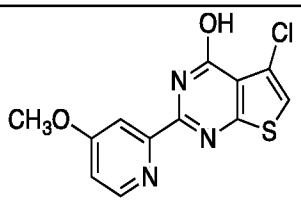
		B	D	D
		A	B	C
		C	D	D
		B	B	B
	B	C	C	D
		A	A	C
		B	D	D

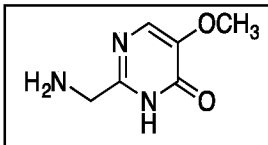
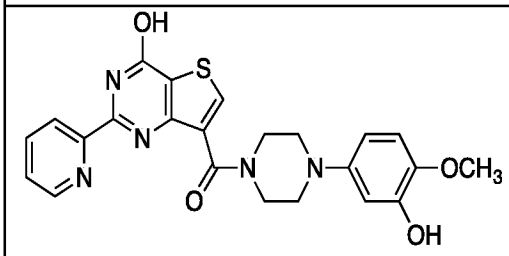
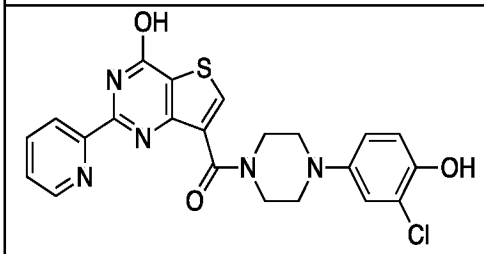
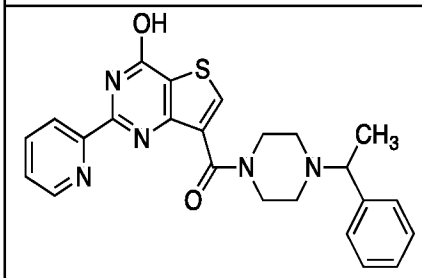
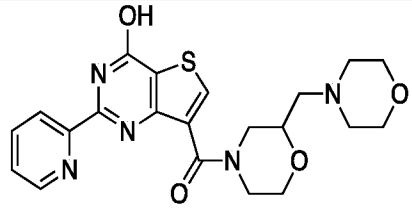
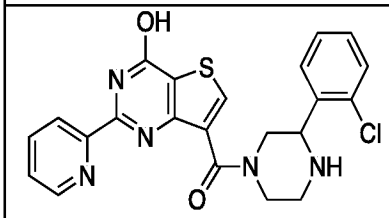
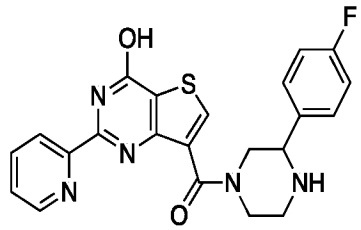
		B	A	D
	C	B	D	D
		A	D	D
		B	D	D
		B	D	D
		A	D	D
		B	D	D

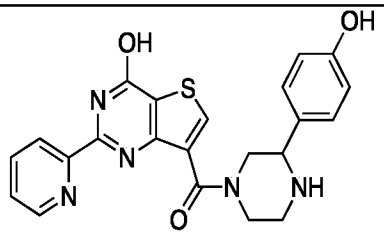
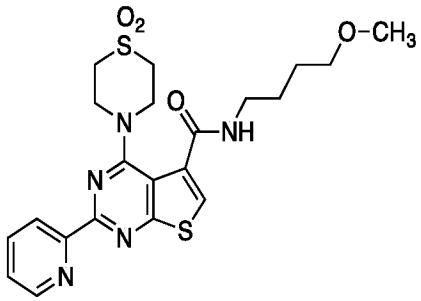
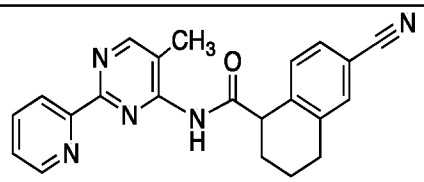
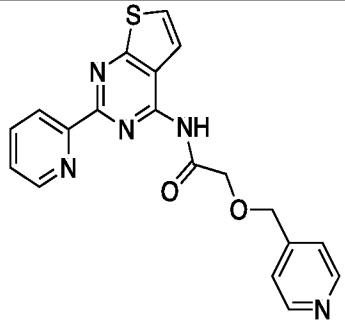
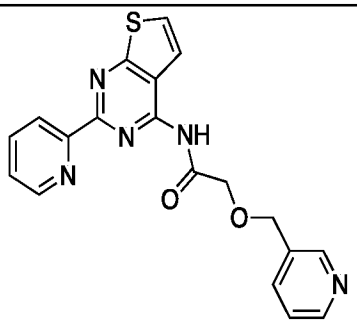
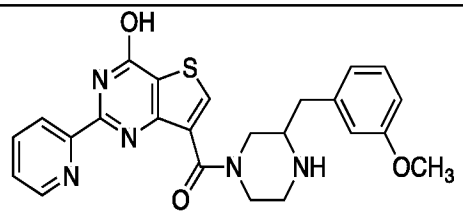
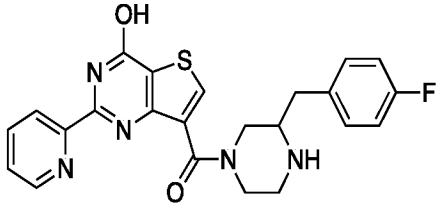
		0	D	C
		A	C	B
		0	D	C
		0	C	B
		A	B	B

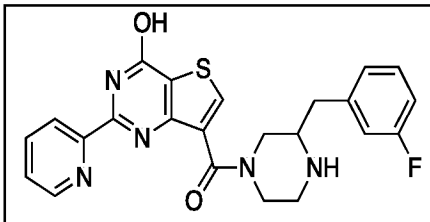
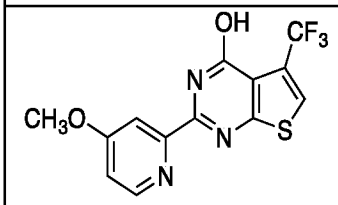
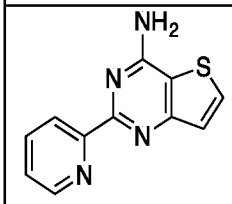
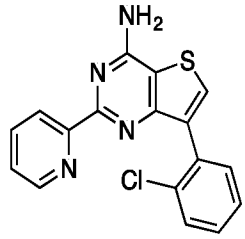
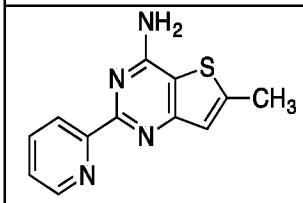
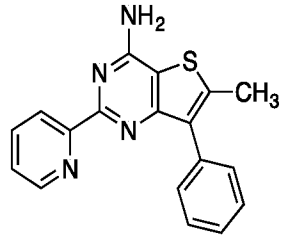
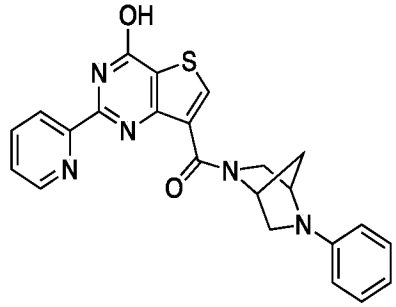
		A	C	C
		0	B	B
		A	D	C
		A	C	C
		A	D	C

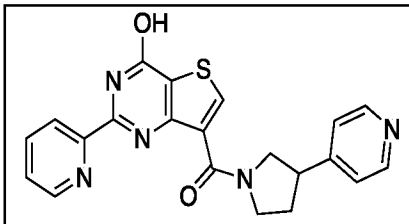
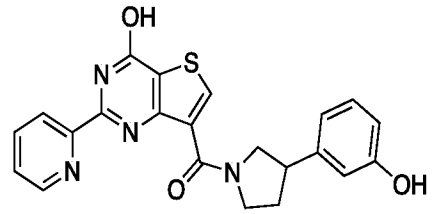
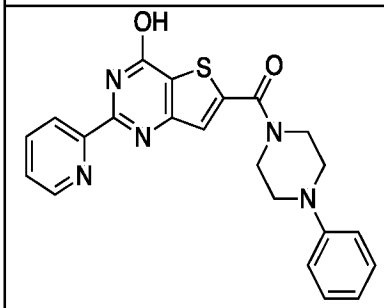
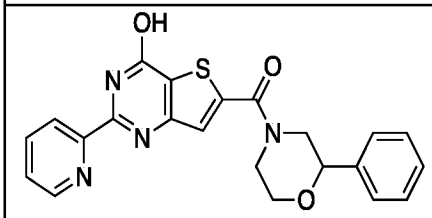
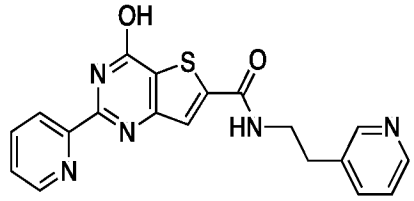
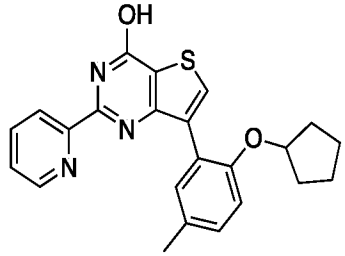
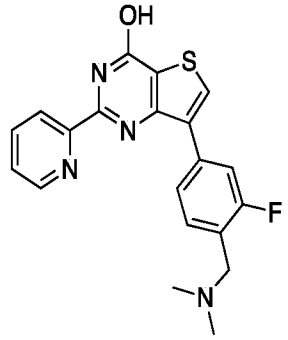
		A	C	C
		A	D	C
		A	D	C
		A	C	C
		0	D	C

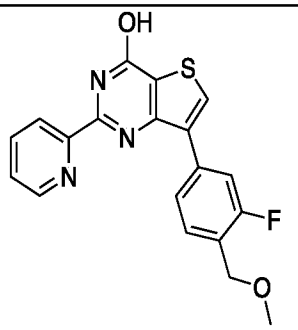
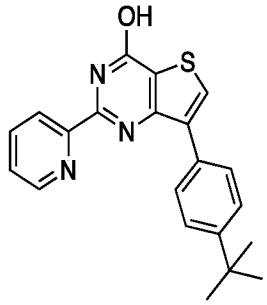
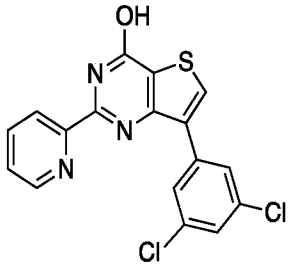
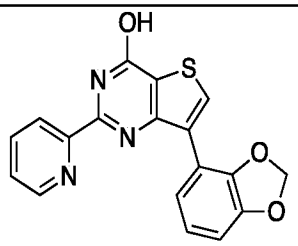
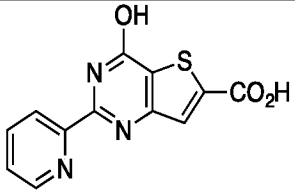
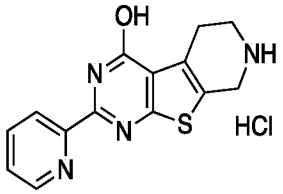
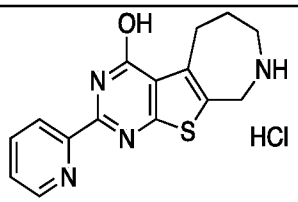
		A	D	C
		A	C	C
		0	D	C
		A	D	C
		A	D	D
	D	B	D	D
	C	C	D	D

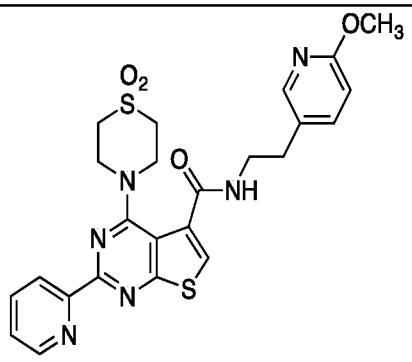
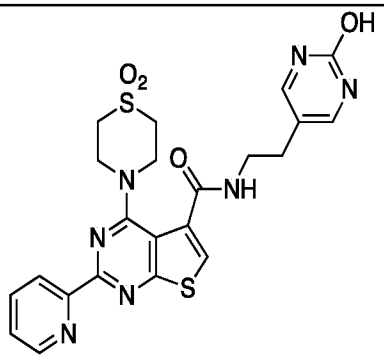
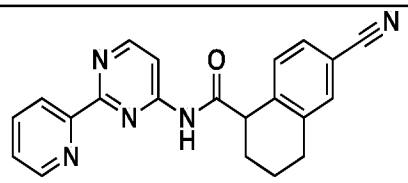
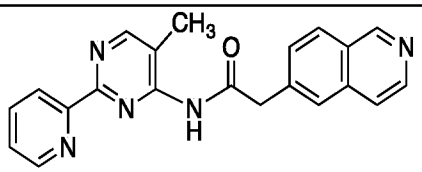
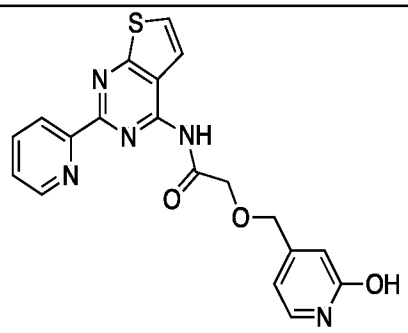
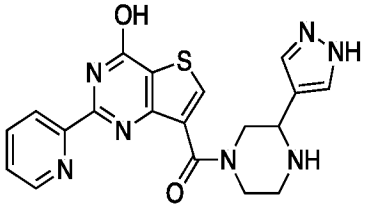
 HCl		B	B	B
		A	D	D
		C	D	D
		C	D	D
		A	D	C
		B	D	D
		A	D	D

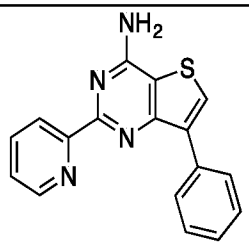
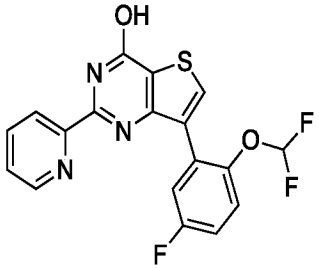
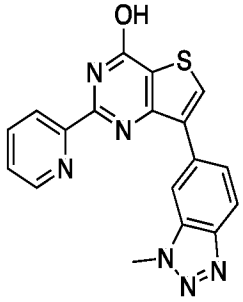
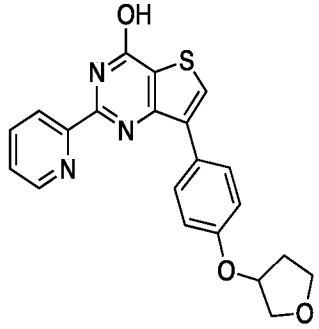
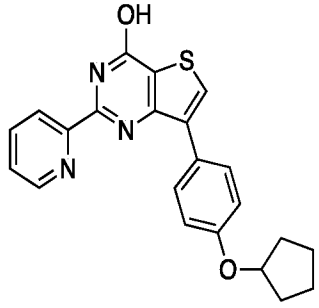
	C	D	D	D
		A	A	A
	B	C	D	D
	C	C	D	D
	C	C	D	D
		C	D	C
		C	D	D

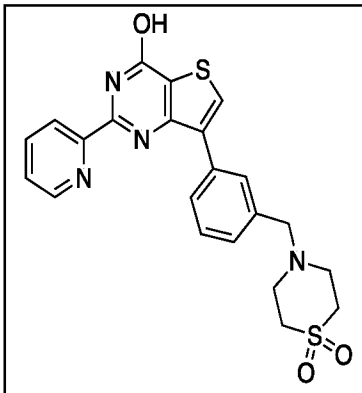
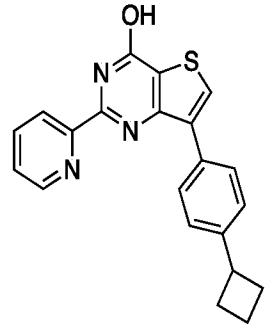
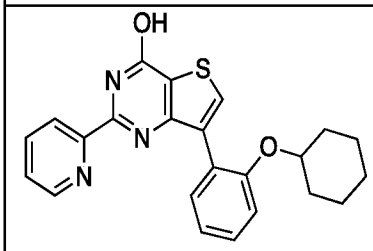
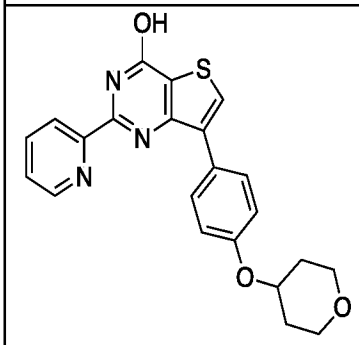
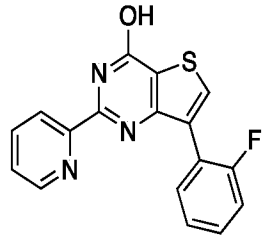
		C	C	C
		B	C	C
	A	B	D	D
		A	B	B
	C	C	D	D
		B	B	B
	C	D	D	D

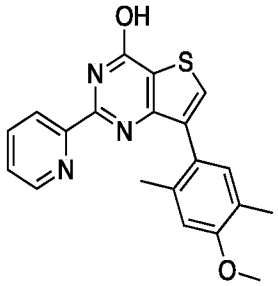
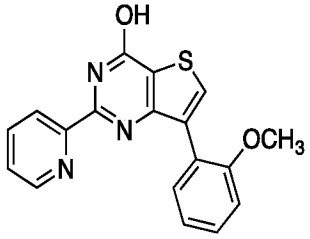
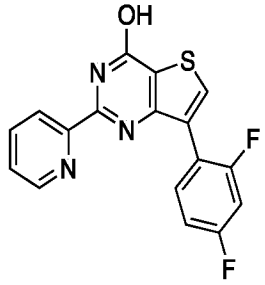
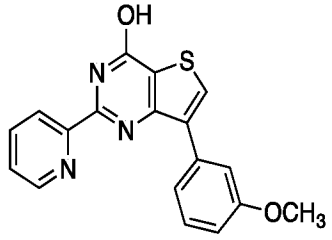
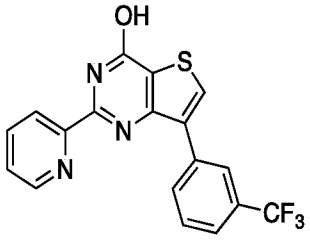
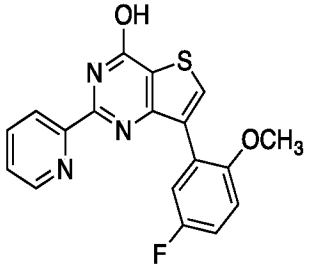
	C	C	C	D
	D	D	D	D
	C	C	D	D
		C	D	D
		B	D	D
		C	C	C
	D	D	D	D

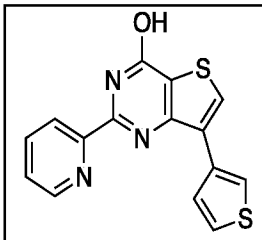
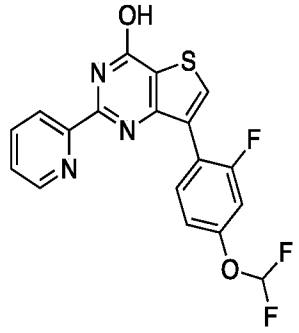
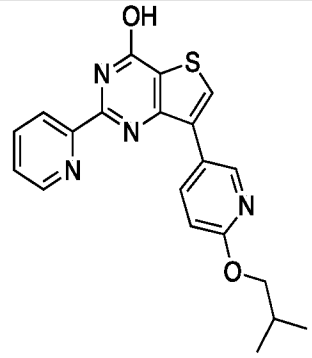
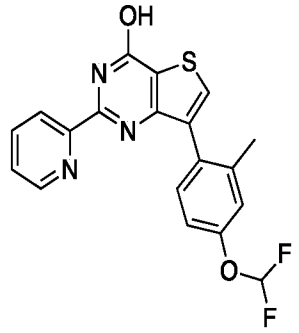
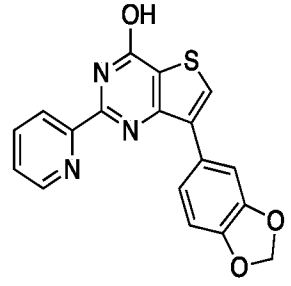
	C	C	D	D
		C	C	C
	B	B	B	C
	B	C	C	C
	C	C	D	D
	D	C	D	D
	C	B	D	C

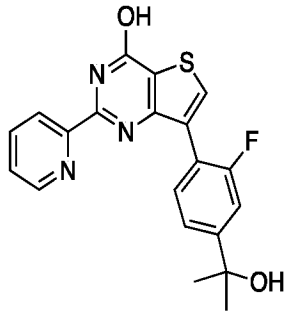
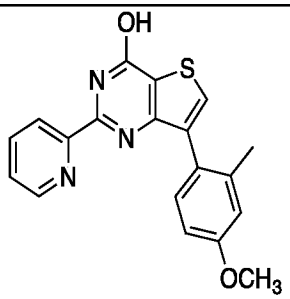
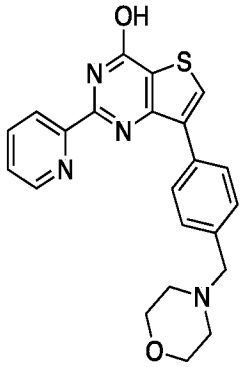
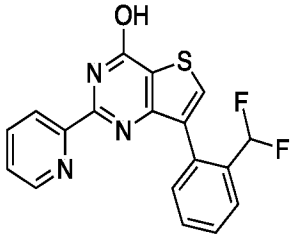
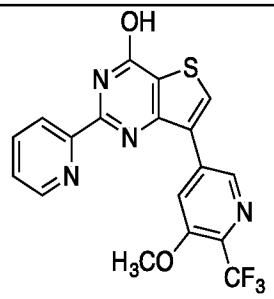
		B	B	A
		B	C	C
		C	C	C
	C	C	D	D
	B	C	C	C
	B	C	D	D

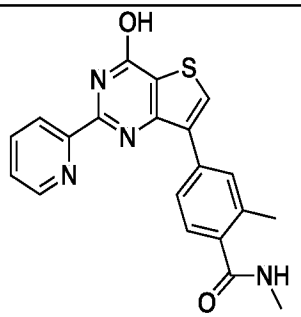
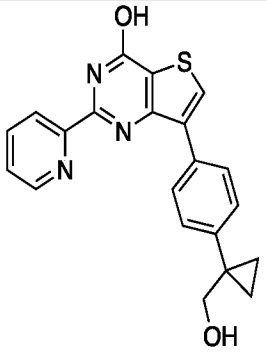
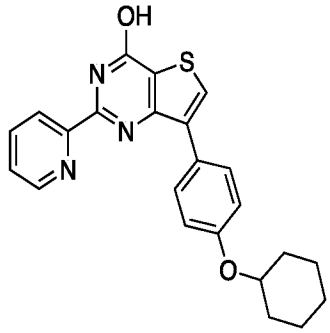
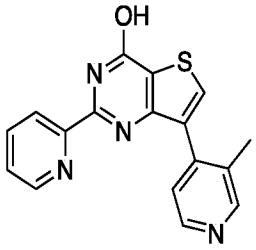
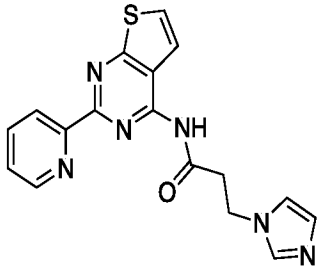
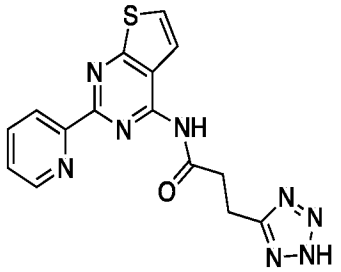
	B	B	C	C
	C	B	C	B
	C	C	D	C
		B	C	D
		B	B	B

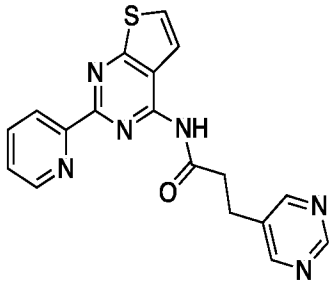
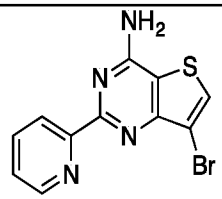
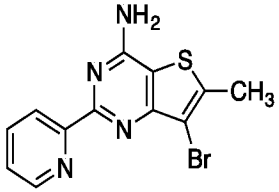
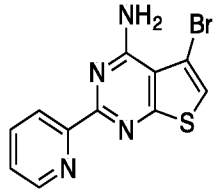
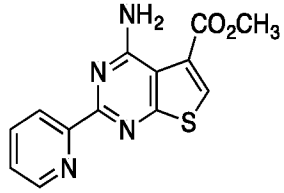
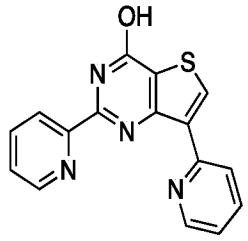
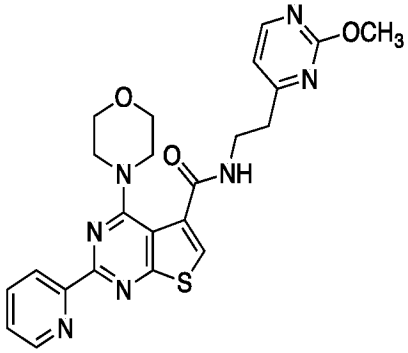
	C	C	D	D
		C	C	C
		C	C	C
		B	C	C
	C	C	D	D

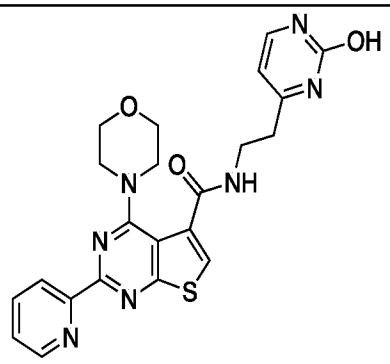
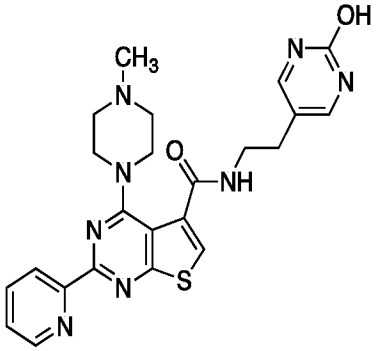
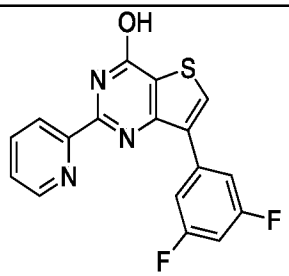
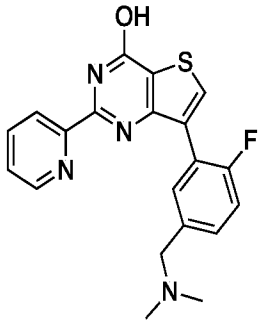
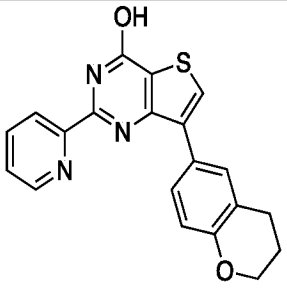
		B	C	B
	C	B	D	C
	C	C	C	C
	D	B	C	C
	C	B	C	B
	C	C	C	C

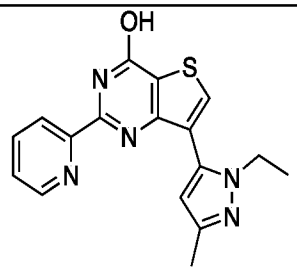
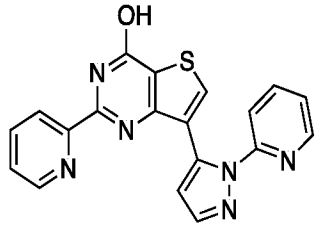
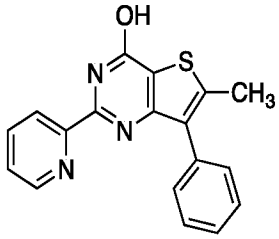
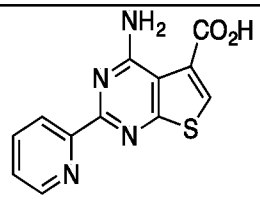
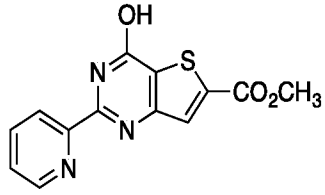
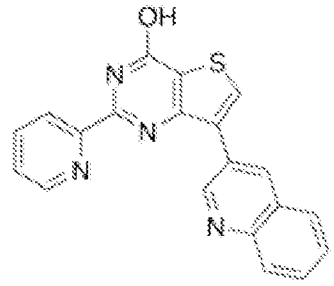
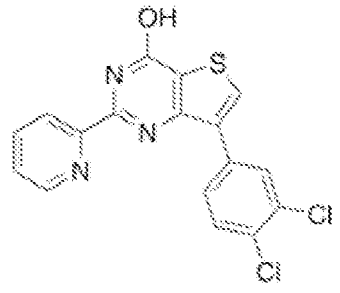
	C	B	D	C
	C	C	D	D
	C	C	D	C
		B	B	A
	C	C	D	C

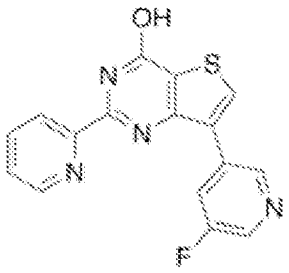
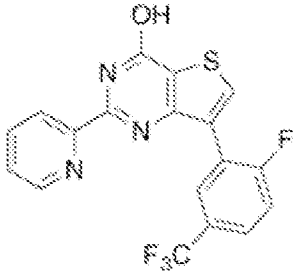
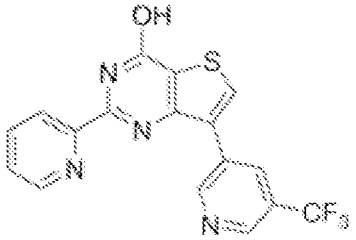
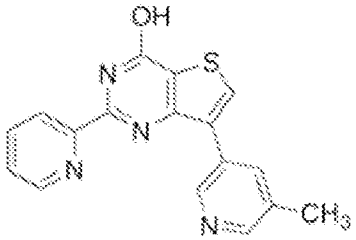
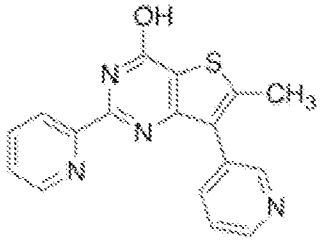
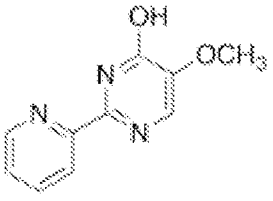
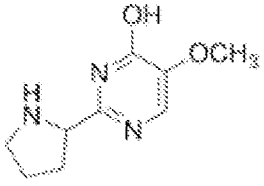
	C	C	D	C
	C	C	D	D
		B	C	B
	C	C	D	D
	C	C	C	C

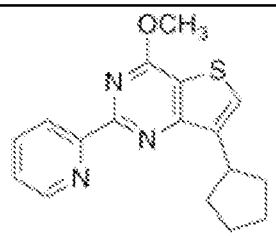
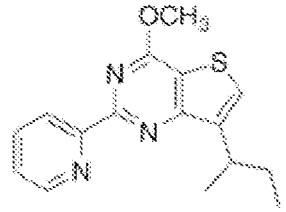
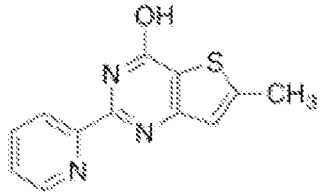
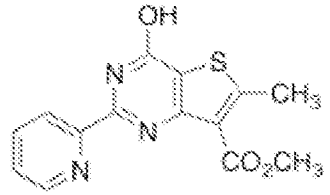
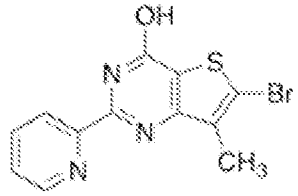
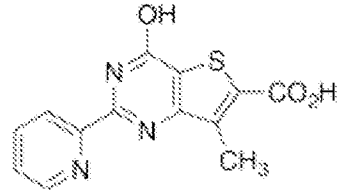
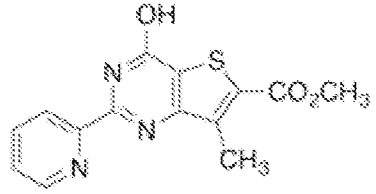
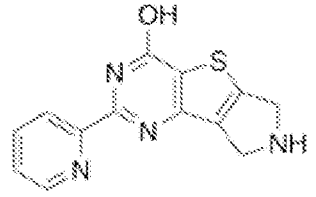
	B	B	C	C
	D	C	D	D
		B	C	C
	C	C	D	D
	D	C	D	D
	C	C	D	D

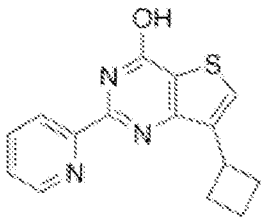
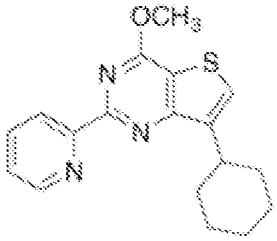
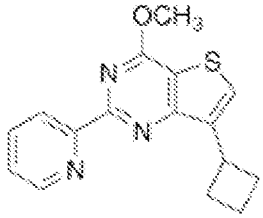
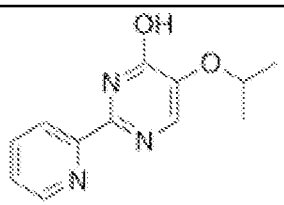
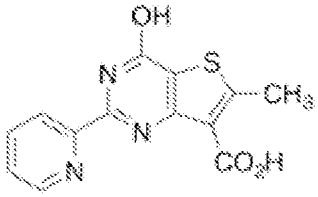
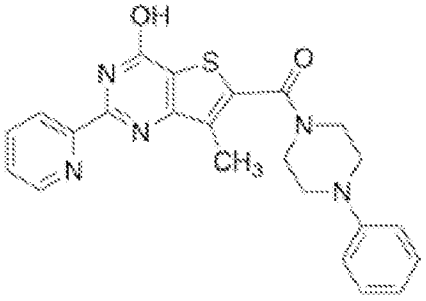
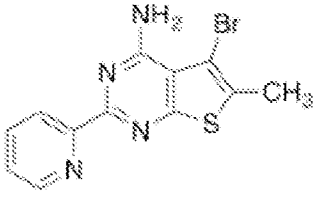
	C	C	D	D
		B	C	C
		B	B	B
		B	C	C
		B	C	C
	B	A	C	C
		A	B	B

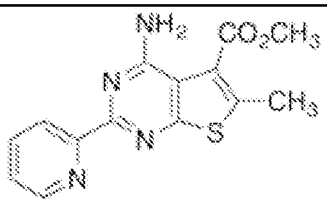
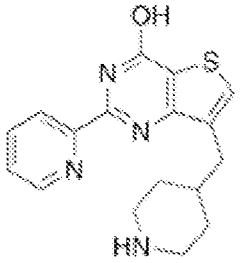
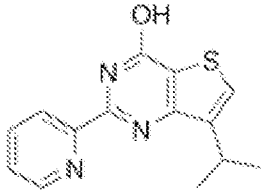
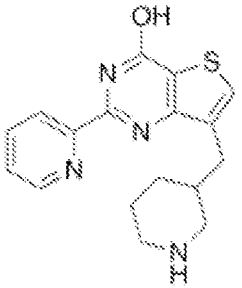
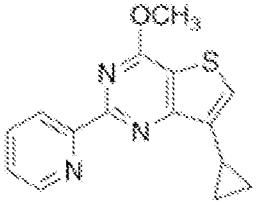
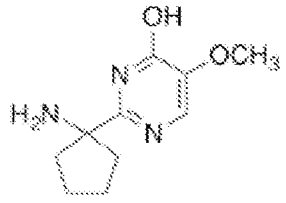
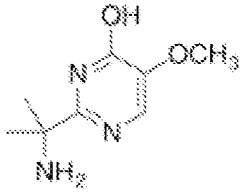
		A	C	C
	C	B	C	C
	C	C	C	C
	C	B	C	D
	C	B	B	C

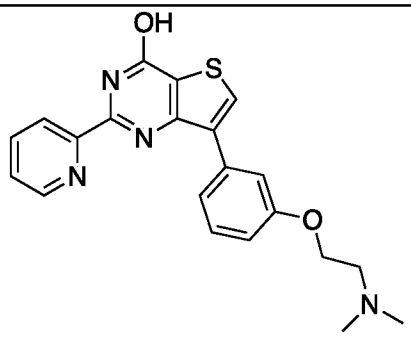
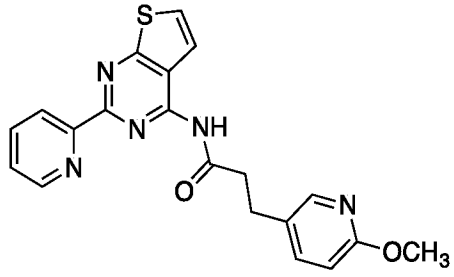
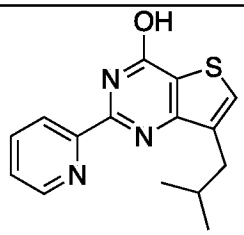
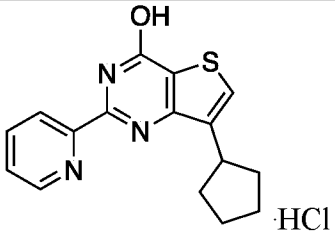
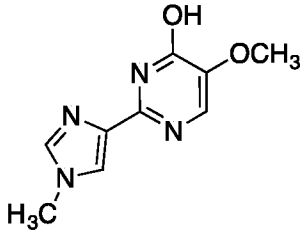
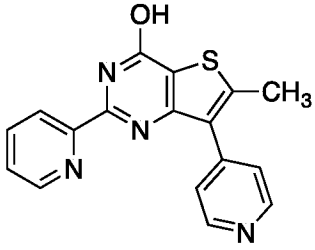
		C	C	D
		A	B	B
	C	C	C	C
		B	C	C
		C	C	D
		B	C	C
		B	B	C

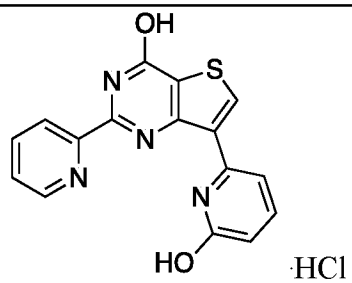
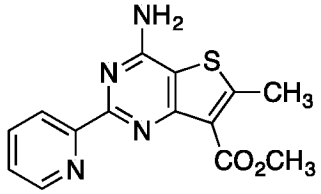
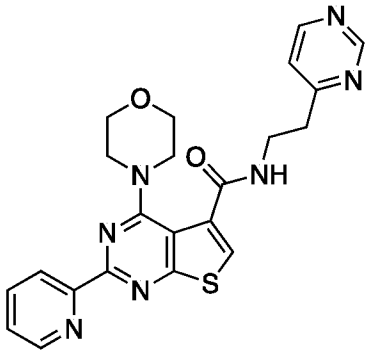
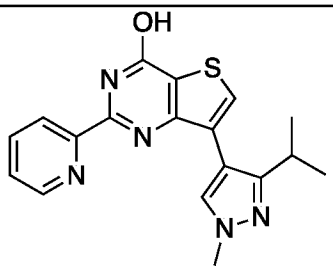
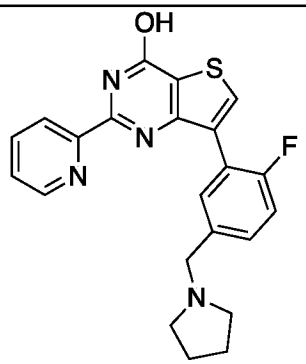
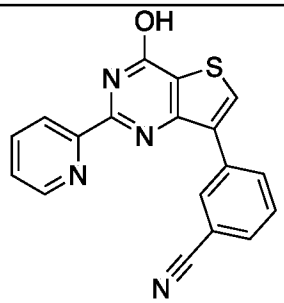
		A	A	A
		A	B	A
		A	A	B
		B	C	B
	C	B	C	B
	C	C	D	D
		0	0	A

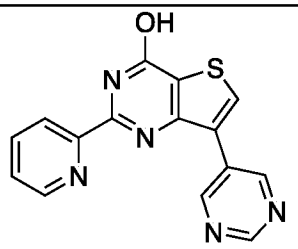
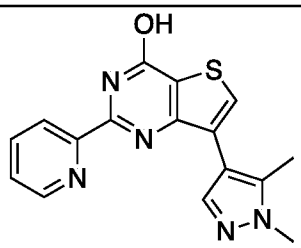
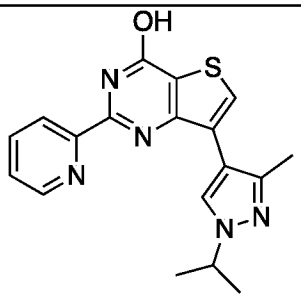
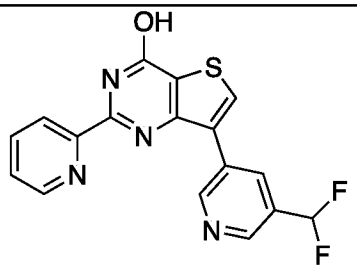
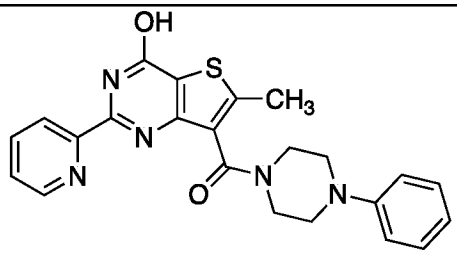
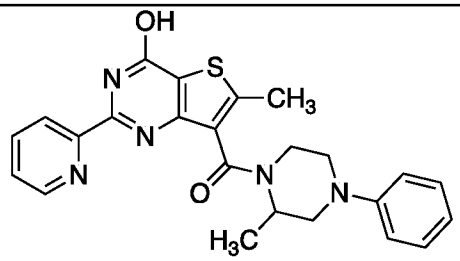
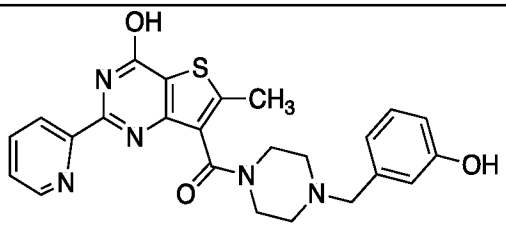
	B	C	D	C
	B	C	D	C
		C	D	D
		C	D	D
		B	C	C
	B	C	D	C
		B	C	C
		C	D	D

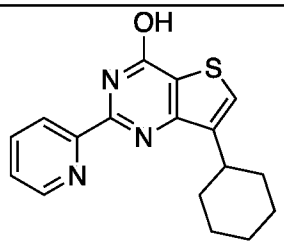
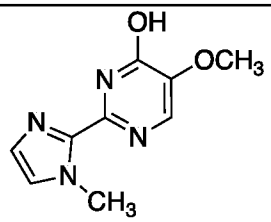
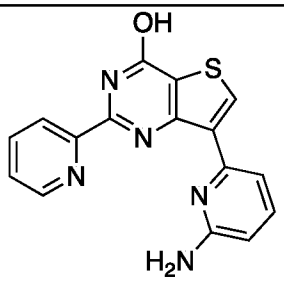
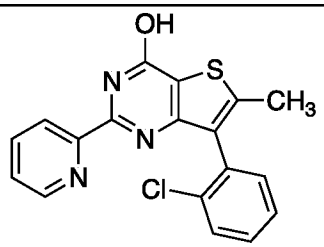
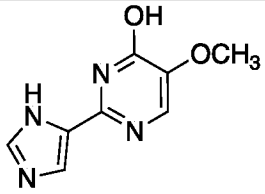
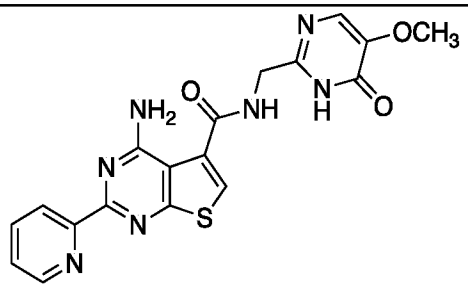
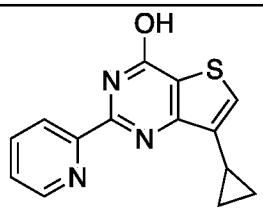
		C	D	D
		A	A	A
		C	D	D
	C	C	D	D
		B	A	B
		C	C	D
		B	B	C

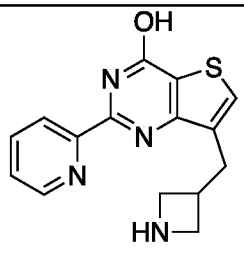
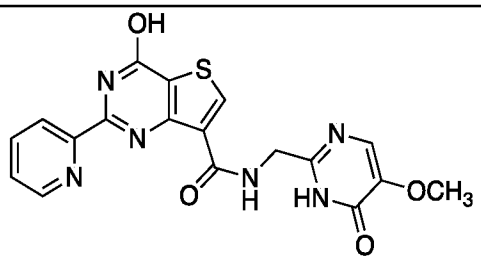
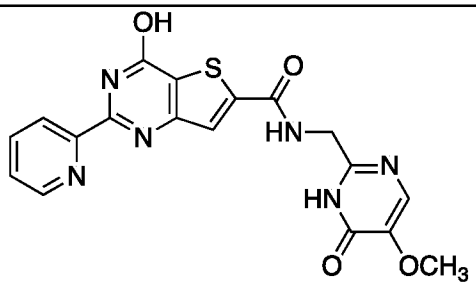
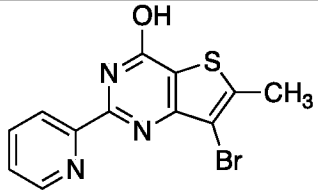
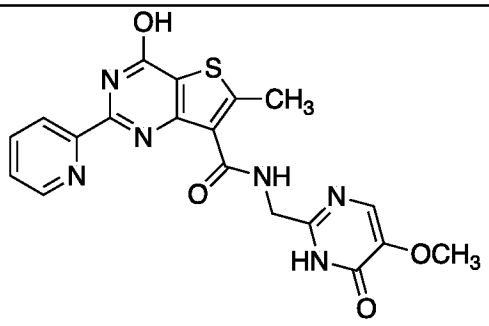
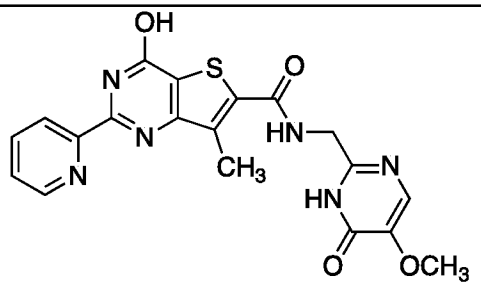
		C	B	C
	C	C	C	D
	C	C	C	C
		B	C	D
		A	0	0
 Cl		A	A	A
		A	A	0

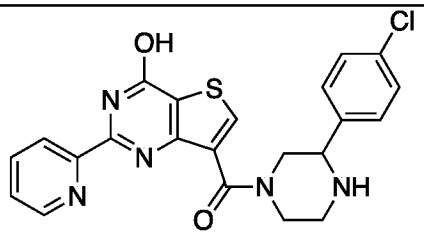
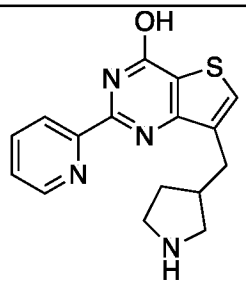
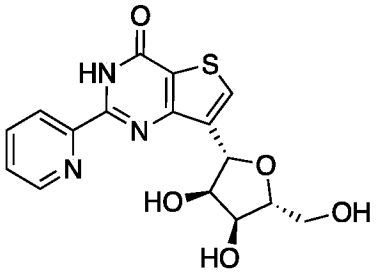
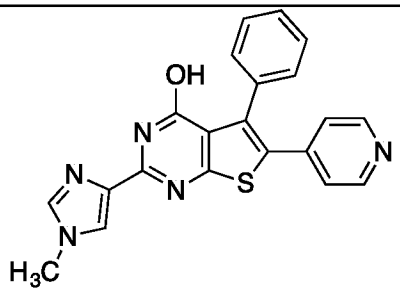
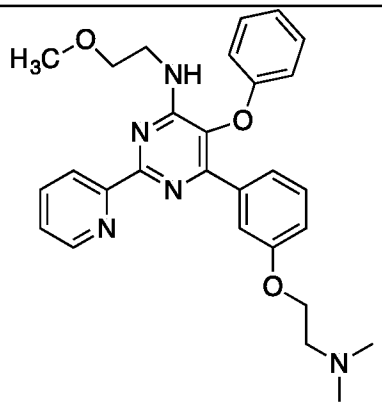
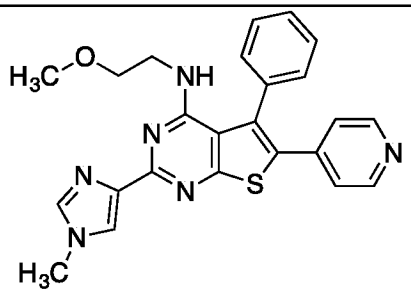
	D	D	D	D
	C	C	D	D
	C	C	D	D
	C	C	D	D
	C	C	D	D
	C	C	C	B

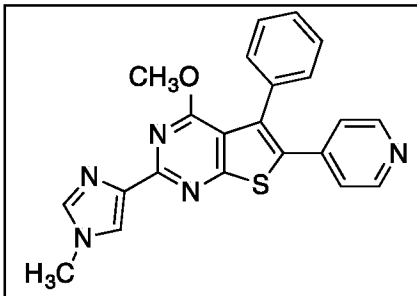
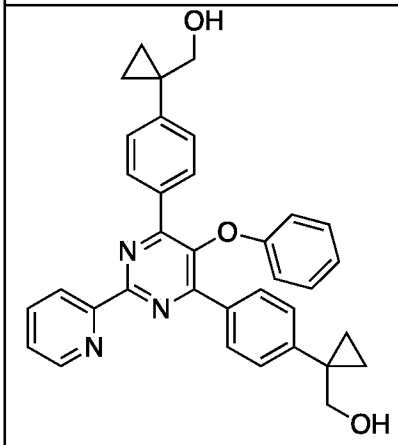
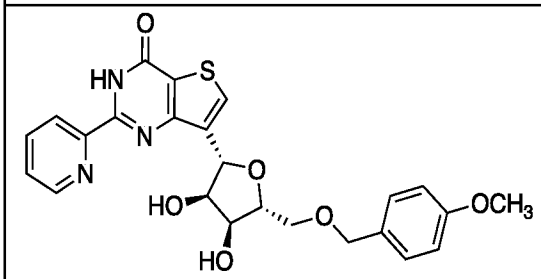
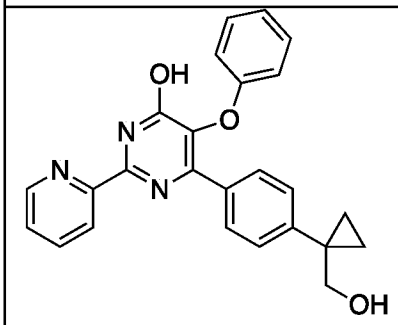
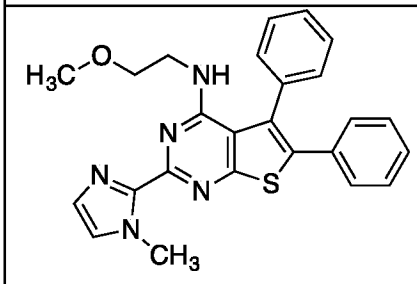
 ·HCl	C	C	D	D
		C	D	D
		B	C	C
		C	C	C
	D	C	D	D
		A	A	A

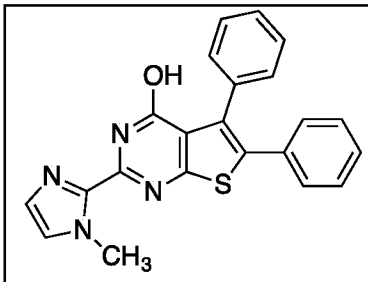
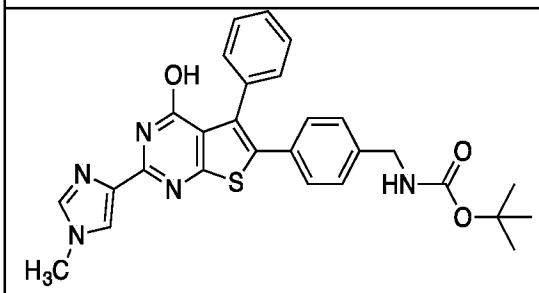
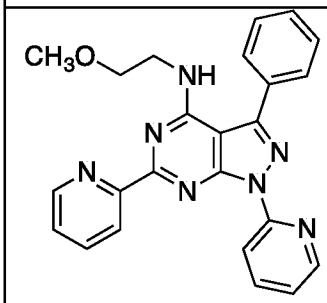
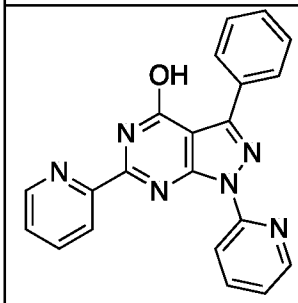
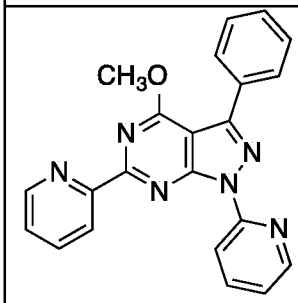
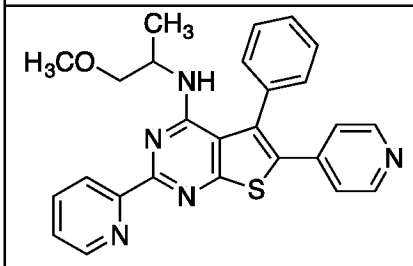
		A	A	A
		C	D	D
	C	C	D	D
		A	A	0
		B	D	D
		C	C	C	C
		B	C	D	D

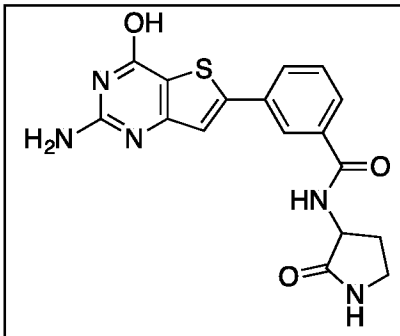
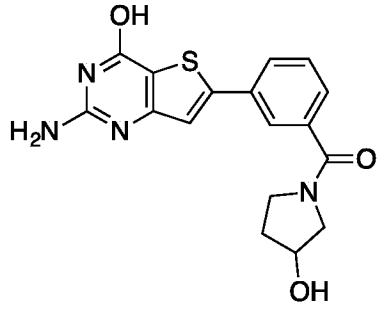
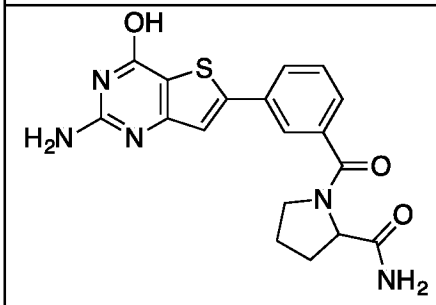
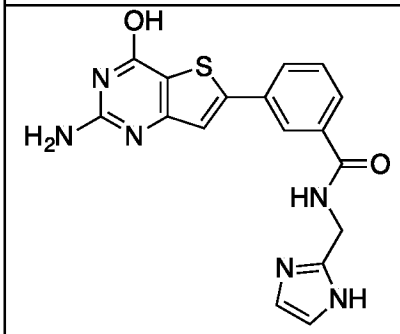
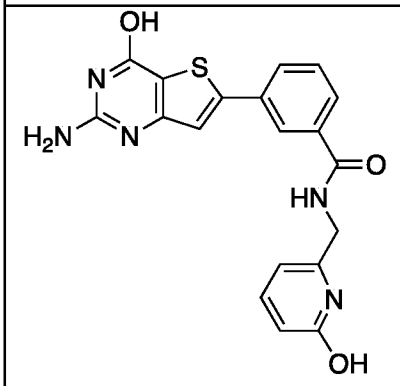
 ·HCl		B	B	C
	D	D	D	D
 ·2HCl	C	C	D	D
	C	C	D	D
	C	C	D	D
		B	B	C
	C	B	C	C

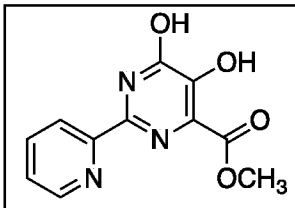
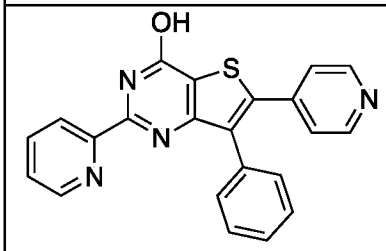
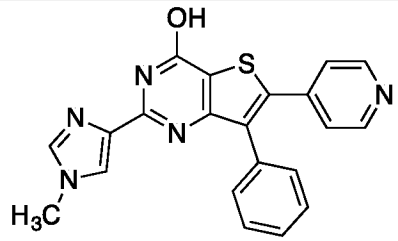
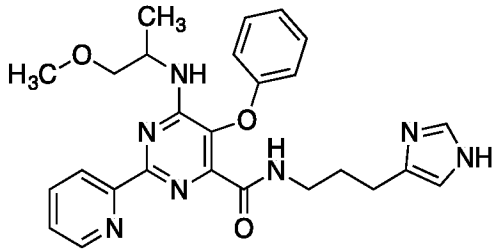
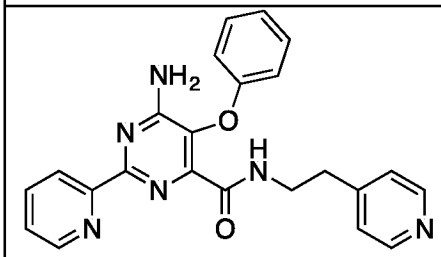
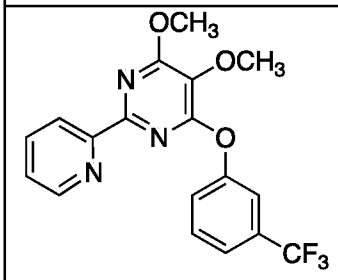
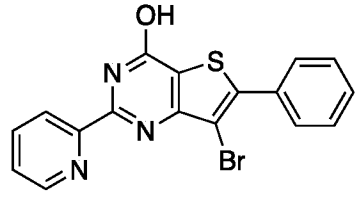
 ·2HCl		B	D	D
		A	A	A
		B	C	C
		B	B	C
		0	A	A
		A	0	A

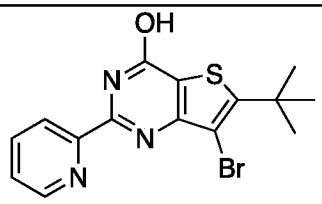
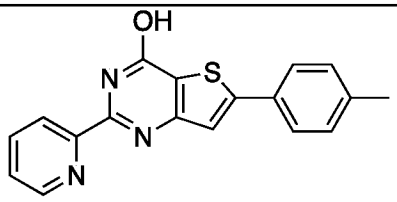
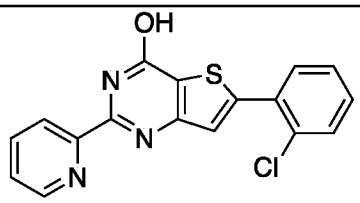
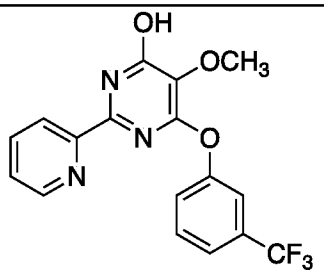
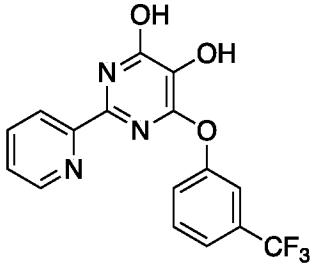
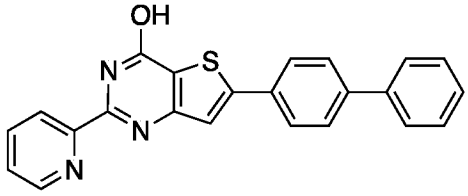
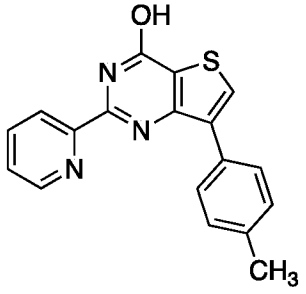
		B	D	D
 ·2HCl	C	C	D	D
	B	B	C	C
 ·2HCl		A	0	0
		A	A	A
	C	D	D	D

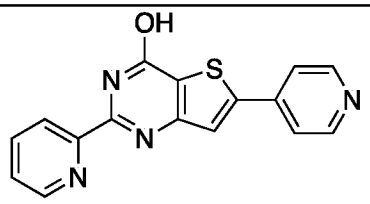
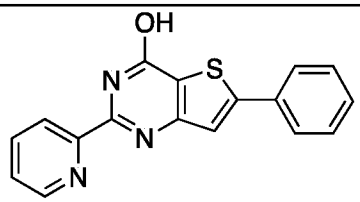
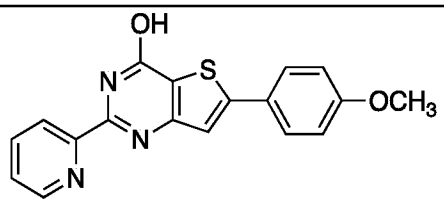
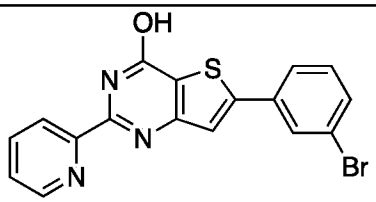
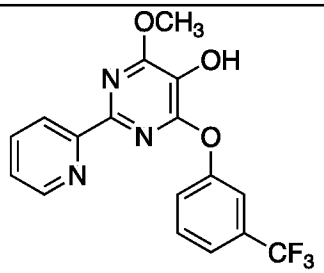
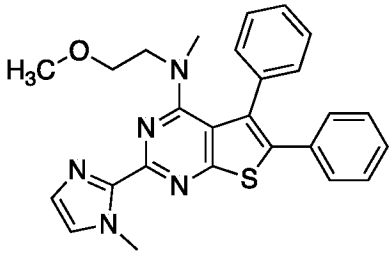
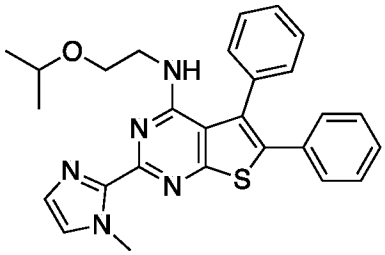
	B	B	B	C
		A	B	B
	B	B	C	D
	B	C	C	D
	D	C	D	C

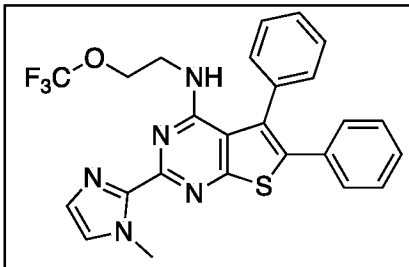
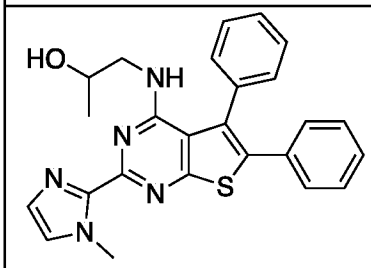
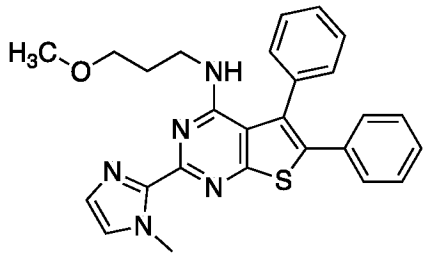
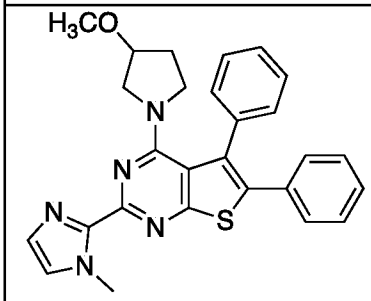
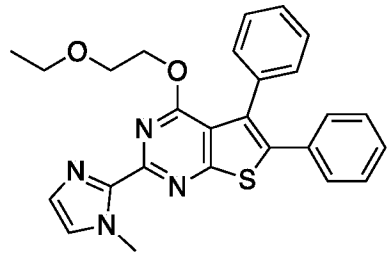
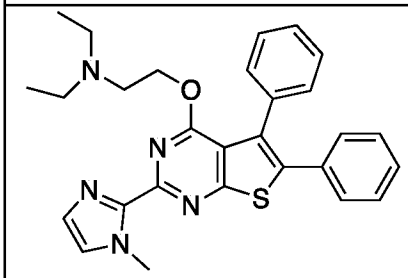
		A	A	A
		A	B	B
		C	C	D	D
		C	C	C	C
		C	C	D	D
		B	C	C	C

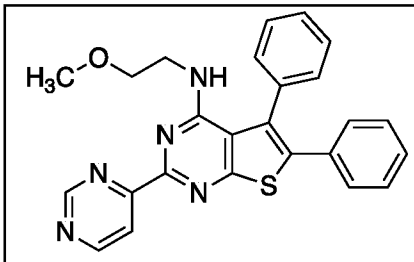
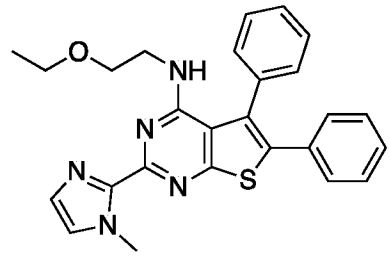
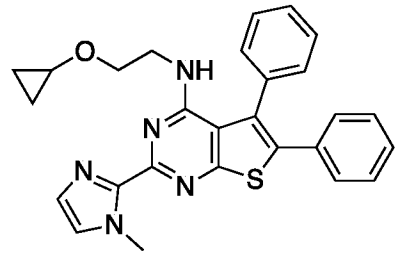
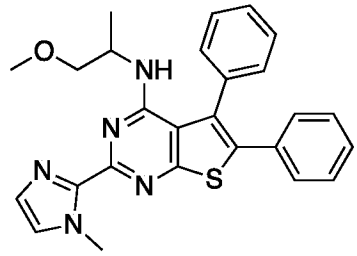
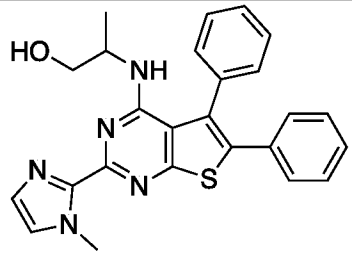
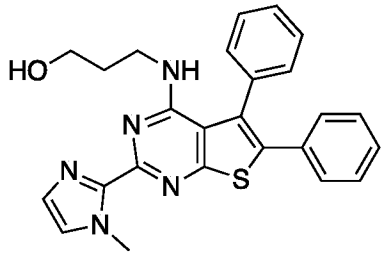
		A	A	A
		A	A	A
		0	0	0
		0	0	0
		0	A	0

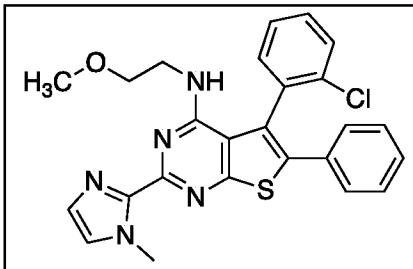
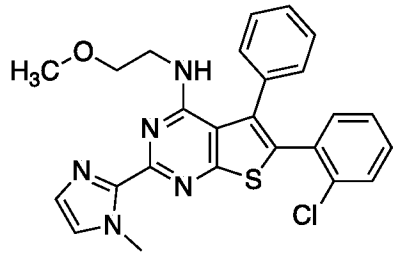
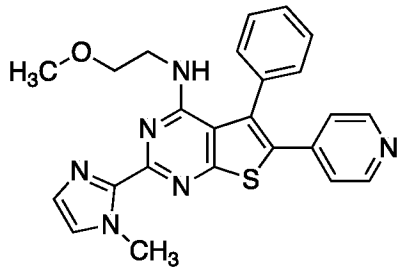
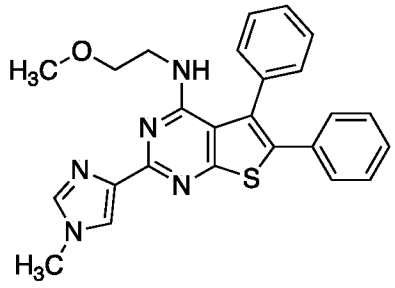
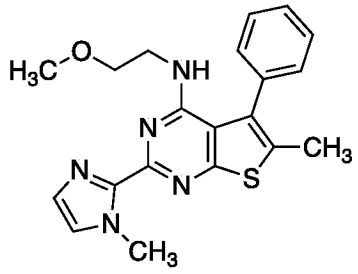
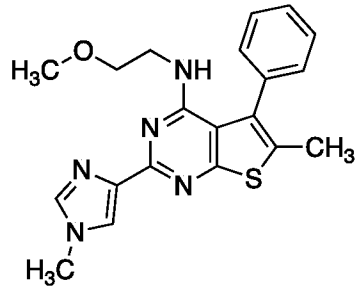
		C	D	D
		0	D	C
		0	A	B
		A	B	B
		B	C	B
		A	A	0
		0	B	A

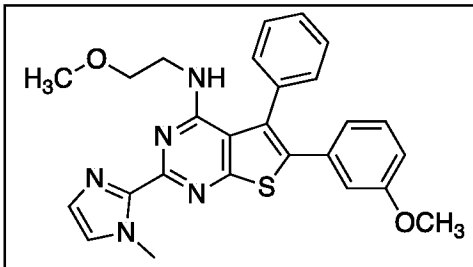
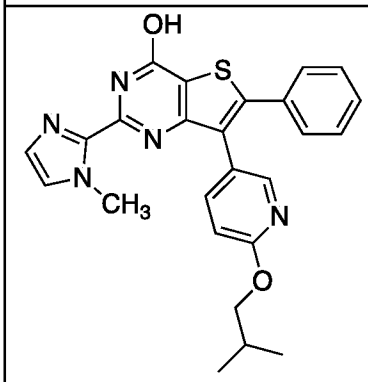
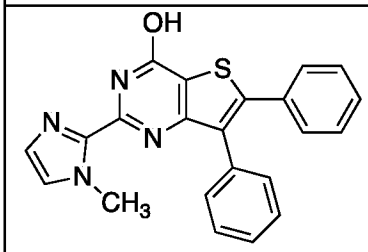
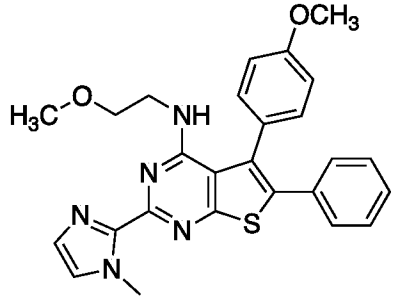
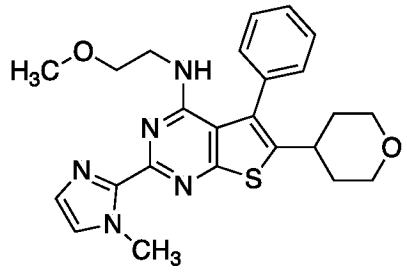
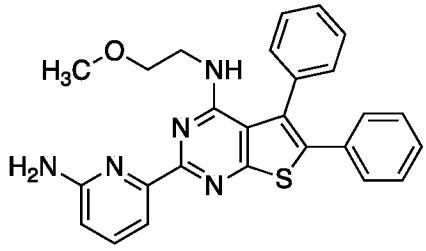
		B	B	B
		0	A	0
		A	C	C
	D	C	C	D
	C	C	C	C
		A	0	A
		A	0	B

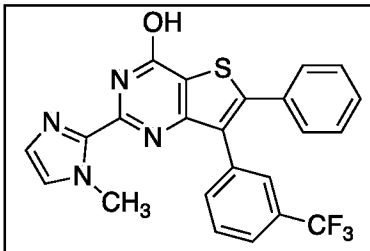
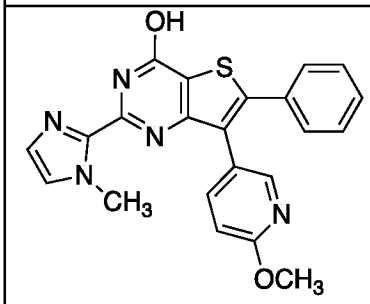
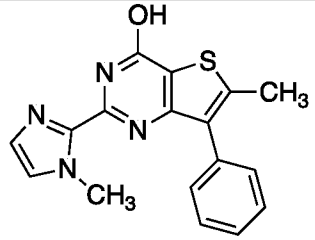
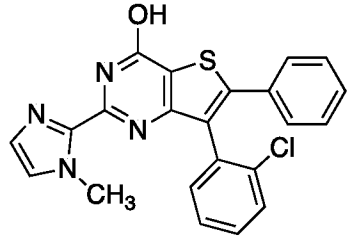
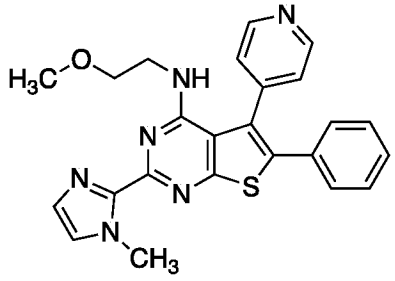
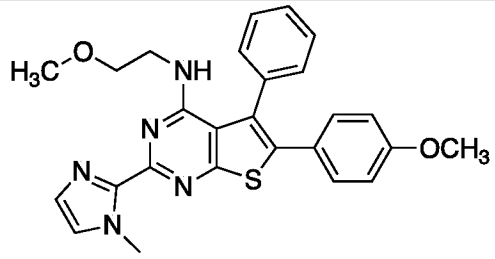
	C	C	B	C
	C	C	B	C
		A	0	A
		B	A	B
	C		D	A
	C		B	B
	C		B	B

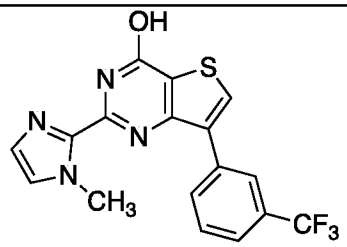
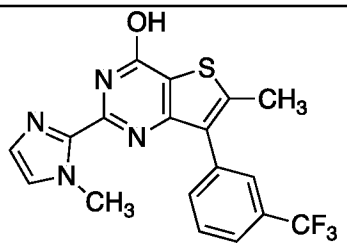
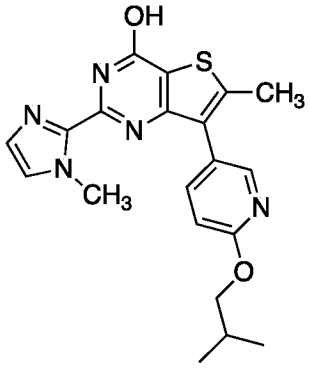
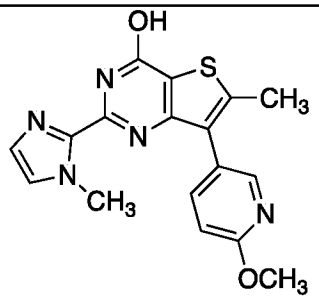
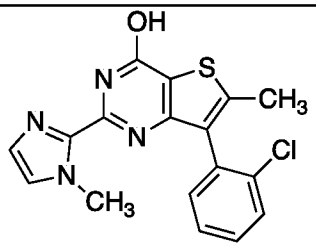
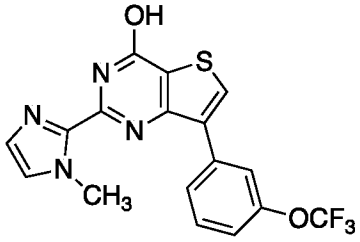
	B		B	B
	A		B	B
	C		B	C
	C		B	0
	A		A	B
	B		A	A

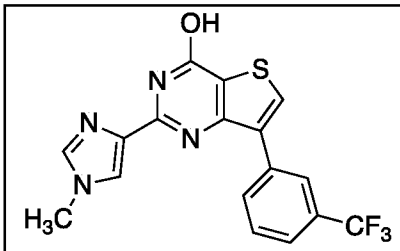
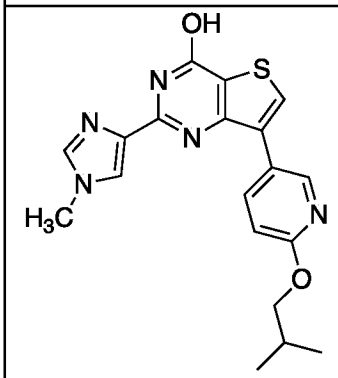
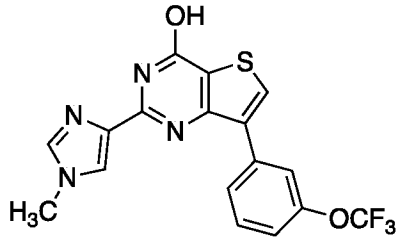
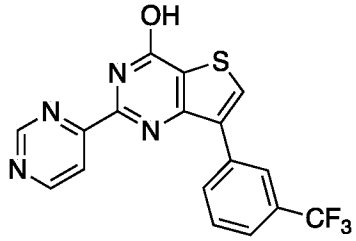
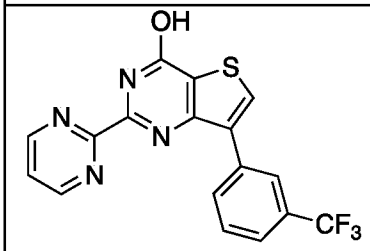
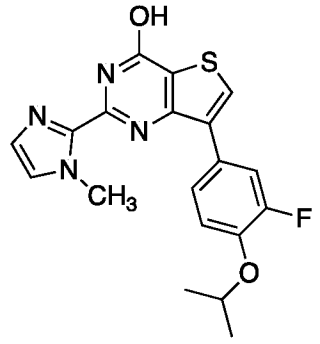
	0		A	A
	C		C	C
	A		B	A
	A		A	A
	A		A	A
	C		C	C

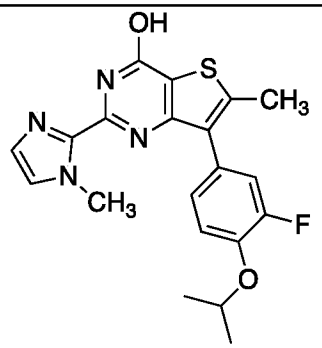
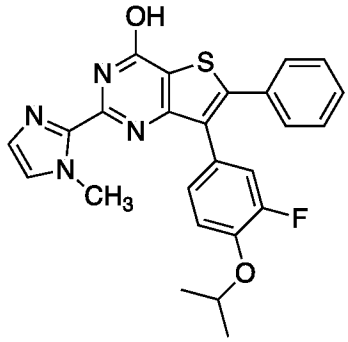
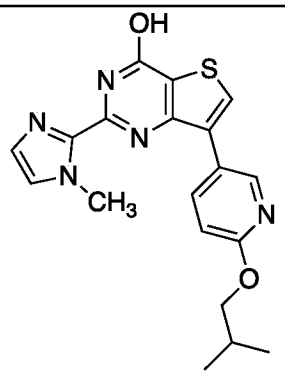
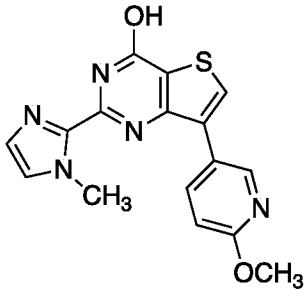
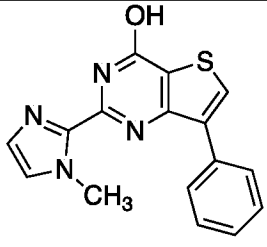
	B		B	B
	A		0	B
	C		C	C
	B		C	C
	C		C	C
	B		C	C

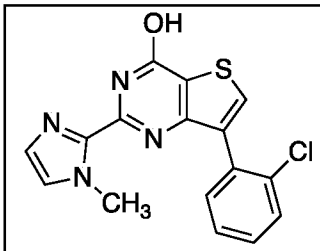
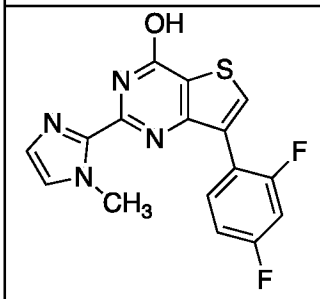
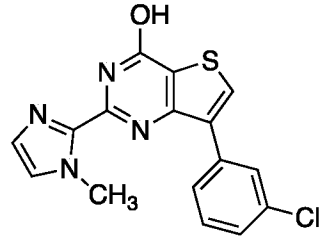
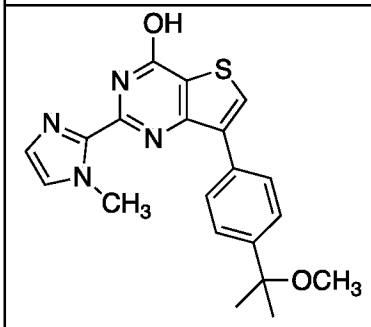
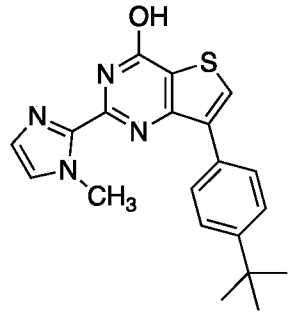
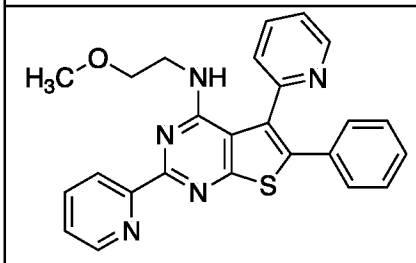
	B		A	C
	C		C	C
	0		0	A
	B		C	C
	C		D	C
	0		0	0

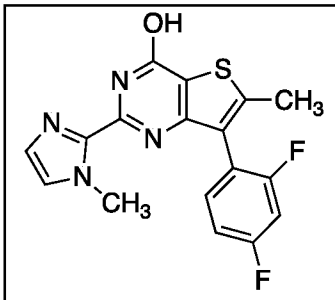
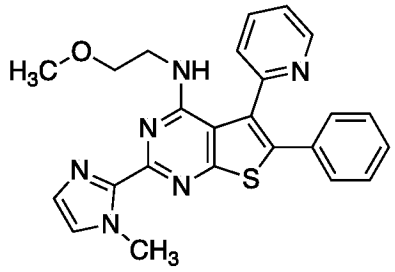
	0		A	0
	A		A	A
	B		B	C
	C		C	C
	C		D	D
	B		B	A

	B		C	B
	A		B	0
	A		B	A
	A		A	0
	B		C	C
	C		C	B

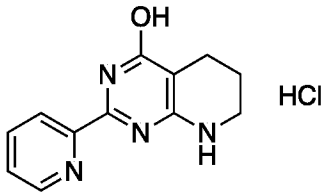
	B		B	B
	A		B	B
	B		B	B
	A		A	A
	B		C	C
	B		C	B

	C		C	B
	B		C	B
	D		C	C
	C		C	C
	C		C	B

	B		C	C
	B		C	B
	B		C	C
	B		B	C
	A		B	B
	A		A	B

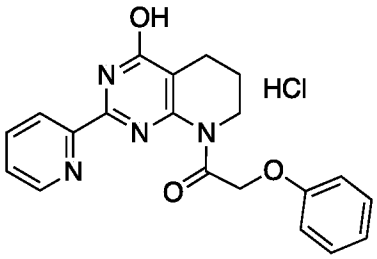
	A		A	A
	B		B	C

A=ингибирование 1-25%, B=ингибирование 25-50%, C=ингибирование 51-75%, D=ингибирование 76-100%.



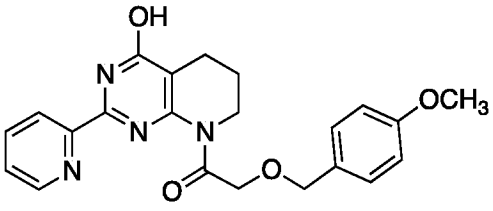
ПРИМЕР 7

[002304] Соединение **4** получали, как описано на Схеме 1. К суспензии соединения **4** (0,020 г, 0,088 ммоль) в сухом ацетонитриле (2 мл) по каплям прибавляли раствор 10% HCl в сухом диоксане до pH 3. После выдерживания в течение 0,5 ч растворители удаляли в вакууме с получением 0,023 г (0,088 ммоль, 100%) целевого соединения.



ПРИМЕР 8

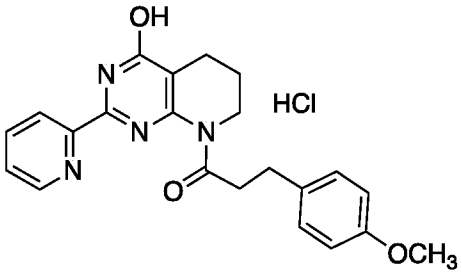
[002305] Целевое соединение получали из соединения **4** на Схеме 1, по методике для синтеза амида, описанной в стадии D, Схеме 1.



ПРИМЕР 9

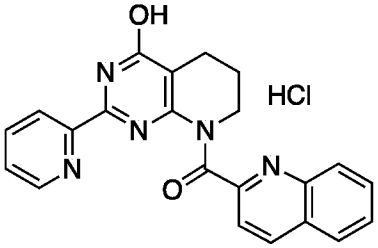
[002306] К раствору соединения **4** из Схемы 1 (0,150 г, 0,66 ммоль) в ацетонитриле прибавляли [(4-метоксибензил)окси]уксусную кислоту (0,129 г, 0,66 ммоль), DIPEA (0,46 мл, 2,64 ммоль) и DMAP (0,005 г, 0,04 ммоль). Затем прибавляли TBTU (0,847 г, 2,64 ммоль), полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 8 часов и

выпарили при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ с получением целевого амида.



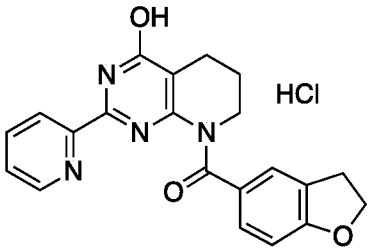
ПРИМЕР 10

[002307] Целевое соединение получали из соединения **4** на Схеме 1 в соответствии с методикой синтеза амида, описанной на стадии D Схемы 1.



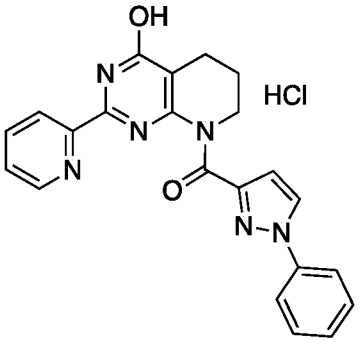
ПРИМЕР 11

[002308] Целевое соединение получали из соединения **4** на Схеме 1 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии D Схемы 1.



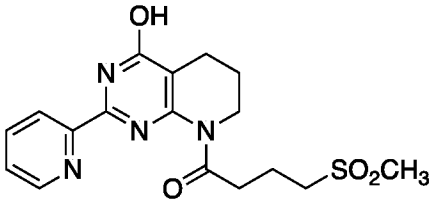
ПРИМЕР 12

[002309] Целевое соединение получали из соединения **4** на Схеме 1 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии D Схемы 1.



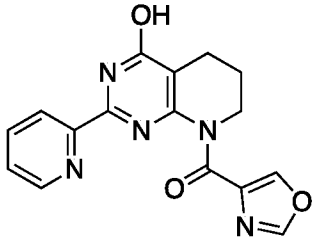
ПРИМЕР 13

[002310] Целевое соединение получали из соединения **4** на Схеме 1 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии D Схемы 1.



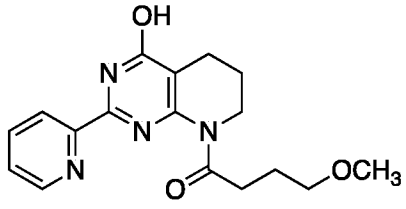
ПРИМЕР 14

[002311] Целевое соединение получали из соединения **4** на Схеме 1 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 1.



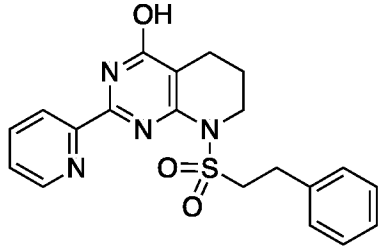
ПРИМЕР 15

[002312] Целевое соединение получали из соединения **4** на Схеме 1 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 1.



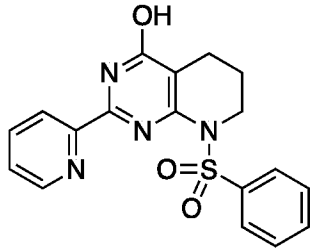
ПРИМЕР 16

[002313] Целевое соединение получали из соединения **4** на Схеме 1 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 1.



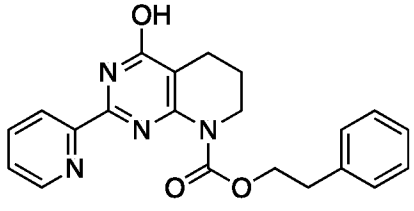
ПРИМЕР 17

[002314] Целевое соединение получали из соединения **4** на Схеме 1 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии C Схемы 1.



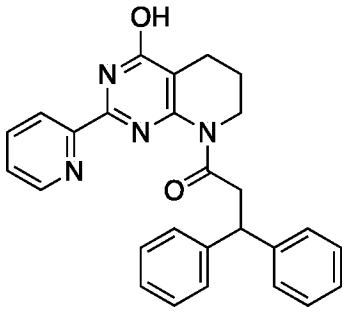
ПРИМЕР 18

[002315] Целевое соединение получали из соединения **4** на Схеме 1 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии C Схемы 1.



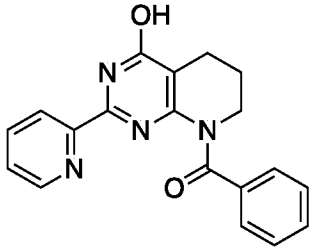
ПРИМЕР 19

[002316] Целевое соединение получали из соединения **4** на Схеме 1в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E Схемы 1.



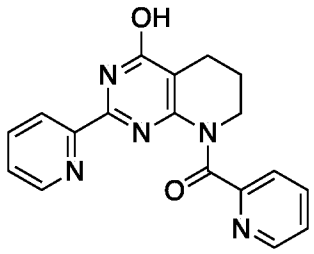
ПРИМЕР 20

[002317] Целевое соединение получали из соединения **4** на Схеме 1 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 1.



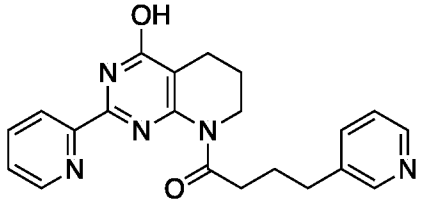
ПРИМЕР 21

[002318] Целевое соединение получали из соединения **4** на Схеме 1 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 1.



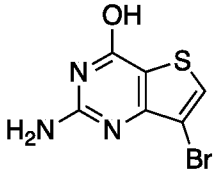
ПРИМЕР 22

[002319] Целевое соединение получали из соединения **4** на Схеме 1 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 1.



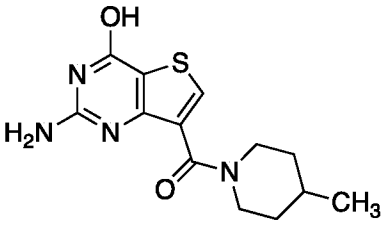
ПРИМЕР 23

[002320] Целевое соединение получали из соединения **4** на Схеме 1 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 1.



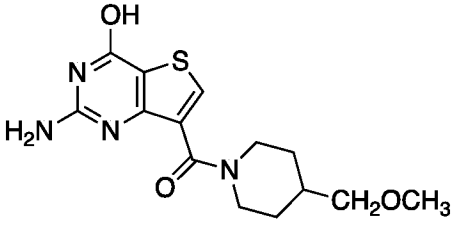
ПРИМЕР 24

[002321] Целевое соединение, соединение **8** на Схеме 2, получали согласно методики, описанной на Схеме 2.



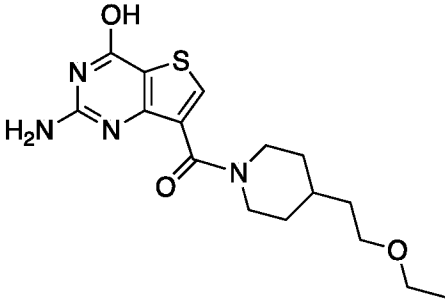
ПРИМЕР 25

[002322] Целевое соединение получали из соединения **10** на Схеме 2 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 2.



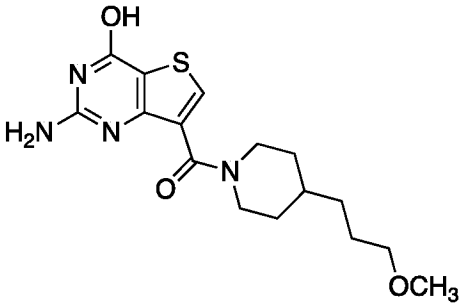
ПРИМЕР 26

[002323] Целевое соединение получали из соединения **10** на Схеме 2 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 2.



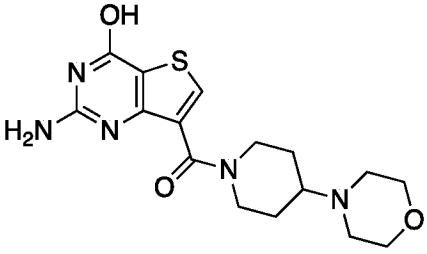
ПРИМЕР 27

[002324] Целевое соединение получали из соединения **10** на Схеме 2 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 2.



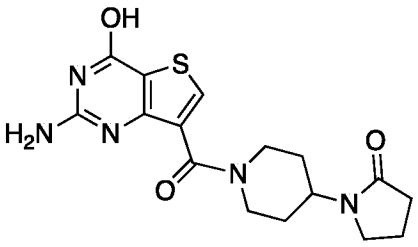
ПРИМЕР 28

[002325] Целевое соединение получали из соединения **10** на Схеме 2 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 2.



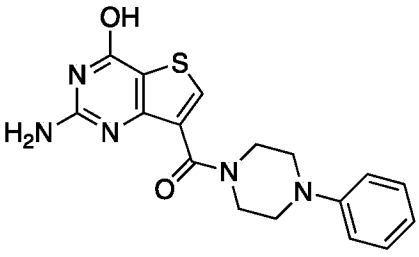
ПРИМЕР 29

[002326] Целевое соединение получали из соединения **10** на Схеме 2 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 2.



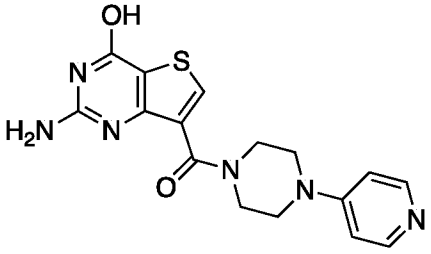
ПРИМЕР 30

[002327] Целевое соединение получали из соединения **10** на Схеме 2 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 2.



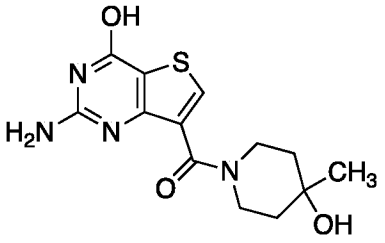
ПРИМЕР 31

[002328] Целевое соединение получали из соединения **10** на Схеме 2 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 2.



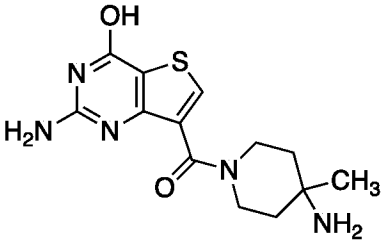
ПРИМЕР 32

[002329] Целевое соединение получали из соединения **10** на Схеме 2 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 2.



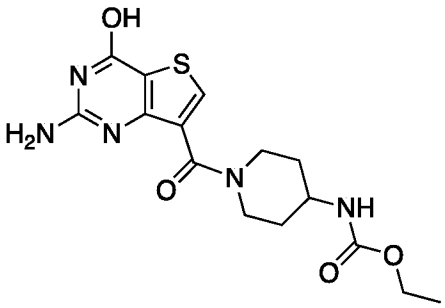
ПРИМЕР 33

[002330] Целевое соединение получали из соединения **10** на Схеме 2 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 2.



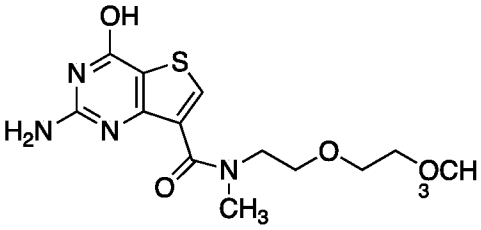
ПРИМЕР 34

[002331] Целевое соединение получали из соединения **10** на Схеме 2 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 2.



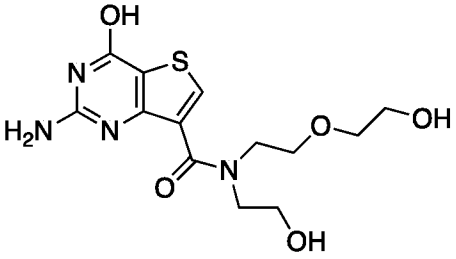
ПРИМЕР 35

[002332] Целевое соединение получали из соединения **10** на Схеме 2 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 2.



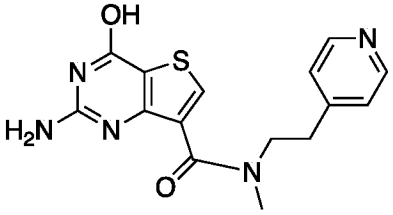
ПРИМЕР 36

[002333] Целевое соединение получали из соединения **10** на Схеме 2 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 2.



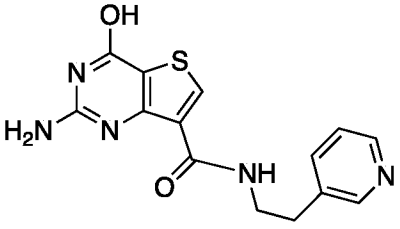
ПРИМЕР 37

[002334] Целевое соединение получали из соединения **10** на Схеме 2 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 2.



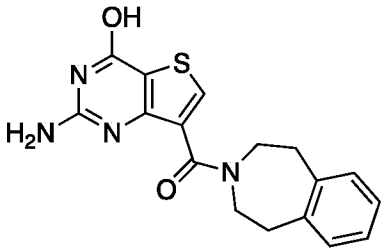
ПРИМЕР 38

[002335] Целевое соединение получали из соединения **10** на Схеме 2 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 2.



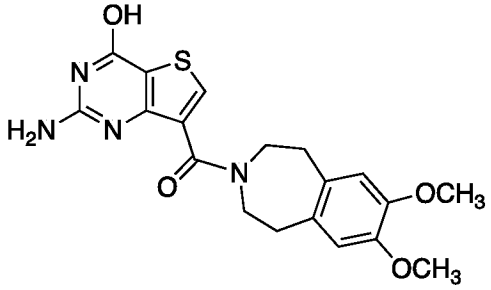
ПРИМЕР 39

[002336] Целевое соединение получали из соединения **10** на Схеме 2 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 2.



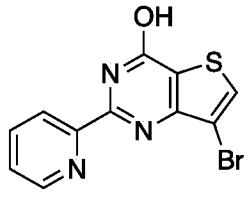
ПРИМЕР 40

[002337] Целевое соединение получали из соединения **10** на Схеме 2 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 2.



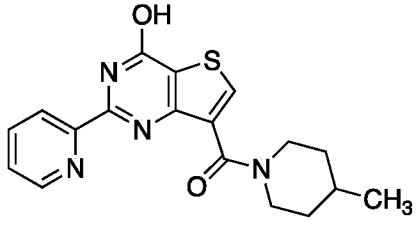
ПРИМЕР 41

[002338] Целевое соединение получали из соединения **10** на Схеме 2 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 2.



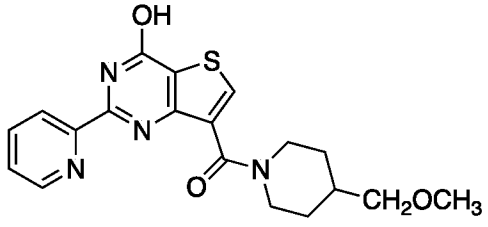
ПРИМЕР 42

[002339] Целевое соединение, соединение **13** на Схеме 3, получали согласно методики, описанной на Схеме 3.



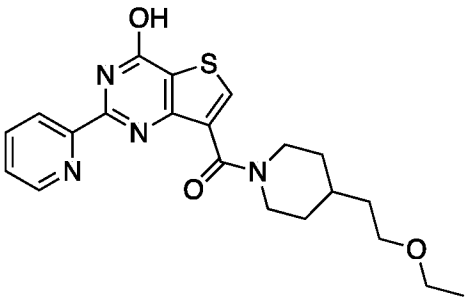
ПРИМЕР 43

[002340] Целевое соединение получали из соединения **15** на Схеме 3 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 3.



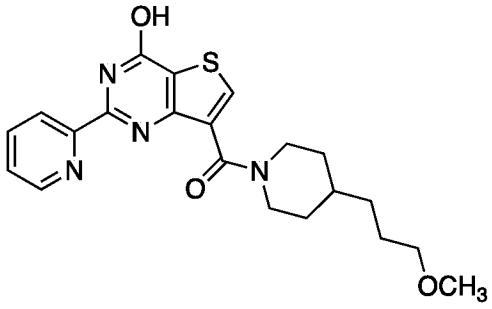
ПРИМЕР 44

[002341] Целевое соединение получали из соединения **15** на Схеме 3 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 3.



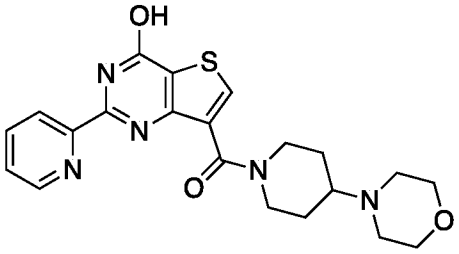
ПРИМЕР 45

[002342] Целевое соединение получали из соединения **15** на Схеме 3 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 3.



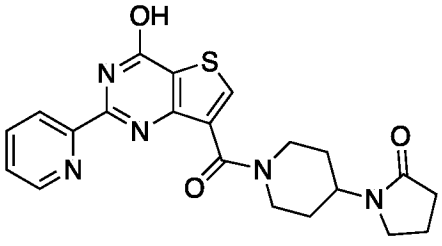
ПРИМЕР 46

[002343] Целевое соединение получали из соединения **15** на Схеме 3 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 3.



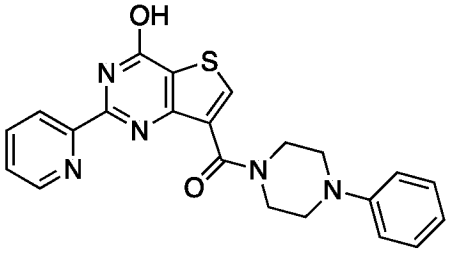
ПРИМЕР 47

[002344] Целевое соединение получали из соединения **15** на Схеме 3 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 3.



ПРИМЕР 48

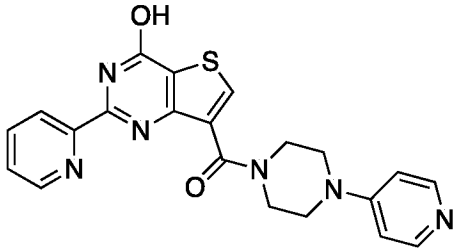
[002345] Целевое соединение получали из соединения **15** на Схеме 3 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 3.



ПРИМЕР 49

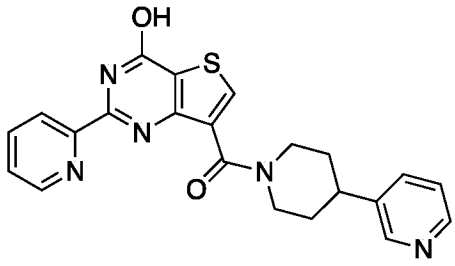
[002346] Целевое соединение получали из соединения **15** на Схеме 3 в соответствии

с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 3.



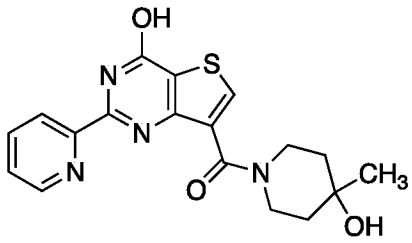
ПРИМЕР 50

[002347] Целевое соединение получали из соединения **15** на Схеме 3 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 3.



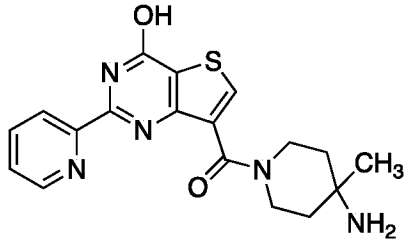
ПРИМЕР 51

[002348] Целевое соединение получали из соединения **15** на Схеме 3 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 3.



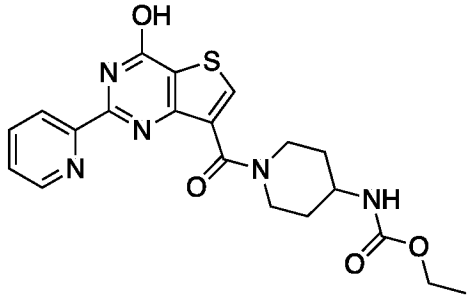
ПРИМЕР 52

[002349] Целевое соединение получали из соединения **15** на Схеме 3 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 3.



ПРИМЕР 53

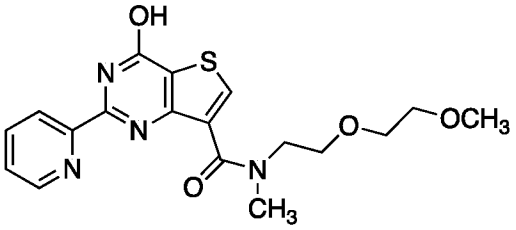
[002350] Целевое соединение получали из соединения **15** на Схеме 3 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 3.



ПРИМЕР 54

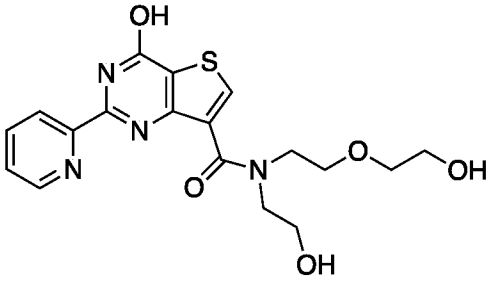
[002351] Целевое соединение получали из соединения **15** на Схеме 3 в соответствии

с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 3.



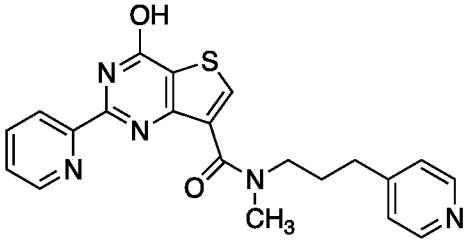
ПРИМЕР 55

[002352] Целевое соединение получали из соединения **15** на Схеме 3 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 3.



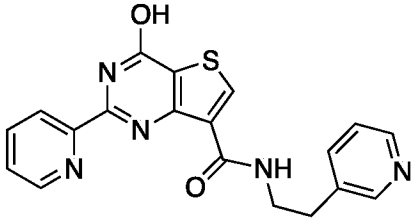
ПРИМЕР 56

[002353] Целевое соединение получали из соединения **15** на Схеме 3 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 3.



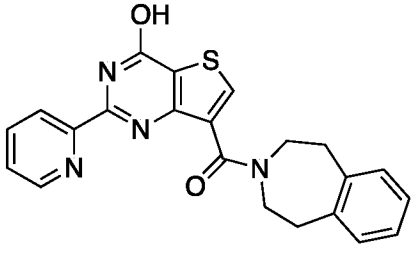
ПРИМЕР 57

[002354] Целевое соединение получали из соединения **15** на Схеме 3 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 3.



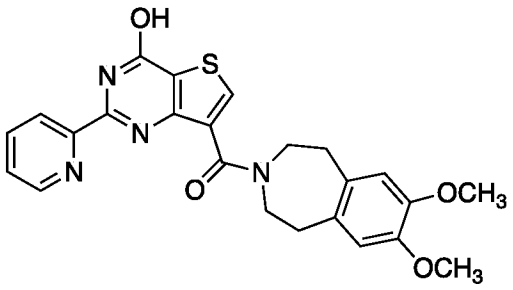
ПРИМЕР 58

[002355] Целевое соединение получали из соединения **15** на Схеме 3 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 3.



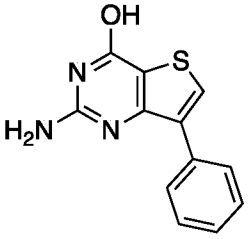
ПРИМЕР 59

[002356] Целевое соединение получали из соединения **15** на Схеме 3 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 3.



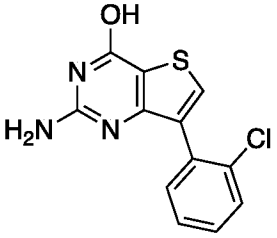
ПРИМЕР 60

[002357] Целевое соединение получали из соединения **15** на Схеме 3 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 3.



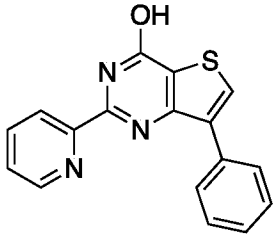
ПРИМЕР 61

[002358] Целевое соединение получали из соединения **8** в Схеме 4 в соответствии с методикой, описанной в Схеме 4.



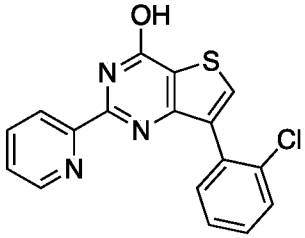
ПРИМЕР 62

[002359] Целевое соединение получали из соединения **8** в Схеме 4 в соответствии с методикой, описанной в Схеме 4.



ПРИМЕР 63

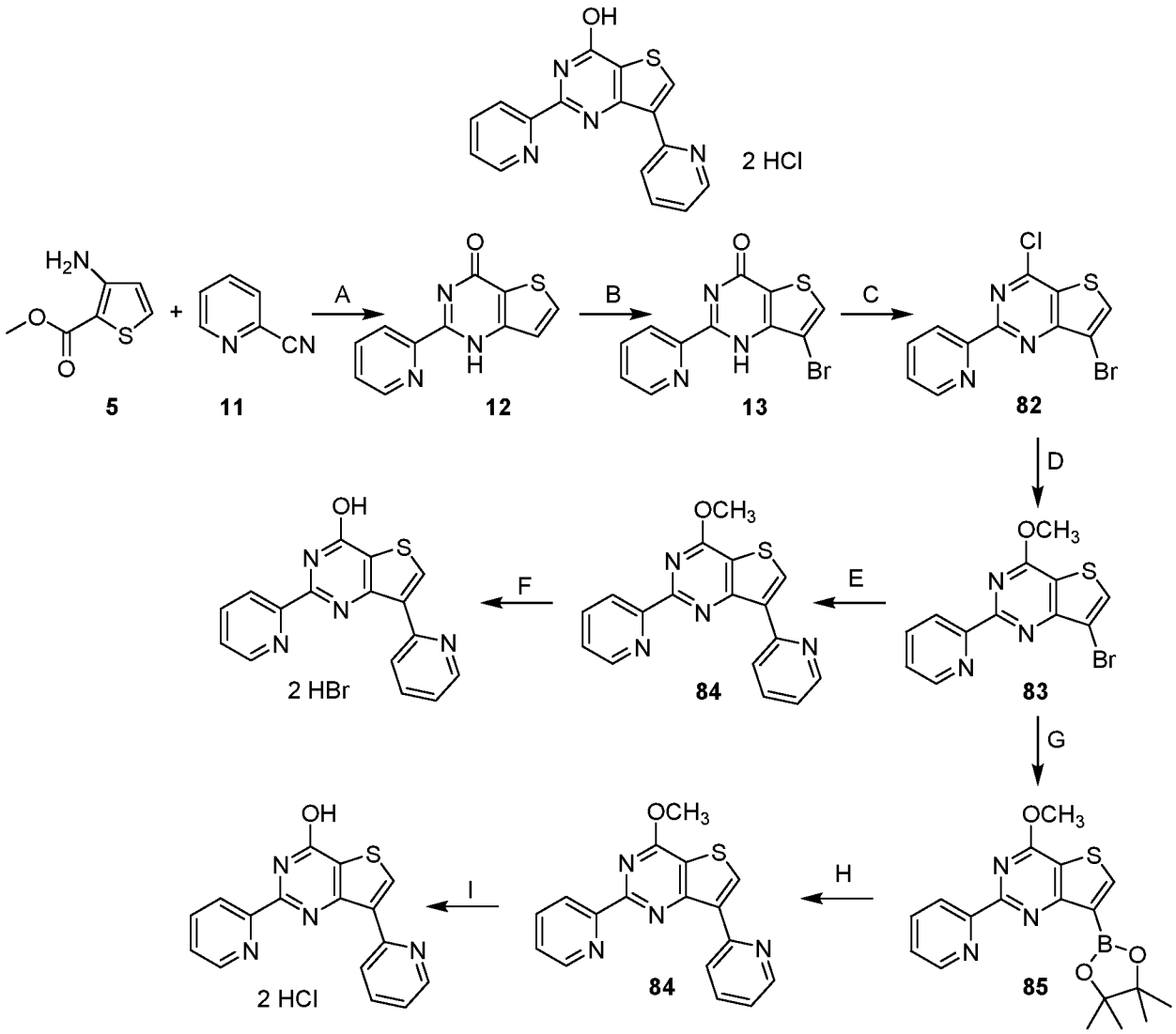
[002360] Целевое соединение получали из соединения **13** в Схеме 4 в соответствии с методикой, описанной в Схеме 4.



ПРИМЕР 64

[002361] Целевое соединение получали из соединения **13** в Схеме 4 в соответствии с методикой, описанной в Схеме 4.

ПРИМЕР 65



[002362] Стадия A. К раствору соединения **5** Схемы 2 (30 г, 0,19 моль) в 300 мл диоксанового раствора HCl прибавляли соединение **11** (23,85 г, 0,23 моль). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи, разбавили диоксаном (300 мл), кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч, охладили и выпарили. Полученный остаток промывали смесью EtOAc-iPrOH (1 : 2). Выход **12** составил 36 г (0,157 моль, 83%).

[002363] Стадия B. К раствору соединения **12** (36 г, 0,157 моль) в 650 мл уксусной кислоты, прибавляли бром (35 мл) при комн. темп. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником 48 ч, охладили, выпарили, разбавили водой. Полученный осадок отфильтровали, промыли водой и высушили. Выход **13** составил 45 г (0,146 моль, 93%)

[002364] Стадия C. Соединение **13** (40 г, 0,13 моль, 1 экв.) и фосфорилхлорид (300 мл) нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 24 ч. Реакционную смесь затем выпарили досуха. Неочищенный остаток растворили в CH_2Cl_2 и осторожно промывали ледяной водой и раствором 5% $NaHCO_3$. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и выпарили досуха с получением достаточно чистого соединения **82** в виде желтого порошка (40 г, выход 95%).

[002365] Стадия D. Прибавляли порциями натрий (2,8 г, 0,122 моль, 2 экв.) в метаноле (400 мл). Как только весь металлический натрий исчез, прибавляли **82** (20 г, 0,061

моль, 1 экв.), и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Смесь разбавляли водой и экстрагировали диэтиловым эфиром. Органический слой промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили (Na_2SO_4), отфильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении при получении **83** (15,86 г, выход 81%) в виде оранжевого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без очистки.

[002366] Стадия E. В 500 мл колбу загружали **83** (1 г, 3,10 ммоль, 1 экв.), комплекс [1,1′ бис(дифенилфосфино)-ферроцен]дихлоропалладий(II)-дихлорметан (0,127 г, 0,15 ммоль, 0,05 экв.), иодид меди (I)(0,057 г, 0,30 ммоль, 0,1 экв.) и ТГФ (50 мл). Полученную смесь дегазировали попеременной откачкой и впуском азота. Затем прибавляли отфильтрованный раствор 2-пиридилцинкбромида (9,30 ммоль, получали, как описано в *Org. Lett., 2015, 17, 3170-3173*). Смесь дегазировали еще один раз и затем нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 24 ч. Реакционную смесь затем охладили до 20°C и обработали MTBE (метил трет-бутиловым эфиром, 130 мл) и 1 N хлоридом аммония (130 мл). Смесь перемешивали при 20-30°C в течение 30 мин и затем отфильтровали. Нижний водный слой удаляли, а оставшийся органический слой обрабатывали насыщенным водным NH_4Cl (50 мл) и перемешивали в течение 30 мин. После отстаивания нижний водный слой удаляли и органический слой собирали. Полученный органический раствор затем фильтровали через небольшой слой SiO_2. Слой SiO_2 промывали MTBE (25 мл). Растворитель выпарили, и остаток очищали с помощью ВЭЖХ с получением целевого соединения (0,01 г, 0,031 ммоль, выход 1% **84**).

[002367] Стадия F. Раствор **84** (0,01 г, 0,031 ммоль) в HOAc (0,2 мл) и 48% водн. HBr (0,2 мл) нагревали до 65°C в течение 3 ч, а затем охладили до комн. темп. Полученный раствор концентрировали досуха и остаток суспендировали в EtOAc. Твердое вещество отфильтровали, промывали EtOAc (2 мл), сушили с получением целевого соединения (0,101 г, выход 70%) в виде дигидробромидной соли.

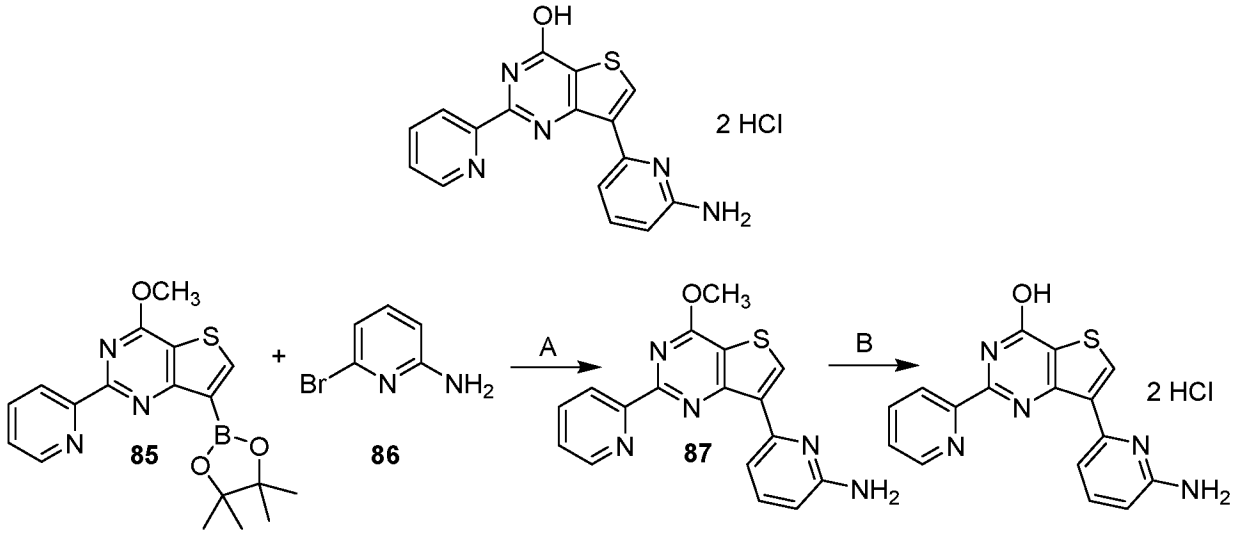
[002368] Стадия G. Соединение **83** (1 г, 3,1 ммоль, 1 экв.) растворили в ТГФ и раствор охлаждали до -78 *C, затем по каплям прибавляли 1,5 мл nBuLi (1,2 экв.), и полученную смесь перемешивали в течение 20-30 минут, затем прибавляли 0,823 мл (4,034 ммоль, 1,3 экв.) боролана и реакционную смесь нагревали до комн. темп. Реакционную смесь погасили водн. раств. NH4Cl и экстрагировали EA (3×30 мл), объединенные органические фазы сушили над Na2SO4 и концентрировали в вакууме с получением соединения **85** в виде коричневого масла, которое использовали на следующей стадии без очистки.

[002369] Стадия H. 0,3 г (1,56 ммоль, 1 экв.) 2-бромпиридина смешали с соединением **85** (1,66 ммоль, 1,05 экв.) в диоксане с 0,992 г (7,18 ммоль) K_2CO_3 (25% водн. раствор) и 0,02 ммоль (0,026 г) $Pd(dppf)Cl_2$ в атмосфере Ar в течение 12 ч. Затем реакционную смесь смешали с водой, экстрагировали этилацетатом (3×30 мл), объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением продукта в виде коричневого масла. Целевое соединение **84** выделяли с

использованием ВЭЖХ (ACN/H2O в качестве подвижной фазы), 0,155 г. Выход 31%

[002370] Стадия I: 0,05 г соединения **84** перемешивали при 100°C в конц. HCl в течение 2 дней, а затем целевое соединение осаждали и выделяли фильтрованием. Выход 42,4%.

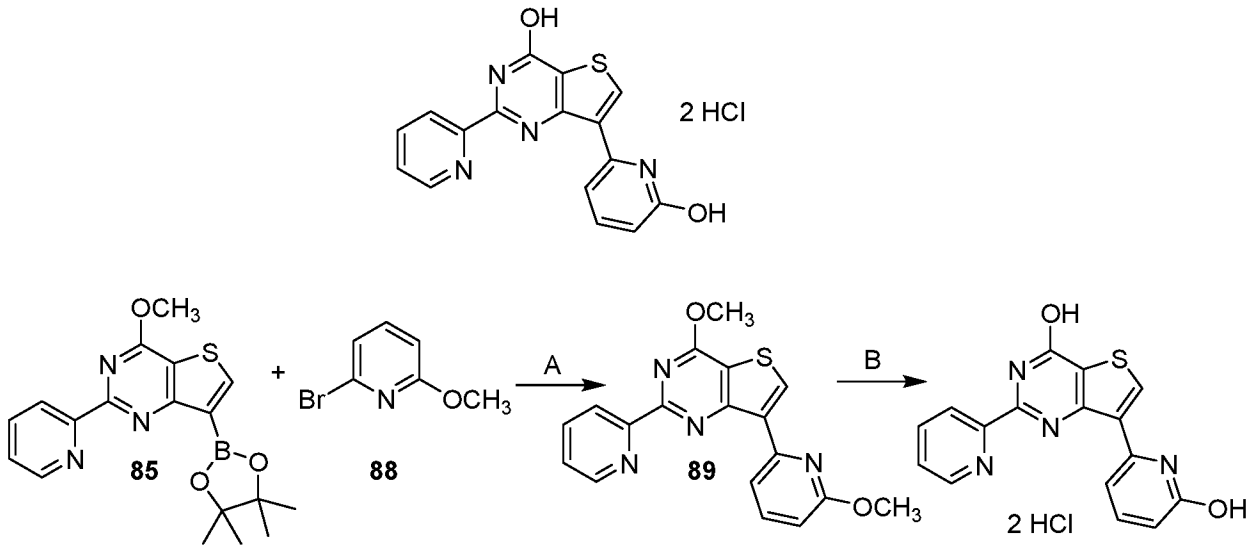
ПРИМЕР 66



[002371] Стадия A. 0,27 г (1,56 ммоль, 1 экв.) 2-бром-6-аминопиридина **86** смешали с соединением **85**, полученным на стадии G, Примера 65 (1,66 ммоль, 1,05 экв.) в диоксане с 0,992 г (7,18 ммоль) K_2CO_3 (25% водн. раствора) и 0,02 ммоль (0,026 г) $Pd(dppf)Cl_2$ в атмосфере аргона в течение 12 ч. Затем реакционную смесь смешали с водой, экстрагировали этилацетатом (3×30 мл), и объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением соединения **87** коричневого масла. Соединение **87** выделяли с использованием ВЭЖХ (ACN/H2O в качестве подвижной фазы), 0,158 г. Выход 30%

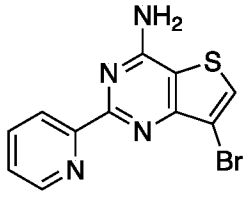
[002372] Стадия B. 0,158 г соединения **87** перемешивали при 100 *C в конц. HCl в течение 2 дней, а затем целевое соединение осаждали и выделяли фильтрованием. Выход 53,8%.

ПРИМЕР 67



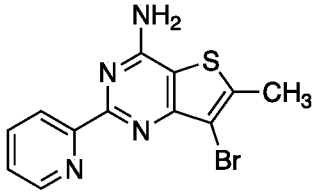
[002373] Стадия A. 0,3 г (1,56 ммоль, 1 экв.) 2-бром-6-метоксипиридина **88** смешали с соединением **85** (1,66 ммоль, 1,05 экв.) в диоксане с 0,992 г (7,18 ммоль) K_2CO_3 (25% водн. раствор) и 0,02 ммоль (0,026 г) $Pd(dppf)Cl_2$ в атмосфере аргона в течение 12 ч. Затем реакционную смесь смешали с водой, экстрагировали этилацетатом (3×30 мл), и объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением соединения **89** в виде коричневого масла. Соединение **89** выделяли с использованием ВЭЖХ (ACN/H2O в качестве подвижной фазы), 0,183 г. Выход 33%

[002374] Стадия B. 0,05 г соединения **89** перемешивали при 100 *C в конц. HCl в течение 2 дней, а затем целевое соединение осаждали и выделяли фильтрованием. Выход 38,4%.



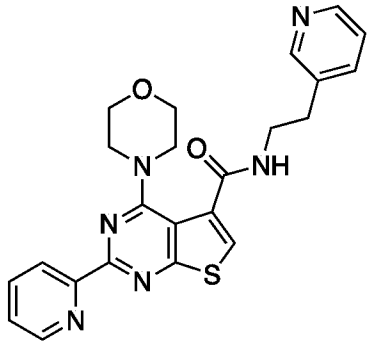
ПРИМЕР 68

[002375] Целевое соединение получали на стадии D, Схемы 10 (соединение **43**).



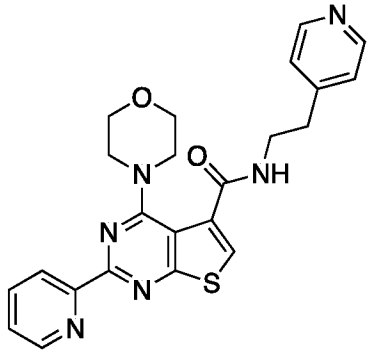
ПРИМЕР 69

[002376] Целевое соединение получали на стадии D, Схемы 10 (соединение **44**).



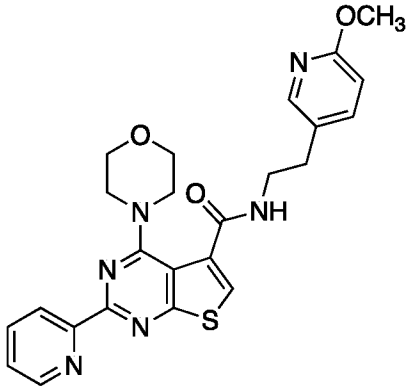
ПРИМЕР 70

[002377] Целевое соединение получали из соединения **20** на Схеме 5 в соответствии с общими методиками, описанными на Схеме 5 для стадий E, F и G с использованием морфолина в качестве амина на стадии E и подходящий амин на стадии G.



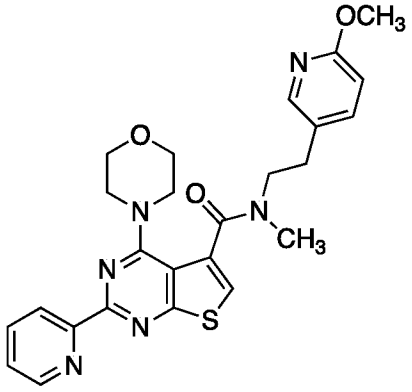
ПРИМЕР 71

[002378] Целевое соединение получали из соединения **20** на Схеме 5 в соответствии с общими методиками, описанными на Схеме 5 для стадий E, F и G с использованием морфолина в качестве амина на стадии E и подходящий амин на стадии G.



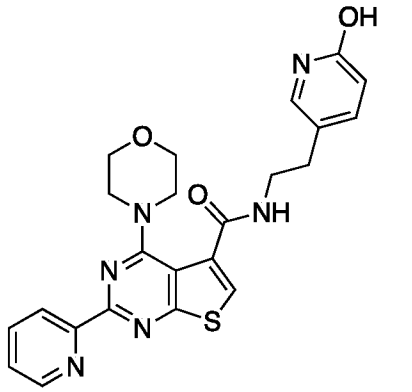
ПРИМЕР 72

[002379] Целевое соединение получали из соединения **20** на Схеме 5 в соответствии с общими методиками, описанными на Схеме 5 для стадий E, F и G с использованием морфолина в качестве амина на стадии E и подходящий амин на стадии G.



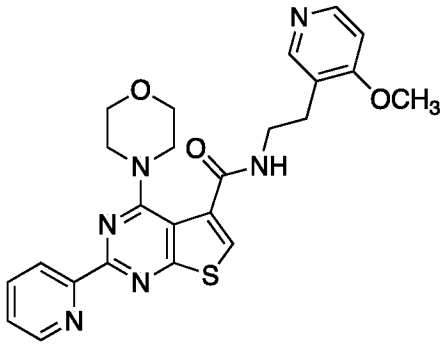
ПРИМЕР 73

[002380] Целевое соединение получали из соединения **20** на Схеме 5 в соответствии с общими методиками, описанными на Схеме 5 для стадий E, F и G с использованием морфолина в качестве амина на стадии E и подходящий амин на стадии G.



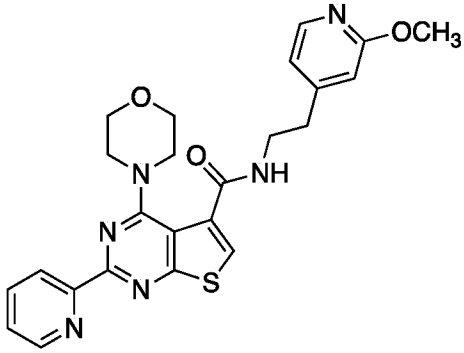
ПРИМЕР 74

[002381] Целевое соединение получали из соединения **20** на Схеме 5 в соответствии с общими методиками, описанными на Схеме 5 для стадий E, F и G с использованием морфолина в качестве амина на стадии E и подходящий амин на стадии G.



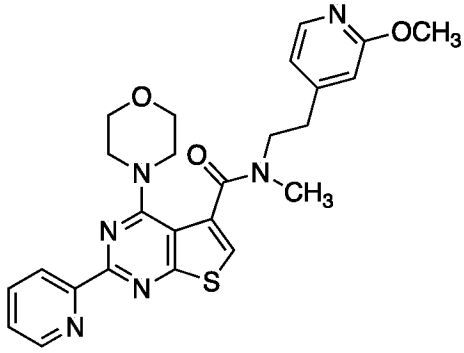
ПРИМЕР 75

[002382] Целевое соединение получали из соединения **20** на Схеме 5 в соответствии с общими методиками, описанными на Схеме 5 для стадий E, F и G с использованием морфолина в качестве амина на стадии E и подходящий амин на стадии G.



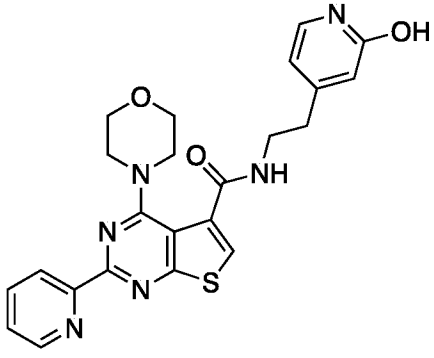
ПРИМЕР 76

[002383] Целевое соединение получали из соединения **20** на Схеме 5 в соответствии с общими методиками, описанными на Схеме 5 для стадий E, F и G с использованием морфолина в качестве амина на стадии E и подходящий амин на стадии G.



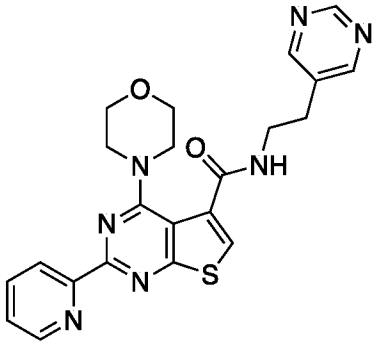
ПРИМЕР 77

[002384] Целевое соединение получали из соединения **20** на Схеме 5 в соответствии с общими методиками, описанными на Схеме 5 для стадий E, F и G с использованием морфолина в качестве амина на стадии E и подходящий амин на стадии G.



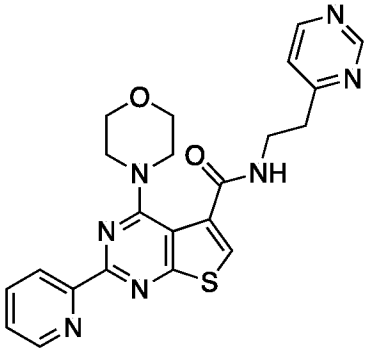
ПРИМЕР 78

[002385] Целевое соединение получали из соединения **20** на Схеме 5 в соответствии с общими методиками, описанными на Схеме 5 для стадий E, F и G с использованием морфолина в качестве амина на стадии E и подходящий амин на стадии G.



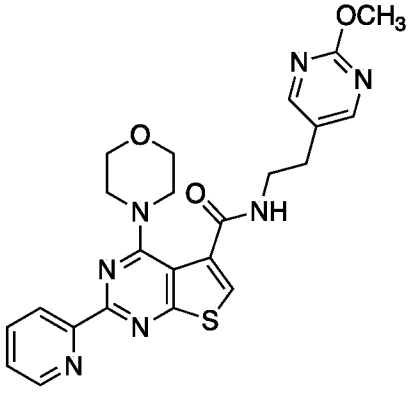
ПРИМЕР 79

[002386] Целевое соединение получали из соединения **20** на Схеме 5 в соответствии с общими методиками, описанными на Схеме 5 для стадий E, F и G с использованием морфолина в качестве амина на стадии E и подходящий амин на стадии G.



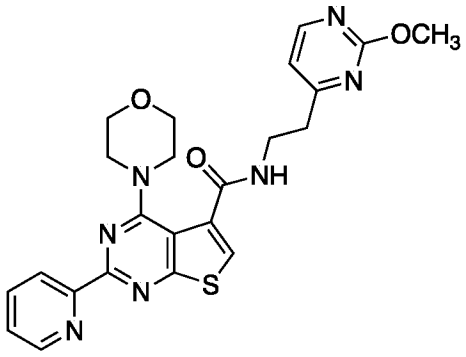
ПРИМЕР 80

[002387] Целевое соединение получали из соединения **20** на Схеме 5 в соответствии с общими методиками, описанными на Схеме 5 для стадий E, F и G с использованием морфолина в качестве амина на стадии E и подходящий амин на стадии G.



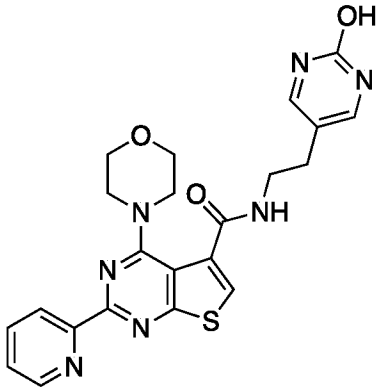
ПРИМЕР 81

[002388] Целевое соединение получали из соединения **20** на Схеме 5 в соответствии с общими методиками, описанными на Схеме 5 для стадий E, F и G с использованием морфолина в качестве амина на стадии E и подходящий амин на стадии G.



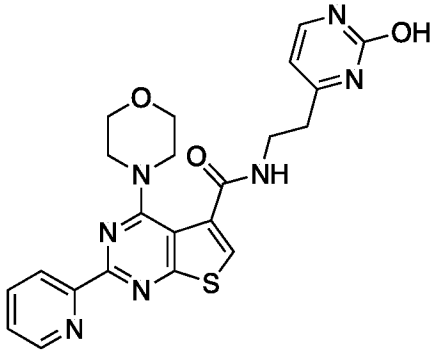
ПРИМЕР 82

[002389] Целевое соединение получали из соединения **20** на Схеме 5 в соответствии с общими методиками, описанными на Схеме 5 для стадий E, F и G с использованием морфолина в качестве амина на стадии E и подходящий амин на стадии G.



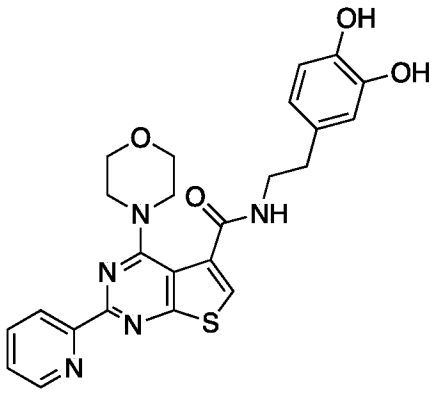
ПРИМЕР 83

[002390] Целевое соединение получали из соединения **20** на Схеме 5 в соответствии с общими методиками, описанными на Схеме 5 для стадий E, F и G с использованием морфолина в качестве амина на стадии E и подходящий амин на стадии G.



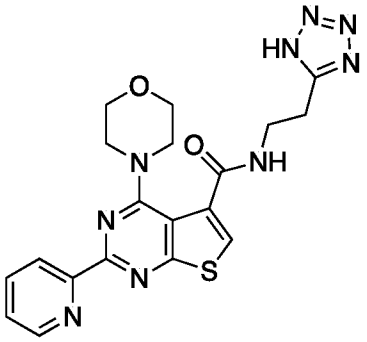
ПРИМЕР 84

[002391] Целевое соединение получали из соединения **20** на Схеме 5 в соответствии с общими методиками, описанными на Схеме 5 для стадий E, F и G с использованием морфолина в качестве амина на стадии E и подходящий амин на стадии G.



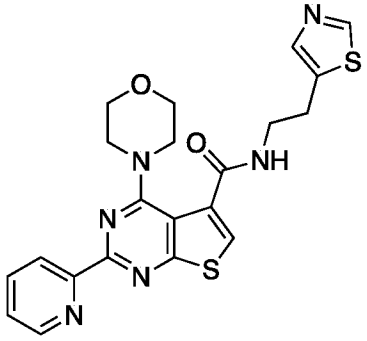
ПРИМЕР 85

[002392] Целевое соединение получали из соединения **20** на Схеме 5 в соответствии с общими методиками, описанными на Схеме 5 для стадий E, F и G с использованием морфолина в качестве амина на стадии E и подходящий амин на стадии G.



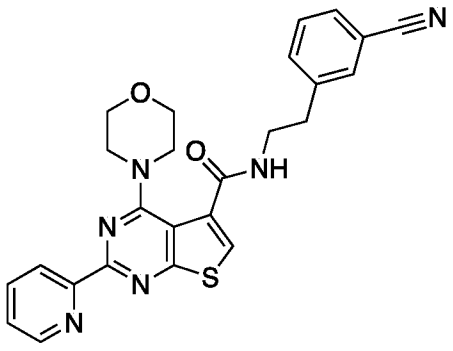
ПРИМЕР 86

[002393] Целевое соединение получали из соединения **20** на Схеме 5 в соответствии с общими методиками, описанными на Схеме 5 для стадий E, F и G с использованием морфолина в качестве амина на стадии E и подходящий амин на стадии G.



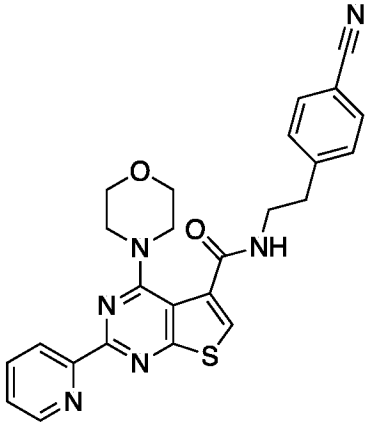
ПРИМЕР 87

[002394] Целевое соединение получали из соединения **20** на Схеме 5 в соответствии с общими методиками, описанными на Схеме 5 для стадий E, F и G с использованием морфолина в качестве амина на стадии E и подходящий амин на стадии G.



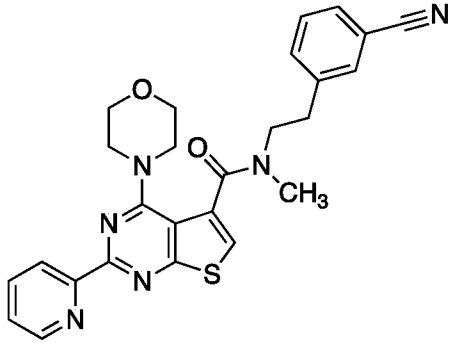
ПРИМЕР 88

[002395] Целевое соединение получали из соединения **20** на Схеме 5 в соответствии с общими методиками, описанными на Схеме 5 для стадий E, F и G с использованием морфолина в качестве амина на стадии E и подходящий амин на стадии G.



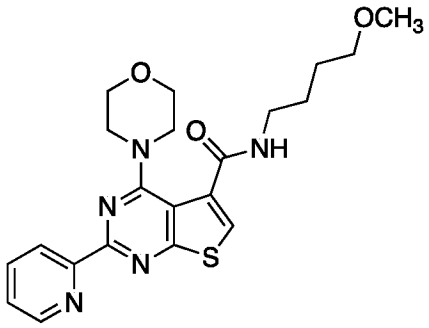
ПРИМЕР 89

[002396] Целевое соединение получали из соединения **20** на Схеме 5 в соответствии с общими методиками, описанными на Схеме 5 для стадий E, F и G с использованием морфолина в качестве амина на стадии E и подходящий амин на стадии G.



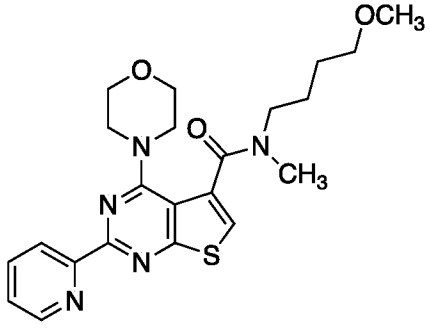
ПРИМЕР 90

[002397] Целевое соединение получали из соединения **20** на Схеме 5 в соответствии с общими методиками, описанными на Схеме 5 для стадий E, F и G с использованием морфолина в качестве амина на стадии E и подходящий амин на стадии G.



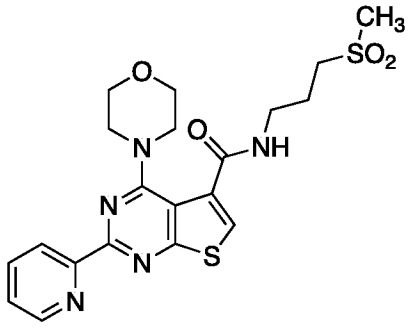
ПРИМЕР 91

[002398] Целевое соединение получали из соединения **20** на Схеме 5 в соответствии с общими методиками, описанными на Схеме 5 для стадий E, F и G с использованием морфолина в качестве амина на стадии E и подходящий амин на стадии G.



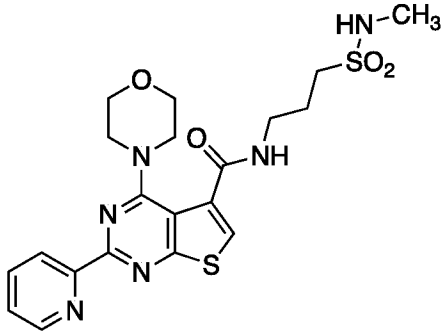
ПРИМЕР 92

[002399] Целевое соединение получали из соединения **20** на Схеме 5 в соответствии с общими методиками, описанными на Схеме 5 для стадий E, F и G с использованием морфолина в качестве амина на стадии E и подходящий амин на стадии G.



ПРИМЕР 93

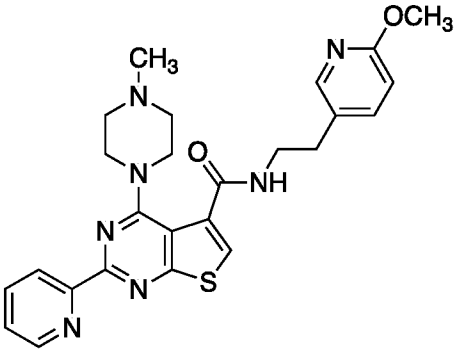
[002400] Целевое соединение получали из соединения **20** на Схеме 5 в соответствии с общими методиками, описанными на Схеме 5 для стадий E, F и G с использованием морфолина в качестве амина на стадии E и подходящий амин на стадии G.



ПРИМЕР 94

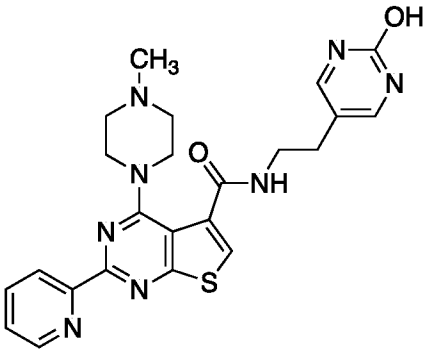
[002401] Целевое соединение получали из соединения **20** на Схеме 5 в соответствии

с общими методиками, описанными на Схеме 5 для стадий E, F и G с использованием морфолина в качестве амина на стадии E и подходящий амин на стадии G.



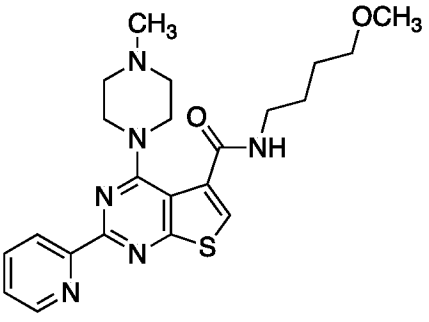
ПРИМЕР 95

[002402] Целевое соединение получали из соединения **20** на Схеме 5 в соответствии с общими методиками, описанными на Схеме 5 для стадий E, F и G с использованием N-метилпиперазина в качестве амина на стадии E и подходящего амина на стадии G.



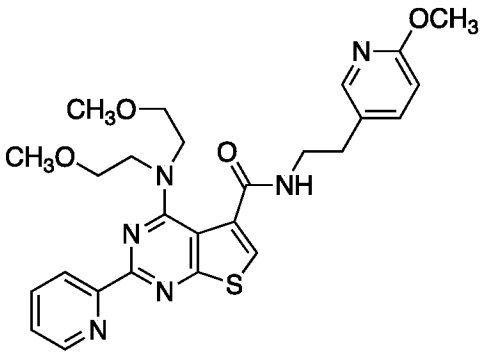
ПРИМЕР 96

[002403] Целевое соединение получали из соединения **20** на Схеме 5 в соответствии с общими методиками, описанными на Схеме 5 для стадий E, F и G с использованием N-метилпиперазина в качестве амина на стадии E и подходящего амина на стадии G.



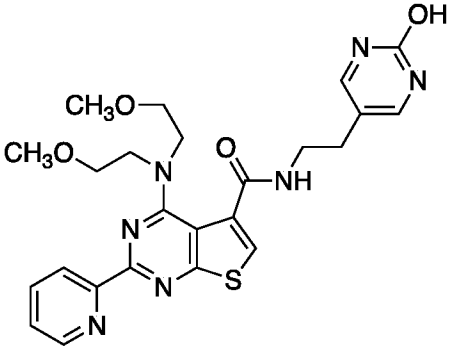
ПРИМЕР 97

[002404] Целевое соединение получали из соединения **20** на Схеме 5 в соответствии с общими методиками, описанными на Схеме 5 для стадий E, F и G с использованием N-метилпиперазина в качестве амина на стадии E и подходящего амина на стадии G.



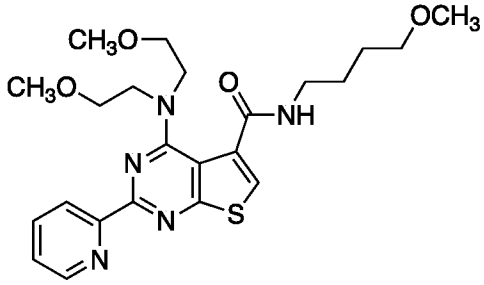
ПРИМЕР 98

[002405] Целевое соединение получали из соединения **20** на Схеме 5 в соответствии с общими методиками, описанными на Схеме 5 для стадий E, F и G с использованием *бис*(2-метоксиэтил)амина в качестве амина на стадии E, и подходящего амина на стадии G.



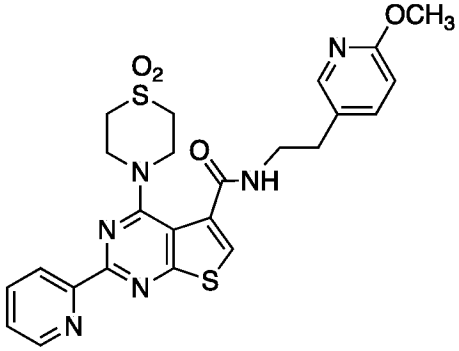
ПРИМЕР 99

[002406] Целевое соединение получали из соединения **20** на Схеме 5 в соответствии с общими методиками, описанными на Схеме 5 для стадий E, F и G с использованием *бис*(2-метоксиэтил)амина в качестве амина на стадии E, и подходящего амина на стадии G.



ПРИМЕР 100

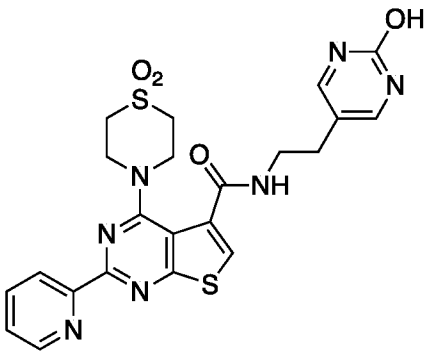
[002407] Целевое соединение получали из соединения **20** на Схеме 5 в соответствии с общими методиками, описанными на Схеме 5 для стадий E, F и G и используя *бис*(2-метоксиэтил)амина в качестве амина на стадии E, и подходящего амина на стадии G.



ПРИМЕР 101

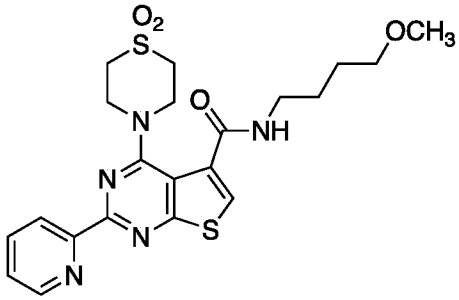
[002408] Целевое соединение получали из соединения **20** на Схеме 5 в соответствии

с общими методиками, описанными на Схеме 5 для стадий E, F и G с использованием тиоморфолин-1,1-диоксида в качестве амина на стадии E и подходящего амина на стадии G.



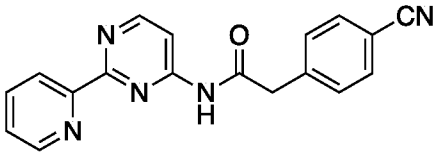
ПРИМЕР 102

[002409] Целевое соединение получали из соединения **20** на Схеме 5 в соответствии с общими методиками, описанными на Схеме 5 для стадий E, F и G с использованием тиоморфолин-1,1-диоксида в качестве амина на стадии E и подходящего амина на стадии G.



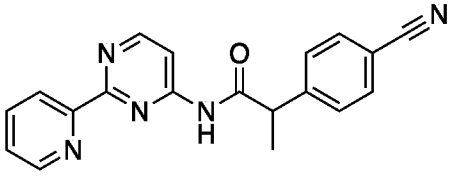
ПРИМЕР 103

[002410] Целевое соединение получали из соединения **20** на Схеме 5 в соответствии с общими методиками, описанными на Схеме 5 для стадий E, F и G с использованием тиоморфолин-1,1-диоксида в качестве амина на стадии E и подходящего амина на стадии G.



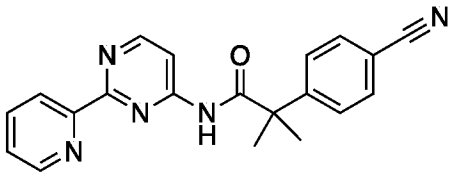
ПРИМЕР 104

[002411] Целевое соединение получали из соединения **25** на Схеме 6 по методике для синтеза амида, описанной в стадии B, Схемы 6.



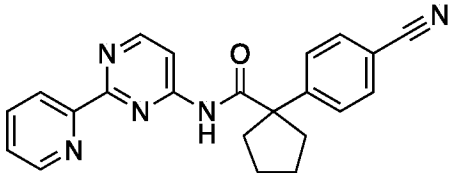
ПРИМЕР 105

[002412] Целевое соединение получали из соединения **25** на Схеме 6 по методике для синтеза амида, описанной в стадии B, Схемы 6.



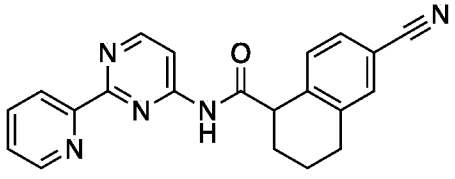
ПРИМЕР 106

[002413] Целевое соединение получали из соединения **25** на Схеме 6 по методике для синтеза амида, описанной в стадии B, Схемы 6.



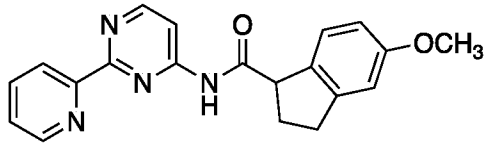
ПРИМЕР 107

[002414] Целевое соединение получали из соединения **25** на Схеме 6 по методике для синтеза амида, описанной в стадии B, Схемы 6.



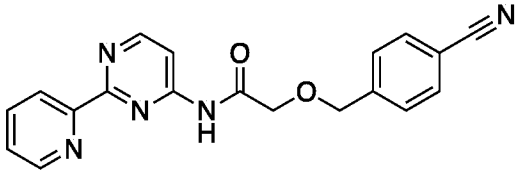
ПРИМЕР 108

[002415] Целевое соединение получали из соединения **25** на Схеме 6 по методике для синтеза амида, описанной в стадии B, Схемы 6.



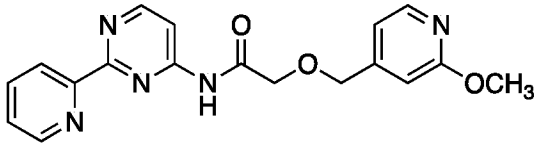
ПРИМЕР 109

[002416] Целевое соединение получали из соединения **25** на Схеме 6 по методике для синтеза амида, описанной в стадии B, Схемы 6.



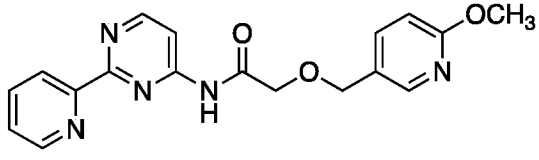
ПРИМЕР 110

[002417] Целевое соединение получали из соединения **25** на Схеме 6 по методике для синтеза амида, описанной в стадии B, Схемы 6.



ПРИМЕР 111

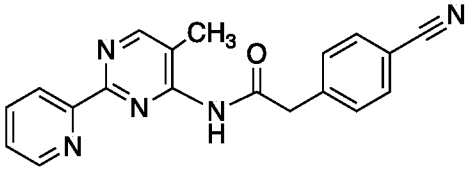
[002418] Целевое соединение получали из соединения **25** на Схеме 6 по методике для синтеза амида, описанной в стадии B, Схемы 6.



ПРИМЕР 112

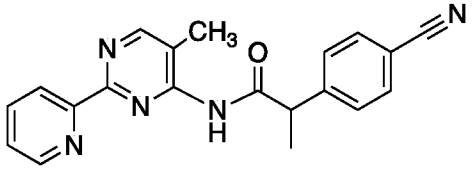
[002419] Целевое соединение получали из соединения **25** на Схеме 6 по методике для синтеза амида, описанной в стадии B, Схемы 6.

ПРИМЕР 113



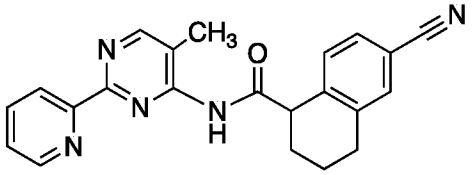
[002420] Целевое соединение получали из соединения **30** на Схеме 7, по методике для синтеза амида, описанной в стадии E, Схемы 7.

ПРИМЕР 114



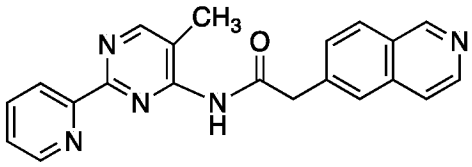
[002421] Целевое соединение получали из соединения **30** на Схеме 7, по методике для синтеза амида, описанной в стадии E, Схемы 7.

ПРИМЕР 115



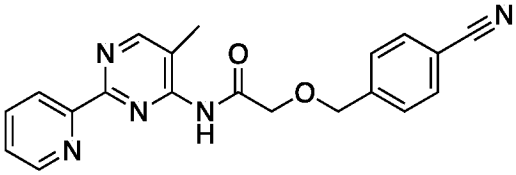
[002422] Целевое соединение получали из соединения **30** на Схеме 7, по методике для синтеза амида, описанной в стадии E, Схемы 7.

ПРИМЕР 116



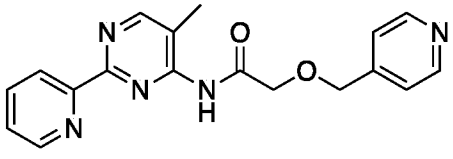
[002423] Целевое соединение получали из соединения **30** на Схеме 7, по методике для синтеза амида, описанной в стадии E, Схемы 7.

ПРИМЕР 117

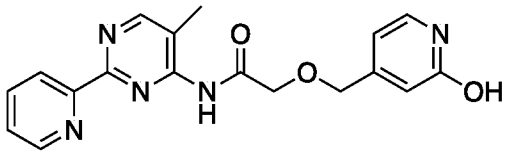


[002424] Целевое соединение получали из соединения **30** на Схеме 7, по методике для синтеза амида, описанной в стадии E, Схемы 7.

ПРИМЕР 118

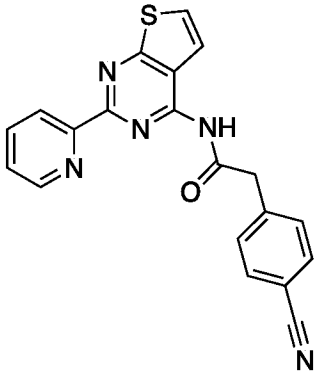


[002425] Целевое соединение получали из соединения **30** на Схеме 7, по методике для синтеза амида, описанной в стадии E, Схемы 7.



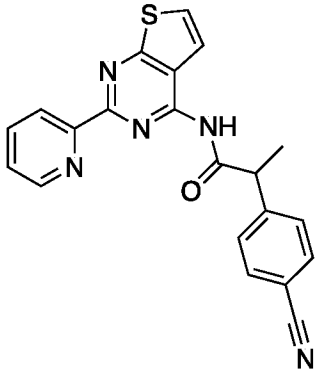
ПРИМЕР 119

[002426] Целевое соединение получали из соединения **30** на Схеме 7, по методике для синтеза амида, описанной в стадии E, Схемы 7.



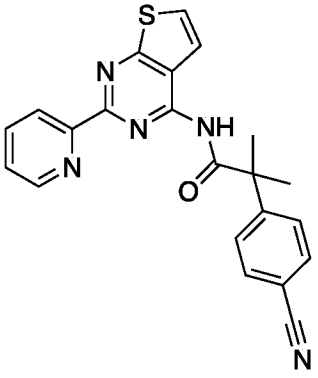
ПРИМЕР 120

[002427] Целевое соединение получали из соединения **32** на Схеме 8, по методике для синтеза амида, описанной в стадии C, Схемы 8.



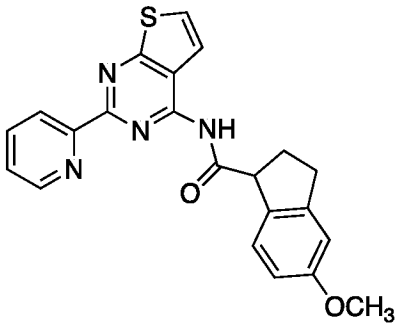
ПРИМЕР 121

[002428] Целевое соединение получали из соединения **32** на Схеме 8, по методике для синтеза амида, описанной в стадии C, Схемы 8.



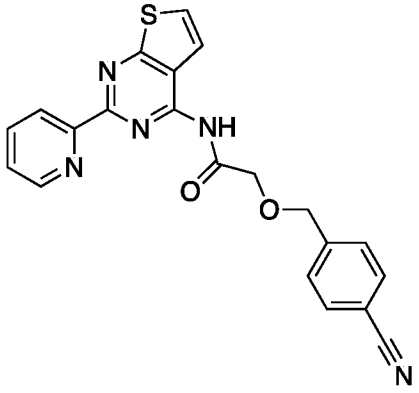
ПРИМЕР 122

[002429] Целевое соединение получали из соединения **32** на Схеме 8, по методике для синтеза амида, описанной в стадии C, Схемы 8.



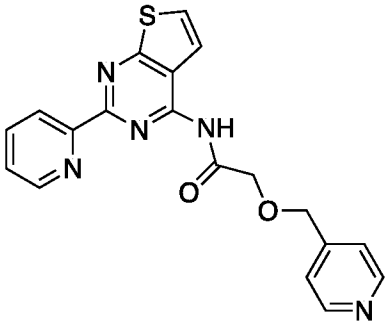
ПРИМЕР 123

[002430] Целевое соединение получали из соединения **32** на Схеме 8, по методике для синтеза амида, описанной в стадии C, Схемы 8.



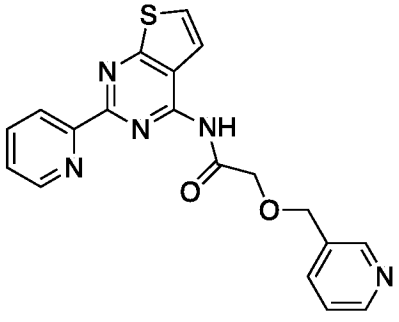
ПРИМЕР 124

[002431] Целевое соединение получали из соединения **32** на Схеме 8, по методике для синтеза амида, описанной в стадии C, Схемы 8.



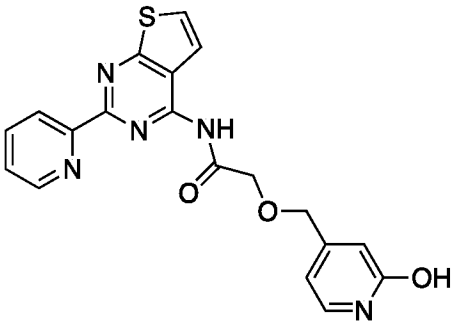
ПРИМЕР 125

[002432] Целевое соединение получали из соединения **32** на Схеме 8, по методике для синтеза амида, описанной в стадии C, Схемы 8.



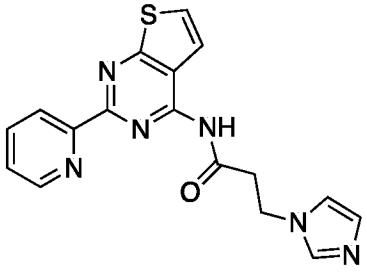
ПРИМЕР 126

[002433] Целевое соединение получали из соединения **32** на Схеме 8, по методике для синтеза амида, описанной в стадии C, Схемы 8.



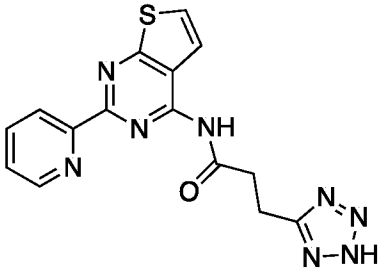
ПРИМЕР 127

[002434] Целевое соединение получали из соединения **32** на Схеме 8, по методике для синтеза амида, описанной в стадии C, Схемы 8.



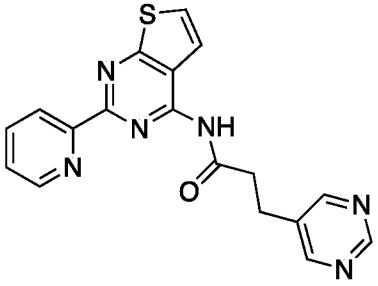
ПРИМЕР 128

[002435] Целевое соединение получали из соединения **32** на Схеме 8, по методике для синтеза амида, описанной в стадии C, Схемы 8.



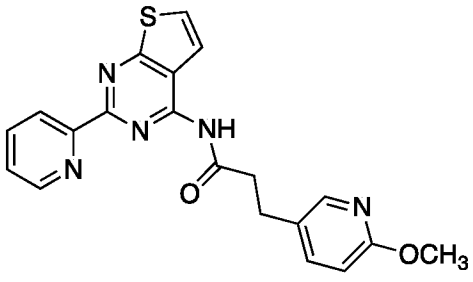
ПРИМЕР 129

[002436] Целевое соединение получали из соединения **32** на Схеме 8, по методике для синтеза амида, описанной в стадии C, Схемы 8.



ПРИМЕР 130

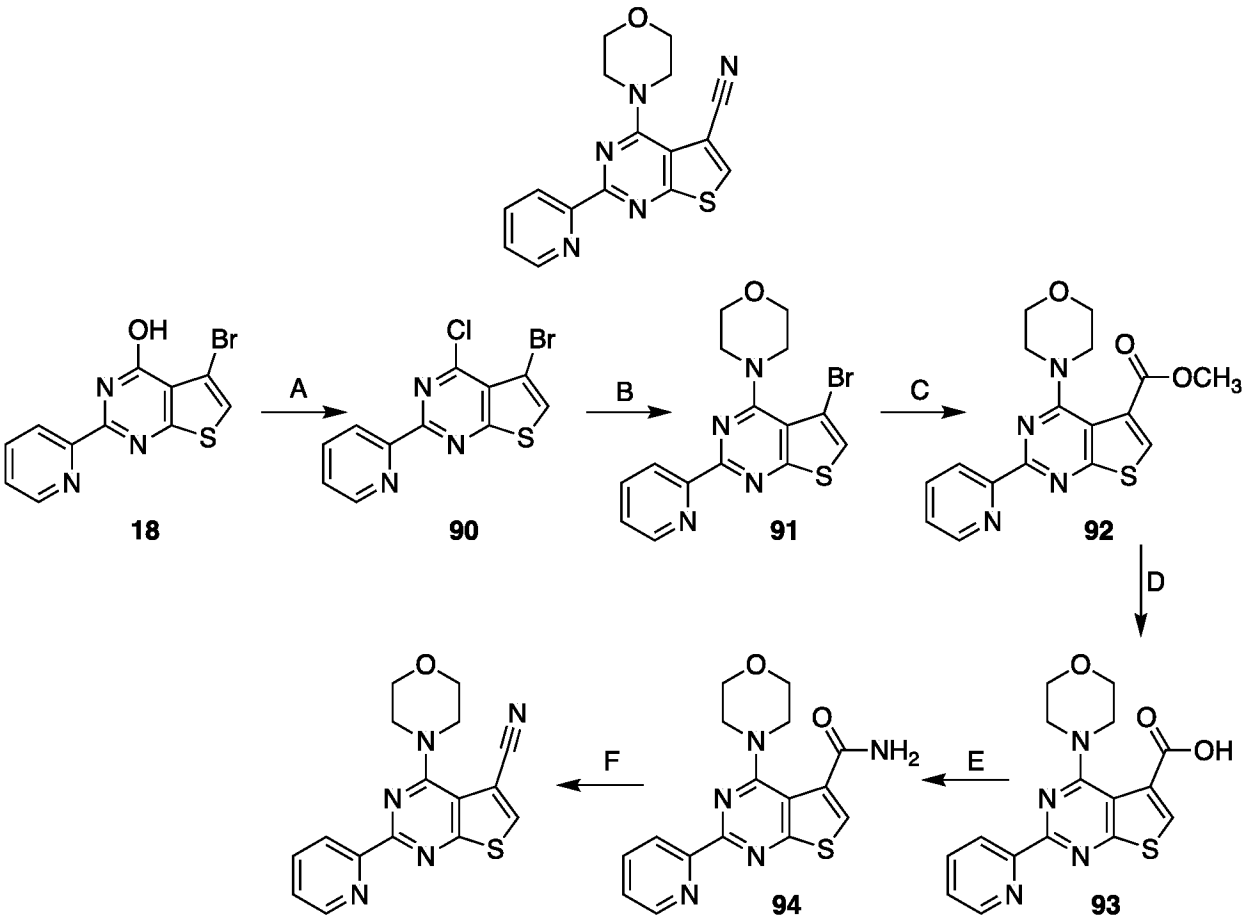
[002437] Целевое соединение получали из соединения **32** на Схеме 8, по методике для синтеза амида, описанной в стадии C, Схемы 8.



ПРИМЕР 131

[002438] Целевое соединение получали из соединения **32** на Схеме 8, по методике для синтеза амида, описанной в стадии C, Схемы 8.

ПРИМЕР 132



[002439] Стадия A. Соединение **18**, получали, как описано на Схеме 5, (40 г, 0,13 моль, 1 экв.), и фосфорилхлорид (300 мл) нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 24 ч. Реакционную смесь затем выпарили досуха. Неочищенный остаток растворили в CH_2Cl_2 и осторожно промывали ледяной водой и раствором 5% $NaHCO_3$. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и выпарили досуха с получением достаточно чистого соединения **90** в виде желтого порошка (40 г, выход 95%).

[002440] Стадия B. К перемешиваемому раствору **90** (10 г, 0,031 моль, 1 экв.) в MeOH (100 мл) прибавляли морфолин (8,1 г, 0,993 моль, 3 экв.) и реакционную смесь оставили перемешиваться при кипячении с обратным холодильником в течение 5 часов. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью $CHCl_3$. Органический слой выпарили при пониженной давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией с использованием $CHCl_3$: MeCN (1 : 4) в качестве элюента с получением соединения **91** (9,25 г, 0,024 моль, выход 80%).

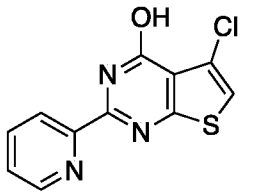
[002441] Стадия C. Смесь соединения **91** (9 г, 0,023 моль) и комплекса 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлоропалладия(II) с дихлорметаном CAS95464054 (2% моль) в метаноле (200 мл) перемешивали в течение ночи в атмосфере CO (10 бар) в

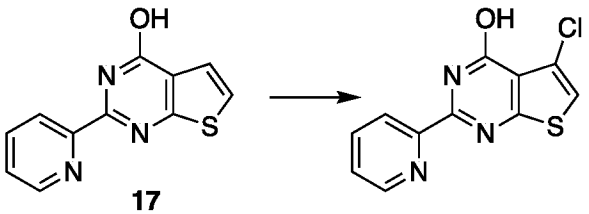
автоклаве. Реакционную смесь отфильтровали и выпарили. Полученный осадок промыли водой и высушили. Выход **92** составил 6,55 г (0,0184 моль, выход 80%).

[002442] Стадия D. Соединение **92** прибавляли к 1M раствора NaOH в метаноле. Реакционную смесь нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи и выпарили. Твердый остаток растворили в воде и подкислили 3N HCl до pH ~ 4-5. Образовавшийся осадок отфильтровали и промывали водой и сушили в вакууме с получением **93**.

[002443] Стадия E. К раствору **93** (1 г, 2,93 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (10 мл) прибавляли карбонилдиимидазол (CDI, CAS 530-62-1) (0,568 г, 3,51 ммоль, 1,2 экв.). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и смешали с водным раствором аммиака (25%). Смесь разбавляли водой и осадок отфильтровали и сушили на воздухе с получением соединения **94** с получением белого твердого вещества (0,9 г, 2,63 ммоль, выход 90%).

[002444] Стадия F. Трифторуксусный ангидрид (0,46 г, 2,19 ммоль,1,5 экв.) прибавляли шприцем к перемешиваемому раствору соединения **94** (0,5 г, 1,46 ммоль, 1 экв.) и триэтиламина (0,612 мл, 4,39 ммоль, 3 экв.) в дихлорметане при 5 ^{0}C. Охлаждающую баню убирали, полученный раствор нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Смесь концентрировали *в вакууме*. Воду прибавляли к остатку и продукт экстрагировали дихлорметаном (3×70 мл). Объединенные органические экстракты высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали досуха. Продукт очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния с получением целевого соединения в виде светло-желтого твердого вещества (0,435 г, 1,348 ммоль, выход 92%).



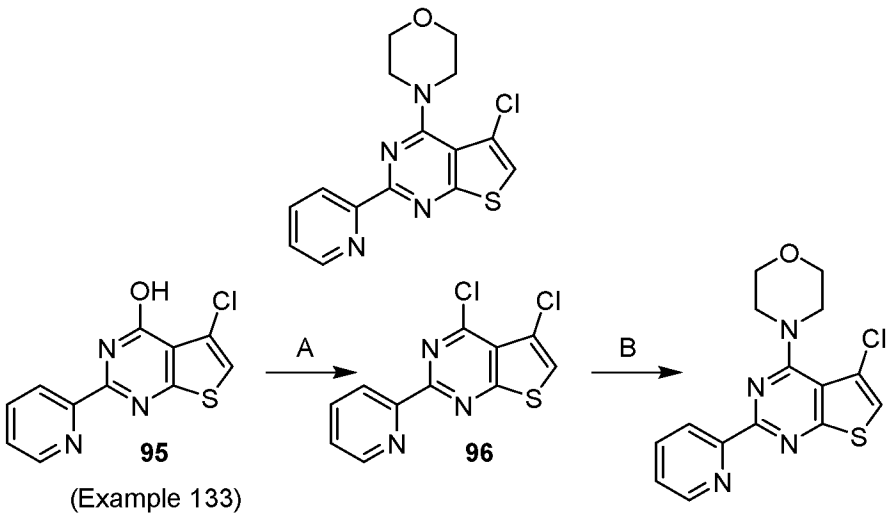


17

ПРИМЕР 133

[002445] В круглодонной колбе объемом 1 л соединение 17, как указано на стадии A, Схемы 5 (10 г, 43,6 ммоль), растворяли в уксусной кислоте (500 мл) и прибавляли NCS (6,95 г, 52,3 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь нагревали при температуре 60°C в течение 6 часов. Реакцию затем охлаждали до комнатной температуры и погасили водой. Образовавшийся осадок отфильтровали и высушили с получением целевого соединения в виде серого порошка (9,3 г, 35,3 ммоль, выход 81%).

ПРИМЕР 134

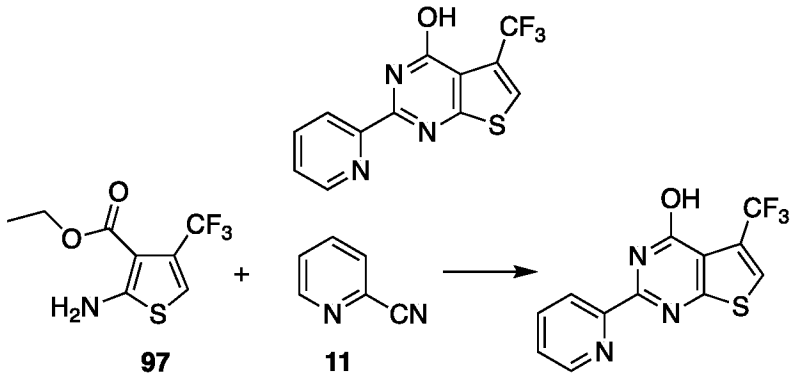


(Example 133)

[002446] Стадия A. Соединение **95** (Пример 133) (20 г, 0,076 моль, 1 экв.) и фосфорилхлорид (400 мл) нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 24 ч. Реакционную смесь затем выпарили досуха. Неочищенный остаток растворили в CH_2Cl_2 и осторожно промывали ледяной водой и раствором 5% $NaHCO_3$. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и выпарили досуха с получением достаточно чистого соединения **96** в виде желтого порошка (19,2 г, выход 90%).

[002447] Стадия C. К перемешиваемому раствору **96** (1 г, 3,558 моль, 1 экв.) в MeOH (30 мл) прибавляли морфолин (0,93 г, 10,67 ммоль, 3 экв.), и реакционную смесь оставляли перемешиваться при кипячении с обратным холодильником в течение 5 часов. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью $CHCl_3$. Органический слой выпарили при пониженной давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией с использованием $CHCl_3$: MeCN (1 : 4) в качестве элюента, чтобы получить целевое соединение (0,896 г, 2,70 ммоль, выход 76%).

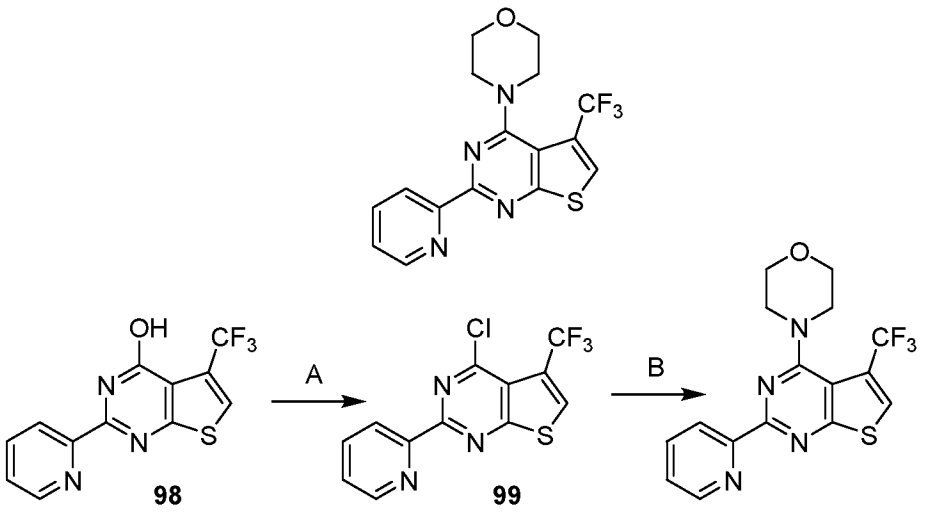
ПРИМЕР 135



[002448] Стадия A. Соединение **97** (10 г, 41.8 ммоль, 1,0 экв.) и пиридин-2-карбонитрил **11** (5,22 г, 50,16 ммоль, 1,2 экв.) смешали в MeOH (150 мл). Смесь охлаждали до 0° C и прибавляли метоксид натрия (6,77 г, 125,4 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 48 ч, охладили до комн. темп., разбавляли водой, подкисляли AcOH и экстрагировали 3 раза EtOAc.

Органический слой выпарили при пониженной давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением целевого соединения в виде светло-желтого твердого вещества (2,2 г, выход - 17,7%).

ПРИМЕР 136

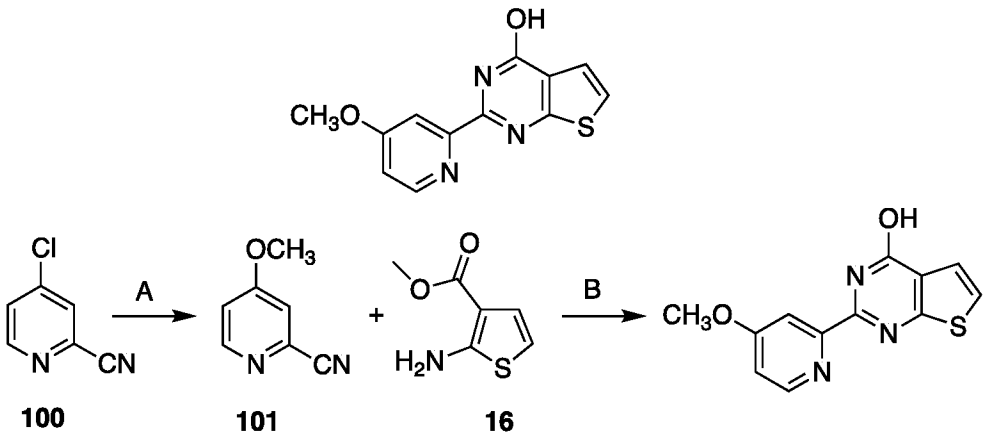


(Example 135)

[002449] Стадия A. Соединение **98** (Пример 135) (2,0 г, 6,72 ммоль, 1 экв.) и фосфорилхлорид (30 мл) нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 24 ч. Реакционную смесь затем выпарили досуха. Неочищенный остаток растворили в CH_2Cl_2 и осторожно промывали ледяной водой и раствором 5% $NaHCO_3$. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и выпарили досуха, давая достаточно чистое соединение **99** в виде серого порошка (2,01 г, выход 95%).

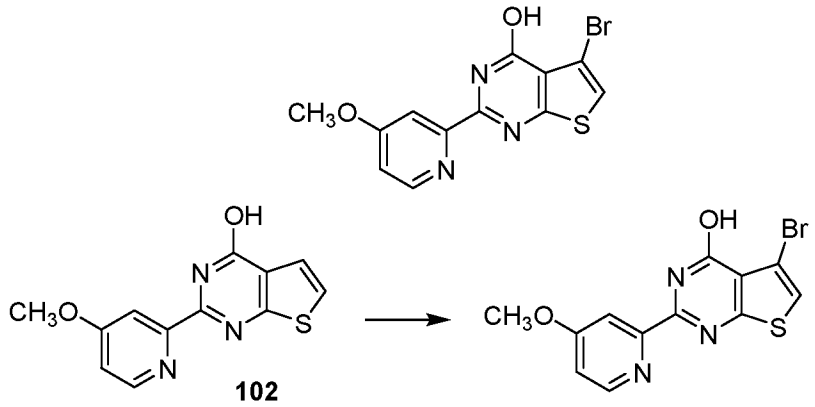
[002450] Стадия B. К перемешиваемому раствору соединения **99** (1,5 г, 4,76 ммоль) в MeOH прибавляли морфолин (1,24 г, 14,28 ммоль, 3 экв.) и реакцию оставляли перемешиваться при кипячении с обратным холодильником в течение 5 часов. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью $CHCl_3$. Органический слой выпарили при пониженной давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией с использованием $CHCl_3$: MeCN (10-30 процентов) в качестве элюента, чтобы получить целевое соединение в виде белого твердого вещества (1,25 г, выход 72%).

ПРИМЕР 137



[002451] Стадии A и B. Соединение **100** (1,202 г, 8,68 ммоль, 1,0 экв.) прибавляли к охлажденному раствору (0° C) метоксида натрия (0,516 г, 9,55 ммоль, 1,1 экв.) в метаноле (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч с получением **101**, затем охладили до 0° C. Соединение **16** (1,364 г, 8,68 ммоль, 1,0 экв.) и метоксид натрия (0,516 г, 9,55 ммоль, 1,1 экв.) прибавляли к полученной смеси при 0° C. Реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 16-18 ч (ход реакции контролировали с помощью ТСХ), охладили и концентрировали *в вакууме*. Остаток разбавляли водой (30 мл), подкисляли 5% HCl до pH=7 и экстрагировали CH_2Cl_2 (2×50 мл). Органический слой промывали водой, насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Твердые вещества растирали с MTBE с получением целевого соединения (1,1 г, выход 49%).

ПРИМЕР 138

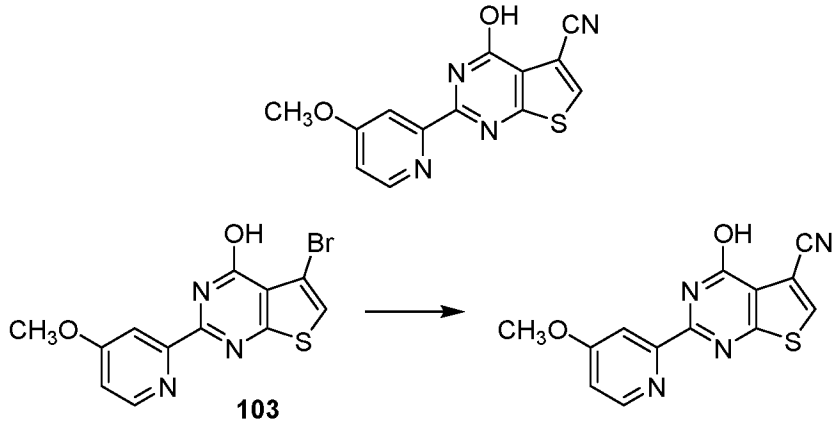


102

(Example 137)

[002452] Соединение **102** (Пример 137) (1,38 г, 5,32 ммоль) и NaOAc (0,873 г, 10,64 ммоль) растворили в уксусной кислоте (10 мл). К этой смеси прибавляли Br_2 (0,936 г, 5,86 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 16-18 ч. Затем реакционную смесь охлаждали и выпарили досуха. Остаток осаждали водой (50 мл), фильтровали, промывали последовательно изопропиловым спиртом, гексаном и сушили в вакууме, получая 1,2 г целевого соединения в виде желтоватого порошка (выход 67%).

ПРИМЕР 139



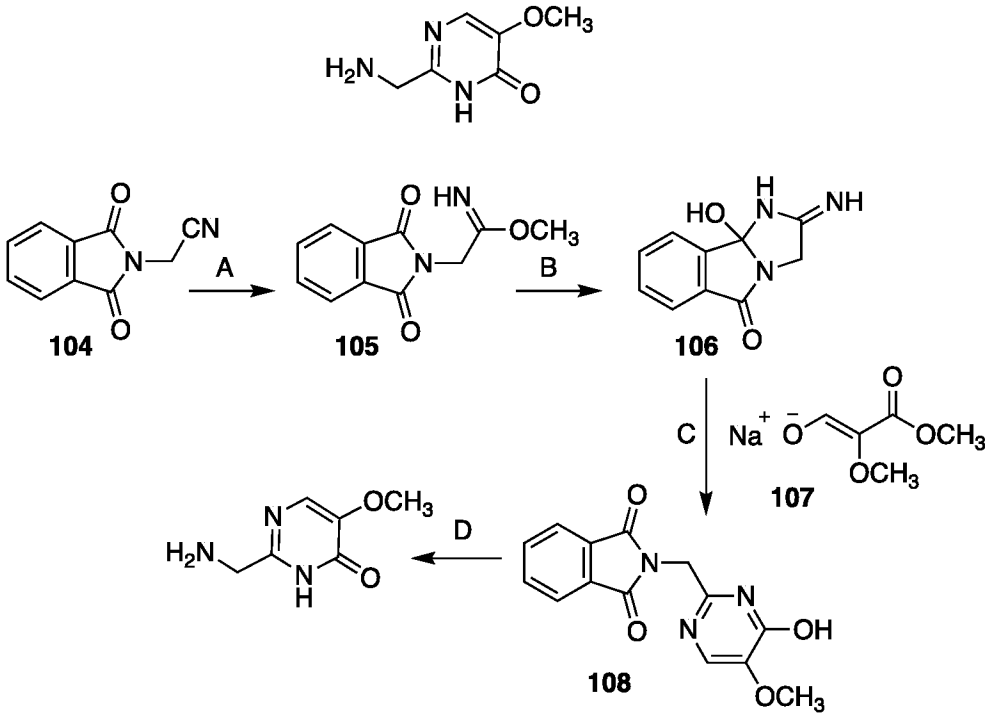
103

(Example 138)

[002453] Смесь **103** (Пример 138) (0,3 г, 0,88 ммоль) и CuCN (0,236 г, 2,64 ммоль)

перемешивали при 150°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли 25% водным раствором аммиака (20 мл) и экстрагировали CH_2Cl_2 (2×50 мл). Органический слой промыли водой, сушили над Na_2SO_4 и выпарили досуха. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ с получением целевого соединения (11 мг, выход 67%).

ПРИМЕР 140



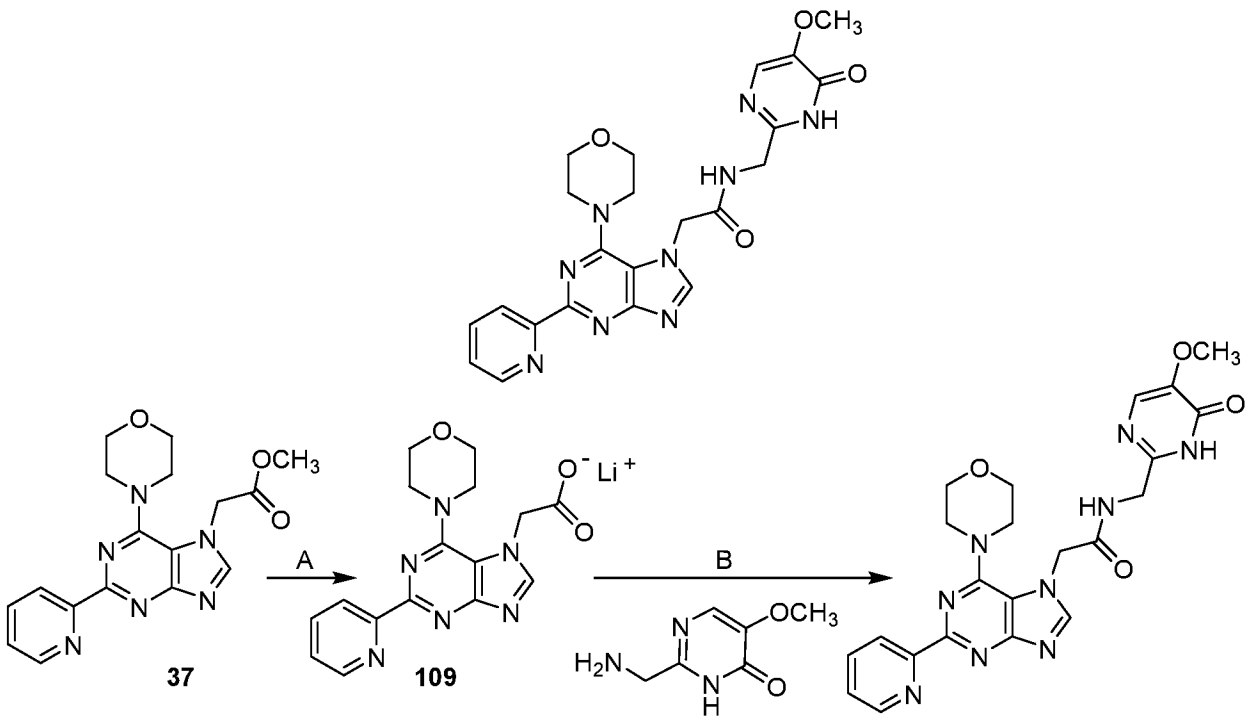
[002454] Стадия A. 1,3-Диоксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-ацетонитрил **104** (20 г, 106,8 ммоль) растворили в 4N HCl в диоксане (200 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре, и прибавляли MeOH (20 мл). Раствор вскоре помутнел. Осадок собирали и промывали эфиром с получением 18 г (66%) **105**.

[002455] Стадия B. Суспензию **105** (18 г, 70,7 ммоль) MeOH (270 мл) прибавляли к насыщенному раствору NH_3/MeOH. Смесь перемешивали при 0 °C, а затем оставили нагреваться до комнатной температуры. После того как все летучие вещества были удалены, продукт **106** использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

[002456] Стадия C. Соединение **106** (16,95 г, 70,7 ммоль) и натриевую соль метилового эфира 3-гидрокси-2-метокси-акриловой кислоты 107 (13,07 г, 84,84 ммоль) смешали в MeOH (500 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, а затем нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи. Неочищенную смесь фильтровали. После того как фильтрат концентрировали, полученный остаток очищали колоночной хроматографией с получением 1 г (выход 5%) **108**.

[002457] Стадия D. Гидразин (4 мл) прибавляли к суспензии **108** (0,5 г, 1,75 ммоль) в EtOH (15 мл), и смесь перемешивали. Завершение реакции контролировали ТСХ. Осадок отфильтровали, и фильтрат очищали колоночной хроматографией с получением 10 мг (выход 4%) целевого соединения.

ПРИМЕР 141

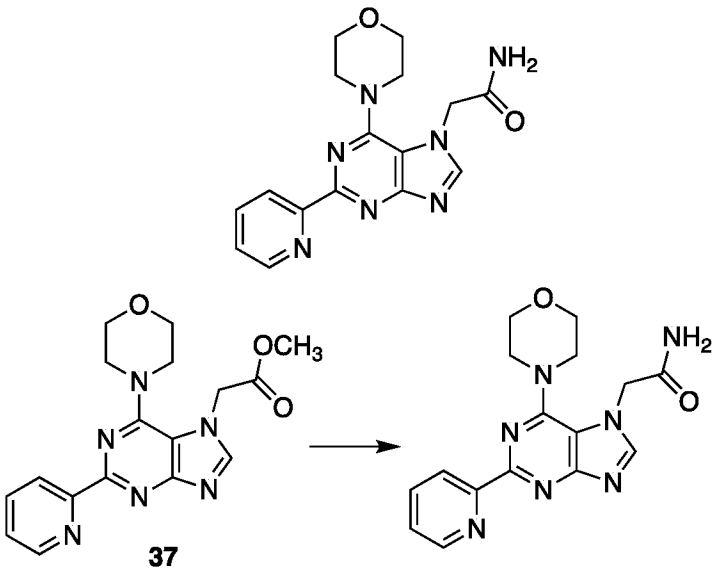


(Example 140)

[002458] Стадия A. Гидроксид лития (0,025 г, 0,6 ммоль) прибавляли к раствору **37**, полученному, как описано на Схеме 9 (0,14 г, 0,4 ммоль), в ТГФ/вода (1:1, 20 мл). Реакционную смесь оставили перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и остаток, соединение **109**, непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

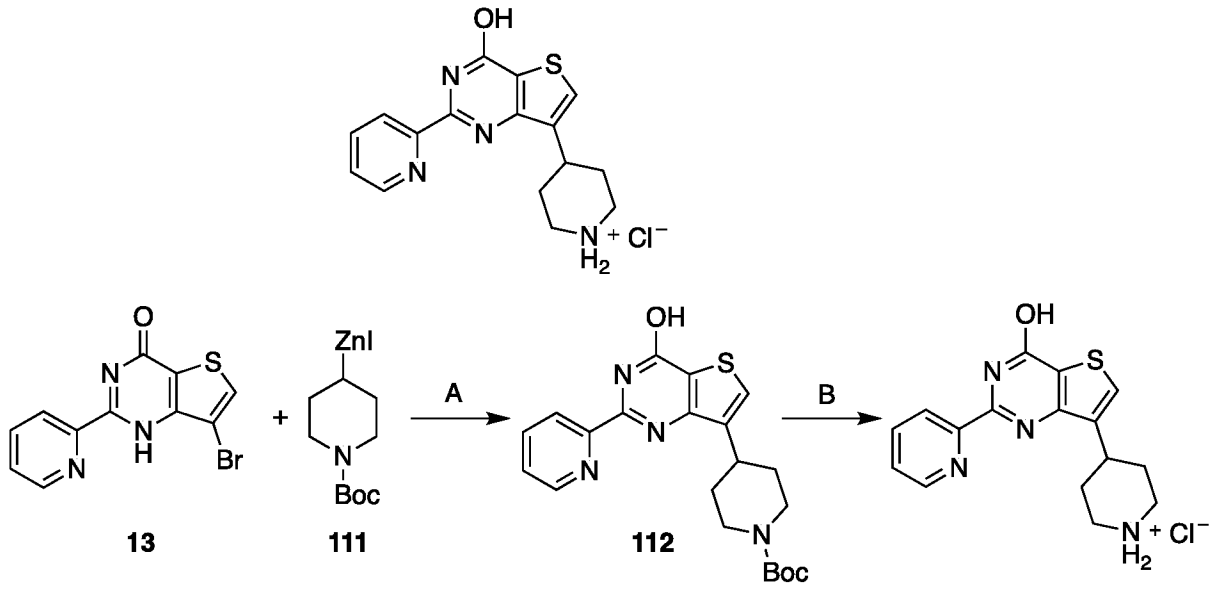
[002459] Стадия B. HATU (CAS [148893-10-1], 0,168 г, 0,44 ммоль, 0,1 экв.), DIPEA и соединение **110** (Пример 140) последовательно прибавляли к раствору литиевой соли **109** (0,139 г, 0,4 ммоль) в ДМФА (20 мл). Реакционную смесь оставили перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ с получением целевого соединения (0,01 г, выход 5%).

ПРИМЕР 142



[002460] Суспензию **37**, получали, как описано на стадии C, Схемы 9 (0,07 г, 0,2 ммоль) в MeOH (5 мл) прибавляли к насыщенному раствору NH_3/MeOH. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Осадок собирали и промывали эфиром с получением 0,01 г (выход 15%) целевого соединения.

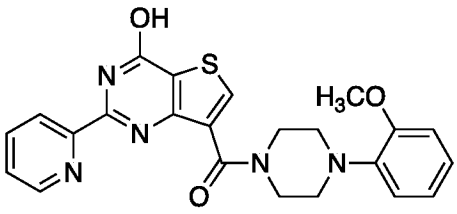
ПРИМЕР 143



13 **111** **112**

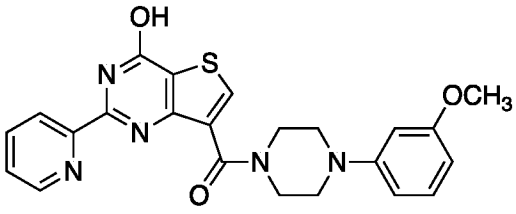
[002461] Стадия A. В 500 мл колбу загружали **13** (1 г, 3,25 ммоль, 1 экв.), комплекс [1,1′ бис(дифенилфосфино)-ферроцен]дихлоропалладий(II)-дихлорметан (0,132 г, 0,16 ммоль, 0,05 экв.), иодид меди (I)(0,061 г, 0,32 ммоль, 0,1 экв.) и ТГФ (50 мл). Полученную смесь дегазировали попеременной откачкой и впуском азота. Затем прибавляли отфильтрованный раствор 4-пиперидилцинкиодида **111** (9,75 ммоль, получали, как описано в *J. Org. Chem. 2004, 69, 5120-5123*). Смесь дегазировали еще один раз и затем нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 24 ч. Реакционную смесь затем охладили до 20°C и обработали MTBE (метил трет-бутиловым эфиром, 130 мл) и 1 N хлоридом аммония (130 мл). Смесь перемешивали при 20-30°C в течение 30 мин и затем отфильтровали. Нижний водный слой удаляли, а оставшийся органический слой обрабатывали насыщенным водным NH_4Cl (50 мл) и перемешивали в течение 30 мин. После отстаивания нижний водный слой удаляли и органический слой собирали. Полученный органический раствор затем фильтровали через небольшой слой SiO_2. Слой SiO_2 промывали MTBE (25 мл). Растворитель выпарили, и остаток очищали с помощью ВЭЖХ (0,202 г, 0,49 ммоль, выход 15% **112**).

[002462] Стадия B. Смесь **112** (0,1 г, 0,243 ммоль) и 6N водного раствора HCl (5 мл) перемешивали при 50°C в течение 5 ч. Полученный раствор выпарили досуха. Остаток растирали с диоксаном и сушили в вакууме с получением целевого соединения. Выход составлял 80% (0,84 г, 0,242 ммоль).



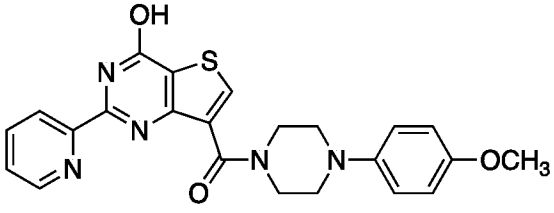
ПРИМЕР 144

[002463] Целевое соединение получали из соединения **15** на Схеме 3 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 3.



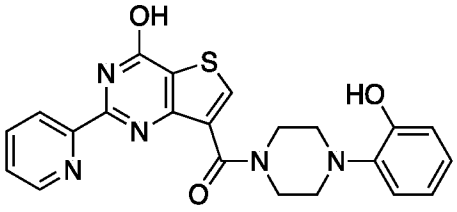
ПРИМЕР 145

[002464] Целевое соединение получали из соединения **15** на Схеме 3 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 3.



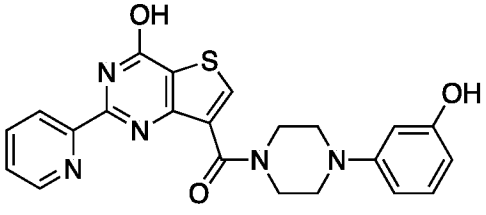
ПРИМЕР 146

[002465] Целевое соединение получали из соединения **15** на Схеме 3 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 3.



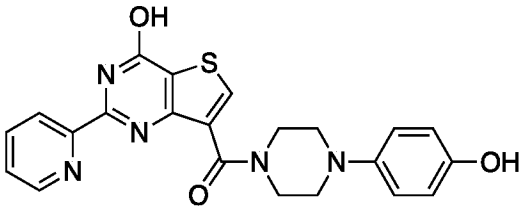
ПРИМЕР 147

[002466] Целевое соединение получали из соединения **15** на Схеме 3 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 3.



ПРИМЕР 148

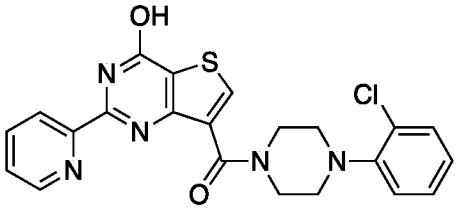
[002467] Целевое соединение получали из соединения **15** на Схеме 3 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 3.



ПРИМЕР 149

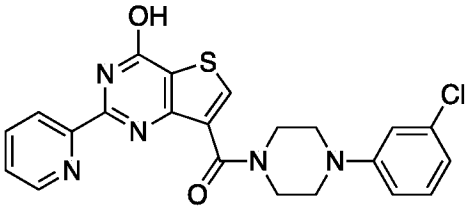
[002468] Целевое соединение получали из соединения **15** на Схеме 3 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 3.

ПРИМЕР 150



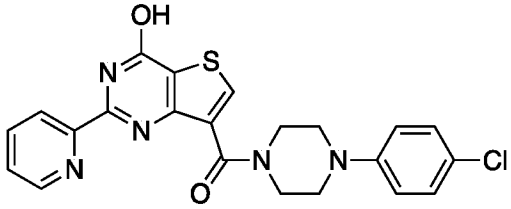
[002469] Целевое соединение получали из соединения **15** на Схеме 3 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 3.

ПРИМЕР 151



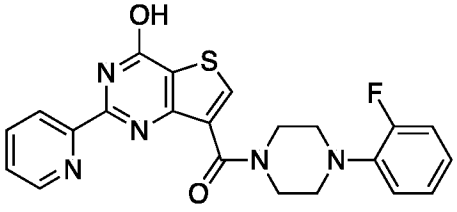
[002470] Целевое соединение получали из соединения **15** на Схеме 3 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 3.

ПРИМЕР 152



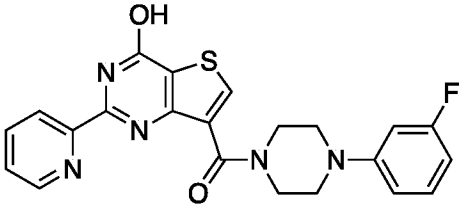
[002471] Целевое соединение получали из соединения **15** на Схеме 3 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 3.

ПРИМЕР 153

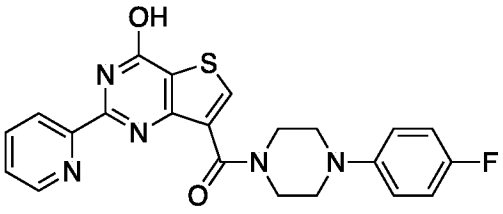


[002472] Целевое соединение получали из соединения **15** на Схеме 3 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 3.

ПРИМЕР 154

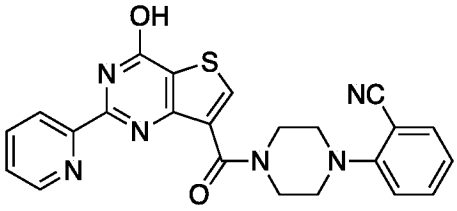


[002473] Целевое соединение получали из соединения **15** на Схеме 3 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 3.



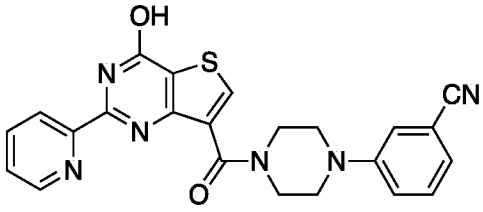
ПРИМЕР 155

[002474] Целевое соединение получали из соединения **15** на Схеме 3 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 3.



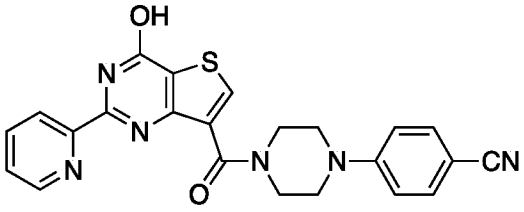
ПРИМЕР 156

[002475] Целевое соединение получали из соединения **15** на Схеме 3 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 3.



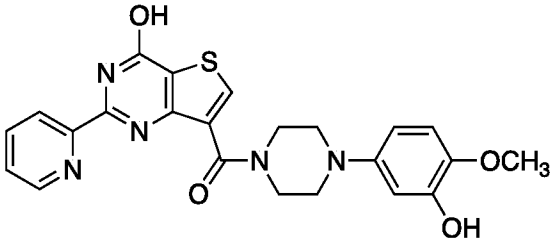
ПРИМЕР 157

[002476] Целевое соединение получали из соединения **15** на Схеме 3 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 3.



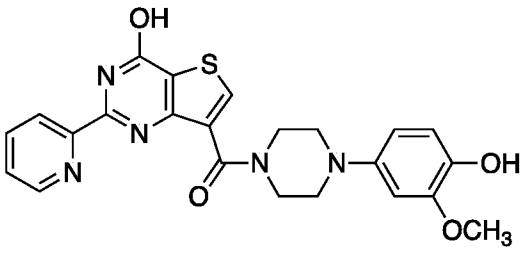
ПРИМЕР 158

[002477] Целевое соединение получали из соединения **15** на Схеме 3 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 3.



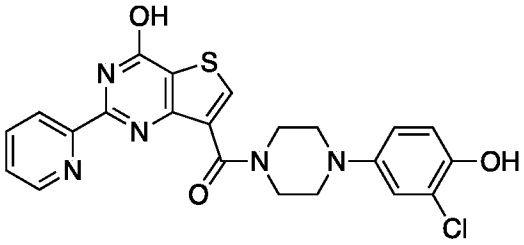
ПРИМЕР 159

[002478] Целевое соединение получали из соединения **15** на Схеме 3 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 3.



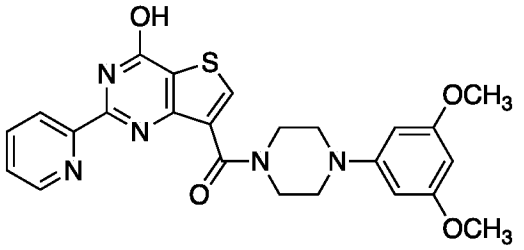
ПРИМЕР 160

[002479] Целевое соединение получали из соединения **15** на Схеме 3 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 3.



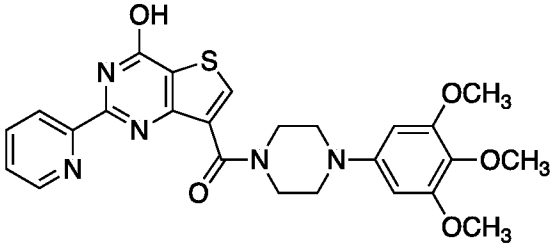
ПРИМЕР 161

[002480] Целевое соединение получали из соединения **15** на Схеме 3 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 3.



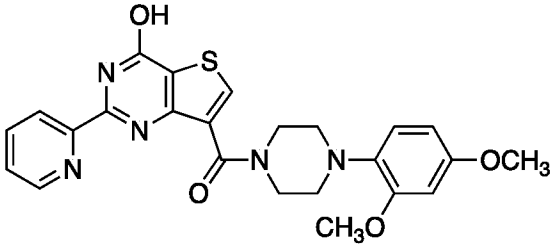
ПРИМЕР 162

[002481] Целевое соединение получали из соединения **15** на Схеме 3 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 3.



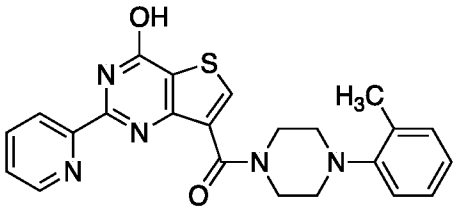
ПРИМЕР 163

[002482] Целевое соединение получали из соединения **15** на Схеме 3 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 3.



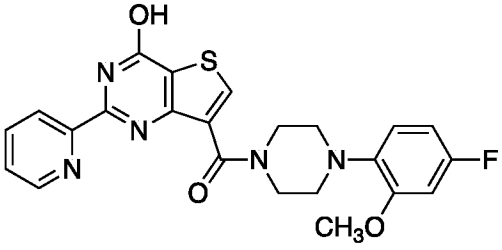
ПРИМЕР 164

[002483] Целевое соединение получали из соединения **15** на Схеме 3 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 3.



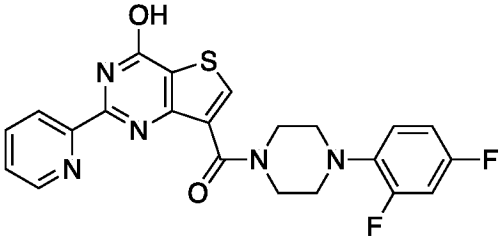
ПРИМЕР 165

[002484] Целевое соединение получали из соединения **15** на Схеме 3 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 3.



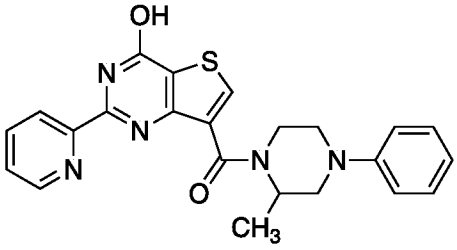
ПРИМЕР 166

[002485] Целевое соединение получали из соединения **15** на Схеме 3 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 3.



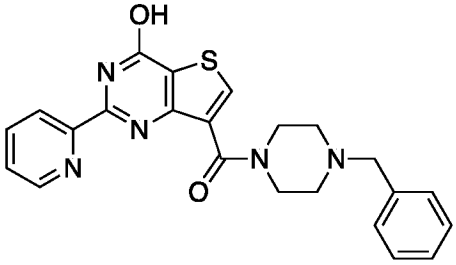
ПРИМЕР 167

[002486] Целевое соединение получали из соединения **15** на Схеме 3 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 3.



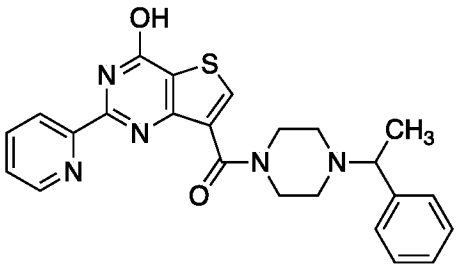
ПРИМЕР 168

[002487] Целевое соединение получали из соединения **15** на Схеме 3 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 3.



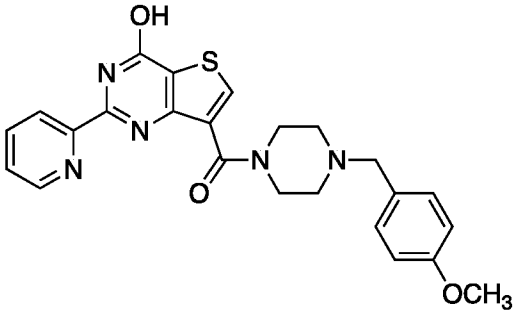
ПРИМЕР 169

[002488] Целевое соединение получали из соединения **15** на Схеме 3 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 3.



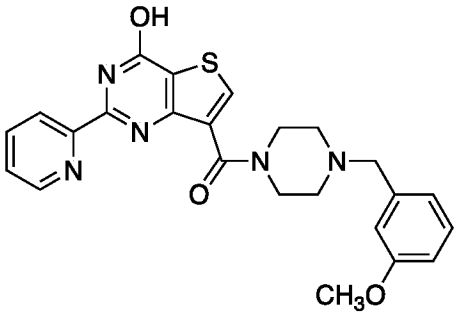
ПРИМЕР 170

[002489] Целевое соединение получали из соединения **15** на Схеме 3 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 3.



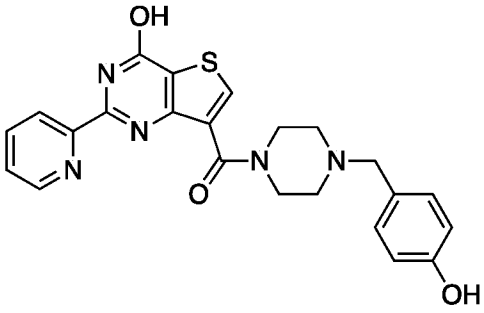
ПРИМЕР 171

[002490] Целевое соединение получали из соединения **15** на Схеме 3 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 3.



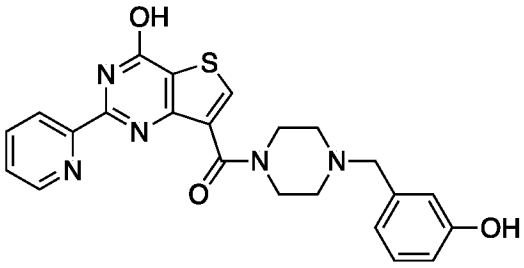
ПРИМЕР 172

[002491] Целевое соединение получали из соединения **15** на Схеме 3 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 3.



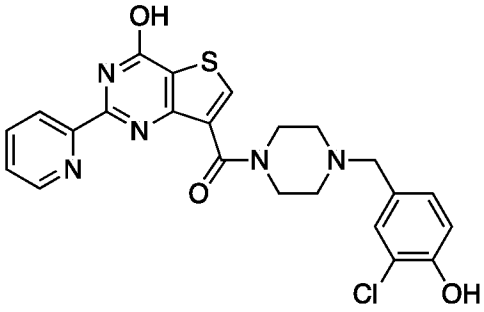
ПРИМЕР 173

[002492] Целевое соединение получали из соединения **15** на Схеме 3 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 3.



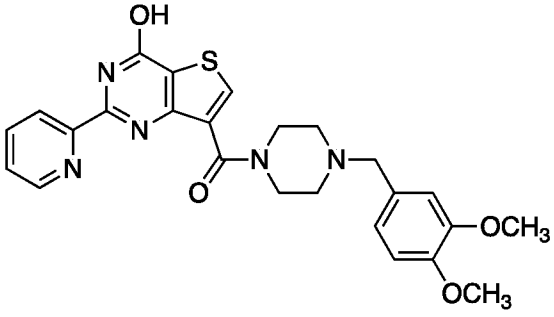
ПРИМЕР 174

[002493] Целевое соединение получали из соединения **15** на Схеме 3 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 3.



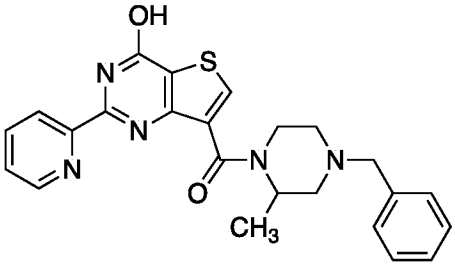
ПРИМЕР 175

[002494] Целевое соединение получали из соединения **15** на Схеме 3 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 3.



ПРИМЕР 176

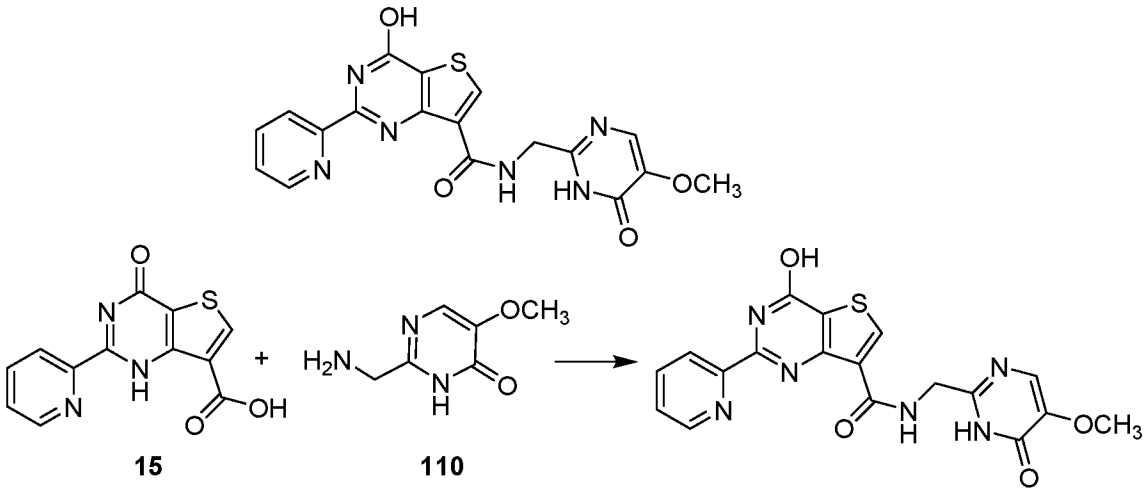
[002495] Целевое соединение получали из соединения **15** на Схеме 3 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 3.



ПРИМЕР 177

[002496] Целевое соединение получали из соединения **15** на Схеме 3 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 3.

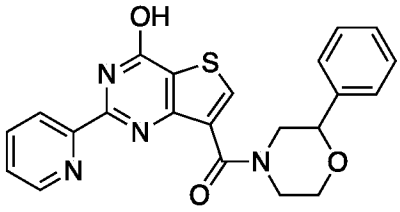
ПРИМЕР 178



15 110

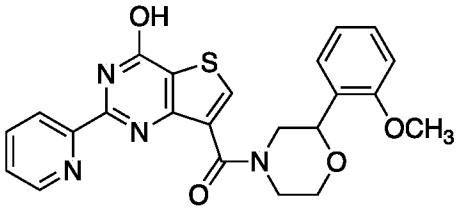
(Example 140)

[002497] Целевое соединение получали из соединения **15** в Схеме 3 согласно общей методике синтеза амида, описанной для стадии E, Схемы 3, с использованием амина **110** (Пример 140).



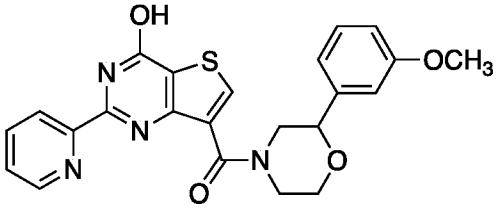
ПРИМЕР 179

[002498] Целевое соединение получали из соединения **15** на Схеме 3 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 3.



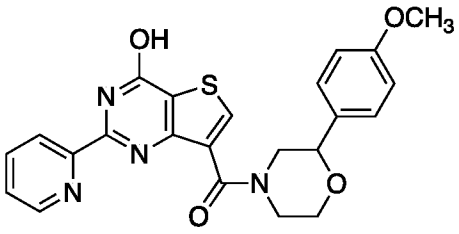
ПРИМЕР 180

[002499] Целевое соединение получали из соединения **15** на Схеме 3 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 3.



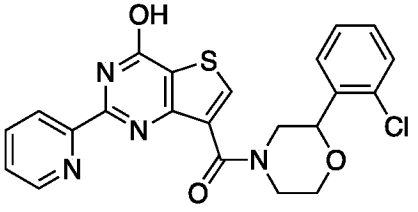
ПРИМЕР 181

[002500] Целевое соединение получали из соединения **15** на Схеме 3 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 3.



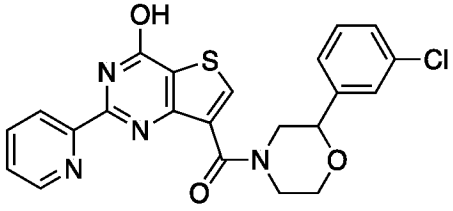
ПРИМЕР 182

[002501] Целевое соединение получали из соединения **15** на Схеме 3 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 3.



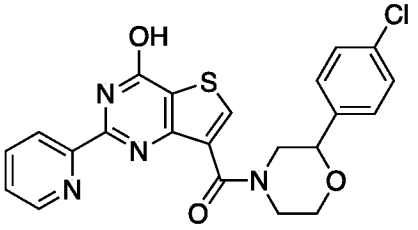
ПРИМЕР 183

[002502] Целевое соединение получали из соединения **15** на Схеме 3 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 3.



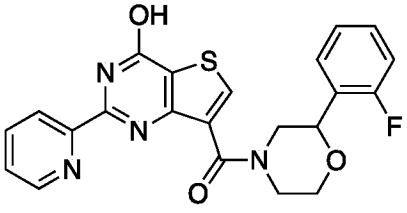
ПРИМЕР 184

[002503] Целевое соединение получали из соединения **15** на Схеме 3 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 3.



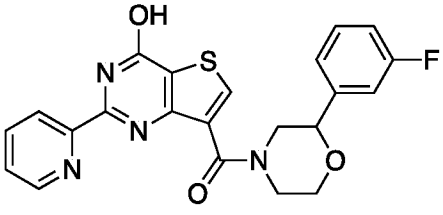
ПРИМЕР 185

Целевое соединение получали из соединения **15** на Схеме 3 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 3.



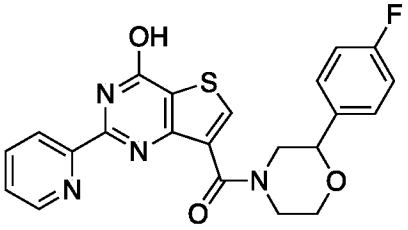
ПРИМЕР 186

[002504] Целевое соединение получали из соединения **15** на Схеме 3 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 3.



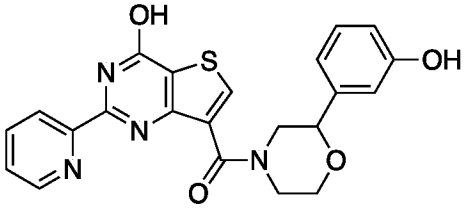
ПРИМЕР 187

[002505] Целевое соединение получали из соединения **15** на Схеме 3 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 3.



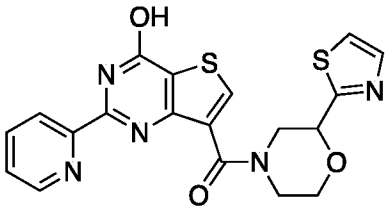
ПРИМЕР 188

[002506] Целевое соединение получали из соединения **15** на Схеме 3 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 3.



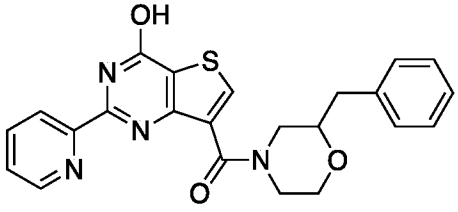
ПРИМЕР 189

[002507] Целевое соединение получали из соединения **15** на Схеме 3 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 3.



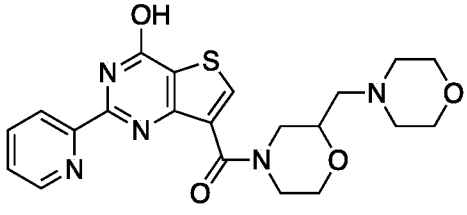
ПРИМЕР 190

[002508] Целевое соединение получали из соединения **15** на Схеме 3 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 3.



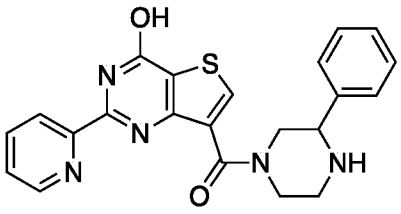
ПРИМЕР 191

[002509] Целевое соединение получали из соединения **15** на Схеме 3 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 3.



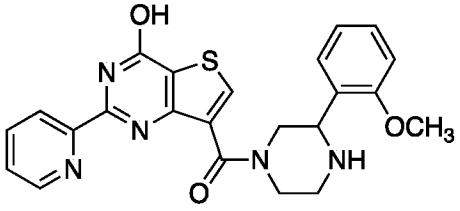
ПРИМЕР 192

[002510] Целевое соединение получали из соединения **15** на Схеме 3 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 3.



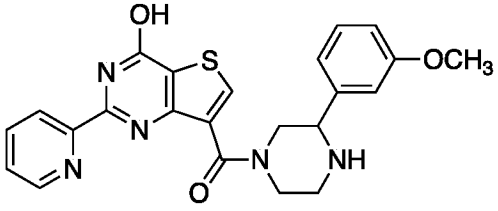
ПРИМЕР 193

[002511] Целевое соединение получали из соединения **15** на Схеме 3 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 3.



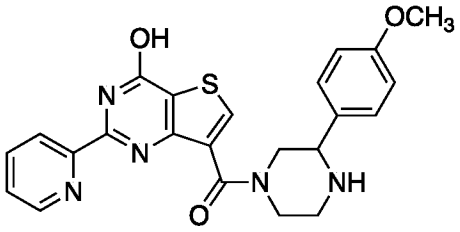
ПРИМЕР 194

[002512] Целевое соединение получали из соединения **15** на Схеме 3 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 3.



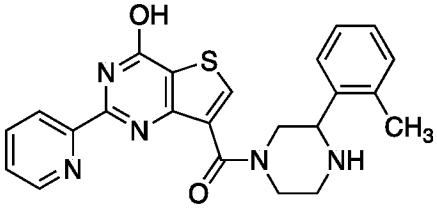
ПРИМЕР 195

[002513] Целевое соединение получали из соединения **15** на Схеме 3 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 3.



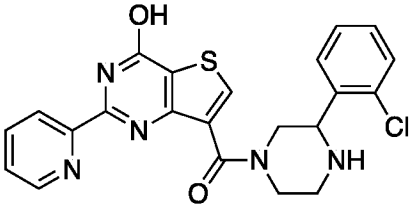
ПРИМЕР 196

[002514] Целевое соединение получали из соединения **15** на Схеме 3 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 3.



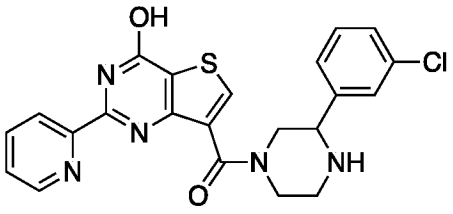
ПРИМЕР 197

[002515] Целевое соединение получали из соединения **15** на Схеме 3 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 3.



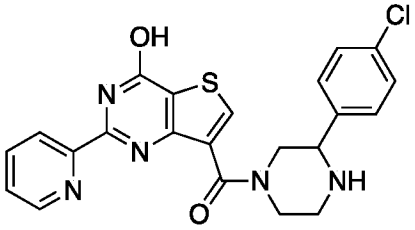
ПРИМЕР 198

[002516] Целевое соединение получали из соединения **15** на Схеме 3 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 3.



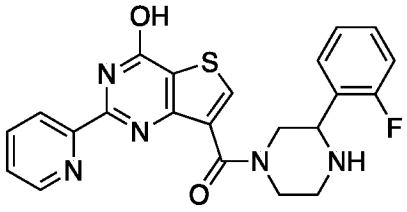
ПРИМЕР 199

[002517] Целевое соединение получали из соединения **15** на Схеме 3 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 3.



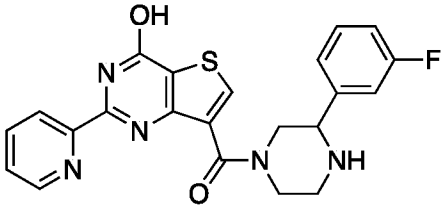
ПРИМЕР 200

[002518] Целевое соединение получали из соединения **15** на Схеме 3 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 3.



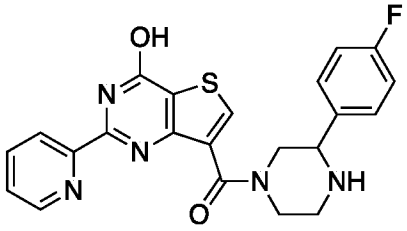
ПРИМЕР 201

[002519] Целевое соединение получали из соединения **15** на Схеме 3 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 3.



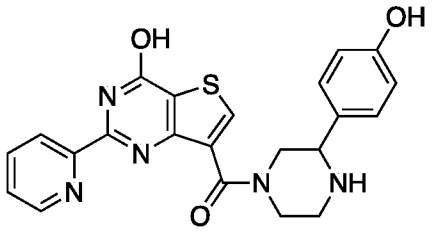
ПРИМЕР 202

[002520] Целевое соединение получали из соединения **15** на Схеме 3 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 3.



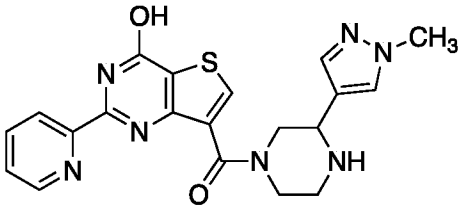
ПРИМЕР 203

[002521] Целевое соединение получали из соединения **15** на Схеме 3 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 3.



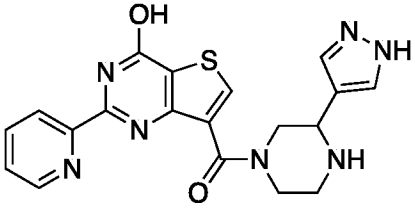
ПРИМЕР 204

[002522] Целевое соединение получали из соединения **15** на Схеме 3 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 3.



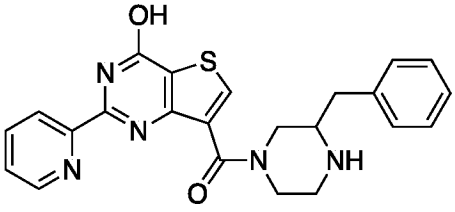
ПРИМЕР 205

[002523] Целевое соединение получали из соединения **15** на Схеме 3 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 3.



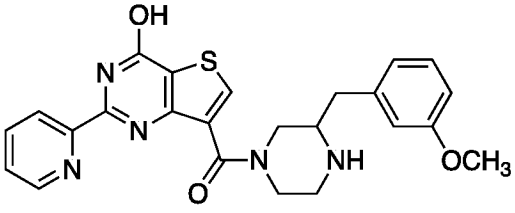
ПРИМЕР 206

[002524] Целевое соединение получали из соединения **15** на Схеме 3 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 3.



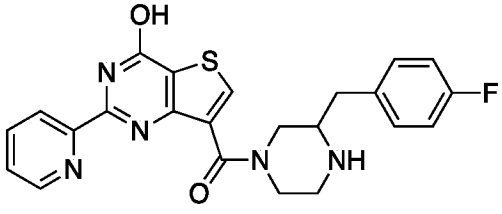
ПРИМЕР 207

[002525] Целевое соединение получали из соединения **15** на Схеме 3 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 3.



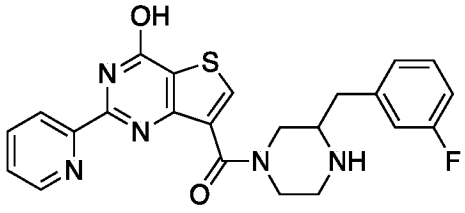
ПРИМЕР 208

[002526] Целевое соединение получали из соединения **15** на Схеме 3 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 3.



ПРИМЕР 209

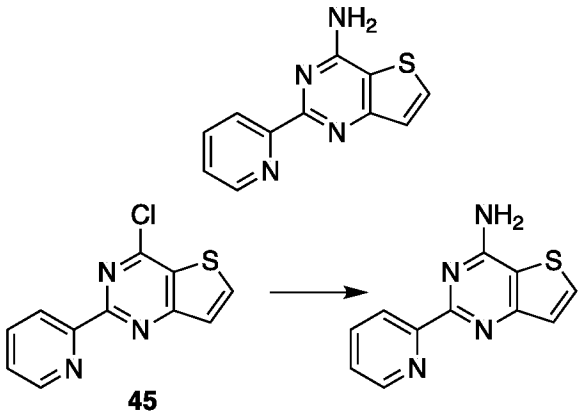
[002527] Целевое соединение получали из соединения **15** на Схеме 3 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 3.



ПРИМЕР 210

[002528] Целевое соединение получали из соединения **15** на Схеме 3 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 3.

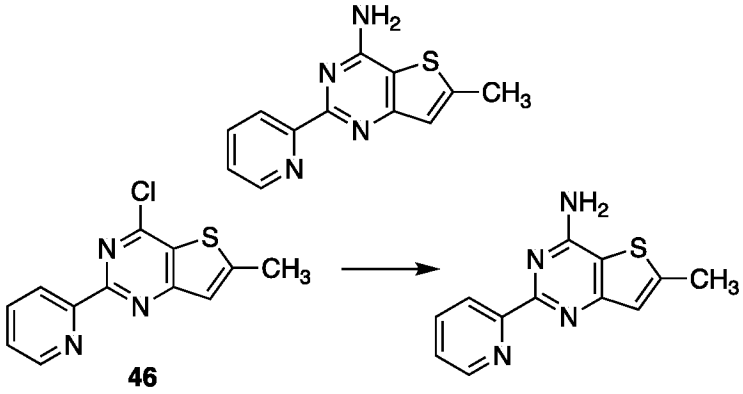
ПРИМЕР 211



45

[002529] Целевое соединение получали из соединения **45**, синтезированного как описано для стадия E, Схемы 10, используя методику, аналогичную стадии B, Схемы 8 для получения соединения **32**.

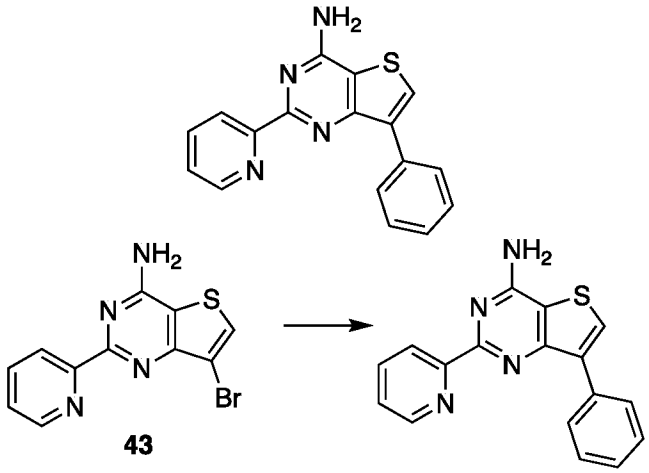
ПРИМЕР 212



46

[002530] Целевое соединение получали из соединения **46**, получали, как описано для стадия E, Схемы 10, используя методику, аналогичную стадии B, Схемы 8 для получения соединения **32**.

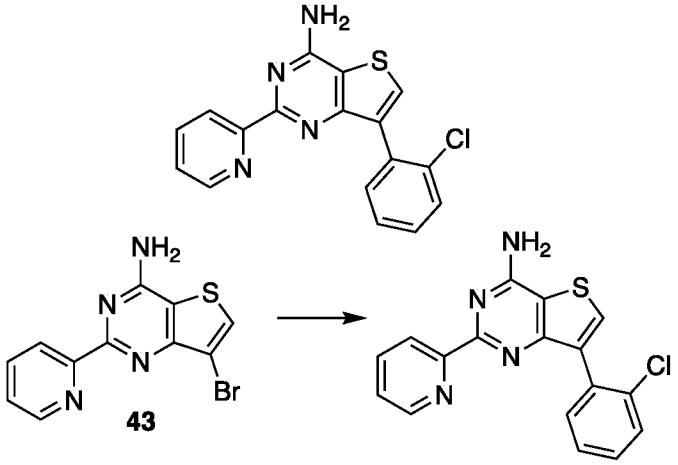
ПРИМЕР 213



43

[002531] Реакции проводили в 100 мг загрузке. Соединение **43**, полученное, как описано на Схеме 10, стадия D (1 экв.), арилбороновую кислоту (1,5 экв.), K_2CO_3 (3 экв.) и комплекс *[1,1' бис(дифенилфосфино)-ферроцен]дихлоропалладий(II)-дихлорметан* (0,05 экв.) в смеси диоксана (3 мл) и H_2O (1 мл) перемешивали в течение ночи в атмосфере аргона при 95 °C. После охлаждения до комнатной температуры, смесь разбавляли CH_2Cl_2 и промывали водой. Органический слой выпарили и сушили в вакууме. Остаток очищали с использованием ВЭЖХ с получением указанных в заголовке соединений (Выходы: 30-40%).

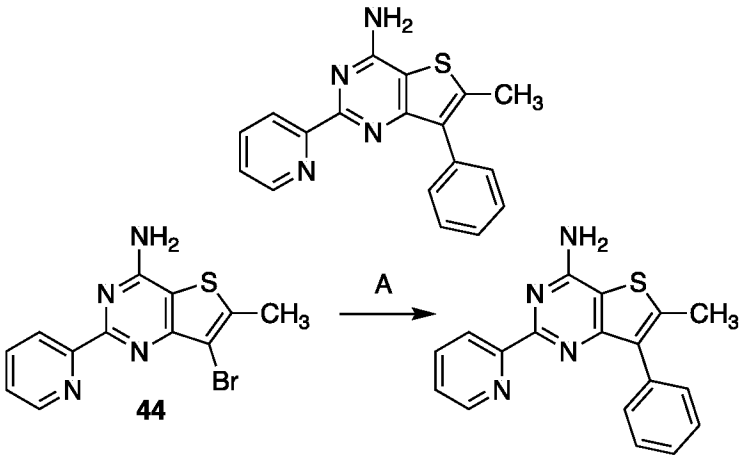
ПРИМЕР 214



43

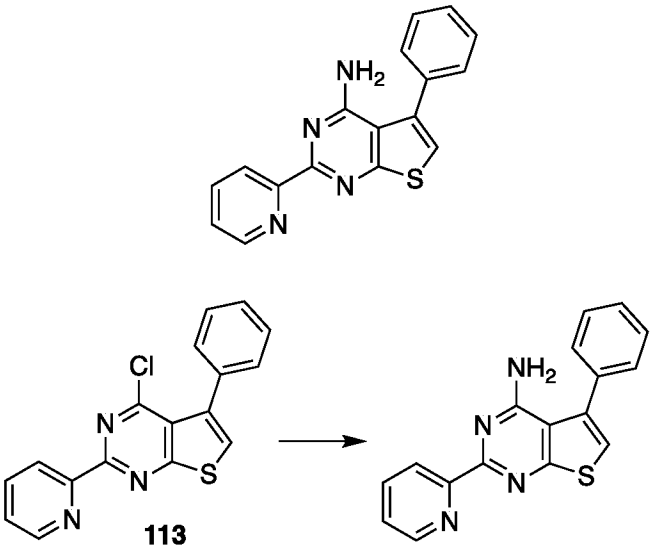
[002532] Реакции проводили в 100 мг загрузке. Соединение **43**, полученное, как описано на Схеме 10, стадия D (1 экв.), арилбороновую кислоту (1,5 экв.), K_2CO_3 (3 экв.) и комплекс *[1,1' бис(дифенилфосфино)-ферроцен]дихлоропалладий(II)-дихлорметан* (0,05 экв.) в смеси диоксана (3 мл) и H_2O (1 мл) перемешивали в течение ночи в атмосфере аргона при 95 °C. После охлаждения до комнатной температуры, смесь разбавляли CH_2Cl_2 и промывали водой. Органический слой выпарили и сушили в вакууме. Остаток очищали с использованием ВЭЖХ с получением указанных в заголовке соединений (Выходы: 30-40%).

ПРИМЕР 215



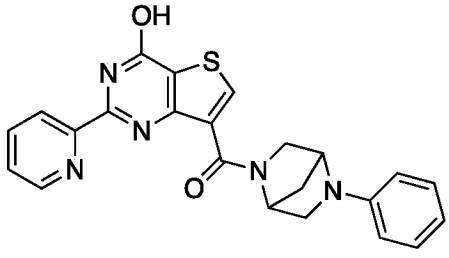
[002533] Реакции проводили в 100 мг загрузке. Соединение **44**, полученное, как описано на Схеме 10, стадия D (1 экв.), арилбороновую кислоту (1,5 экв.), K_2CO_3 (3 экв.) и комплекс *[1,1' бис(дифенилфосфино)-ферроцен]дихлоропалладий(II)-дихлорметан* (0,05 экв.) в смеси диоксана (3 мл) и H_2O (1 мл) перемешивали в течение ночи в атмосфере аргона при 95 °C. После охлаждения до комнатной температуры, смесь разбавляли CH_2Cl_2 и промывали водой. Органический слой выпарили и сушили в вакууме. Остаток очищали с использованием ВЭЖХ с получением указанных в заголовке соединений (Выходы: 30-40%).

ПРИМЕР 216



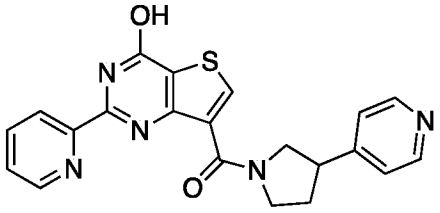
[002534] Целевое соединение получали из соединения **113**, используя методику, аналогичную стадии B, Схемы 8 для получения соединения **32**.

[002535]



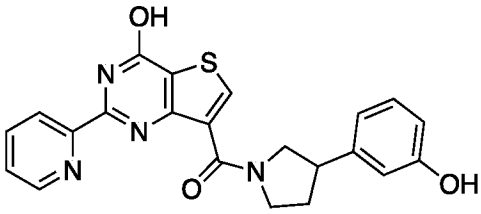
ПРИМЕР 217

[002536] Целевое соединение получали из соединения **15** на Схеме 3 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 3.



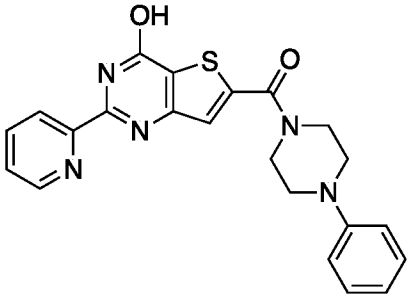
ПРИМЕР 218

[002537] Целевое соединение получали из соединения **15** на Схеме 3 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 3.



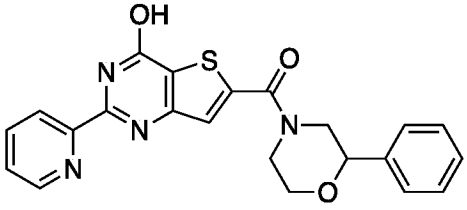
ПРИМЕР 219

[002538] Целевое соединение получали из соединения **15** на Схеме 3 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии E, Схеме 3.



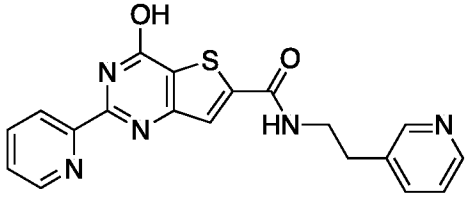
ПРИМЕР 220

[002539] Целевое соединение получали из соединения **50** на Схеме 11 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии D Схемы 11.



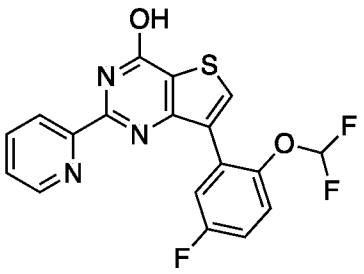
ПРИМЕР 221

[002540] Целевое соединение получали из соединения **50** на Схеме 11 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии D Схемы 11.



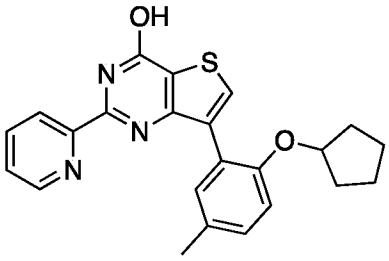
ПРИМЕР 222

[002541] Целевое соединение получали из соединения **50** на Схеме 11 в соответствии с общей методикой синтеза амида, описанной на стадии D Схемы 11.



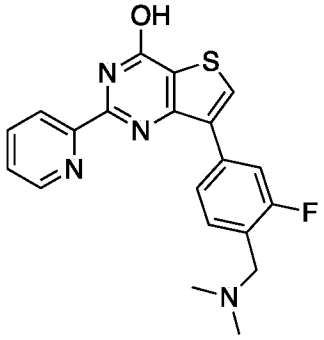
ПРИМЕР 223

[002542] Целевое соединение получали из соединения **13**, используя общую методику, описанную на Схеме 12.



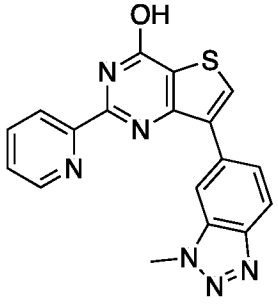
ПРИМЕР 224

[002543] Целевое соединение получали из соединения **13**, используя общую методику, описанную на Схеме 12.



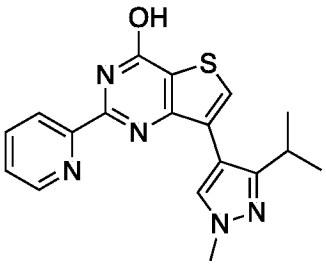
ПРИМЕР 225

[002544] Целевое соединение получали из соединения **13**, используя общую методику, описанную на Схеме 12.



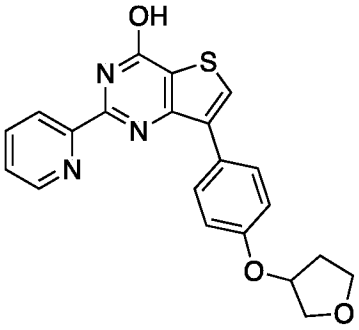
ПРИМЕР 226

[002545] Целевое соединение получали из соединения **13**, используя общую методику, описанную на Схеме 12.



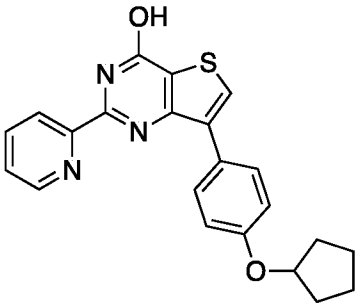
ПРИМЕР 227

[002546] Целевое соединение получали из соединения **13**, используя общую методику, описанную на Схеме 12.



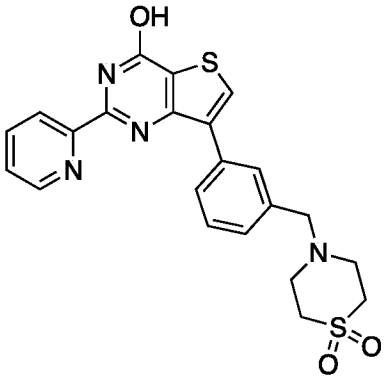
ПРИМЕР 228

[002547] Целевое соединение получали из соединения **13**, используя общую методику, описанную на Схеме 12.



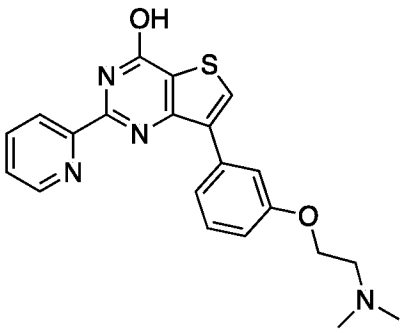
ПРИМЕР 229

[002548] Целевое соединение получали из соединения **13**, используя общую методику, описанную на Схеме 12.



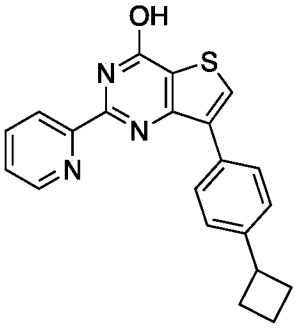
ПРИМЕР 230

[002549] Целевое соединение получали из соединения **13**, используя общую методику, описанную на Схеме 12.



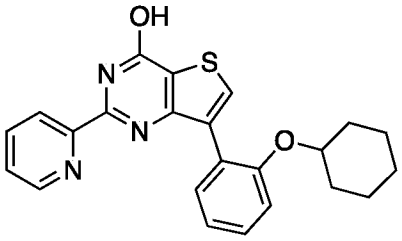
ПРИМЕР 231

[002550] Целевое соединение получали из соединения **13**, используя общую методику, описанную на Схеме 12.



ПРИМЕР 232

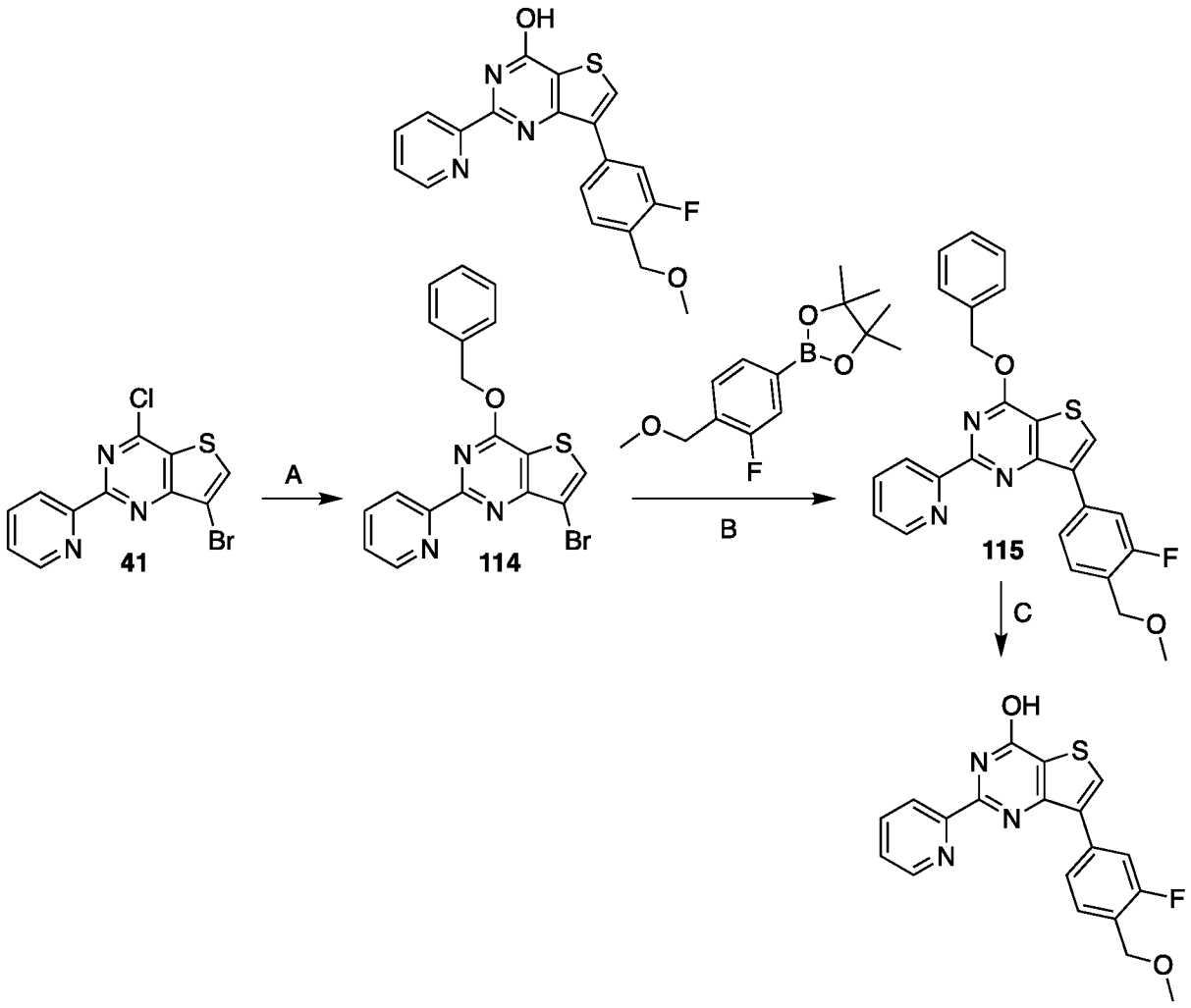
[002551] Целевое соединение получали из соединения **13**, используя общую методику, описанную на Схеме 12.



ПРИМЕР 233

[002552] Целевое соединение получали из соединения **13**, используя общую методику, описанную на Схеме 12.

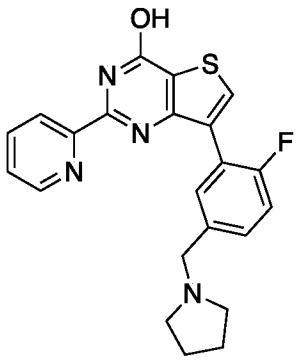
ПРИМЕР 234



[002553] Стадия A. Натрий (2,8 г, 0,122 моль, 2 экв.) порциями прибавляли к раствору бензилового спирта (13,1 г, 0,122 моль 2 экв.) в ДМФА (400 мл). Как только весь металлический натрий исчез, прибавляли соединение **41**, полученное на стадии C, Схемы 10 (20 г, 0,061 моль, 1 экв.), и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Смесь разбавляли водой и экстрагировали диэтиловым эфиром. Органический слой промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили (Na_2SO_4), отфильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении при получении указанного в заголовке соединения **114** (19,6 г, выход 81%) в виде оранжевого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без очистки.

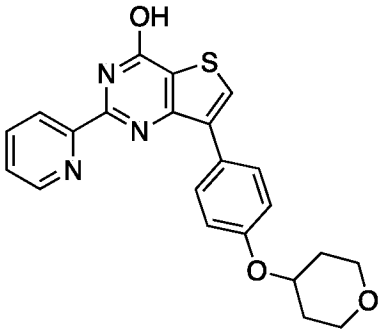
[002554] Стадия B. Смесь соединения **114** (1 экв.), арилбороновой кислоты (1,5 экв.), K_2CO_3 (3 экв.) и комплекса [1,1′ бис(дифенилфосфино)-ферроцен]дихлоропалладий(II)-дихлорметан (0,05 экв.) в смеси диоксана (3 мл) и H_2O (1 мл) перемешивали в течение ночи в атмосфере аргона при 95 °C. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли CH2Cl2 и промывали водой. Органический слой выпарили и сушили в вакууме. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ с получением соединения **115** с выходом 50%.

[002555] Стадия C. Соединение **115** и Pd/C (10%) в метаноле (200 мл) гидрировали в атмосфере водорода при 50 атм в течение 24 ч. Затем, смесь отфильтровали и фильтрат выпарили досуха с получением целевого соединения с выходом 90% (загрузка 2 г).



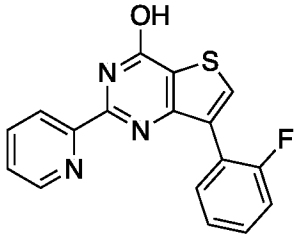
ПРИМЕР 235

[002556] Целевое соединение получали из соединения **13**, используя общую методику, описанную на Схеме 12.



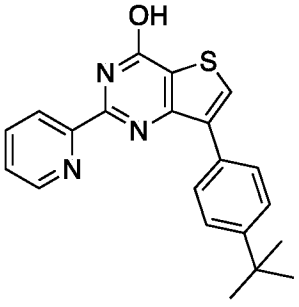
ПРИМЕР 236

[002557] Целевое соединение получали из соединения **13**, используя общую методику, описанную на Схеме 12.



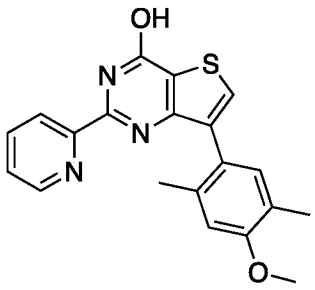
ПРИМЕР 237

[002558] Целевое соединение получали из соединения **13**, используя общую методику, описанную на Схеме 12.



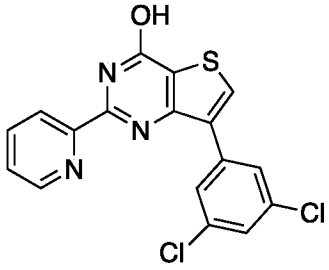
ПРИМЕР 238

[002559] Целевое соединение получали из соединения **13**, используя общую методику, описанную на Схеме 12.



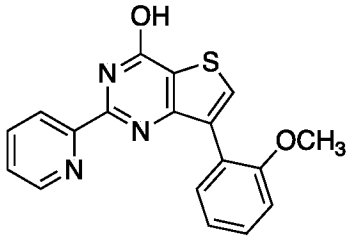
ПРИМЕР 239

[002560] Целевое соединение получали из соединения **13**, используя общую методику, описанную на Схеме 12.



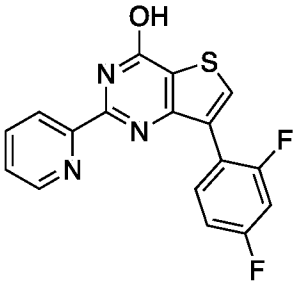
ПРИМЕР 240

[002561] Целевое соединение получали из соединения **13**, используя общую методику, описанную на Схеме 12.



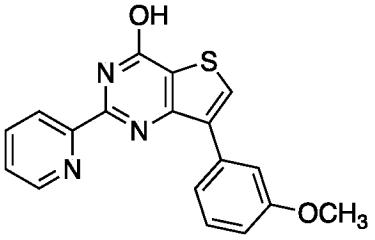
ПРИМЕР 241

[002562] Целевое соединение получали из соединения **13**, используя общую методику, описанную на Схеме 12.



ПРИМЕР 242

[002563] Целевое соединение получали из соединения **13**, используя общую методику, описанную на Схеме 12.

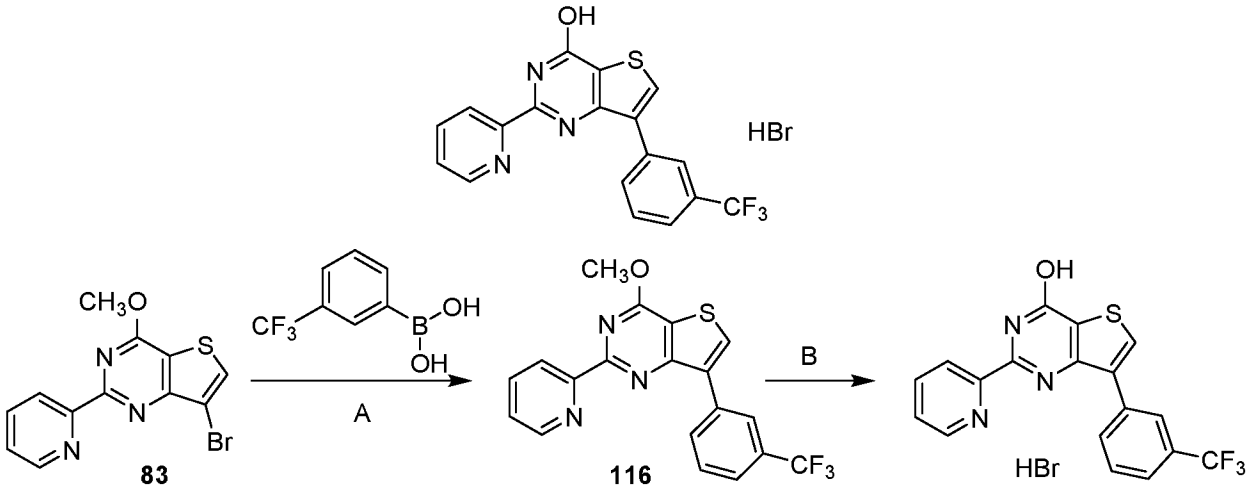


ПРИМЕР 243

[002564] Целевое соединение получали из соединения **13**, используя общую

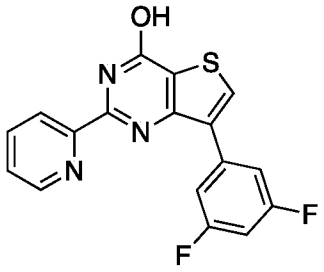
методику, описанную на Схеме 12.

ПРИМЕР 244



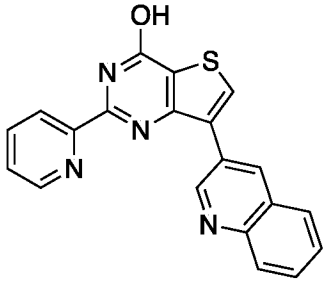
[002565] Стадия A. Смесь соединения **83** (полученное на стадии D, Примера 65) (5 г, 1 экв.), (3-(трифторметил)фенил)бороновой кислоты (4,44 г, 1,5 экв.), K_2CO_3 (2,15 г, 3 экв.) и комплекса *[1,1' бис(дифенилфосфино)-ферроцен]дихлоропалладий(II)-дихлорметан* (0,623 г, 0,05 экв.) в смеси диоксана (300 мл) и H_2O (300 мл) перемешивали в течение ночи в атмосфере аргона при 95 °C. После охлаждения до комнатной температуры, смесь разбавляли CH_2Cl_2 и промывали водой. Органический слой выпарили и сушили в вакууме. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ с получением **116** (1,3 г, выход 22%).

[002566] Стадия B. Соединение **116** (1,3 г) нагревали в 58% водном растворе HBr (100 мл) при 100°C в течение 24 ч. Затем, смесь выпарили досуха, продукт высаждали этилацетатом с получением целевого соединения в виде белого твердого вещества (HBr, 1,4 г, 89%).



ПРИМЕР 245

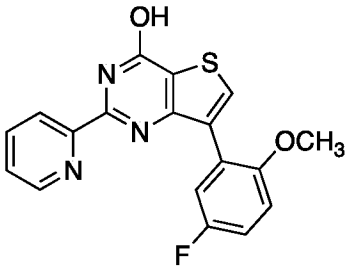
[002567] Целевое соединение получали из соединения **13**, используя общую методику, описанную на Схеме 12.



ПРИМЕР 246

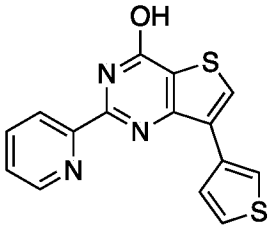
[002568] Целевое соединение получали из соединения **13**, используя общую

методику, описанную на Схеме 12.



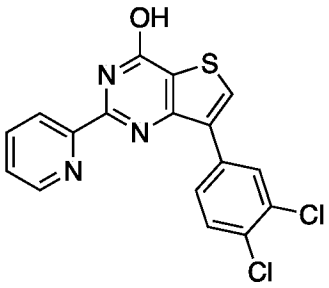
ПРИМЕР 247

[002569] Целевое соединение получали из соединения **13**, используя общую методику, описанную на Схеме 12.



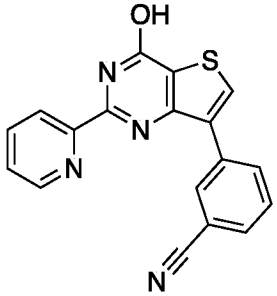
ПРИМЕР 248

[002570] Целевое соединение получали из соединения **13**, используя общую методику, описанную на Схеме 12.



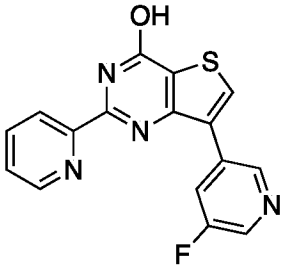
ПРИМЕР 249

[002571] Целевое соединение получали из соединения **13**, используя общую методику, описанную на Схеме 12.



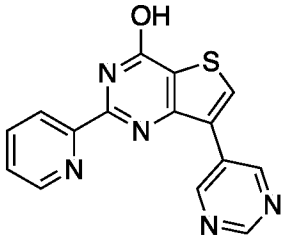
ПРИМЕР 250

[002572] Целевое соединение получали из соединения **13**, используя общую методику, описанную на Схеме 12.



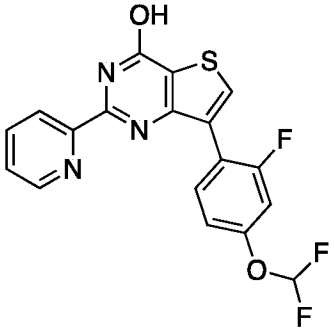
ПРИМЕР 251

[002573] Целевое соединение получали из соединения **13**, используя общую методику, описанную на Схеме 12.



ПРИМЕР 252

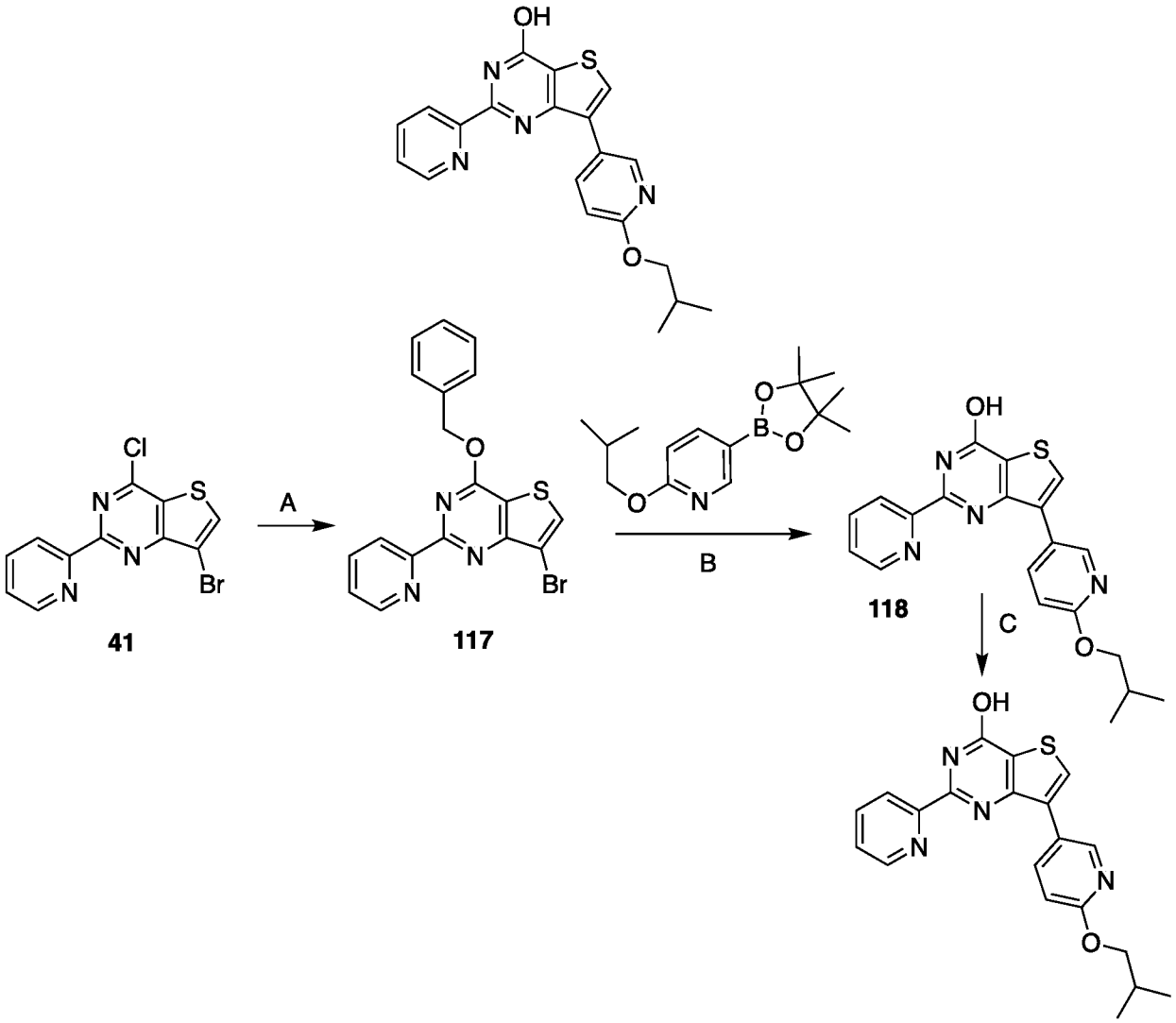
[002574] Целевое соединение получали из соединения **13**, используя общую методику, описанную на Схеме 12.



ПРИМЕР 253

[002575] Целевое соединение получали из соединения **13**, используя общую методику, описанную на Схеме 12.

ПРИМЕР 254



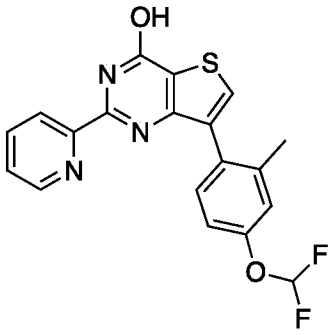
41 117 118

[002576] Стадия A. Натрий (2,8 г, 0,122 моль, 2 экв.) порциями прибавляли к раствору бензилового спирта (13,1 г, 0,122 моль 2 экв.) в ДМФА (400 мл). Как только весь металлический натрий исчез, прибавляли соединение **41**, полученное на стадии C, Схемы 10 (20 г, 0,061 моль, 1 экв.), и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Смесь разбавляли водой и экстрагировали диэтиловым эфиром. Органический слой промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили (Na_2SO_4), отфильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении при получении указанного в заголовке соединения **117** (19,6 г, выход 81%) в виде оранжевого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без очистки.

[002577] Стадия B. Смесь соединения **117** (1 экв.), арилбороновой кислоты (1,5 экв.), K_2CO_3 (3 экв.) и комплекса [1,1′ бис(дифенилфосфино)-ферроцен]дихлоропалладий(II)-дихлорметан (0,05 экв.) в смеси диоксана (3 мл) и H_2O (1 мл) перемешивали в течение ночи в атмосфере аргона при 95 °C. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли CH2Cl2 и промывали водой. Органический слой выпарили и сушили в вакууме. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ с получением указанного в названии соединения с выходом 50%.

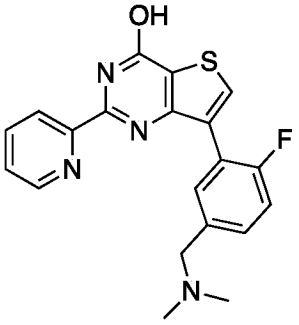
[002578] Стадия C. Соединение **118** и Pd/C (10%) в метаноле (200 мл) гидрировали в

атмосфере водорода при 50 атм в течение 24 ч. Затем, смесь отфильтровали и фильтрат выпарили досуха с получением целевого соединения с выходом 90% (загрузка 2 г).



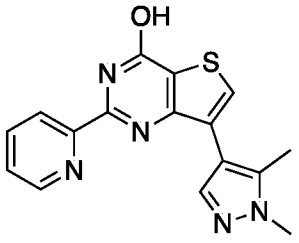
ПРИМЕР 255

[002579] Целевое соединение получали из соединения **13**, используя общую методику, описанную на Схеме 12.



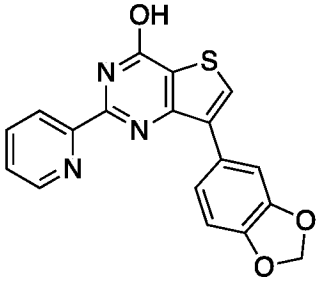
ПРИМЕР 256

[002580] Целевое соединение получали из соединения **13**, используя общую методику, описанную на Схеме 12.



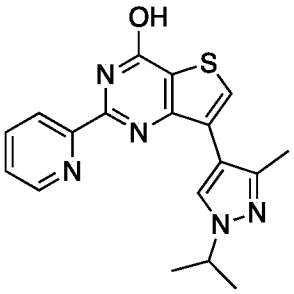
ПРИМЕР 257

[002581] Целевое соединение получали из соединения **13**, используя общую методику, описанную на Схеме 12.



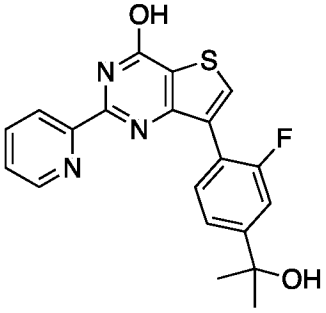
ПРИМЕР 258

[002582] Целевое соединение получали из соединения **13**, используя общую методику, описанную на Схеме 12.



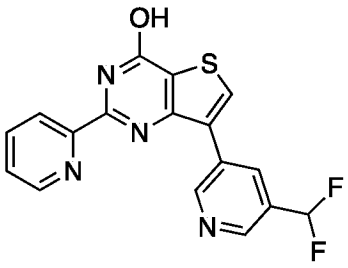
ПРИМЕР 259

[002583] Целевое соединение получали из соединения **13**, используя общую методику, описанную на Схеме 12.



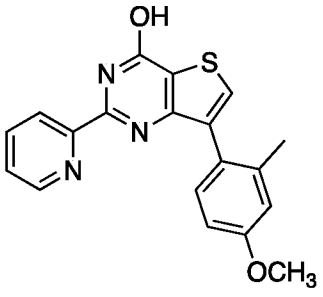
ПРИМЕР 260

[002584] Целевое соединение получали из соединения **13**, используя общую методику, описанную на Схеме 12.



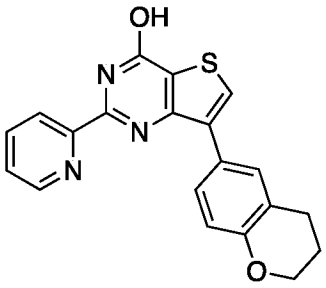
ПРИМЕР 261

[002585] Целевое соединение получали из соединения **13**, используя общую методику, описанную на Схеме 12.



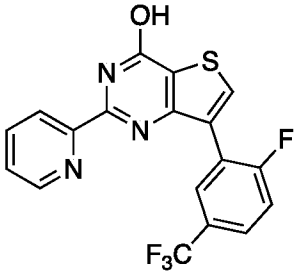
ПРИМЕР 262

[002586] Целевое соединение получали из соединения **13**, используя общую методику, описанную на Схеме 12.



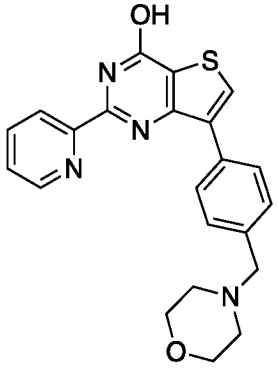
ПРИМЕР 263

[002587] Целевое соединение получали из соединения **13**, используя общую методику, описанную на Схеме 12.



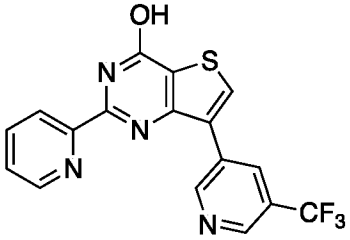
ПРИМЕР 264

[002588] Целевое соединение получали из соединения **13**, используя общую методику, описанную на Схеме 12.



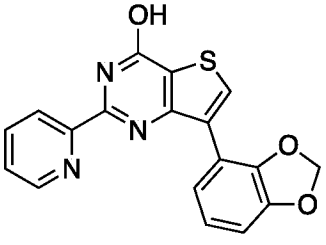
ПРИМЕР 265

[002589] Целевое соединение получали из соединения **13**, используя общую методику, описанную на Схеме 12.



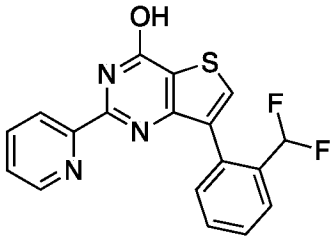
ПРИМЕР 266

[002590] Целевое соединение получали из соединения **13**, используя общую методику, описанную на Схеме 12.



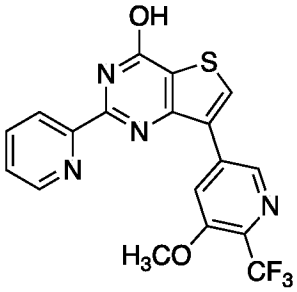
ПРИМЕР 267

[002591] Целевое соединение получали из соединения **13**, используя общую методику, описанную на Схеме 12.



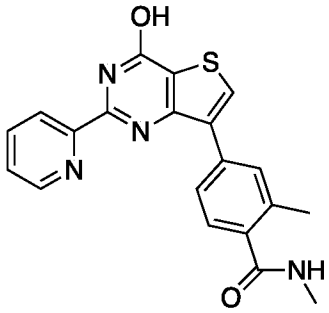
ПРИМЕР 268

[002592] Целевое соединение получали из соединения **13**, используя общую методику, описанную на Схеме 12.



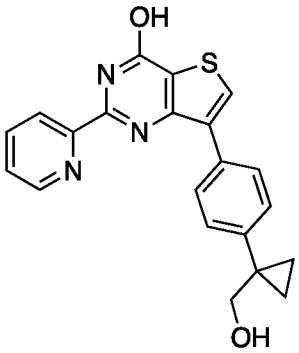
ПРИМЕР 269

[002593] Целевое соединение получали из соединения **13**, используя общую методику, описанную на Схеме 12.



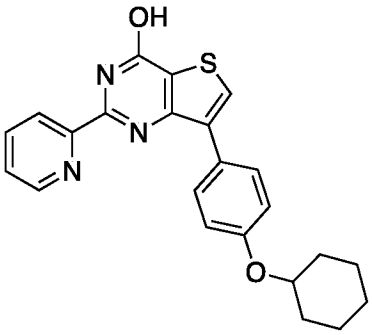
ПРИМЕР 270

[002594] Целевое соединение получали из соединения **13**, используя общую методику, описанную на Схеме 12.



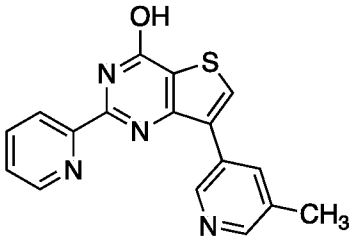
ПРИМЕР 271

[002595] Целевое соединение получали из соединения **13**, используя общую методику, описанную на Схеме 12.



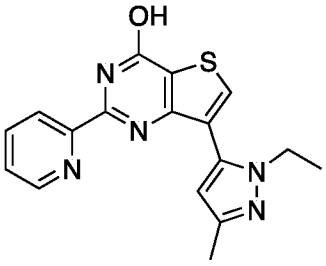
ПРИМЕР 272

[002596] Целевое соединение получали из соединения **13**, используя общую методику, описанную на Схеме 12.



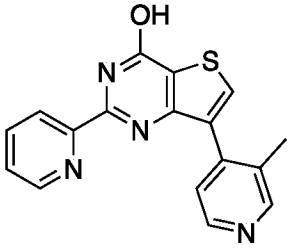
ПРИМЕР 273

[002597] Целевое соединение получали из соединения **13**, используя общую методику, описанную на Схеме 12.



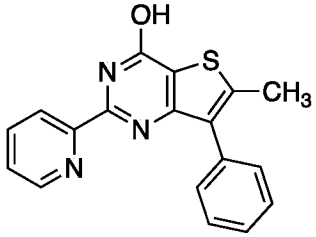
ПРИМЕР 274

[002598] Целевое соединение получали из соединения **13**, используя общую методику, описанную на Схеме 12.



ПРИМЕР 275

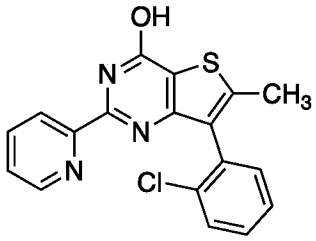
[002599] Целевое соединение получали из соединения **13**, используя общую методику, описанную на Схеме 12.



ПРИМЕР 276

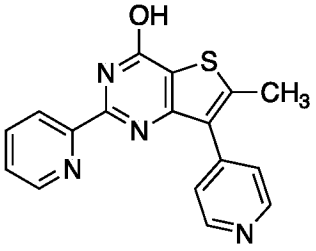
[002600] Целевое соединение получали из соединения **40**, полученного на стадии B,

Схемы 10, используя общую методику, описанную на Схеме 12.



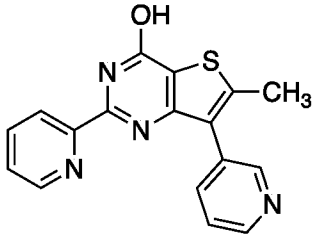
ПРИМЕР 277

[002601] Целевое соединение получали из соединения **40**, полученного на стадии B, Схемы 10, используя общую методику, описанную на Схеме 12.



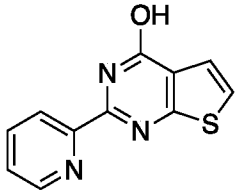
ПРИМЕР 278

[002602] Целевое соединение получали из соединения **40**, полученного на стадии B, Схемы 10, используя общую методику, описанную на Схеме 12.



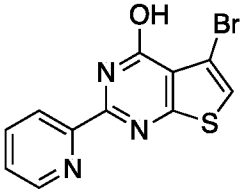
ПРИМЕР 279

[002603] Целевое соединение получали из соединения **40**, полученного на стадии B, Схемы 10, используя общую методику, описанную на Схеме 12.



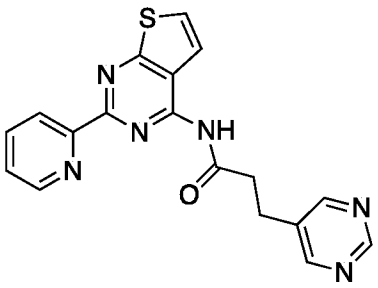
ПРИМЕР 280

[002604] Целевое соединение получали на стадии A, Схемы 5 (соединение **17)**.



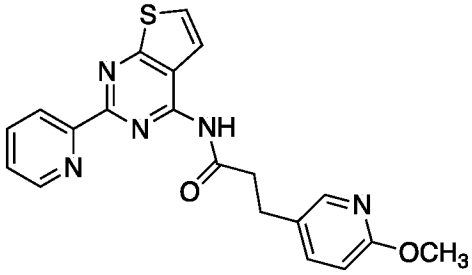
ПРИМЕР 281

[002605] Целевое соединение получали на стадии B, Схемы 5 (соединение **18)**.



ПРИМЕР 282

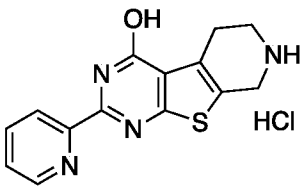
[002606] Целевое соединение получали из соединения **32** на Схеме 8, по методике для синтеза амида, описанной в стадии C, Схемы 8.

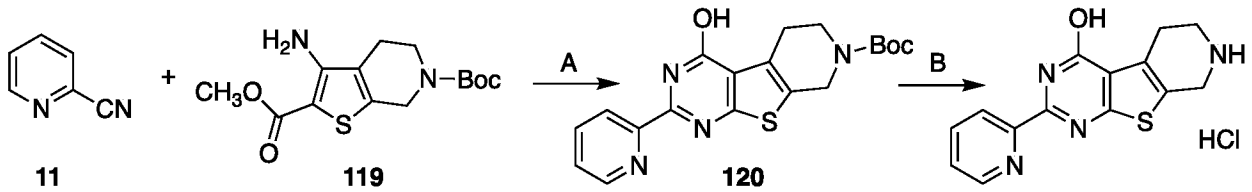


ПРИМЕР 283

[002607] Целевое соединение получали из соединения **32** на Схеме 8, по методике для синтеза амида, описанной в стадии C, Схемы 8.

ПРИМЕР 284



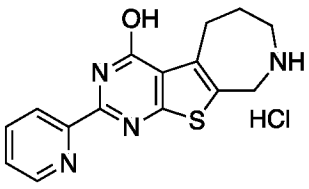


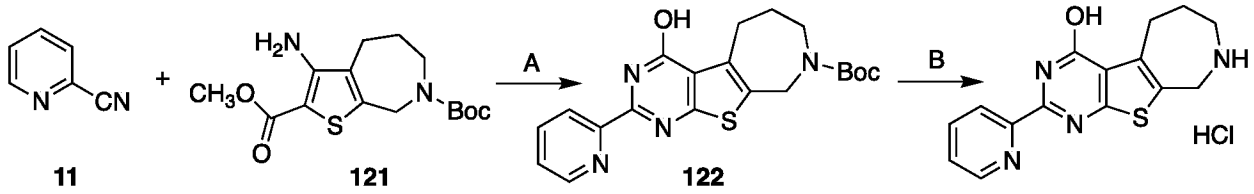
11 **119** **120**

[002608] Стадия A. К раствору соединения **114** (0,5 г, 1,6 ммоль) в ДМФА (5 мл) прибавляли KO-*t*Bu (0,1 г, 0,89 ммоль) и пиколинонитрил **11** (0,2 г, 1,92 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 4 дней и концентрировали при пониженном давлении. Полученную смесь разбавили водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 и выпаривали. Неочищенный продукт хроматографировали на колонке с получением соединения **115**. Выход составлял 18 мг (0,047 ммоль, 3%).

[002609] Стадия B. Соединение **115** (18 мг, 0,047 ммоль) растворили в 5 мл 2M метанольного раствора HCl. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток промывали Et_2O и сушили. Выход целевого соединения составил 8 мг (0,025 ммоль, 53%)

ПРИМЕР 285

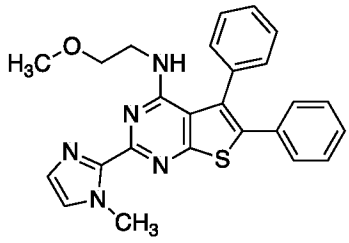


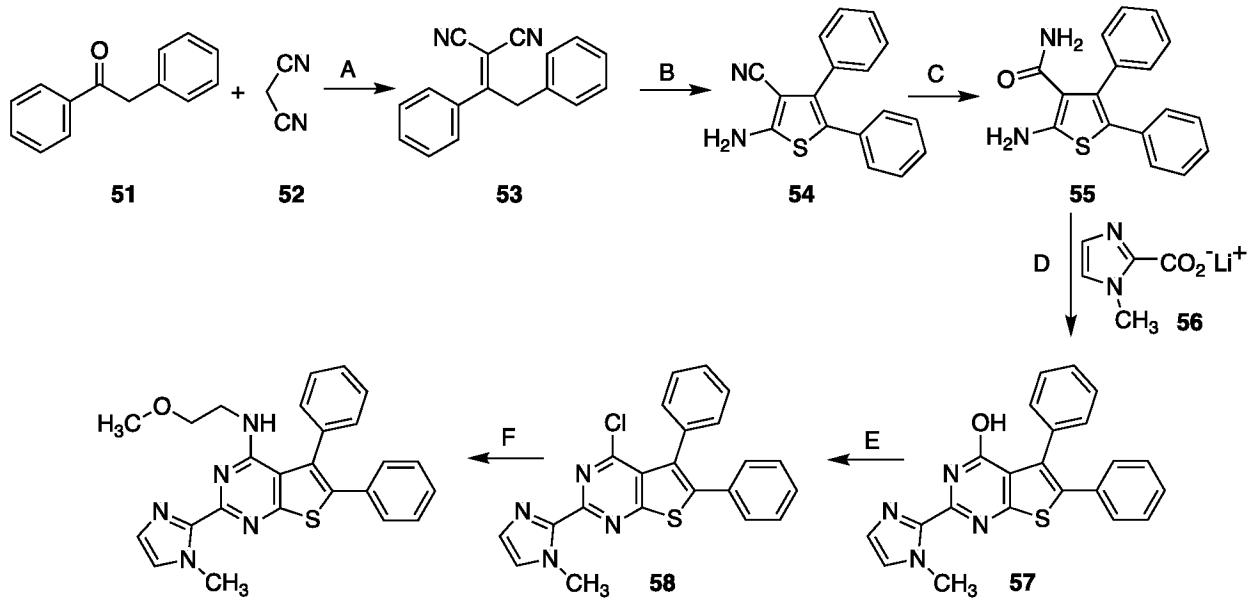


[002610] Стадия A. К раствору соединения **116** (0,5 г, 1,5 ммоль) в ДМФА (5 мл) прибавляли KO-*t*Bu (0,1 г, 0,89 ммоль) и пиколинонитрила (0,2 г, 1,92 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 4 дней и концентрировали при пониженном давлении. Полученную смесь разбавили водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 и выпаривали. Неочищенный продукт хроматографировали на колонке с силикагелем. Выход соединения **117** составил 15 мг (0,038 ммоль, 2,5%).

[002611] Стадия B. Соединение **117** (15 мг, 0,038 ммоль) растворили в 5 мл 2M метанольного раствора HCl. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток промывали Et_2O и сушили. Выход составлял 8 мг (0,024 ммоль, 63%).

ПРИМЕР 286





[002612] Стадия A. По каплям прибавляли гексаметилдисилазан (8,11 мл, 0,038

моль, 1,5 экв.) к HOAc (7 мл). Полученную смесь прибавляли к суспензии малононитрила **52** (2,78 мл, 0,05 моль, 2,0 экв.) и соединение **51** (5 г, 0,025 моль, 5 г, 1,0 экв.) в HOAc (5 мл). Реакционную смесь затем перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи, оставили остывать до комнатной температуры и разбавляли толуолом (30 мл) и водой (20 мл). Органический слой отделили, промывали водой (3*2 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **53** (4,75 г, выход 78%).

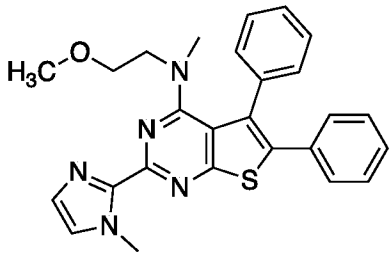
[002613] Стадия B. Серу (0,75, 0,023 моль, 1,2 экв.) прибавляли к раствору соединения **53** (4,75 г, 0,019 моль, 1,0 экв.) в ТГФ (20 мл). Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 30 мин и тогда прибавляли $NaHCO_3$ (1,64 г, 0,19 моль, 1,0 экв.). Затем реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение ночи и разбавляли EtOAc. Органическую фазу сушили Na_2SO_4 и выпарили в вакууме с получением соединения **54** (3,39 г, выход 63%).

[002614] Стадия C. Соединение **54** (3,93 г, 0,012 моль, 1,0 экв.) и 80% H_2SO_4 (10 мл) перемешивали при комн. темп. в течение 18 ч. После завершения реакции (контролировали с помощью ЖХМС), реакционную смесь вылили на лед и прибавляли водный раствор аммиака (5 мл). Образованный осадок отфильтровали, промывали водой и сушили на воздухе с получением соединения **55**. Выход составлял 2,35 г (65%).

[002615] Стадия D. 1-Метил-*1H*-имидазол-2-карбоксилат лития **56** (1,32 г, 0,01 моль, 1,3 экв.), триэтиламин (1,67 г, 0,01 моль, 1,4 экв.) и 1-метил-*1H*-имидазол (1,64 г, 0,02 моль, 2,5 экв.) растворили в CH_2Cl_2 (15 мл). Полученную смесь охлаждали до 0°C и по каплям прибавляли метансульфонилхлорид (1,1 г, 9,6 ммоль, 1,2 экв.). Затем полученную суспензию перемешивали в течение 30 мин, и соединение **55** (2,35 г, 8,0 ммоль, 1,0 экв.) прибавляли одной порцией. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи и затем выпарили в вакууме. Остаток растворили в ДМСО и прибавляли *трет*-бутоксид калия (1,79 г, 0,016 моль, 2,0 экв.). Полученную суспензию перемешивали в течение ночи при 80°C и прибавляли HOAc (5 мл). Полученный осадок отфильтровали, промывали водой и сушили с получением соединения **57**. Выход составлял 2,34 г (76%).

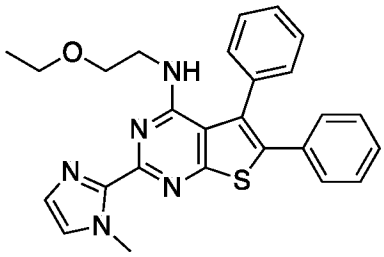
[002616] Стадия E. Соединение **57** (2,34 г, 6,1 ммоль, 1,0 экв.) и фосфорилхлорид (7 мл) перемешивали при 90°C в течение 18 ч. Реакционную смесь вылили на лед и экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили (Na_2SO_4), фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением соединения **58** (1,98 г, 81%).

[002617] Стадия F. К раствору соединения **58** (1,98 г, 4,94 ммоль, 1,0 экв.) в ДМСО (3 мл) прибавляли 2-метоксиэтанамин (0,37 г, 4,94 ммоль, 1,0 экв.) и DIPEA (0,83 г, 6,42 ммоль, 1,3 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 60°C. Затем реакционную суспензию вылили в воду и экстрагировали EtOAc. Растворитель выпарили и остаток очищали с помощью ВЭЖХ с получением целевого соединения (1,36 г, выход 63%).



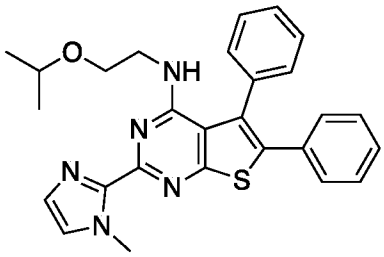
ПРИМЕР 287

[002618] Целевое соединение получали согласно методики, описанной на Схеме 13. Выходы составляли: стадия A 1,61 г, (80,5%); стадия B 1,0 г (71,4%); стадия C 342 мг (68%); стадия D 155 мг (52%); стадия E 136 мг (80%); стадия F 48,3 мг (49%).



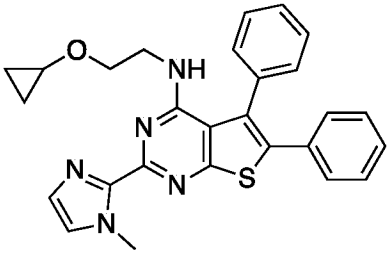
ПРИМЕР 288

[002619] Целевое соединение получали согласно методики, описанной на Схеме 13. Выходы составляли: стадия A 1,72 г (86%); стадия B 1,02 г (73%); стадия C 371 мг (74%); стадия D 167 мг (56%); стадия E 143 мг (84%); стадия F 50,6 мг (51%).



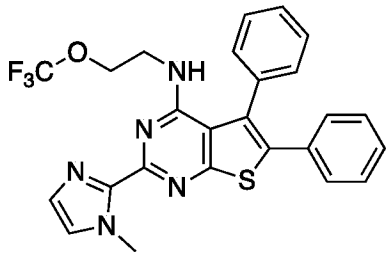
ПРИМЕР 289

[002620] Целевое соединение получали согласно методики, описанной на Схеме 13. Выходы составляли: стадия A 1,49 г (72,5%); стадия B 0,81 г (57%); стадия C 411 мг (82%); стадия D 172 мг (57%); стадия E 138 мг (81%); стадия F 51,7 мг (52%).



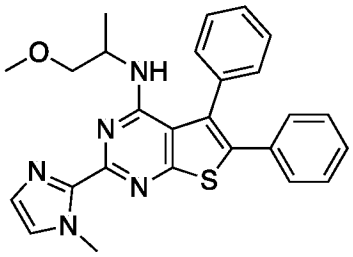
ПРИМЕР 290

[002621] Целевое соединение получали согласно методики, описанной на Схеме 13. Выходы составляли: стадия A 1,79 г (89,5%); стадия B 1,10 г (80%); стадия C 0,393 г (78%); стадия D 169 мг (56%); стадия E 142 мг (83%); стадия F 18,3 мг (18%).



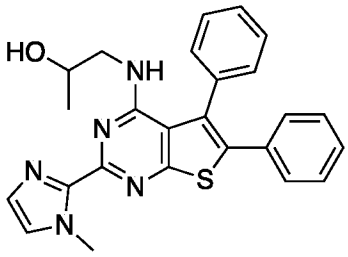
ПРИМЕР 291

[002622] Целевое соединение получали согласно методики, описанной на Схеме 13. Выходы составляли: стадия A 1,66 г (83%); стадия B 1,06 г (76%); стадия C 0,366 г (73%); стадия D 176 мг (59%); стадия E 152 мг (89%); стадия F 11,1 мг (11%).



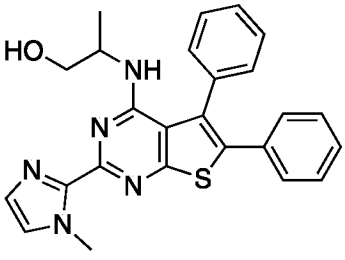
ПРИМЕР 292

[002623] Целевое соединение получали согласно методики, описанной на Схеме 13. Выходы составляли: стадия A 1,73 г (86,5%); стадия B 0,97 г (69,3%); стадия C 0,331 г (66%); стадия D 181 мг (60%); стадия E 146 мг (86%); стадия F 48,3 мг (48%).



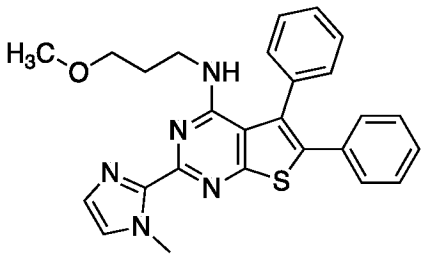
ПРИМЕР 293

[002624] Целевое соединение получали согласно методики, описанной на Схеме 13. Выходы составляли: стадия A 1,68 г (84%); стадия B 1,11 г (79%); стадия C 0,378 г (75%); стадия D 159 мг (53%); стадия E 151 мг (89%); стадия F 46,1 мг (46%).



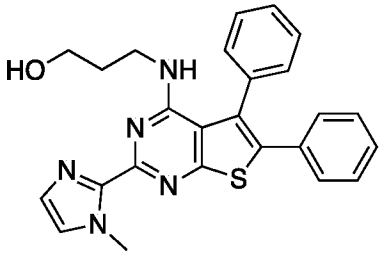
ПРИМЕР 294

[002625] Целевое соединение получали согласно методики, описанной на Схеме 13. Выходы составляли: стадия A 1,74 г (87%); стадия B 1,07 г (76%); стадия C 0,358 г (71%); стадия D 179 мг (60%); стадия E 149 мг (87%); стадия F 11,2 мг (11%).



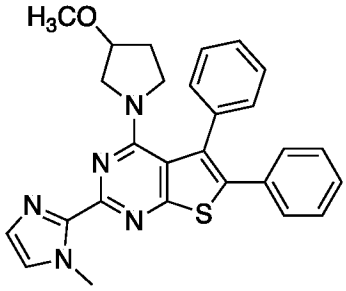
ПРИМЕР 295

[002626] Целевое соединение получали согласно методики, описанной на Схеме 13. Выходы составляли: стадия A 1,63 г (81,5%); стадия B 0,89 г (63%); стадия C 0,362 г (72%); стадия D 177 мг (59%); стадия E 137 мг (80%); стадия F 52,9 мг (53%).



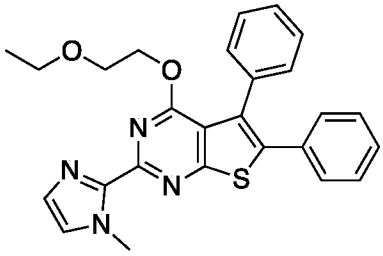
ПРИМЕР 296

[002627] Целевое соединение получали согласно методики, описанной на Схеме 13. Выходы составляли: стадия A 1,64 г (82%); стадия B 1,01 г (72%); стадия C 0,401 г (80%); стадия D 164 мг (55%); стадия E 131 мг (77%); стадия F 51,0 мг (51%).



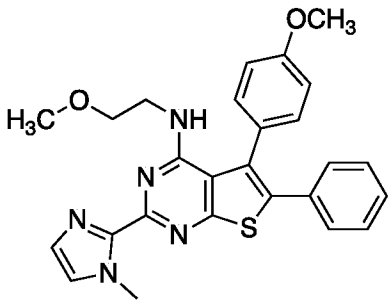
ПРИМЕР 297

[002628] Целевое соединение получали согласно методики, описанной на Схеме 13. Выходы составляли: стадия A 1,67 г (83,5%); стадия B 0,98 г (70%); стадия C 0,372 г (74%); стадия D 185 мг (62%); стадия E 147 мг (86%); стадия F 58,6 мг (59%).



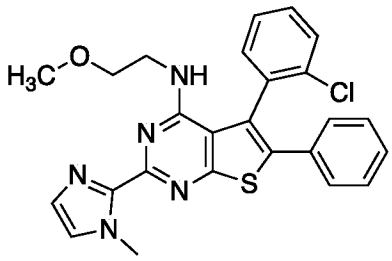
ПРИМЕР 298

[002629] Целевое соединение получали согласно методики, описанной на Схеме 13. Выходы составляли: стадия A 1,76 г (88%); стадия B 1,04 г (74%); стадия C 0,369 г (74%); стадия D 163 мг (54%); стадия E 150 мг (88%); стадия F 24,4 мг (25%).



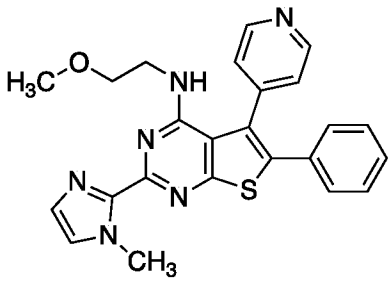
ПРИМЕР 299

[002630] Целевое соединение получали согласно методики, описанной на Схеме 14, используя условия для стадии C, когда R=4-метоксифенил. Выходы составляли: стадия A 1,66 г (83%); стадия B 1,21 г (81%); стадия C 0,305 г (61%); стадия D 176 мг (59%); стадия E 149 мг (83%); стадия F 97 мг (97%).



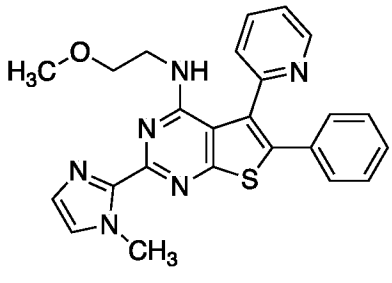
ПРИМЕР 300

[002631] Целевое соединение получали согласно методики, описанной на Схеме 14, используя условия для стадии C когда R=2-хлорфенил. Выходы составляли: стадия A 1,73 г (86,5%); стадия B 1,14 г (76%); стадия C 0,365 г (73%); стадия D 183 мг (61%); стадия E 159 мг (88%); стадия F 57,2 мг (52%).



ПРИМЕР 301

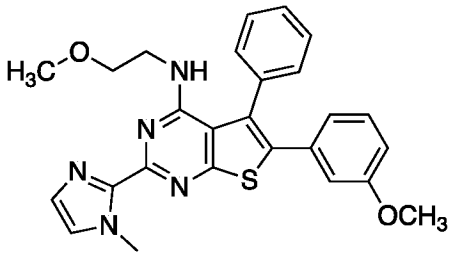
[002632] Целевое соединение получали согласно методики, описанной на Схеме 14, используя условия для стадии C, когда R=4-пиридинил. Выходы составляли: стадия A 1,68 г (84%); стадия B 1,19 г (80%); стадия C 0,35 г (70%); стадия D 169 мг (56%); стадия E 164 мг (91%); стадия F 15 мг (15%).



ПРИМЕР 302

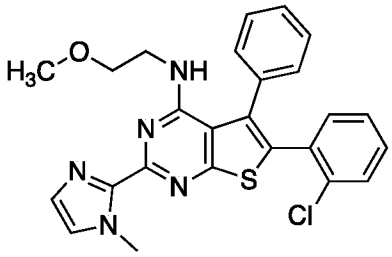
[002633] Целевое соединение получали согласно методики, описанной на Схеме 14, используя условия для стадии C, когда R=2-пиридинил. Выходы составляли: стадия A 1,59

г (79,5%); стадия B 1,05 г (75%); стадия C 0,37 г (74%); стадия D 174 мг (58%); стадия E 138 мг (77%); стадия F 47,3 мг (47%).



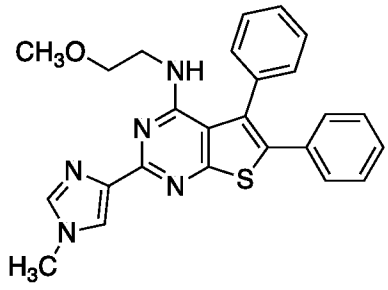
ПРИМЕР 303

[002634] Целевое соединение получали согласно методики, описанной на Схеме 15, используя условия для стадии C, когда R=3-метоксифенил. Выходы составляли: стадия A 1,65 г (82,5%); стадия B 1,14 г (76%); стадия C 0,365 г (73%); стадия D 164 мг (55%); стадия E 134 мг (78%); стадия F 49,3 мг (50%).



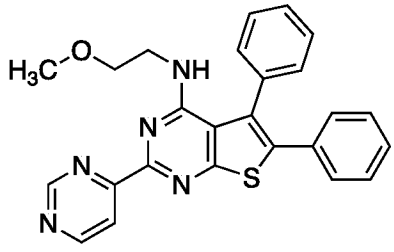
ПРИМЕР 304

[002635] Целевое соединение получали согласно методики, описанной на Схеме 15, используя условия для стадии C когда R=2-хлорфенил. Выходы составляли: стадия A 1,67 г (83,5%); стадия B 1,07 г (71%); стадия C 0,305 г (61%); стадия D 179 мг (60%); стадия E 147 мг (86%); стадия F 56,5 мг (57%).



ПРИМЕР 305

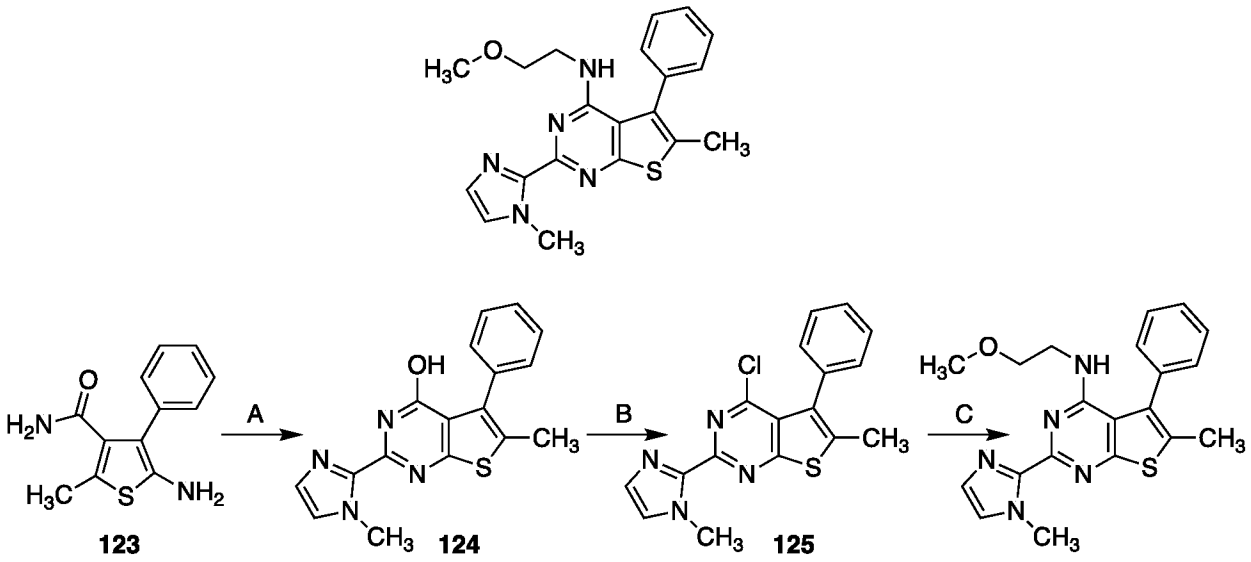
[002636] Целевое соединение получали согласно методики, описанной на Схеме 16. Выходы составляли: стадия A 1,78 г (89%); 1,21 г (81%); стадия C 0,389 г (78%); стадия D 159 мг (53%); стадия E 141 мг (88%); стадия F 94,0 мг (94%).



ПРИМЕР 306

[002637] Целевое соединение получали согласно методики, описанной на Схеме 16. Выходы составляли: стадия A 1,65 г (82,5%); стадия B 1,26 г (84%); стадия C 0,367 г (73%); стадия D 173 мг (58%). стадия E 134 мг (83%); стадия F 57,3 мг (57%).

ПРИМЕР 307

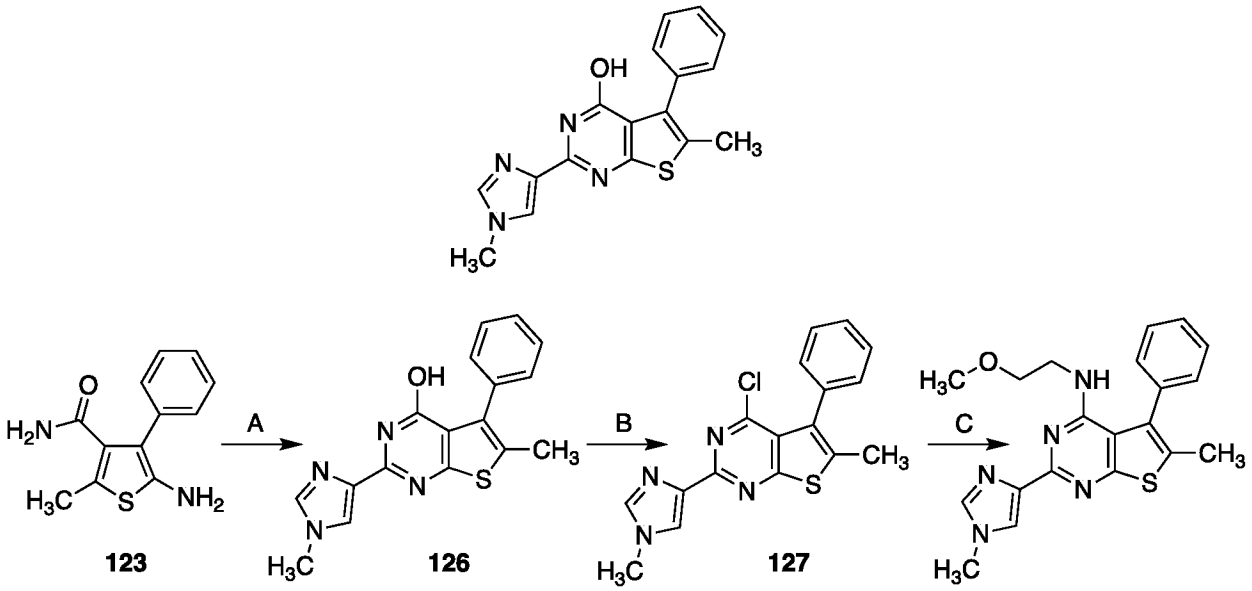


[002638] Стадия A. 2-амино-5-метил-4-фенилтиофен-3-карбоксамид 123 (1,0 экв.) кипятили с обратным холодильником с 1-метилимидазол-2-карбоксальдегидом (1,1 экв.) в уксусной (5 мл) кислоте в течение 24 ч. После завершения реакции (подтверждено ТСХ), раствор охлаждали и разбавляли водой. Осадок отфильтровали и сушили с получением соединения **124** (выход - 87%) в виде коричневого твердого вещества. Загрузку рассчитали на основе 700 мг теоретического выхода продукта. Выход: 595 мг (85%).

[002639] Стадия B. Соединение **124** (1,0 экв.) прибавляли к трихлориду фосфора (3 мл) , и смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 12 ч. Затем реакционную смесь вылили в 25% раствора аммиака в холодной воде (30 мл) и перемешивали в течение 1 ч. Целевое соединение экстрагировали ДХМ (2*40 мл), сушили (Na_2SO_4), растворитель удалили в вакууме с получением неочищенного продукта **125** в виде коричневого твердого вещества. Реакционную смесь использовали на следующей стадии без очистки. Загрузку рассчитали на основе теоретического выхода 1 г продукта. Выход: 0,66 г (65%).

[002640] Стадия C. К раствору соединения **125** (1,0 экв.) в хлороформе (10 мл) прибавляли триэтиламин (1,5 экв.), а затем 2-метоксиэтиламин (1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 24 часов при 60 ° C. После завершения реакции (подтверждено ТСХ) смесь концентрировали при пониженном давлении, выливали в H_2O и экстрагировали EtOAc (2 × 40 мл), сушили (Na_2SO_4), растворитель удаляли в вакууме с получением неочищенного продукта x в виде коричневого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали, используя ВЭЖХ (градиент смеси H_2O/CH_3CN) с выходом 0,045 г целевого соединения. Загрузку рассчитали на основе теоретического выхода 0,45 г конечного продукта. Выход: 0,045 г (11,2%).

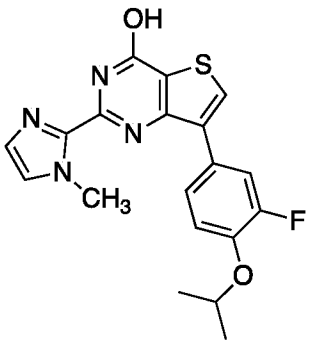
ПРИМЕР 308



[002641] Стадия А. 2-амино-5-метил-4-фенилтиофен-3-карбоксамид 123 (1,0 экв.) кипятили с обратным холодильником с 1-метилимидазол-4-карбоксальдегидом (1,1 экв.) в уксусной (5 мл) кислоте в течение 24 ч. После завершения реакции (подтверждено ТСХ), раствор охлаждали и разбавляли водой. Осадок отфильтровали и сушили с получением соединения **126** (выход - 87%) в виде коричневого твердого вещества. Загрузку рассчитали на основе 700 мг теоретического выхода продукта. Выход: 609 мг (87%).

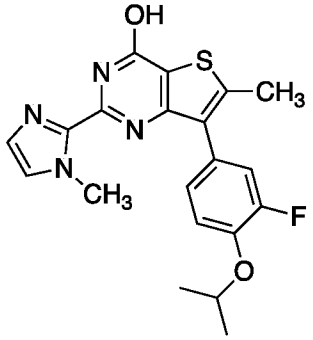
[002642] Стадия В. Соединение **126** (1,0 экв.) прибавляли к трихлориду фосфора (3 мл) , и смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 12 ч. Затем реакционную смесь вылили в 25% раствора аммиака в холодной воде (30 мл) и перемешивали в течение 1 ч. Целевое соединение экстрагировали ДХМ (2*40 мл), сушили (Na_2SO_4), растворитель удалили в вакууме с получением неочищенного продукта **127** в виде коричневого твердого вещества. Реакционную смесь использовали на следующей стадии без очистки. Загрузку рассчитали на основе теоретического выхода 1 г продукта. Выход: 0,47 г (47%).

[002643] Стадия С. К раствору соединения **127** (1,0 экв.) в хлороформе (10 мл) прибавляли триэтиламин (1,5 экв.), а затем 2-метоксиэтиламин (1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 24 часов при 60 ° С. После завершения реакции (подтверждено ТСХ) смесь концентрировали при пониженном давлении, выливали в H_2O и экстрагировали EtOAc (2 × 40 мл), сушили (Na_2SO_4), растворитель удаляли в вакууме с получением неочищенного продукта х в виде коричневого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали, используя ВЭЖХ (градиент смеси H_2O/CH_3CN) с выходом 0,25 г целевого соединения. Загрузку рассчитали на основе теоретического выхода 0,45 г конечного продукта. Выход: 0,25 г (51,2%).



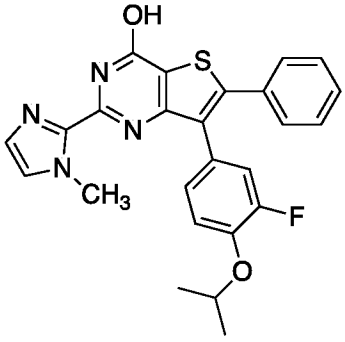
ПРИМЕР 309

[002644] Целевое соединение получали согласно методики, описанной на Схеме 17 для соединения **76**, используя подходящие реагенты и исходные материалы. Выход после стадии A составил 0,82 г (82%). Выход после стадии B составил 0,23 г (46%). Выход целевого соединения, полученного на стадии C, составил 152 мг (76%).



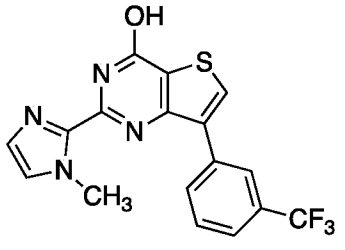
ПРИМЕР 310

[002645] Целевое соединение получали согласно методики, описанной на Схеме 17 для соединения **76**, используя подходящие реагенты и исходные материалы. Выход после стадии A составил 0,63 г (63%). Выход после стадии B составил 0,25 г (50%). Выход целевого соединения, полученного на стадии C, составил 31,5 мг (16%).



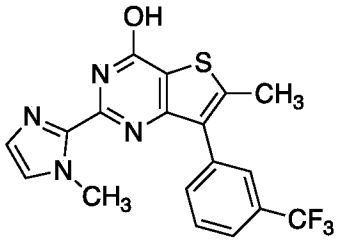
ПРИМЕР 311

[002646] Целевое соединение получали согласно методики, описанной на Схеме 17 для соединения **76**, используя подходящие реагенты и исходные материалы. Выход после стадии A составил 0,77 г (57%). Выход после стадии B составил 0,33 г (66%). Выход целевого соединения, полученного на стадии C, составил 31,3 мг (16%).



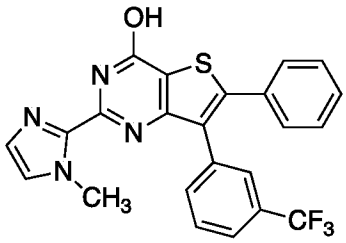
ПРИМЕР 312

[002647] Целевое соединение получали согласно методики, описанной на Схеме 17 для соединения **76**, используя подходящие реагенты и исходные материалы. Выход после стадии A составил 0,86 г (87%). Выход после стадии B составил 0,27 г (54%). Выход целевого соединения, полученного на стадии C, составил 137 мг (68,5%).



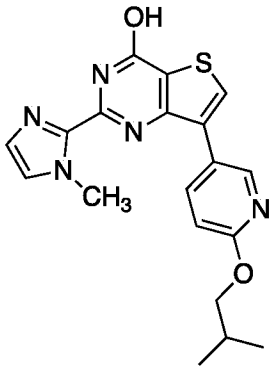
ПРИМЕР 313

[002648] Целевое соединение получали согласно методики, описанной на Схеме 17 для соединения **76**, используя подходящие реагенты и исходные материалы. Выход после стадии A составил 0,91 г (91%). Выход после стадии B составил 0,34 г (68%). Выход целевого соединения, полученного на стадии C составил 36,5 мг (18%).



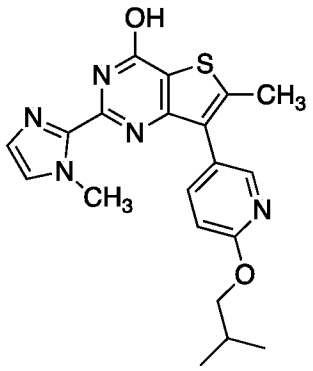
ПРИМЕР 314

[002649] Целевое соединение получали согласно методики, описанной на Схеме 17 для соединения **76**, используя подходящие реагенты и исходные материалы. Выход после стадии A составил 0,76 г (76%). Выход после стадии B составил 0,28 г (56%). Выход целевого соединения, полученного на стадии C составил 99,8 мг (50%).



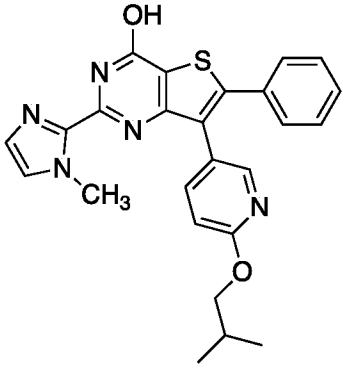
ПРИМЕР 315

[002650] Целевое соединение получали согласно методики, описанной на Схеме 17 для соединения **76**, используя подходящие реагенты и исходные материалы. Выход после стадии A составил 0,86 г (86%). Выход после стадии B составил 0,31 г (62%). Выход целевого соединения, полученного на стадии C составил 93,6 мг (47%).



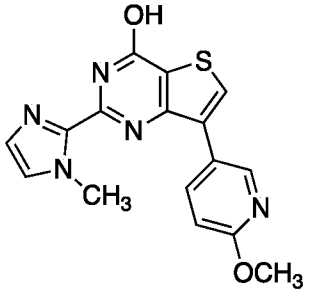
ПРИМЕР 316

[002651] Целевое соединение получали согласно методики, описанной на Схеме 17 для соединения **76**, используя подходящие реагенты и исходные материалы. Выход после стадии A составил 0,93 г (93%). Выход после стадии B составил 0,23 г (46%). Выход целевого соединения, полученного на стадии C составил 96,8 мг (49%).



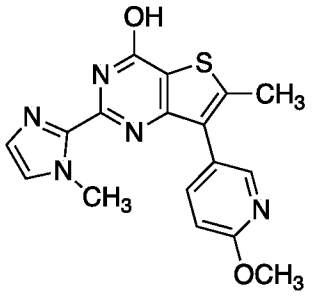
ПРИМЕР 317

[002652] Целевое соединение получали согласно методики, описанной на Схеме 17 для соединения **76**, используя подходящие реагенты и исходные материалы. Выход после стадии A составил 0,84 г (84%). Выход после стадии B составил 0,33 г (66%). Выход целевого соединения, полученного на стадии C, составил 55,1 мг (28%).



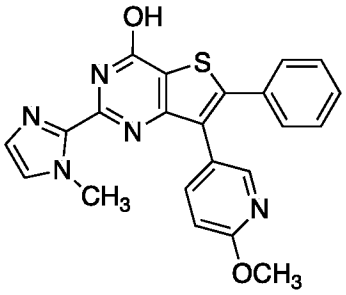
ПРИМЕР 318

[002653] Целевое соединение получали согласно методики, описанной на Схеме 17 для соединения **76**, используя подходящие реагенты и исходные материалы. Выход после стадии A составил 0,79 г (79%). Выход после стадии B составил 0,34 г (68%). Выход целевого соединения, полученного на стадии C, составил 20,5 мг (10%).



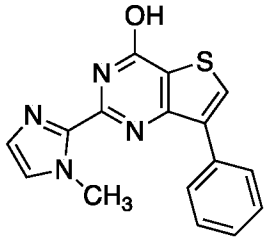
ПРИМЕР 319

[002654] Целевое соединение получали согласно методики, описанной на Схеме 17 для соединения **76**, используя подходящие реагенты и исходные материалы. Выход после стадии A составил 0,84 г (84%). Выход после стадии B составил 0,29 г (58%). Выход целевого соединения, полученного на стадии C, составил 57,5 мг (29%).



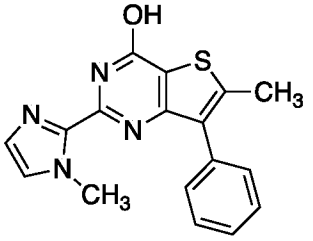
ПРИМЕР 320

[002655] Целевое соединение получали согласно методики, описанной на Схеме 17 для соединения **76**, используя подходящие реагенты и исходные материалы. Выход после стадии A составил 0,92 г (92%). Выход после стадии B составил 0,31 г (62%). Выход целевого соединения, полученного на стадии C, составил 112,6 мг (56%).



ПРИМЕР 321

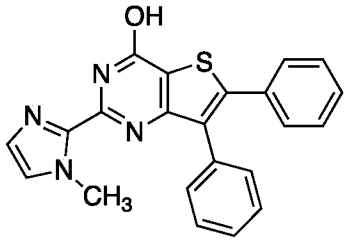
[002656] Целевое соединение получали согласно методики, описанной на Схеме 17 для соединения **76**, используя подходящие реагенты и исходные материалы. Выход после стадии A составил 0,88 г (88%). Выход после стадии B составил 0,29 г (58%). Выход целевого соединения, полученного на стадии C, составил 142,7 мг (71%).



ПРИМЕР 322

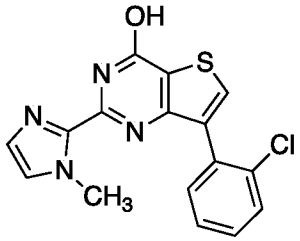
[002657] Целевое соединение получали согласно методики, описанной на Схеме 17 для соединения **76**, используя подходящие реагенты и исходные материалы. Выход после стадии A составил 0,94 г (94%). Выход после стадии B составил 0,30 г (60%). Выход

целевого соединения, полученного на стадии C, составил 112,2 мг (56%).



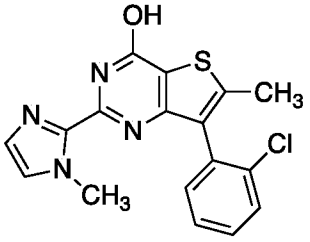
ПРИМЕР 323

[002658] Целевое соединение получали согласно методики, описанной на Схеме 17 для соединения **76**, используя подходящие реагенты и исходные материалы. Выход после стадии A составил 0,69 г (69%). Выход после стадии B составил 0,26 г (52%). Выход целевого соединения, полученного на стадии C, составил 15,2 мг (8%).



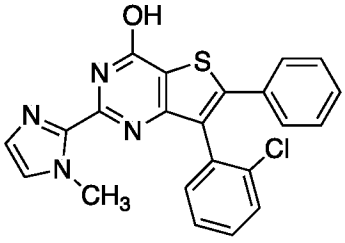
ПРИМЕР 324

[002659] Целевое соединение получали согласно методики, описанной на Схеме 17 для соединения **76**, используя подходящие реагенты и исходные материалы. Выход после стадии A составил 0,90 г (90,5%). Выход после стадии B составил 0,35 г (70%). Выход целевого соединения, полученного на стадии C, составил 71,1 мг (35,5%).



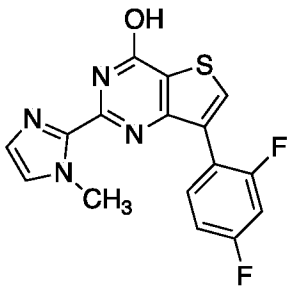
ПРИМЕР 325

[002660] Целевое соединение получали согласно методики, описанной на Схеме 17 для соединения **76**, используя подходящие реагенты и исходные материалы. Выход после стадии A составил 0,93 г (93%). Выход после стадии B составил 0,27 г (54%). Выход целевого соединения, полученного на стадии C, составил 77,2 мг (38%).



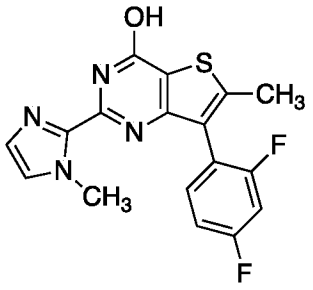
ПРИМЕР 326

[002661] Целевое соединение получали согласно методики, описанной на Схеме 17 для соединения **76**, используя подходящие реагенты и исходные материалы. Выход после стадии A составил 0,89 г (89%). Выход после стадии B составил 0,32 г (64%). Выход целевого соединения, полученного на стадии C, составил 19,8 мг (10%).



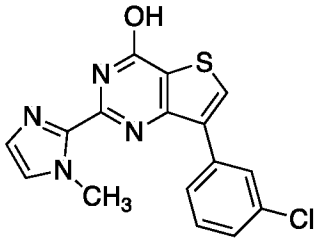
ПРИМЕР 327

[002662] Целевое соединение получали согласно методики, описанной на Схеме 17 для соединения **76**, используя подходящие реагенты и исходные материалы. Выход после стадии A составил 0,79 г (79%). Выход после стадии B составил 0,29 г (58%). Выход целевого соединения, полученного на стадии C, составил 174,8 мг (87%).



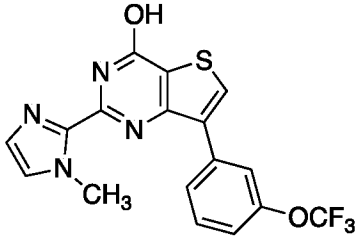
ПРИМЕР 328

[002663] Целевое соединение получали согласно методики, описанной на Схеме 17 для соединения **76**, используя подходящие реагенты и исходные материалы. Выход после стадии A составил 0,91 г (91%). Выход после стадии B составил 0,34 г (68%). Выход целевого соединения, полученного на стадии C, составил 42,8 мг (21%).



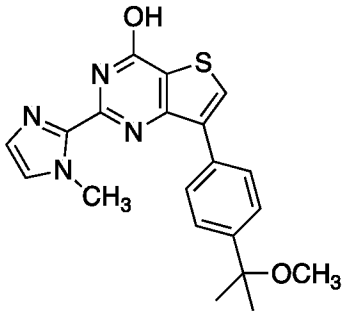
ПРИМЕР 329

[002664] Целевое соединение получали согласно методики, описанной на Схеме 17 для соединения **76**, используя подходящие реагенты и исходные материалы. Выход после стадии A составил 0,88 г (88%). Выход после стадии B составил 0,27 г (54%). Выход целевого соединения, полученного на стадии C, составил 82,7 мг (41%).



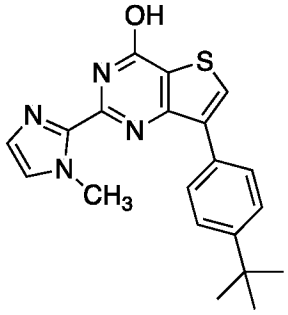
ПРИМЕР 330

[002665] Целевое соединение получали согласно методики, описанной на Схеме 17 для соединения **76**, используя подходящие реагенты и исходные материалы. Выход после стадии A составил 0,94 г (94%). Выход после стадии B составил 0,24 г (48%). Выход целевого соединения, полученного на стадии C, составил 180,5 мг (90%).



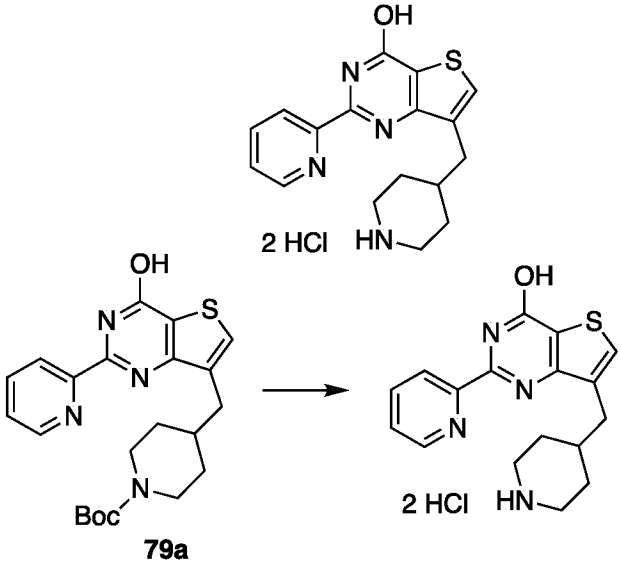
ПРИМЕР 331

[002666] Целевое соединение получали согласно методики, описанной на Схеме 17 для соединения **76**, используя подходящие реагенты и исходные материалы. Выход после стадии A составил 0,87 г (87%). Выход после стадии B составил 0,30 г (60%). Выход целевого соединения, полученного на стадии C, составил 116,8 мг (58%).



ПРИМЕР 332

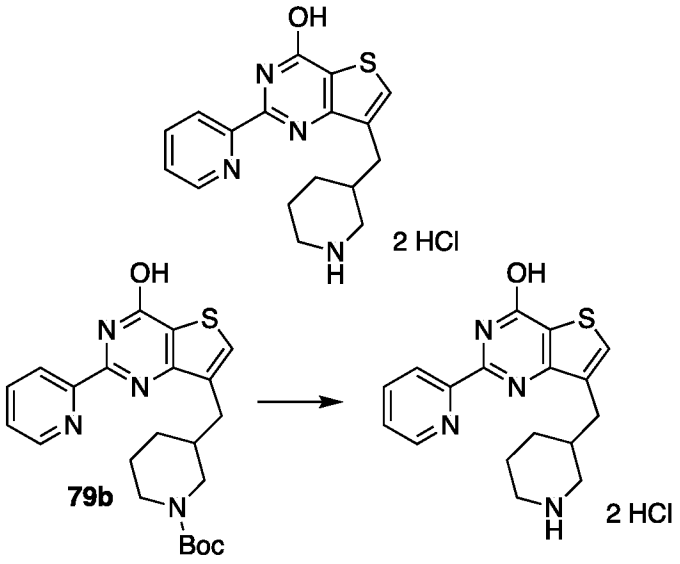
[002667] Целевое соединение получали согласно методики, описанной на Схеме 17 для соединения **76**, используя подходящие реагенты и исходные материалы. Выход после стадии A составил 0,85 г (85%). Выход после стадии B составил 0,27 г (54%). Выход целевого соединения, полученного на стадии C, составил 31,5 мг (16%).



ПРИМЕР 333

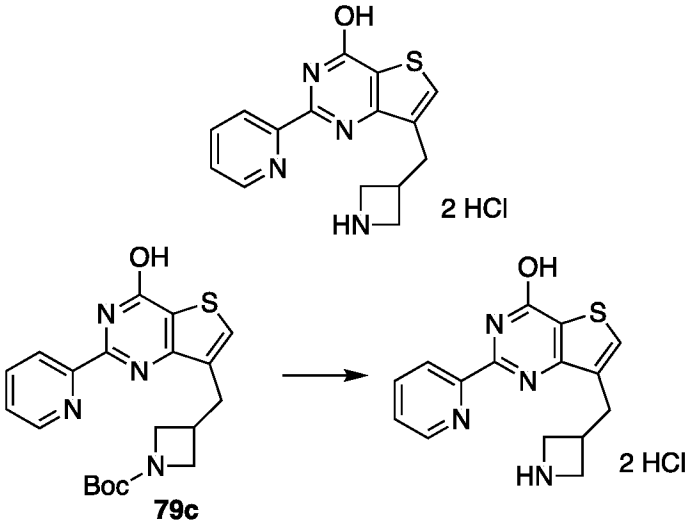
79a

[002668] Соединение **79a** получали согласно методики, описанной для стадии A-B, Схемы 18 с выходом 15%. Смесь **79a** (0,25 ммоль) и 6N водного раствора HCl (5 мл) перемешивали при 50°C в течение 5 ч. Полученный раствор выпарили досуха. Остаток растирали с диоксаном и сушили в вакууме с получением чистого целевого соединения в виде HCl соли с выходом 90%.



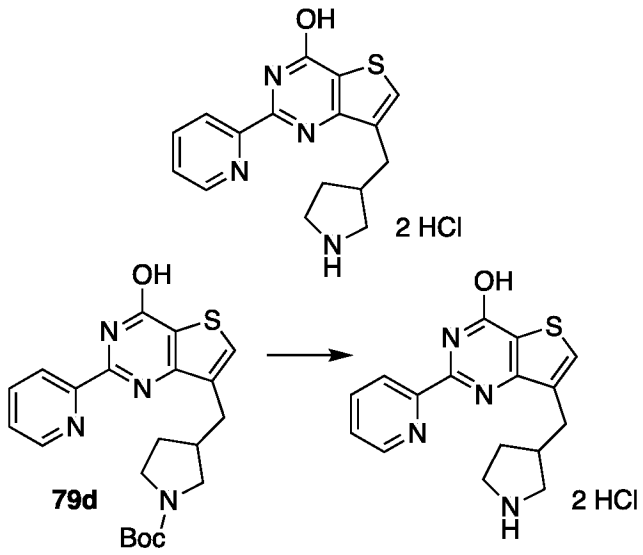
ПРИМЕР 334

[002669] Соединение **79b** получали согласно методики, описанной для стадии A-B, Схемы 18 с выходом 17%. Смесь **79b** (0,25 ммоль) и 6N водного раствора HCl (5 мл) перемешивали при 50°C в течение 5 ч. Полученный раствор выпарили досуха. Остаток растирали с диоксаном и сушили в вакууме с получением чистого целевого соединения в виде HCl соли с выходом 90%.



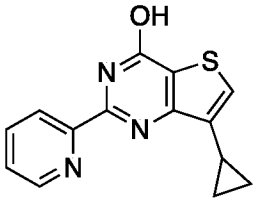
ПРИМЕР 335

[002670] Соединение **79c** получали согласно методики, описанной для стадии A-B, Схемы 18 с выходом 19%. Смесь **79c** (0,25 ммоль) и 6N водного раствора HCl (5 мл) перемешивали при 50°C в течение 5 ч. Полученный раствор выпарили досуха. Остаток растирали с диоксаном и сушили в вакууме с получением чистого целевого соединения в виде HCl соли с выходом 90%.



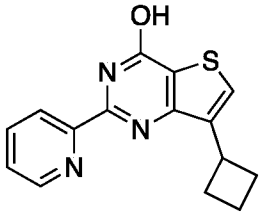
ПРИМЕР 336

[002671] Соединение **79d** получали согласно методики, описанной для стадии A-B, Схемы 18 с выходом 13%. Смесь **79d** (0,25 ммоль) и 6N водного раствора HCl (5 мл) перемешивали при 50°C в течение 5 ч. Полученный раствор выпарили досуха. Остаток растирали с диоксаном и сушили в вакууме с получением чистого целевого соединения в виде HCl соли с выходом 90%.



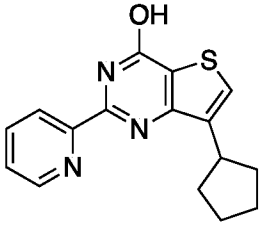
ПРИМЕР 337

[002672] Целевое соединение получали, как описано на Схеме 19, используя подходящий цинкорганический реагент (выход 13%).



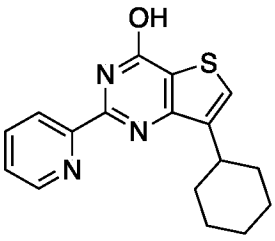
ПРИМЕР 338

[002673] Целевое соединение получали, как описано на Схеме 19, используя подходящий цинкорганический реагент (выход 19%).



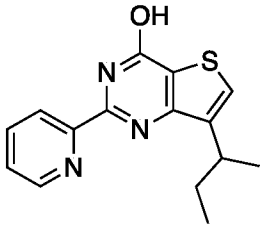
ПРИМЕР 339

[002674] Целевое соединение получали, как описано на Схеме 19, используя подходящий цинкорганический реагент (выход 17%).



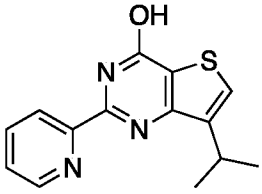
ПРИМЕР 340

[002675] Целевое соединение получали, как описано на Схеме 19, используя подходящий цинкорганический реагент (выход 12%).



ПРИМЕР 341

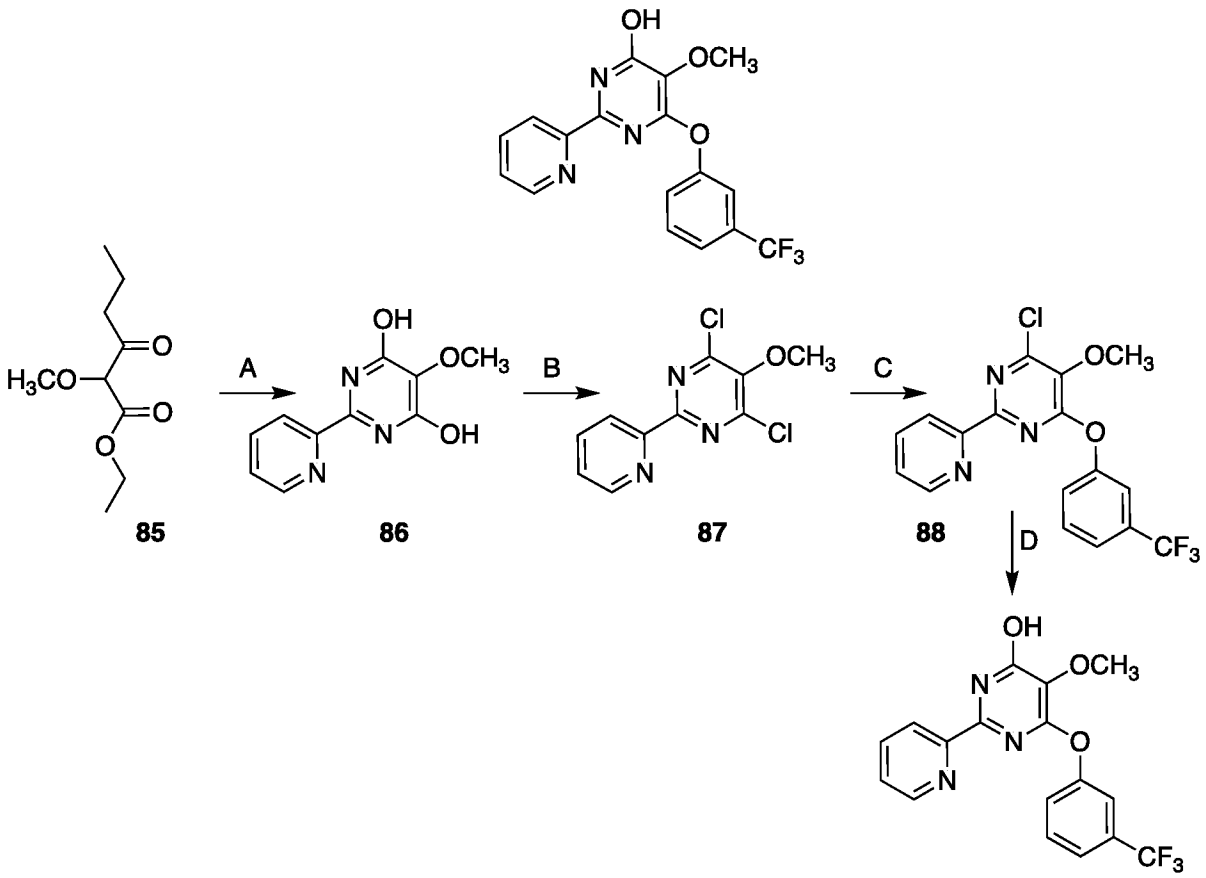
[002676] Целевое соединение получали, как описано на Схеме 19, используя подходящий цинкорганический реагент (выход 11%).



ПРИМЕР 342

[002677] Целевое соединение получали, как описано на Схеме 19, используя подходящий цинкорганический реагент (выход 15%).

ПРИМЕР 343



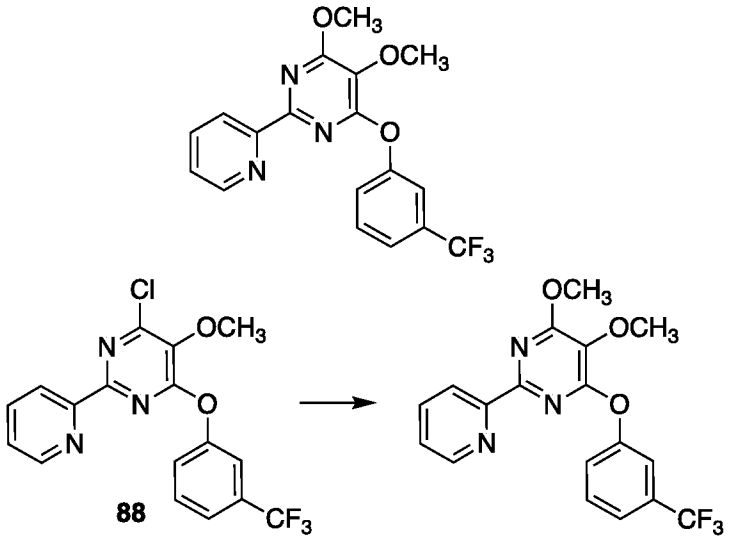
[002678] Стадия A. Натрий (2,27 г, 4 экв.) растворили в MeOH (80 мл). К данному раствору прибавляли соединение **85** (4 г, 1 экв.) и амидин гидрохлорид (3,88 г, 1 экв.). Реакционную смесь нагревали при 65°C в течение 12 часов и выпарили в вакууме. Остаток перенесли в холодную воду (10 мл), подкислили конц. HCl до pH=4 и оставили стоять в холодильнике в течение 2 часов. Осадок отфильтровали, промывали водой 10 мл и сушили с получением соединения **86** (4,3 г).

[002679] Стадия B. К суспензии соединения **86** (4,3 г) в $POCl_3$ (35 мл) прибавляли ДМФА (0,5 мл). Реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 12 ч и выпарили. Остаток погасили ледяной водой (50 мл) и экстрагировали MTBE (3*50 мл). Органические экстракты промывали солевым раствором (2*50 мл), сушили над Na_2SO_4 и выпарили в вакууме с получением соединения **87** (2,3 г).

[002680] Стадия C. К раствору соединения **87** (0,5 г, 1 экв.) в ДМФА 5 мл прибавляли фенол (0,32 г, 1 экв.) и K_2CO_3 (0,4 г,1,5 экв.). Полученную смесь нагревали при 70°C в течение 12 ч, охладили, переносили в воду (50 мл) и экстрагировали MTBE (3*30 мл). Органические экстракты промывали солевым раствором (2*30 мл), сушили над Na_2SO_4 и выпарили в вакууме с получением соединения **88** (~ 0,6 г, чистота 70%). Это соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки

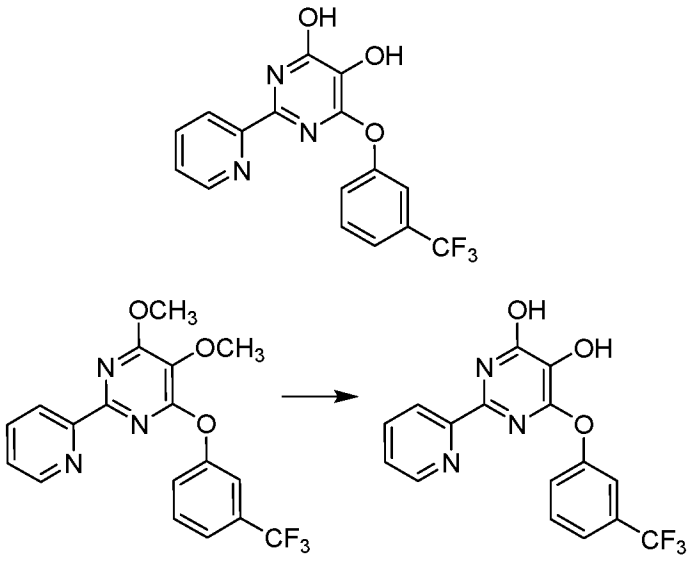
[002681] Стадия D. К раствору соединения **88** (0,2 г, 1 экв.) в ТГФ (10 мл) прибавляли раствор NaOH (0,1 г, 5 экв.) в воде (2 мл). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 12 ч, подкисляли HCl и выпарили. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ с получением целевого соединения.

ПРИМЕР 344



[002682] К раствору соединения **88**, полученного, как описано на стадии C, Примера 343 (0,2 г, 1 экв.) в сухом MeOH (20 мл) прибавляли t-BuOK (0,06 г, 1 экв.). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч и выпарили. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ с получением целевого соединения.

ПРИМЕР 345



89

(Example 344)

[002683] К раствору соединения **89** (Пример 344), полученного, как описано в Примере 338 (0,6 г, 1 экв.) в ДХМ (40 мл) прибавляли BBr_3 (1,2 г, 3 экв.). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч и выпаривали в вакууме. Остаток погасили водой (10 мл) и экстрагировали ДХМ (3*30 мл). Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и выпарили под пониженном давлении. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ с получением целевого соединения.

[002684] Это раскрытие не должно быть ограничено по объему вариантами осуществления изобретения, раскрытыми в примерах, которые предназначены в качестве

отдельных иллюстраций отдельных аспектов, и любыми способами, которые являются функционально эквивалентными, находятся в пределах объема этого раскрытия. Таким образом, различные модификации в дополнение к показанным и описанным в настоящем документе станут очевидны специалистам в области на основании вышеизложенного описания. Такие модификации входят в объем прилагаемой формулы изобретения.

Здесь упоминаются разнообразные ссылки, такие как патенты, заявки на патенты и публикации, раскрытия которых полностью включены в настоящий документ посредством ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, которое имеет аффинность связывания (K_d), равную менее чем 10 мкМ, с ГТФ-связывающим доменом одного или более членов суперсемейства Ras.

2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что один или более членов суперсемейства Ras представляет собой Ras.

3. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что один или более членов суперсемейства Ras представляет собой Rho.

4. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что один или более членов суперсемейства Ras представляет собой Rac.

5. Соединение, которое связывается с ГТФ-связывающим доменом одного или более членов суперсемейства Ras и ингибирует один или более членов суперсемейства Ras со значением IC_{50} менее чем 10 мкМ.

6. Соединение по п. 5, отличающееся тем, что один или более членов суперсемейства Ras представляет собой Ras.

7. Соединение по п. 5, отличающееся тем, что один или более членов суперсемейства Ras представляет собой Rho.

8. Соединение по п. 5, отличающееся тем, что один или более членов суперсемейства Ras представляет собой Rac.

9. Соединение, которое связывается с ГТФ-связывающим доменом одного или более членов суперсемейства Ras и ингибирует один или более членов суперсемейства Ras с ингибированием более чем 25% при 20 мкММмкМ.

10. Соединение по п. 9, отличающееся тем, что соединение ингибирует один или более членов суперсемейства Ras с ингибированием более чем 50%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 99% при 20 мкМ.

11. Соединение по п. 9 или 10, отличающееся тем, что один или более членов суперсемейства Ras представляет собой Ras.

12. Соединение по п. 9 или 10, отличающееся тем, что один или более членов суперсемейства Ras представляет собой Rho.

13. Соединение по п. 9 или 10, отличающееся тем, что один или более членов суперсемейства Ras представляет собой Rac.

14. Способ тестирования способности одного или более соединений связываться с ГТФ-связывающим доменом и конкурировать за ГТФ-связывание одного или более членов суперсемейства Ras, включающий:

a) экспрессию белка суперсемейства Ras или его мутанта в виде меченого белка;

b) приведение в контакт одного или более соединений с меченым белком с последующей инкубацией комбинации;

c) добавление меченого ГТФ или меченого ГДФ к каждой комбинации белок-соединение с последующей инкубацией полученной смеси; а также

d) измерение количества связанного меченого ГТФ или связанного меченого ГДФ.

15. Способ по п. 14, дополнительно включающий в себя между этапом a) и этапом

b): добавление меченого белка в одну или более лунок покрытого лигандом одно- или многолуночного планшета и инкубацию меченого белка.

16. Способ по п. 14 или п. 15, отличающееся тем, что один или более членов суперсемейства Ras представляет собой Ras.

17. Способ по п. 16, где Ras представляет собой DIRAS1; DIRAS2; DIRAS3; ERAS; GEM; HRAS; KRAS; MRAS; NKIRAS1; NKIRAS2; NRAS; RALA; RALB; RAP1A; RAP1B; RAP2A; RAP2B; RAP2C; RASD1; RASD2; RASL10A; RASL10B; RASL11A; RASL11B; RASL12; REM1; REM2; RERG; RERGL; RRAD; RRAS; или RRAS2.

18. Способ по п. 17, где Ras представляет собой HRAS, KRAS, NRAS или его мутант.

19. Способ по п. 18, где Ras представляет собой HRAS или его мутант.

20. Способ по п. 18, где Ras представляет собой KRAS или его мутант.

21. Способ по п. 18, где Ras представляет собой NRAS или его мутант.

22. Способ по п. 20, отличающийся тем, что белок суперсемейства Ras представляет собой KRas G12D мутантный белок.

23. Способ по п. 20, отличающийся тем, что белок суперсемейства Ras представляет собой KRas G12C мутантный белок.

24. Способ по п. 20, отличающийся тем, что белок суперсемейства Ras представляет собой белок KRas дикого типа.

25. Способ по п. 20, отличающийся тем, что белок суперсемейства Ras представляет собой KRas Q61H мутантный белок.

26. Способ по п. 20, отличающийся тем, что белок суперсемейства Ras представляет собой двойной мутантный белок KRas G12D/Q61H.

27. Способ по п. 20, отличающийся тем, что белок суперсемейства Ras представляет собой двойной мутантный белок KRas G12C/Q61H.

28. Способ по п. 14 по п. 15, отличающийся тем, что один или более членов суперсемейства Ras представляет собой Rho.

29. Способ по п. 28, где Rho представляет собой RHOA; RHOB; RHOBTB1; RHOBTB2; RHOBTB3; RHOC; RHOD; RHOF; RHOG; RHOH; RHOJ; RHOQ; RHOU; RHOV; RND1; RND2; RND3; RAC1; RAC2; RAC3; CDC42 или его мутант.

30. Способ по п. 29, отличающийся тем, что белок суперсемейства Ras представляет собой белок Rho-A.

31. Способ по п. 14 по п. 15, отличающийся тем, что один или более членов суперсемейства Ras представляет собой Rac.

32. Способ по п. 29, где Rho представляет собой Rac или его мутант.

33. Способ по п. 31 по п. 32, где Rac представляет собой RAC1; RAC2; RAC3; RHOG или его мутант.

34. Способ по п. 33, отличающийся тем, что белок суперсемейства Ras представляет собой белок Rac-1.

35. Способ по любому одному из пп. 14-34, отличающийся тем, что меченый белок является меченым His.

36. Способ по любому одному из пп. 15-35, отличающийся тем, что лиганд представляет собой никель.

37. Способ по любому одному из пп. 14-36, отличающийся тем, что меченый-ГТФ представляет собой Cy3-ГТФ или Cy5-ГТФ.

38. Способ по любому одному из пп. 14-37, отличающийся тем, что буфер представляет собой буфер-I, который содержит 50 мМ Трис (pH 7,5), 150 мМ NaCl, 1 мМ $MgCl_2$, и 1 мМ DTT.

39. Соединение, которое ингибирует ГТФ-связывание с ГТФ-связывающим доменом одного или более членами суперсемейства Ras в бесклеточном конкурентном анализе по любому одному из пп. 14-38 с IC_{50}, равной менее чем 10 мкМ.

40. Соединение, которое ингибирует ГТФ-связывание с ГТФ-связывающим доменом одного или более членами суперсемейства Ras в бесклеточном конкурентном анализе по любому одному из пп. 14-38 с ингибированием, большим чем 25% при 20 мкМ.

41. Соединение по п. 40, отличающееся тем, что соединение ингибирует один или более членов суперсемейства Ras с ингибированием более чем 50%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 99% при 20 мкМ.

42. Соединение по любому из пп. 39-41, отличающееся тем, что один или более членов суперсемейства Ras представляет собой Ras.

43. Соединение по любому из пп. 39-41, отличающееся тем, что один или более членов суперсемейства Ras представляет собой Rho.

44. Соединение по любому из пп. 39-41, отличающееся тем, что один или более членов суперсемейства Ras представляет собой Rac.

45. Соединение по любому из пп. 2, 6, 11 или 42, где Ras представляет собой DIRAS1; DIRAS2; DIRAS3; ERAS; GEM; HRAS; KRAS; MRAS; NKIRAS1; NKIRAS2; NRAS; RALA; RALB; RAP1A; RAP1B; RAP2A; RAP2B; RAP2C; RASD1; RASD2; RASL10A; RASL10B; RASL11A; RASL11B; RASL12; REM1; REM2; RERG; RERGL; RRAD; RRAS; или RRAS2.

46. Соединение по п. 45, где Ras представляет собой HRAS, KRAS, NRAS или его мутант.

47. Соединение по п. 46, где Ras представляет собой HRAS или его мутант.

48. Соединение по п. 46, где Ras представляет собой KRAS или его мутант.

49. Соединение по п. 46, где Ras представляет собой NRAS или его мутант.

50. Соединение по любому из пп. 3, 7, 12 или 43, где Rho представляет собой RHOA; RHOB; RHOBTB1; RHOBTB2; RHOBTB3; RHOC; RHOD; RHOF; RHOG; RHOH; RHOJ; RHOQ; RHOU; RHOV; RND1; RND2; RND3; RAC1; RAC2; RAC3; CDC42 или его мутант.

51. Соединение по любому из пп. 3, 7, 12 или 43, где Rho представляет собой Rac.

52. Соединение по любому из пп. 4, 8, 13, 44 или 51, где Rac представляет собой RAC1; RAC2; RAC3; RHOG или его мутант.

53. Способ ингибирования функции одного или более членов суперсемейства Ras, включающий введение субъекту соединения, которое обладает аффинностью связывания (K_d), равной менее чем 10 мкМ с ГТФ-связывающим доменом одного или более членов

суперсемейства Ras.

54. Способ по п. 53, отличающийся тем, что один или более членов суперсемейства Ras представляет собой Ras.

55. Способ по п. 53, отличающийся тем, что один или более членов суперсемейства Ras представляет собой Rho.

56. Способ по п. 53, отличающийся тем, что один или более членов суперсемейства Ras представляет собой Rac.

57. Способ ингибирования функции одного или более членов суперсемейства Ras, включающий введение субъекту соединения, которое ингибирует один или более членов суперсемейства Ras с IC_{50}, равной менее чем 10 мкМ.

58. Способ по п. 57, отличающийся тем, что один или более членов суперсемейства Ras представляет собой Ras.

59. Способ по п. 57, отличающийся тем, что один или более членов суперсемейства Ras представляет собой Rho.

60. Способ по п. 57, отличающийся тем, что один или более членов суперсемейства Ras представляет собой Rac.

61. Способ ингибирования функции одного или более членов суперсемейства Ras, включающий введение субъекту соединения, которое ингибирует один или более членов суперсемейства Ras с ингибированием, большим чем 25% при 20 мкМ или менее.

62. Способ по п. 61, отличающийся тем, что соединение ингибирует один или более членов суперсемейства Ras с ингибированием более чем 50%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 99% при 20 мкМ или менее.

63. Способ по п. 61 или 62, отличающийся тем, что один или более членов суперсемейства Ras представляет собой Ras.

64. Способ по п. 61 или 62, отличающийся тем, что один или более членов суперсемейства Ras представляет собой Rho.

65. Способ по п. 61 или 62, отличающийся тем, что один или более членов суперсемейства Ras представляет собой Rac.

66. Способ ингибирования функции Ras, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с одним или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене, с аффинностью связывания (K_d), равной менее чем 10 мкМ.

67. Способ ингибирования функции Ras, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с одним или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене, с аффинностью связывания (K_d), равной менее чем 10 мкМ.

68. Способ ингибирования функции Rho, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с одним или более из Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18,

Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 или Mg202 в Rho ГТФ-связывающем домене, с аффинностью связывания (K_d), равной менее чем 10 мкМ.

69. Способ ингибирования функции Rac, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с одним или более из Gly12, Ala 13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 или Mg202 в Rac ГТФ-связывающем домене с аффинностью связывания (K_d), равной менее чем 10 мкМ.

70. Способ ингибирования функции Ras, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с одним или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене и ингибирует Ras с IC_{50}, равной менее чем 10 мкМ.

71. Способ ингибирования функции Ras, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с одним или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене и ингибирует Ras с IC_{50}, равной менее чем 10 мкМ.

72. Способ ингибирования функции Rho, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с одним или более из Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18, Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 или Mg202 в Rho ГТФ-связывающем домене и ингибирует Rho с IC_{50}, равной менее чем 10 мкМ.

73. Способ ингибирования функции Rac, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с одним или более из Gly12, Ala 13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 или Mg202 в Rac ГТФ-связывающем домене и ингибирует Rac с IC_{50}, равной менее чем 10 мкМ.

74. Способ ингибирования функции Ras, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с одним или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене и ингибирует Ras с ингибированием, равным более чем 50% при 20 мкМ.

75. Способ ингибирования функции Ras, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с одним или более из Ala11, Gly12, Val14, Gly15, Lys16, Ser17, Ala18, Phe28, Val 29, Asp30, Glu31, Tyr32, Asp33, Pro34, Thr35, Lys36, Gly60, Gln61, Lys117, Asp119, Leu120, Ser145, Ala146, Lys147 или Mg202 в Ras ГТФ-связывающем домене и ингибирует Ras с ингибированием, равным более чем 50% при 20 мкМ.

76. Способ ингибирования функции Rho, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с одним или более из Gly14, Ala15, Cys16, Gly17, Lys18,

Thr19, Cys20, Phe30, Pro31, Glu32, Tyr34, Val35, Pro36, Thr37, Asp59, Lys118, Asp120, Lys162 или Mg202 в Rho ГТФ-связывающем домене и ингибирует Rho с ингибированием, равным более чем 50% при 20 мкМ.

77. Способ ингибирования функции Rac, включающий введение субъекту соединения, которое связывается с одним или более из Gly12, Ala 13, Gly15, Lys16, Thr17, Cys18, Leu19, Phe28, Ile33, Pro34, Val36, Ala59, Thr115, Lys116, Asp118, Leu119, Cys157, Ala159 или Mg202 в Rac ГТФ-связывающем домене и ингибирует Rac с ингибированием, равным более чем 50% при 20 мкМ.

78. Способ по любому одному из пп. 54, 58, 63, 66, 70 или 74, где Ras представляет собой DIRAS1; DIRAS2; DIRAS3; ERAS; GEM; HRAS; KRAS; MRAS; NKIRAS1; NKIRAS2; NRAS; RALA; RALB; RAP1A; RAP1B; RAP2A; RAP2B; RAP2C; RASD1; RASD2; RASL10A; RASL10B; RASL11A; RASL11B; RASL12; REM1; REM2; RERG; RERGL; RRAD; RRAS; или RRAS2.

79. Способ по п. 78, где Ras представляет собой HRAS, KRAS, NRAS или его мутант.

80. Способ по п. 79, где Ras представляет собой HRAS или его мутант.

81. Способ по п. 79, где Ras представляет собой KRAS или его мутант.

82. Способ по п. 79, где Ras представляет собой NRAS или его мутант.

83. Способ по любому из пп. 55, 59, 64, 68, 72 или 76, где Rho представляет собой RHOA; RHOB; RHOBTB1; RHOBTB2; RHOBTB3; RHOC; RHOD; RHOF; RHOG; RHOH; RHOJ; RHOQ; RHOU; RHOV; RND1; RND2; RND3; RAC1; RAC2; RAC3; CDC42 или его мутант.

84. Способ по п. 83, где Rho представляет собой Rac.

85. Способ по любому из пп. 56, 60, 65, 69, 73, 77 или 84, где Rac представляет собой RAC1; RAC2; RAC3; RHOG или его мутант.

86. Способ по любому из пп. 53, 57 или 62, отличающийся тем, что ингибирование функции одного или более членов суперсемейства Ras представляет собой лечение, профилактику или облегчение одного или более симптомов рака.

87. Способ по любому из пп. 54, 58, 63, 66, 70, 74 или 78-82, отличающийся тем, что ингибирование функции Ras представляет собой лечение, профилактику или облегчение одного или более симптомов рака.

88. Способ по любому из пп. 55, 59, 64, 68, 72, 76, 83 или 84, отличающийся тем, что ингибирование функции Rho представляет собой лечение, профилактику или облегчение одного или более симптомов рака.

89. Способ по любому из пп. 56, 60, 65, 69, 73, 77, 84 или 85, отличающийся тем, что ингибирование функции Rac представляет собой лечение, профилактику или облегчение одного или более симптомов рака.

90. Способ по любому из пп. 86-89, отличающийся тем, что рак представляет собой солидную опухоль.

91. Способ по п. 90, отличающийся тем, что солидная опухоль представляет собой гепатоцеллюлярную карциному, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы,

рак легких, рак яичников, рак толстой кишки, рак тонкой кишки, рак желчных протоков, рак эндометрия, рак кожи (меланому), рак шейки матки, рак мочевыводящих путей или глиобластому.

92. Способ по п. 91, отличающийся тем, что солидная опухоль представляет собой рак поджелудочной железы.

93. Способ по п. 91, отличающийся тем, что солидная опухоль представляет собой рак толстой кишки.

94. Способ по п. 91, отличающийся тем, что солидная опухоль представляет собой рак тонкой кишки.

95. Способ по п. 91, отличающийся тем, что солидная опухоль представляет собой рак желчных протоков.

96. Способ по п. 91, отличающийся тем, что солидная опухоль представляет собой рак эндометрия.

97. Способ по п. 91, отличающийся тем, что солидная опухоль представляет собой рак легких.

98. Способ по п. 91, отличающийся тем, что солидная опухоль представляет собой рак кожи.

99. Способ по п. 91, отличающийся тем, что солидная опухоль представляет собой рак шейки матки.

100. Способ по п. 91, отличающийся тем, что солидная опухоль представляет собой рак мочевыводящих путей.

101. Способ по любому из пп. 53, 57 или 62, отличающийся тем, что ингибирование функции одного или более членов суперсемейства Ras представляет собой лечение, профилактику или облегчение одного или более симптомов воспалительного заболевания.

102. Способ по любому из пп. 54, 58, 63, 66, 70, 74 или 78-82, отличающийся тем, что ингибирование функции Ras представляет собой лечение, профилактику или облегчение одного или более симптомов воспалительного заболевания.

103. Способ по любому из пп. 55, 59, 64, 68, 72, 76, 83 или 84, отличающийся тем, что ингибирование функции Rho представляет собой лечение, профилактику или облегчение одного или более симптомов воспалительного заболевания.

104. Способ по любому из пп. 56, 60, 65, 69, 73, 77, 84 или 85, отличающийся тем, что ингибирование функции Rac представляет собой лечение, профилактику или облегчение одного или более симптомов воспалительного заболевания.

105. Способ по любому из пп. 95-98, отличающийся тем, что воспалительное заболевание представляет собой гастрит, шистосомоз, холангит, хронический холецистит, воспалительные заболевания органов малого таза, хронический цервицит, остеомиелит, воспалительные заболевания кишечника, рефлюкс-эзофагит, пищевод Барретта, воспаление мочевого пузыря (цистит), асбестоз, силикоз, гингивит, красный плоский лишай, панкреатит, мутацию протеазы, склероатрофический лишай, сиаладенит, бронхит, синдром Шегрена, тиреоидит Хашимото.

106. Способ по любому из пп. 101-104, отличающийся тем, что воспалительное заболевание представляет собой болезнь Альцгеймера (AD), анкилозирующий спондилит, артрит (остеоартрит, ревматоидный артрит (RA), псориатический артрит), астма, атеросклероз, болезнь Крона, колит, дерматит, дивертикулит, фибромиалгия, гепатит, синдром раздраженной кишки (IBS), системная красная волчанка, эритема (SLE), нефрит, болезнь Паркинсона, язвенный колит.

107. Способ по п. 106, отличающийся тем, что воспалительное заболевание представляет собой болезнь Альцгеймера (AD).

108. Способ по п. 106, отличающийся тем, что заболевание представляет собой анкилозирующий спондилит.

109. Способ по п. 106, отличающийся тем, что воспалительное заболевание представляет собой артрит (остеоартрит, ревматоидный артрит (RA), псориатический артрит).

110. Способ по п. 106, отличающийся тем, что воспалительное заболевание представляет собой астму.

111. Способ по п. 106, отличающийся тем, что воспалительное заболевание представляет собой атеросклероз.

112. Способ по п. 106, отличающийся тем, что воспалительное заболевание представляет собой болезнь Крона.

113. Способ по п. 106, отличающийся тем, что воспалительное заболевание представляет собой колит.

114. Способ по п. 106, отличающийся тем, что воспалительное заболевание представляет собой дерматит.

115. Способ по п. 106, отличающийся тем, что воспалительное заболевание представляет собой дивертикулит.

116. Способ по п. 106, отличающийся тем, что воспалительное заболевание представляет собой фибромиалгию.

117. Способ по п. 106, отличающийся тем, что воспалительное заболевание представляет собой гепатит.

118. Способ по п. 106, отличающийся тем, что воспалительное заболевание представляет собой синдром раздраженной кишки (IBS).

119. Способ по п. 106, отличающийся тем, что воспалительное заболевание представляет собой системную волчанку.

120. Способ по п. 106, отличающийся тем, что воспалительное заболевание является эритематозным (SLE).

121. Способ по п. 106, отличающийся тем, что воспалительное заболевание представляет собой нефрит.

122. Способ по п. 106, отличающийся тем, что воспалительное заболевание представляет собой болезнь Паркинсона.

123. Способ по п. 106, отличающийся тем, что воспалительное заболевание

представляет собой язвенный колит.

124. Способ по любому из пп. 53, 57 или 62, отличающийся тем, что ингибирование функции одного или более членов суперсемейства Ras представляет собой лечение, профилактику или облегчение одного или более симптомов Ras-опатии.

125. Способ по любому из пп. 54, 58, 63, 66, 70, 74 или 78-82, отличающийся тем, что ингибирование функции Ras представляет собой лечение для Ras-опатии.

126. Способ по любому из пп. 55, 59, 64, 68, 72, 76, 83 или 84, отличающийся тем, что ингибирование функции Rho представляет собой лечение для Ras-опатии.

127. Способ по любому из пп. 56, 60, 65, 69, 73, 77, 84 или 85, отличающийся тем, что ингибирование функции Rac представляет собой лечение для Ras-опатии.

128. Способ по любому из пп. 124-127, отличающийся тем, что Ras-опатия представляет собой нейрофиброматоз типа 1, синдром Нунана или синдром Костелло.

129. Способ по любому из пп. 54, 58, 63, 66, 70, 74 или 78-82, отличающийся тем, что ингибирование функции Ras представляет собой лечение Ras-ассоциированного аутоиммунного лимфопролиферативного расстройства.

130. Способ по любому из пп. 53, 57 или 62, отличающийся тем, что ингибирование функции одного или более членов суперсемейства Ras представляет собой лечение, профилактику или облегчение одного или более симптомов фиброзного заболевания.

131. Способ по любому из пп. 54, 58, 63, 66, 70, 74 или 78-82, отличающийся тем, что ингибирование функции Ras представляет собой лечение, профилактику или облегчение одного или более симптомов фиброзного заболевания.

132. Способ по любому из пп. 55, 59, 64, 68, 72, 76, 83 или 84, отличающийся тем, что ингибирование функции Rho представляет собой лечение, профилактику или облегчение одного или более симптомов фиброзного заболевания.

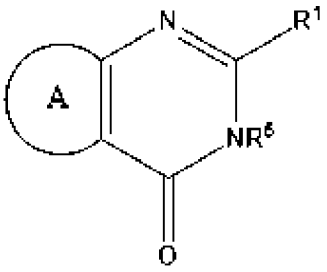
133. Способ по п. 56, 60, 65, 69, 73, 77, 84 или 85, отличающийся тем, что ингибирование функции Rac представляет собой лечение, профилактику или облегчение одного или более симптомов фиброзного заболевания.

134. Способ по любому одному из пп. 80, 95, 118 или 124, отличающееся тем, что один или более членов суперсемейства Ras представляет собой Ras.

135. Способ по любому одному из пп. 80, 95, 118 или 124, отличающееся тем, что один или более членов суперсемейства Ras представляет собой Rho.

136. Способ по любому одному из пп. 80, 95, 118 или 124, отличающееся тем, что один или более членов суперсемейства Ras представляет собой Rac.

137. Соединение по любому из пп. 1-13 или 39-52, отличающийся тем, что соединение представляет собой соединение формулы VI:



Формула VI

или его фармацевтически приемлемые производные,

где $R^{1,}$ независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

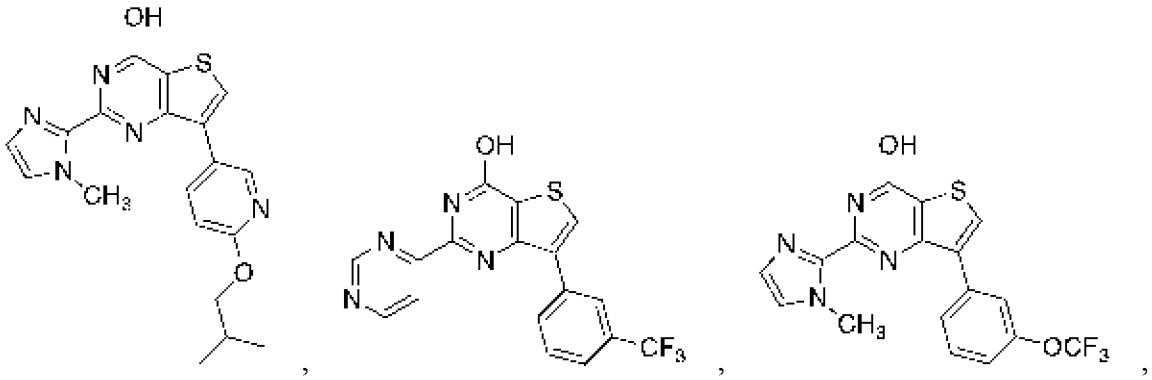
R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

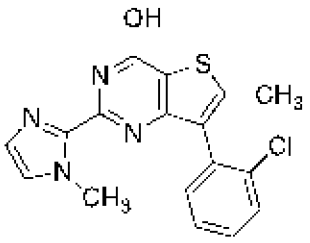
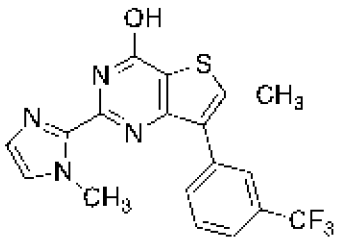
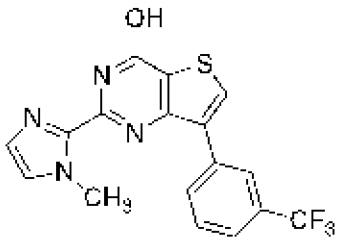
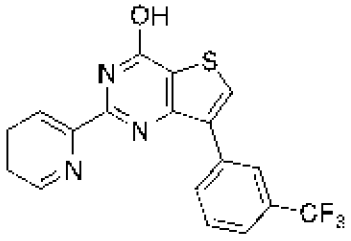
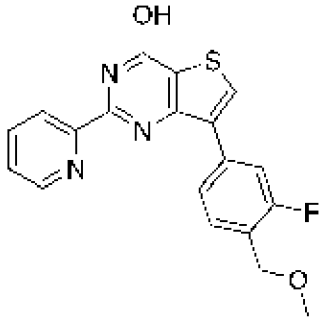
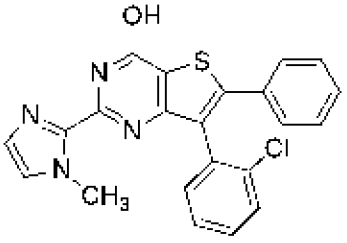
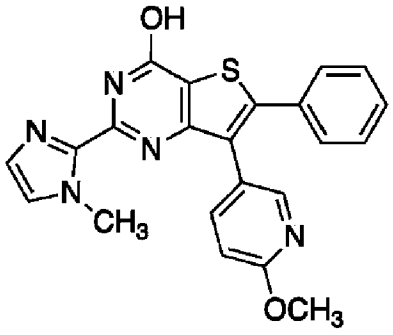
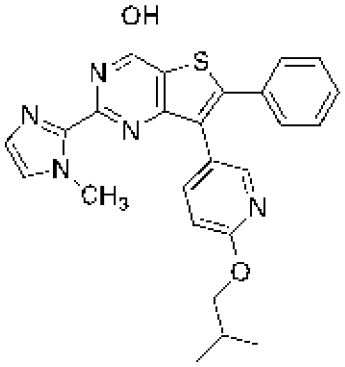
R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены;

p равно 0-2; а также

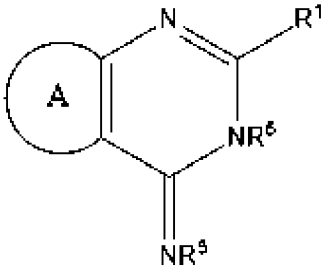
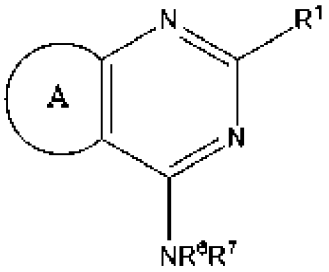
A представляет собой замещенное или незамещенное 5 или 6 членное арильное, гетероарильное, карбоциклическое или гетероциклическое кольцо.

138. Соединение по п. 137, отличающееся тем, что соединение формулы VI выбирают из группы, состоящей из:




,

,

,

,

,

,

и .


139. Соединение по любому из пп. 1-13 или 39-52, отличающееся тем, что соединение представляет собой соединение формулы VIIIa или формулы VIIIb:

Формула VIIIa Формула VIIIb

или его фармацевтически приемлемые производные,

где $R^{1,}$ независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

каждый R^5 выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила,

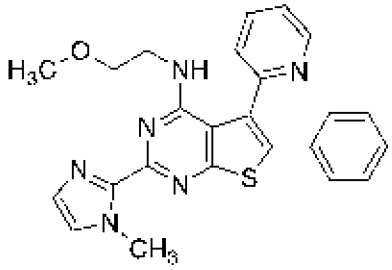
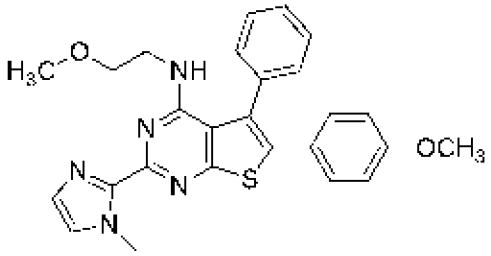
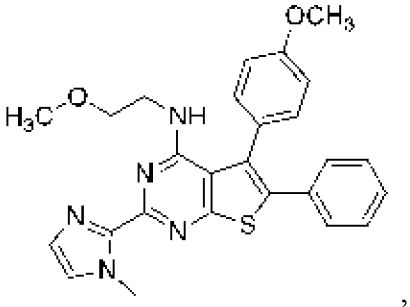
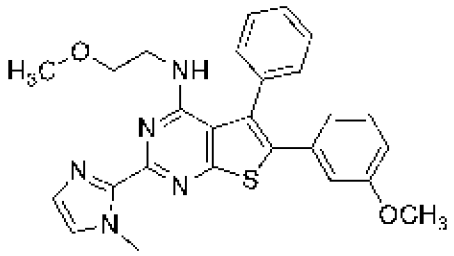
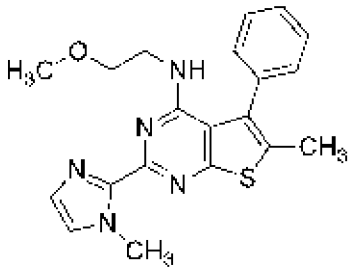
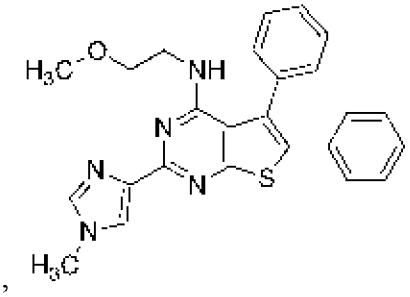
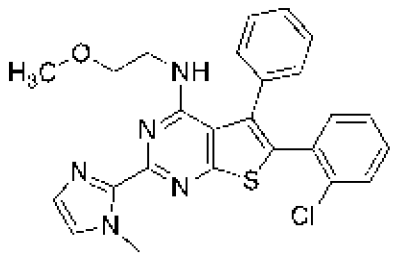
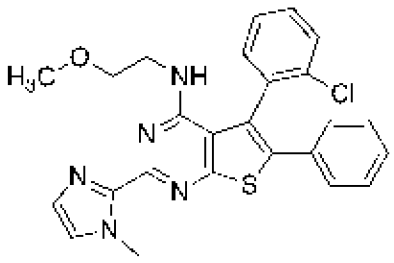
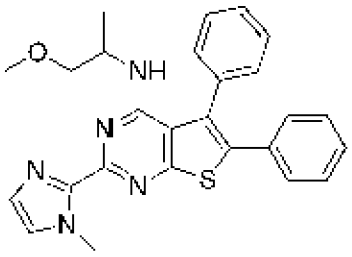
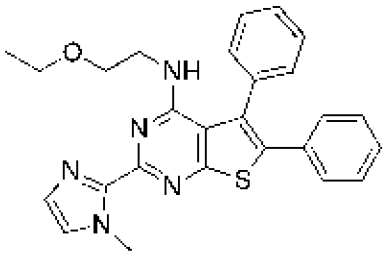
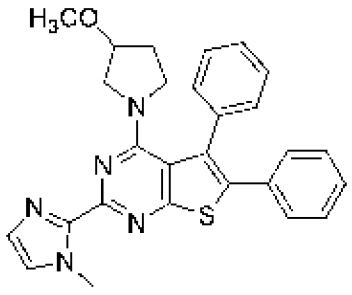
гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила или арилкарбонила;

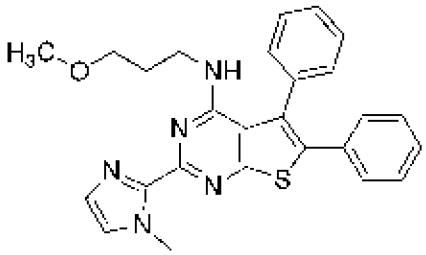
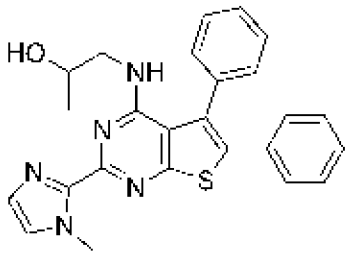
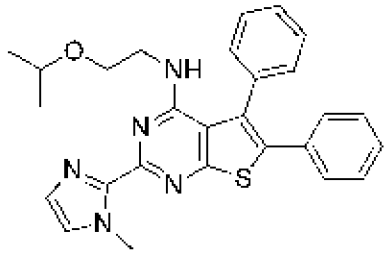
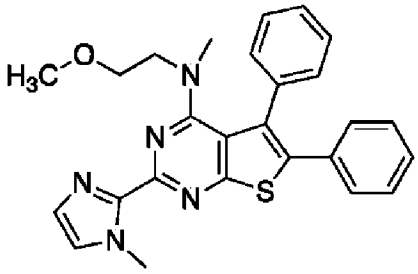
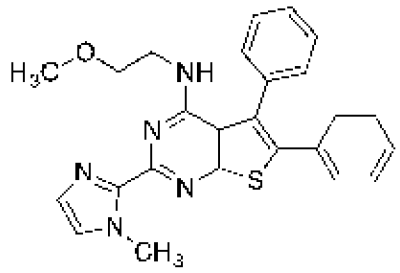
R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены;

p равно 0-2; а также

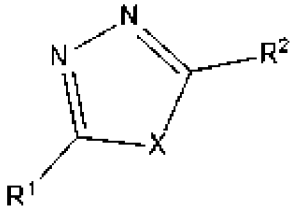
A представляет собой замещенное или незамещенное 5 или 6 членное арильное, гетероарильное, карбоциклическое или гетероциклическое кольцо.

140. Соединение по п. 139, отличающееся тем, что соединение формулы VIIIa или формулы VIIIb выбирают из группы, состоящей из:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

и

.

141. Соединение по любому из пп. 1-13 или 39-52, отличающееся тем, что соединение представляет собой соединение формулы I:



Формула I

или его фармацевтически приемлемые производные,

где R^1 и R^2 независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

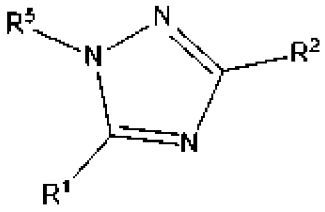
R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила,

арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены;

p равно 0-2; а также

X представляет собой O, S или NR^5.

142. Соединение по любому из пп. 1-13 или 39-52, отличающееся тем, что соединение представляет собой соединение формулы II:



Формула II

или его фармацевтически приемлемые производные,

где R^1 и R^2 независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

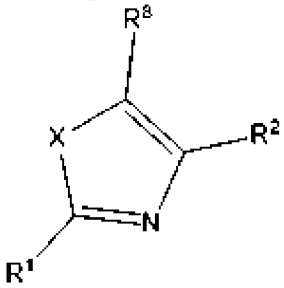
R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены; а также

p равно 0-2.

143. Соединение по любому из пп. 1-13 или 39-52, отличающееся тем, что соединение представляет собой соединение формулы III:



Формула III

или его фармацевтически приемлемые производные,

где R^1, R^2 и R^8 независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

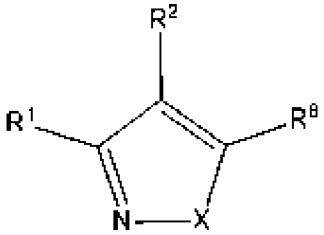
R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены;

p равно 0-2; а также

X представляет собой O или S; или X представляет собой NR, где R образует неароматическое кольцо с одним из атомов углерода, смежным с азотом в пятичленном кольце, к которому он присоединен.

144. Соединение по любому из пп. 1-13 или 39-52, отличающееся тем, что соединение представляет собой соединение формулы IV:



Формула IV

или его фармацевтически приемлемые производные,

где R^1, R^2 и R^8 независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

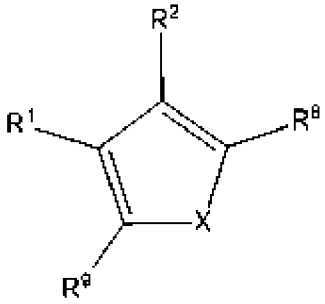
R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила,

гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены;

p равно 0-2; а также

X представляет собой O или NR^5.

145. Соединение по любому из пп. 1-13 или 39-52, отличающееся тем, что соединение представляет собой соединение формулы V:



Формула V

или его фармацевтически приемлемые производные,

где R^1, R^2, R^8 и R^9 независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7; где R^2 и R^8 объединены с образованием циклической структуры, включающей атомы углерода, к которым они присоединены в пятичленном кольце;

R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

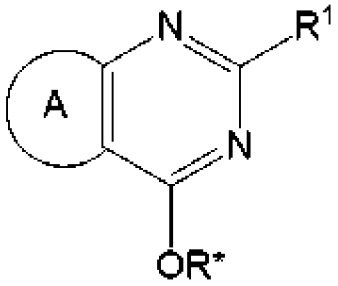
R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены;

p равно 0-2; а также

X представляет собой O, S или NR^5.

146. Соединение по любому из пп. 1-13 или 39-52, отличающееся тем, что соединение представляет собой соединение формулы VIt:



Формула VIt

или его фармацевтически приемлемые производные,

где R^1 независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

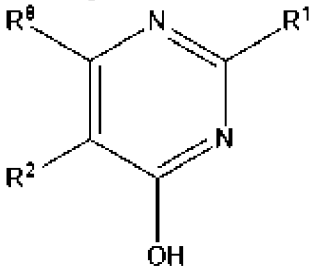
R^* представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены;

p равно 0-2; а также

A представляет собой замещенное или незамещенное 5 или 6 членное арильное, гетероарильное, карбоциклическое или гетероциклическое кольцо.

147. Соединение по любому из пп. 1-13 или 39-52, отличающееся тем, что соединение представляет собой соединение формулы VII:



Формула VII

или его фармацевтически приемлемые производные,

где R^1, R^2 и R^8 независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил,

гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

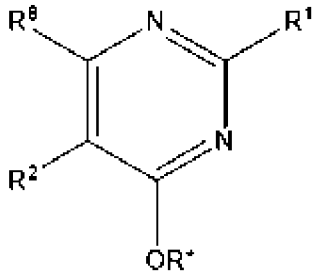
R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены;

p равно 0-2.

148. Соединение по любому из пп. 1-13 или 39-52, отличающееся тем, что соединение представляет собой соединение формулы VIIt:



Формула VIIt

или его фармацевтически приемлемые производные,

где R^1, R^2 и R^8 независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

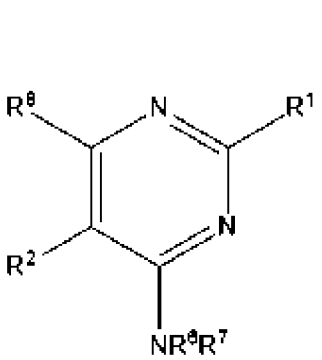
R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены;

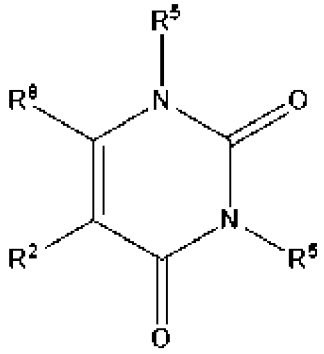
R* представляет собой алкил, арил или гетероарил.

p равно 0-2.

149. Соединение по любому из пп. 1-13 или 39-52, отличающееся тем, что

соединение представляет собой соединение формулы IXa или формулы IXb:





Формула IXa Формула IXb

или его фармацевтически приемлемые производные,

где R^1, R^2 и R^8 независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

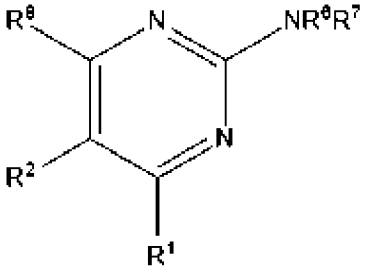
R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены; а также

p равно 0-2.

150. Соединение по любому из пп. 1-13 или 39-52, отличающееся тем, что соединение представляет собой соединение формулы X:



Формула X

или его фармацевтически приемлемые производные,

где R^1, R^2 и R^8 независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3,

$C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

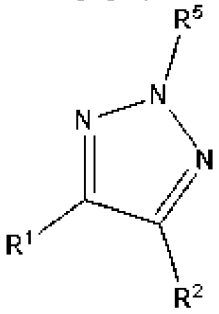
R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены; а также

p равно 0-2.

151. Соединение по любому из пп. 1-13 или 39-52, отличающееся тем, что соединение формулы XI:



Формула XI

или его фармацевтически приемлемые производные, где:

R^1 и R^2 независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

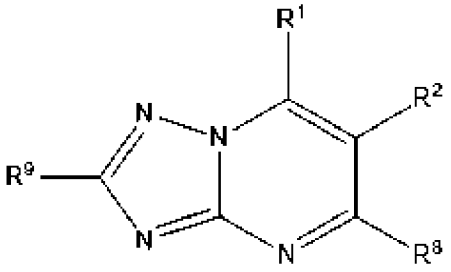
R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием

циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены; а также

p равно 0-2.

152. Соединение по любому из пп. 1-13 или 39-52, отличающееся тем, что соединение представляет собой соединение формулы XII:



Формула XII

или его фармацевтически приемлемые производные, где:

R^1, R^2, R^8 и R^9 независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

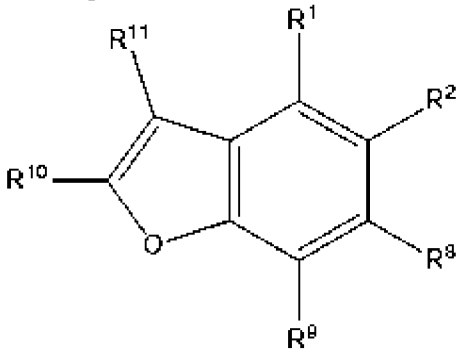
R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены; а также

p равно 0-2.

153. Соединение по любому из пп. 1-13 или 39-52, отличающееся тем, что соединение представляет собой соединение формулы XIII:



Формула XIII

или его фармацевтически приемлемые производные, где:

R^1, R^2, R^8, R^9, R^{10} и R^{11} независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

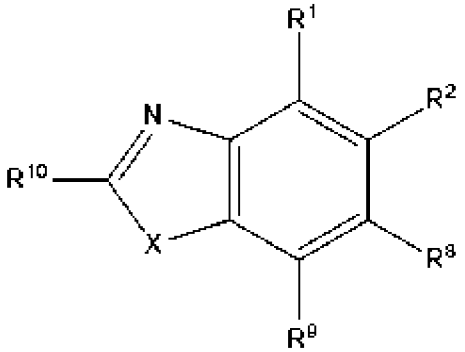
R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены; а также

p равно 0-2.

154. Соединение по любому из пп. 1-13 или 39-52, отличающееся тем, что соединение представляет собой соединение формулы XIV:



Формула XIV

или его фармацевтически приемлемые производные, где:

R^1, R^2, R^8, R^9 и R^{10} независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил,

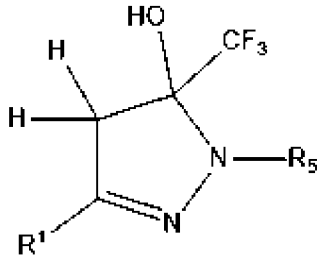
гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

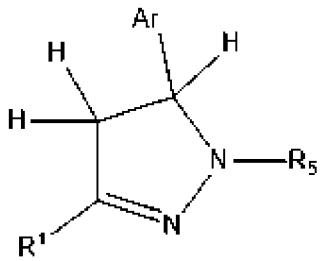
R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены;

p равно 0-2; а также

X представляет собой S или NR^5.

155. Соединение по любому из пп. 1-13 или 39-52, отличающееся тем, что соединение представляет собой соединение формулы XVa или формулы XVb:





Формула XVa Формула XVb

или их фармацевтически приемлемые производные, где:

R^1 независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

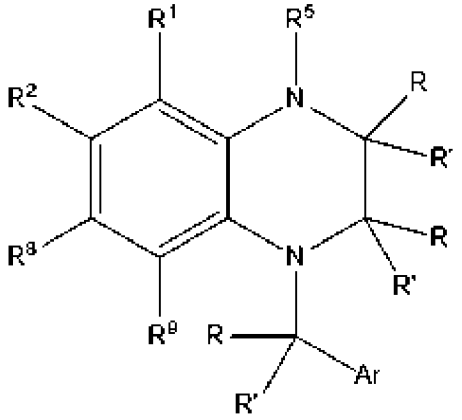
R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил, арилкарбонил или гетероарилкарбонил;

R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены;

p равно 0-2; а также

Ar представляет собой арил или гетероарил.

156. Соединение по любому из пп. 1-13 или 39-52, отличающееся тем, что соединение представляет собой соединение формулы XVI:



Формула XVI

или его фармацевтически приемлемые производные, где:

R^1, R^2, R^8 и R^9 независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

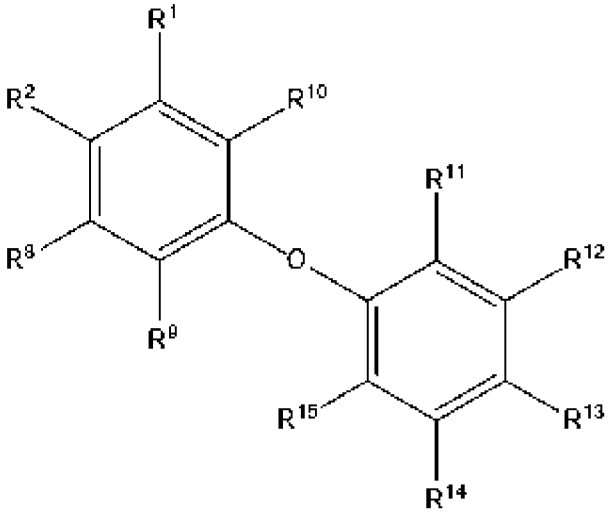
R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены;

p равно 0-2;

каждый R и R’ независимо выбирают из H, алкила или циклоалкила; а также

Ar представляет собой арил или гетероарил.

157. Соединение по любому из пп. 1-13 или 39-52, отличающееся тем, что соединение представляет собой соединение формулы XVII:



Формула XVII

или его фармацевтически приемлемые производные, где:

R^1, R^2, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14} и R^{15} независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

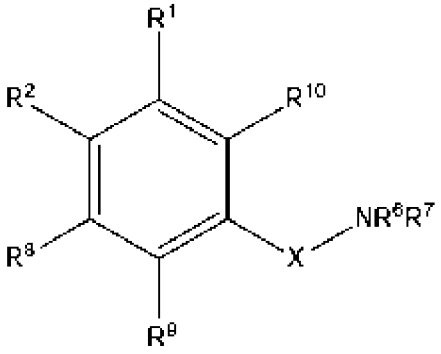
R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены; а также

p равно 0-2.

158. Соединение по любому из пп. 1-13 или 39-52, отличающееся тем, что соединение представляет собой соединение формулы XVIII:



Формула XVIII

или его фармацевтически приемлемые производные, где:

R^1, R^2, R^8, R^9 и R^{10} независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

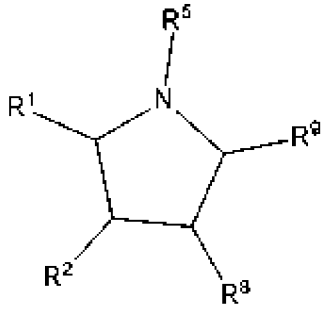
R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены;

p равно 0-2; а также

X представляет собой $S(O)_p$ или CR_2, где каждый R независимо выбирают из водорода и низшего алкила.

159. Соединение по любому из пп. 1-13 или 39-52, отличающееся тем, что соединение представляет собой соединение формулы XIX:



Формула XIX

или его фармацевтически приемлемые производные, где:

R^1, R^2, R^8 и R^9 независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, оксо, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

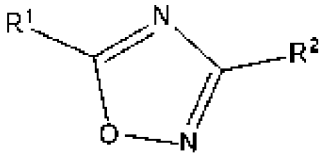
R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арилалкил,

гетероарилалкил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил, гетероциклилкарбонил, гетероарилкарбонил или арилкарбонил;

R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены; а также

p равно 0-2.

160. Соединение по любому из пп. 1-13 или 39-52, отличающееся тем, что соединение представляет собой соединение формулы XX:



Формула XX

или его фармацевтически приемлемые производные, где:

R^1 и R^2 независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

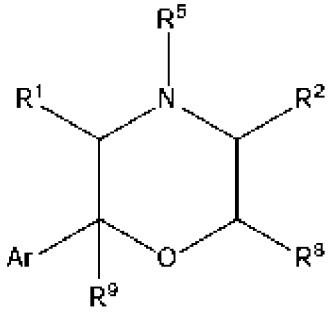
R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены; а также

p равно 0-2.

161. Соединение по любому из пп. 1-13 или 39-52, отличающееся тем, что соединение представляет собой соединение формулы XXI:



Формула XXI

или его фармацевтически приемлемые производные, где:

R^1, R^2 и R^8 независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

R^9 представляет собой H или алкил;

R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

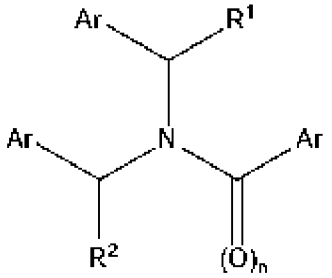
R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены;

p равно 0-2; а также

Ar представляет собой арил или гетероарил.

162. Соединение по любому из пп. 1-13 или 39-52, отличающееся тем, что соединение представляет собой соединение формулы XXII:



Формула XXII

или его фармацевтически приемлемые производные, где:

R^1 и R^2 независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

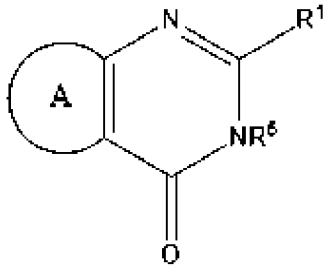
R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены;

n равно 0 или 1;

p равно 0-2; а также

каждый Ar независимо выбирают из арила или гетероарила.

163. Способ по любому из пп. 14-38 или 53-136, отличающийся тем, что соединение представляет собой соединение формулы VI:



Формула VI

или его фармацевтически приемлемые производные,

где $R^{1,}$ независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

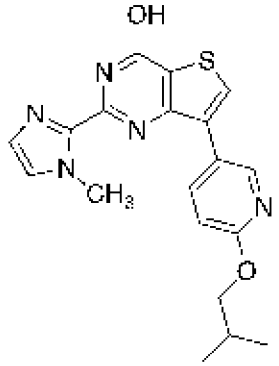
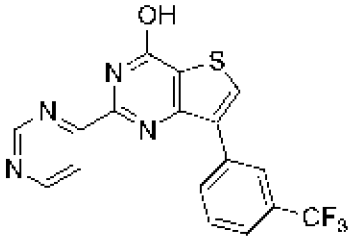
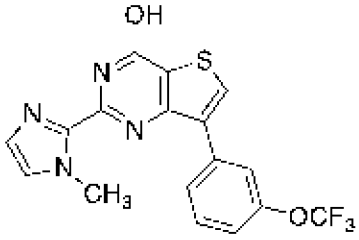
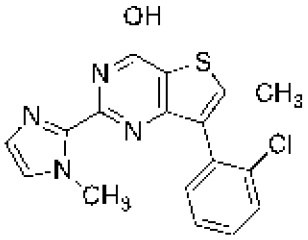
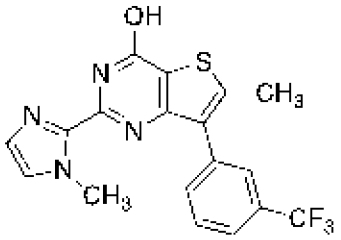
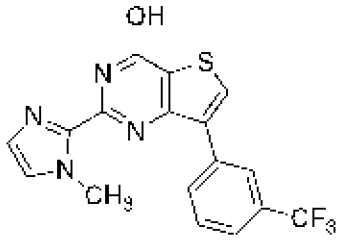
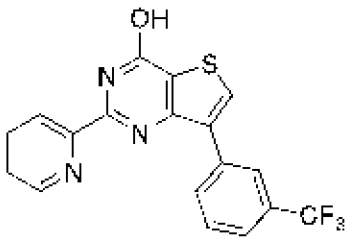
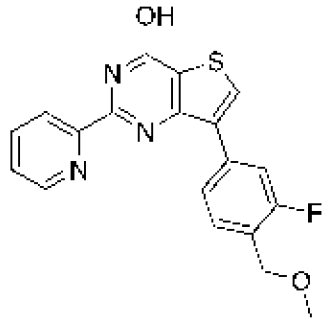
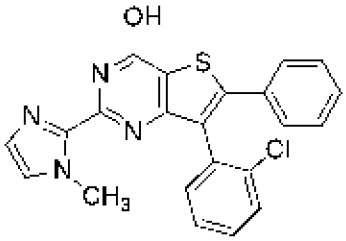
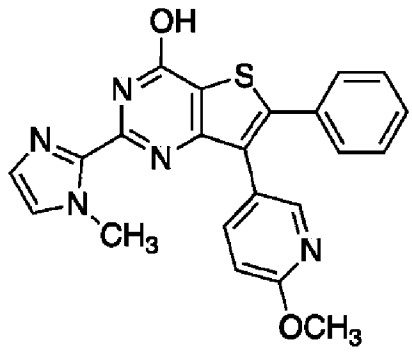
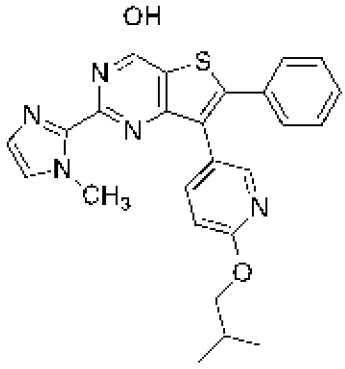
R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены;

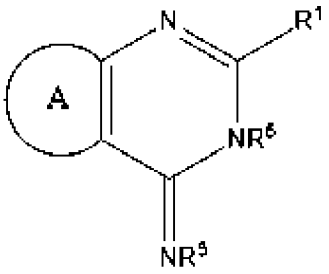
p равно 0-2; а также

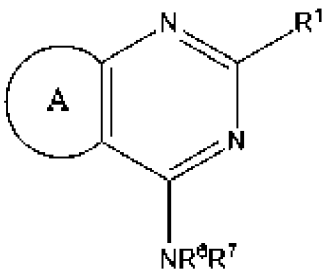
A представляет собой замещенное или незамещенное 5 или 6 членное арильное, гетероарильное, карбоциклическое или гетероциклическое кольцо.

164. Способ по п. 163, отличающийся тем, что соединение формулы VI выбирают из группы, состоящей из:


,

,

,

,

,

,

,

,

,


и
.

165. Способ по любому из пп. 14-38 или 53-136, отличающийся тем, что соединение представляет собой соединение формулы VIIIa или формулы VIIIb:





Формула VIIIa Формула VIIIb

или его фармацевтически приемлемые производные,

где $R^{1,}$ независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

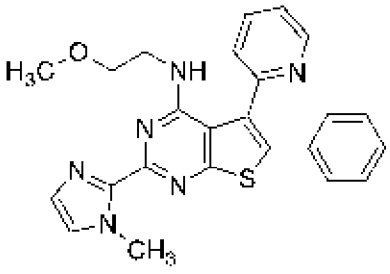
каждый R^5 выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила или арилкарбонила;

R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены;

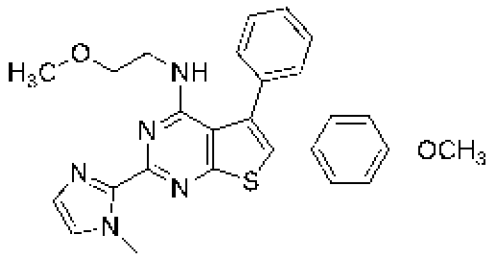
p равно 0-2; а также

A представляет собой замещенное или незамещенное 5 или 6 членное арильное, гетероарильное, карбоциклическое или гетероциклическое кольцо.

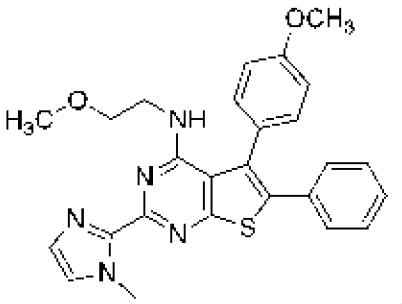
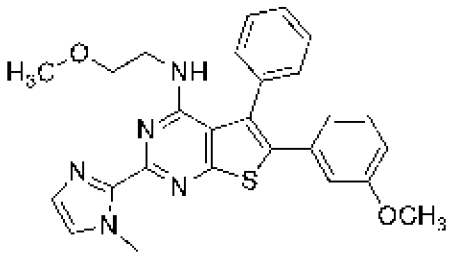
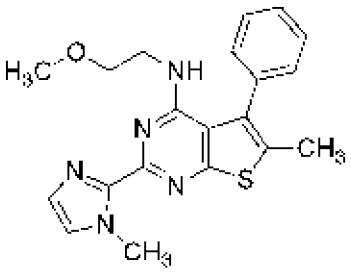
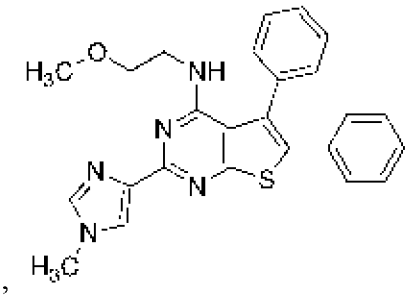
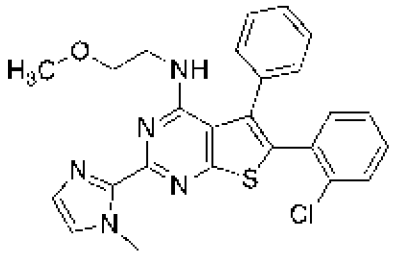
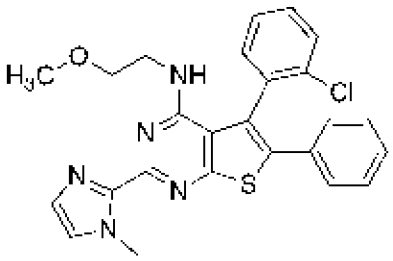
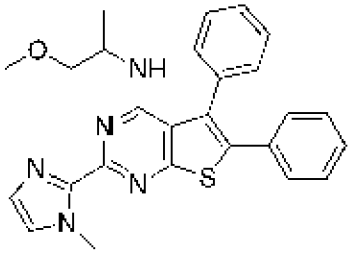
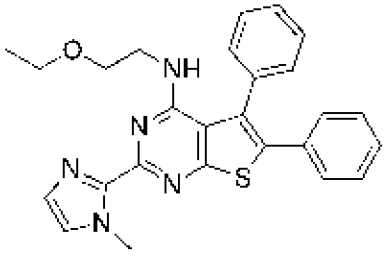
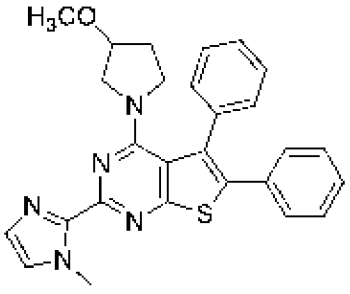
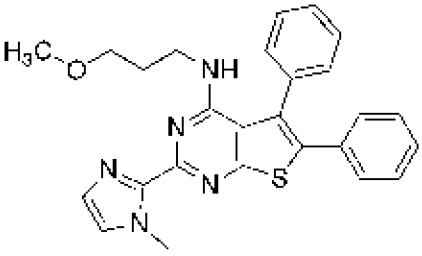
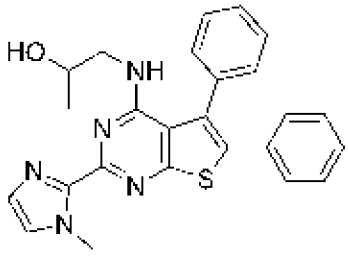
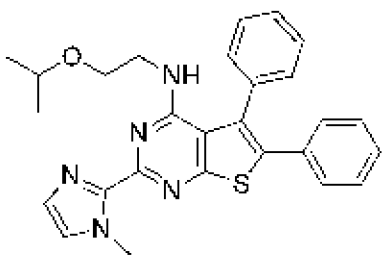
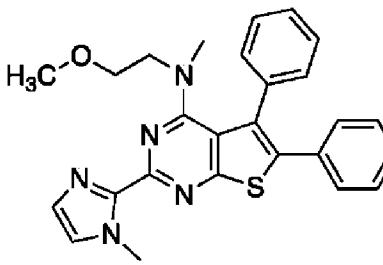
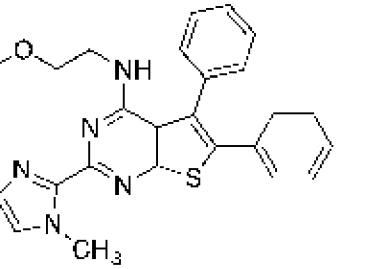
166. Способ по п. 165, отличающийся тем, что соединение формулы VIIIa или формулы VIIIb выбирают из группы, состоящей из:



,



,

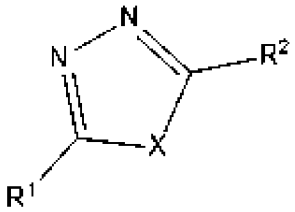

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

и

.

167. Способ по любому из пп. 14-38 или 53-136, отличающийся тем, что соединение

представляет собой соединение формулы I:



Формула I

или его фармацевтически приемлемые производные,

где R^1 и R^2 независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

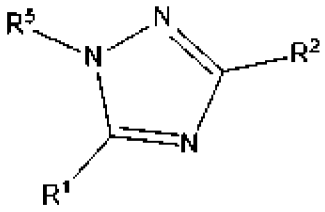
R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены;

p равно 0-2; а также

X представляет собой O, S или NR^5.

168. Способ по любому из пп. 14-38 или 53-136, отличающийся тем, что соединение представляет собой соединение формулы II:



Формула II

или его фармацевтически приемлемые производные,

где R^1 и R^2 независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил,

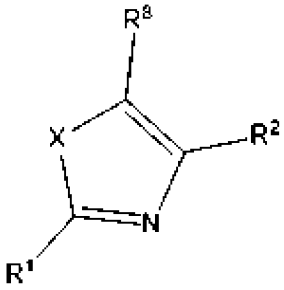
арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или -NR^6R^7;

R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены; а также

p равно 0-2.

169. Способ по любому из пп. 14-38 или 53-136, отличающийся тем, что соединение представляет собой соединение формулы III:



Формула III

или его фармацевтически приемлемые производные,

где R^1, R^2 и R^8 независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или -NR^6R^7;

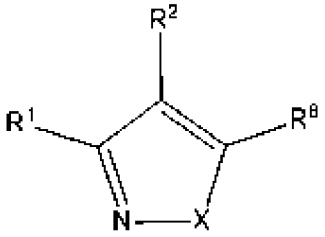
R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены;

p равно 0-2; а также

X представляет собой O или S; или X представляет собой NR, где R образует неароматическое кольцо с одним из атомов углерода, смежным с азотом в пятичленном кольце, к которому он присоединен.

170. Способ по любому из пп. 14-38 или 53-136, отличающийся тем, что соединение представляет собой соединение формулы IV:



Формула IV

или его фармацевтически приемлемые производные,

где $R^{1,}$ R^2 и R^8 независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

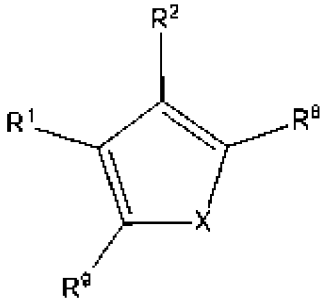
R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены;

p равно 0-2; а также

X представляет собой O или NR^5.

171. Способ по любому из пп. 14-38 или 53-136, отличающийся тем, что соединение представляет собой соединение формулы V:



Формула V

или его фармацевтически приемлемые производные,

где $R^{1,}$ R^2, R^8 и R^9 независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7; где R^2 и R^8 объединены с

образованием циклической структуры, включающей атомы углерода, к которым они присоединены в пятичленном кольце;

R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

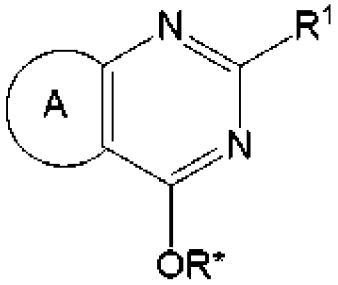
R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены;

p равно 0-2; а также

X представляет собой O, S или NR^5.

172. Способ по любому из пп. 14-38 или 53-136, отличающийся тем, что соединение представляет собой соединение формулы VIt:



Формула VIt

или его фармацевтически приемлемые производные,

где R^1 независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

R^* представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

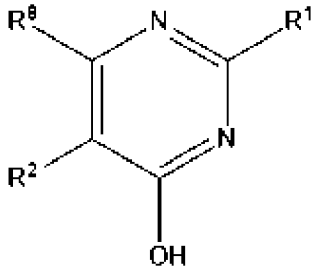
R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием

циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены;

p равно 0-2; а также

A представляет собой замещенное или незамещенное 5 или 6 членное арильное, гетероарильное, карбоциклическое или гетероциклическое кольцо.

173. Способ по любому из пп. 14-38 или 53-136, отличающийся тем, что соединение представляет собой соединение формулы VII:



Формула VII

или его фармацевтически приемлемые производные,

где R^1, R^2 и R^8 независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

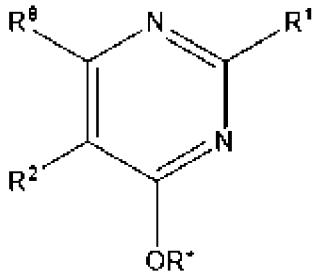
R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены;

p равно 0-2.

174. Способ по любому из пп. 14-38 или 53-136, отличающийся тем, что соединение представляет собой соединение формулы VIIt:



Формула VIIt

или его фармацевтически приемлемые производные,

где R^1, R^2 и R^8 независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

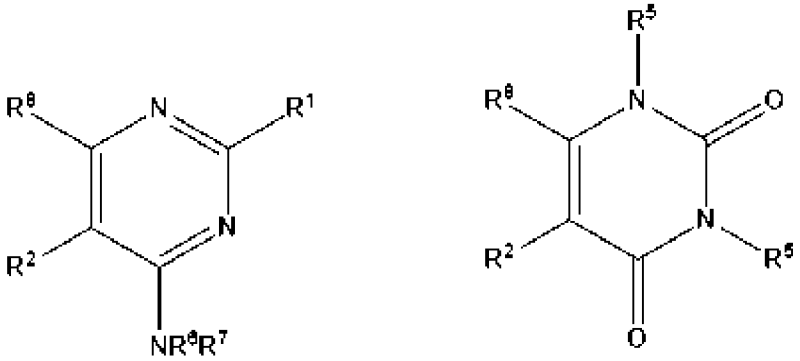
R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены;

R* представляет собой алкил, арил или гетероарил.

p равно 0-2.

175. Способ по любому из пп. 14-38 или 53-136, отличающийся тем, что соединение представляет собой соединение формулы IXa или формулы IXb:



Формула IXa Формула IXb

или их фармацевтически приемлемые производные,

где R^1, R^2 и R^8 независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

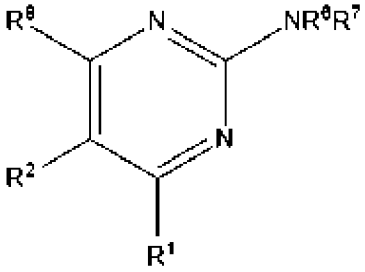
R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила,

гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены; а также

p равно 0-2.

176. Способ по любому из пп. 14-38 или 53-136, отличающийся тем, что соединение представляет собой соединение формулы X:



Формула X

или его фармацевтически приемлемые производные,

где R^1, R^2 и R^8 независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

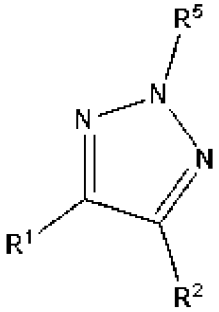
R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены; а также

p равно 0-2.

177. Способ по любому из пп. 14-38 или 53-136, отличающийся тем, что соединение формулы XI:



Формула XI

или его фармацевтически приемлемые производные, где:

R^1 и R^2 независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

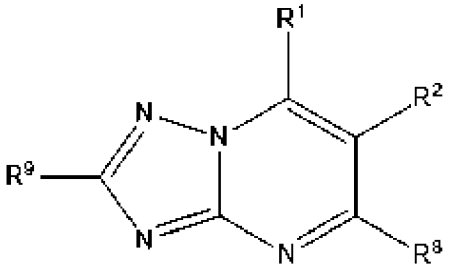
R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены; а также

p равно 0-2.

178. Способ по любому из пп. 14-38 или 53-136, отличающийся тем, что соединение представляет собой соединение формулы XII:



Формула XII

или его фармацевтически приемлемые производные, где:

R^1, R^2, R^8 и R^9 независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил,

гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

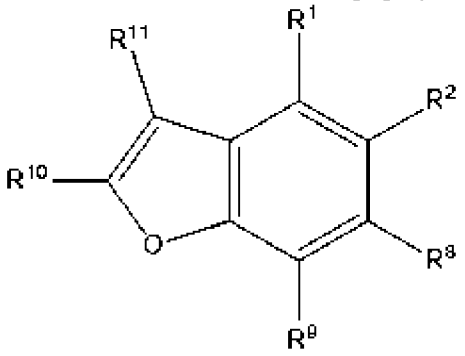
R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены; а также

p равно 0-2.

179. Способ по любому из пп. 14-38 или 53-136, отличающийся тем, что соединение представляет собой соединение формулы XIII:



Формула XIII

или его фармацевтически приемлемые производные, где:

R^1, R^2, R^8, R^9, R^{10} и R^{11} независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

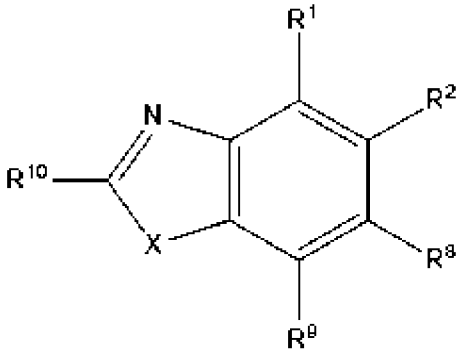
R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены; а

также

p равно 0-2.

180. Способ по любому из пп. 14-38 или 53-136, отличающийся тем, что соединение представляет собой соединение формулы XIV:



Формула XIV

или его фармацевтически приемлемые производные, где:

R^1, R^2, R^8, R^9 и R^{10} независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

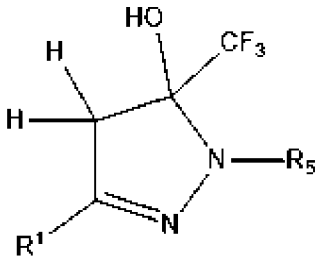
R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

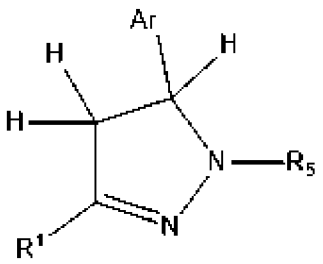
R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены;

p равно 0-2; а также

X представляет собой S или NR^5.

181. Способ по любому из пп. 14-38 или 53-136, отличающийся тем, что соединение представляет собой соединение формулы XVa формулы XVb:





Формула XVa Формула XVb

или его фармацевтически приемлемые производные, где:

R^1 независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

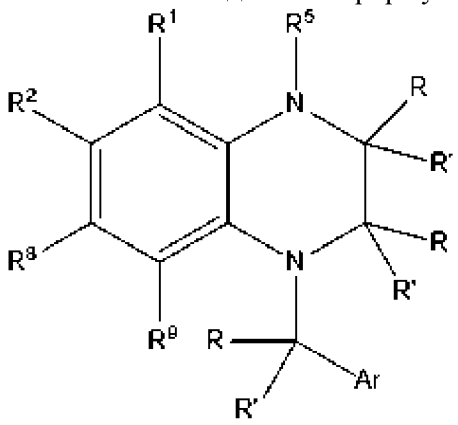
R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил, арилкарбонил или гетероарилкарбонил;

R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены;

p равно 0-2; а также

Ar представляет собой арил или гетероарил.

182. Способ по любому из пп. 14-38 или 53-136, отличающийся тем, что соединение представляет собой соединение формулы XVI:



Формула XVI

или его фармацевтически приемлемые производные, где:

R^1, R^2, R^8 и R^9 независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

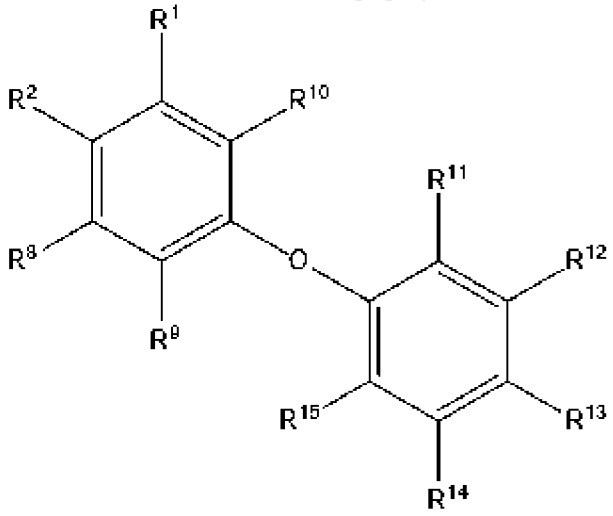
R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены;

p равно 0-2;

каждый R и R' независимо выбирают из H, алкила или циклоалкила; а также

Ar представляет собой арил или гетероарил.

183. Способ по любому из пп. 14-38 или 53-136, отличающийся тем, что соединение представляет собой соединение формулы XVII:



Формула XVII

или его фармацевтически приемлемые производные, где:

R^1, R^2, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14} и R^{15} независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

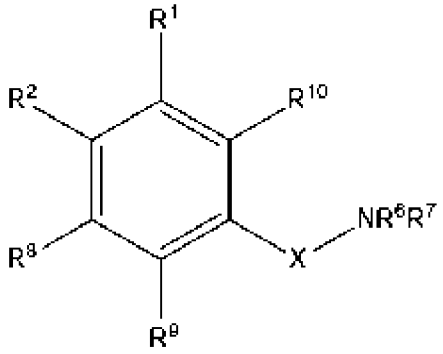
R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены; а

также

p равно 0-2.

184. Способ по любому из пп. 14-38 или 53-136, отличающийся тем, что соединение представляет собой соединение формулы XVIII:



Формула XVIII

или его фармацевтически приемлемые производные, где:

R^1, R^2, R^8, R^9 и R^{10} независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

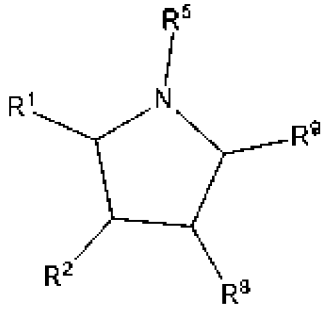
R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены;

p равно 0-2; а также

X представляет собой $S(O)_p$ или CR_2, где каждый R независимо выбирают из водорода или низшего алкила.

185. Способ по любому из пп. 14-38 или 53-136, отличающийся тем, что соединение представляет собой соединение формулы XIX:



Формула XIX

или его фармацевтически приемлемые производные, где:

R^1, R^2, R^8 и R^9 независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, оксо, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

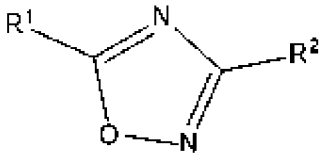
R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арилалкил, гетероарилалкил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил, гетероциклилкарбонил, гетероарилкарбонил или арилкарбонил;

R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены; а также

p равно 0-2.

186. Способ по любому из пп. 14-38 или 53-136, отличающийся тем, что соединение представляет собой соединение формулы XX:



Формула XX

или его фармацевтически приемлемые производные, где:

R^1 и R^2 независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

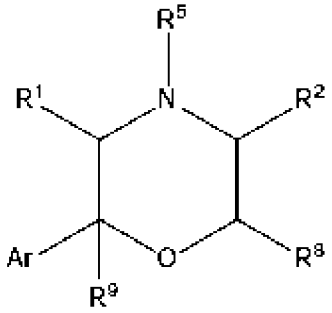
R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила,

арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены; а также

p равно 0-2.

187. Способ по любому из пп. 14-38 или 53-136, отличающийся тем, что соединение представляет собой соединение формулы XXI:



Формула XXI

или его фармацевтически приемлемые производные, где:

R^1, R^2 и R^8 независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

R^9 представляет собой H или алкил;

R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

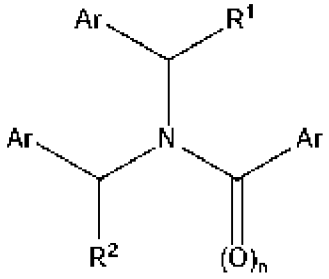
R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены;

p равно 0-2; а также

Ar представляет собой арил или гетероарил.

188. Способ по любому из пп. 14-38 или 53-136, отличающийся тем, что соединение представляет собой соединение формулы XXII:



Формула XXII

или его фармацевтически приемлемые производные, где:

R^1 и R^2 независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены;

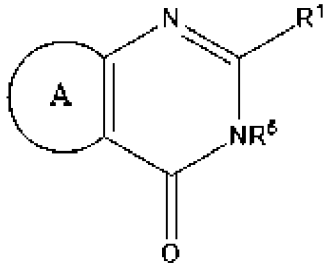
n равно 0 или 1;

p равно 0-2; а также

каждый Ar независимо выбирают из арила или гетероарила.

189. Фармацевтическая композиция, включающая соединение по любому одному из пп. 1-13, 39-52 или 137-162 и фармацевтически приемлемый носитель.

190. Фармацевтическая композиция по п. 189, отличающаяся тем, что соединение представляет собой соединение по формуле VI:



Формула VI

или его фармацевтически приемлемые производные,

где $R^{1,}$ независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3,

$C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

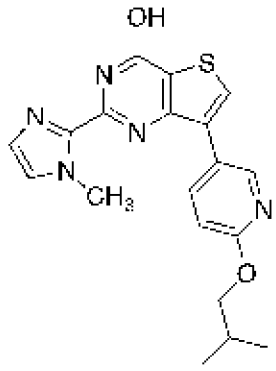
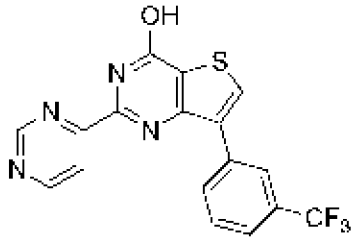
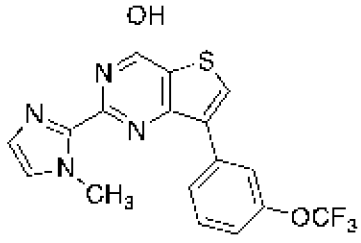
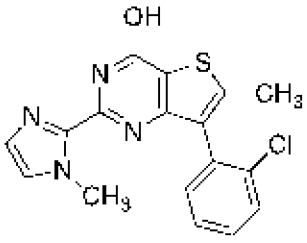
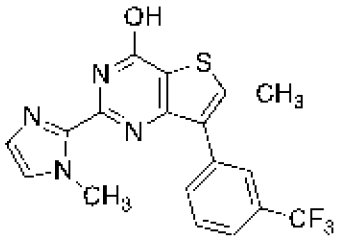
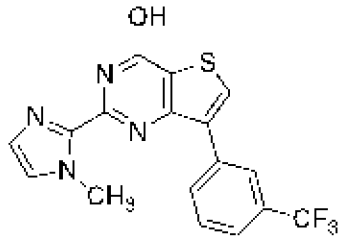
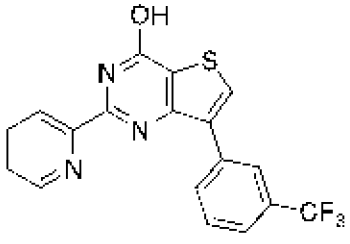
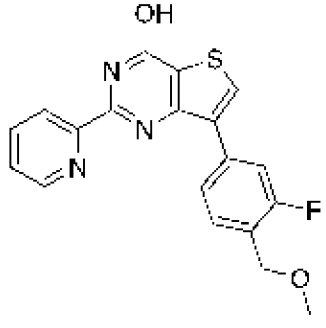
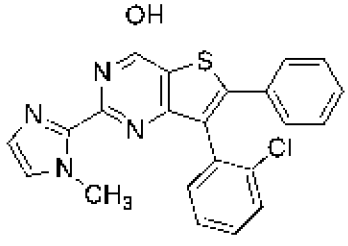
R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

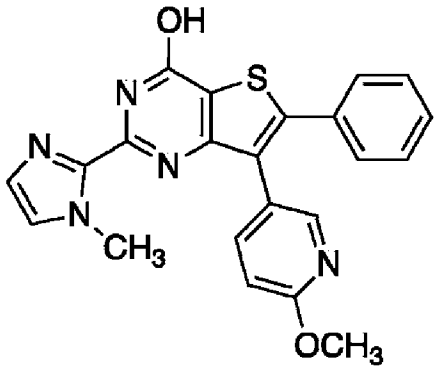
R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены;

p равно 0-2; а также

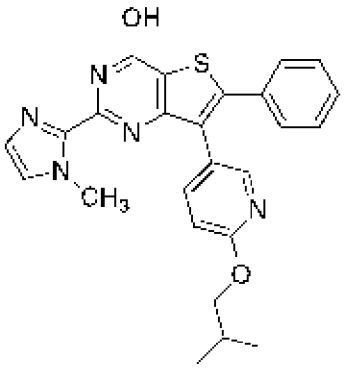
A представляет собой замещенное или незамещенное 5 или 6 членное арильное, гетероарильное, карбоциклическое или гетероциклическое кольцо.

191. Фармацевтическая композиция по п. 190, отличающаяся тем, что соединение формулы VI выбирают из группы, состоящей из:

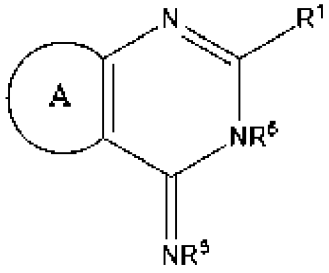

,

,

,

,

,

,

,

,

,

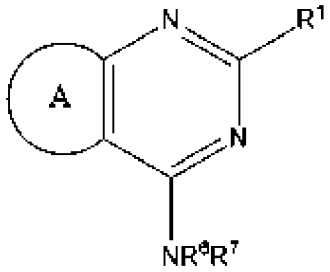


и



192. Фармацевтическая композиция по п. 189, отличающаяся тем, что соединение представляет собой соединение формулы VIIIa или формулы VIIIb:





Формула VIIIa Формула VIIIb

или его фармацевтически приемлемые производные,

где $R^{1,}$ независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

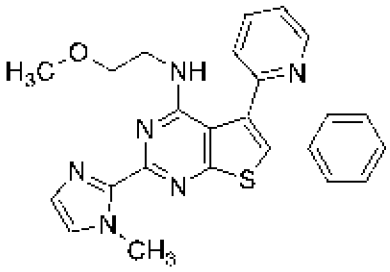
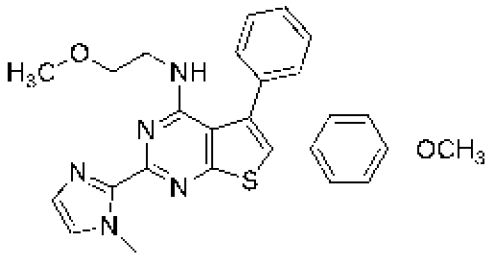
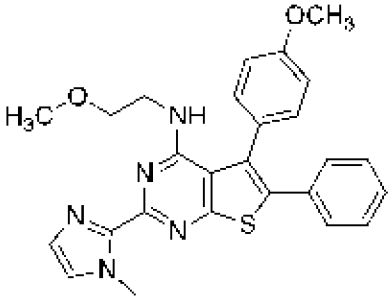
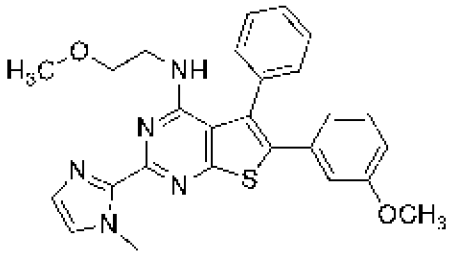
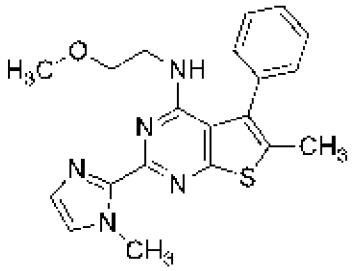
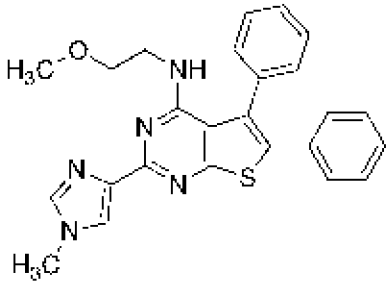
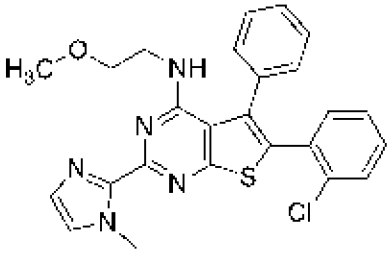
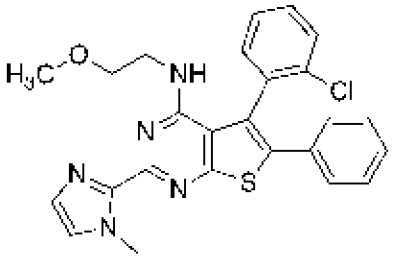
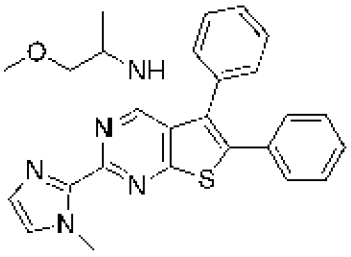
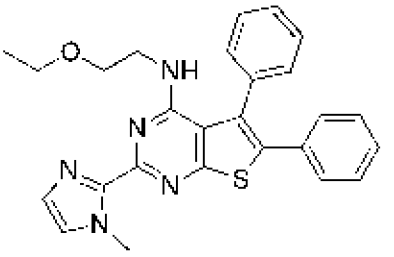
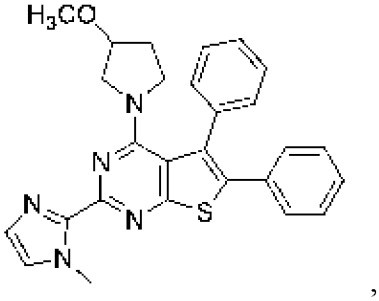
каждый R^5 выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила или арилкарбонила;

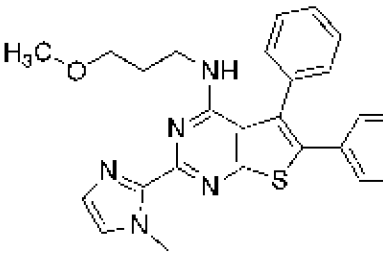
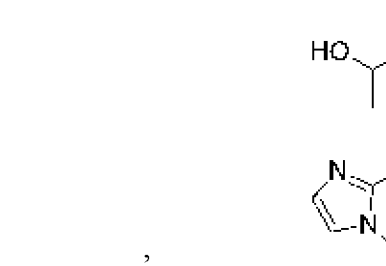
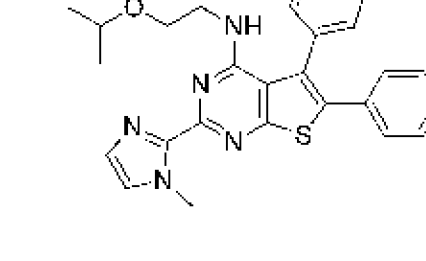
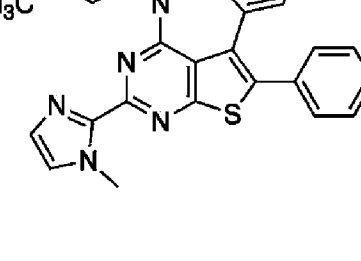
R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены;

p равно 0-2; а также

A представляет собой замещенное или незамещенное 5 или 6 членное арильное, гетероарильное, карбоциклическое или гетероциклическое кольцо.

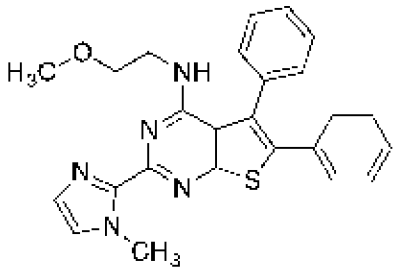
193. Фармацевтическая композиция по п. 192, отличающаяся тем, что соединение формулы VIIIa или формулы VIIIb выбирают из группы, состоящей из:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

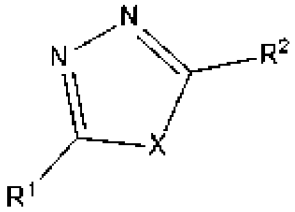
,

,

,

,

,

,

и



194. Фармацевтическая композиция по п. 189, отличающаяся тем, что соединение представляет собой соединение по формуле I:



Формула I

или его фармацевтически приемлемые производные,

где R^1 и R^2 независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

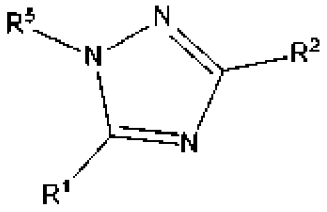
R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены;

p равно 0-2; а также

X представляет собой O, S или NR^5.

195. Фармацевтическая композиция по п. 189, отличающаяся тем, что соединение представляет собой соединение по формуле II:



Формула II

или его фармацевтически приемлемые производные,

где R^1 и R^2 независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

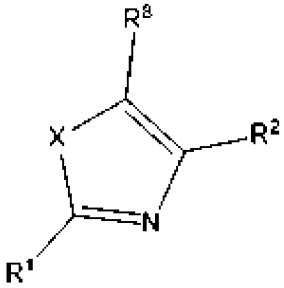
R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены; а также

p равно 0-2.

196. Фармацевтическая композиция по п. 189, отличающаяся тем, что соединение представляет собой соединение по формуле III:



Формула III

или его фармацевтически приемлемые производные,

где R^1, R^2 и R^8 независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

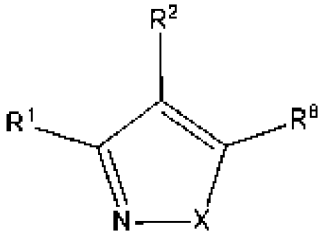
R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила,

арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены;

p равно 0-2; а также

X представляет собой O или S; или X представляет собой NR, где R образует неароматическое кольцо с одним из атомов углерода, смежным с азотом в пятичленном кольце, к которому он присоединен.

197. Фармацевтическая композиция по п. 189, отличающаяся тем, что соединение представляет собой соединение по формуле IV:



Формула IV

или его фармацевтически приемлемые производные,

где $R^{1,}$ R^2 и R^8 независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

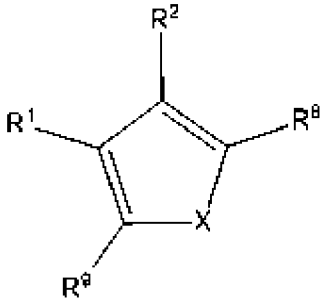
R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены;

p равно 0-2; а также

X представляет собой O или NR^5.

198. Фармацевтическая композиция по п. 189, отличающаяся тем, что соединение представляет собой соединение по формуле V:



Формула V

или его фармацевтически приемлемые производные,

где $R^{1,}$ R^2, R^8 и R^9 независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7; где R^2 и R^8 объединены с образованием циклической структуры, включающей атомы углерода, к которым они присоединены в пятичленном кольце;

R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

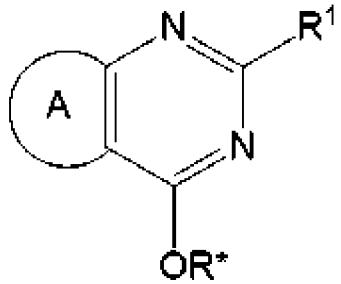
R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены;

p равно 0-2; а также

X представляет собой O, S или NR^5.

199. Фармацевтическая композиция по п. 189, отличающаяся тем, что соединение представляет собой соединение по формуле VIt:



Формула VIt

или его фармацевтически приемлемые производные,

где R^1 независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$,

$S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

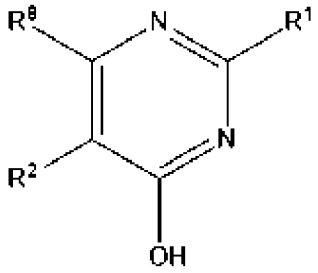
R^* представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены;

p равно 0-2; а также

A представляет собой замещенное или незамещенное 5 или 6 членное арильное, гетероарильное, карбоциклическое или гетероциклическое кольцо.

200. Фармацевтическая композиция по п. 189, отличающаяся тем, что соединение представляет собой соединение по формуле VII:



Формула VII

или его фармацевтически приемлемые производные,

где R^1, R^2 и R^8 независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

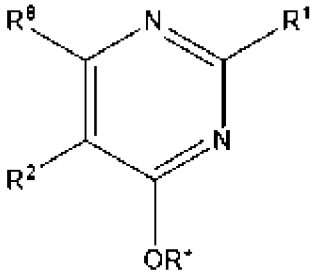
R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием

циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены;

p равно 0-2.

201. Фармацевтическая композиция по п. 189, отличающаяся тем, что соединение представляет собой соединение по формуле VIIt:



Формула VIIt

или его фармацевтически приемлемые производные,

где R^1, R^2 и R^8 независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

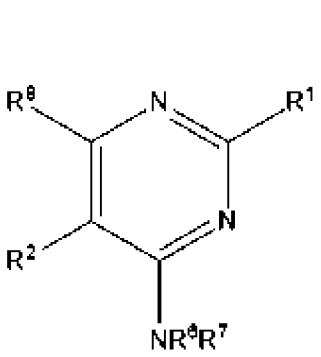
R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

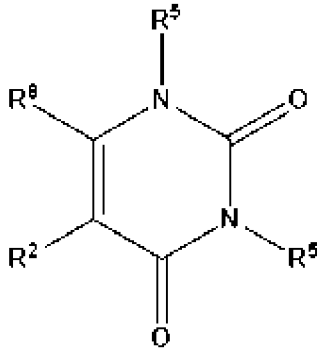
R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены;

R* представляет собой алкил, арил или гетероарил.

p равно 0-2.

202. Фармацевтическая композиция по п. 189, отличающаяся тем, что соединение представляет собой соединение формулы IXa или формулы IXb:





Формула IXa Формула IXb

или их фармацевтически приемлемые производные,

где R^1, R^2 и R^8 независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

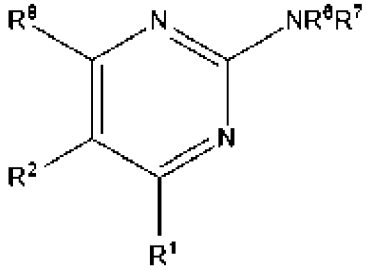
R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены; а также

p равно 0-2.

203. Фармацевтическая композиция по п. 189, отличающаяся тем, что соединение представляет собой соединение по формуле X:



Формула X

или его фармацевтически приемлемые производные,

где R^1, R^2 и R^8 независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

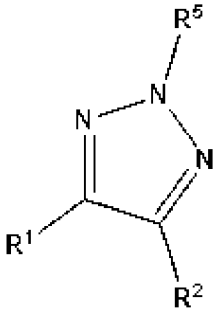
R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила,

арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены; а также

p равно 0-2.

204. Фармацевтическая композиция по п. 189, отличающаяся тем, что соединение представляет собой соединение по формуле XI:



Формула XI

или его фармацевтически приемлемые производные, где:

R^1 и R^2 независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

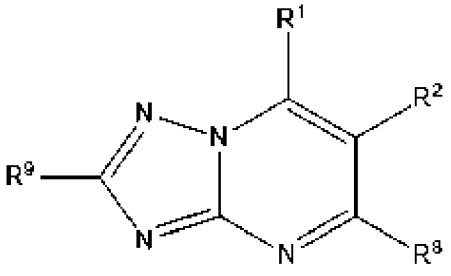
R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены; а также

p равно 0-2.

205. Фармацевтическая композиция по п. 189, отличающаяся тем, что соединение представляет собой соединение по формуле XII:



Формула XII

или его фармацевтически приемлемые производные, где:

R^1, R^2, R^8 и R^9 независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

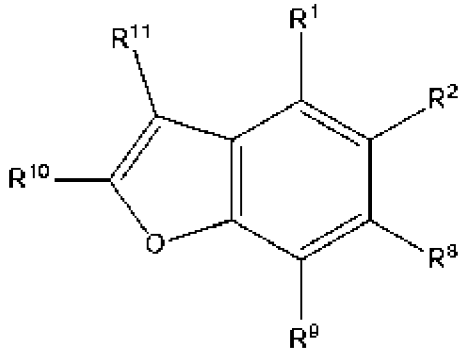
R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены; а также

p равно 0-2.

206. Фармацевтическая композиция по п. 189, отличающаяся тем, что соединение представляет собой соединение по формуле XIII:



Формула XIII

или его фармацевтически приемлемые производные, где:

R^1, R^2, R^8, R^9, R^{10} и R^{11} независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

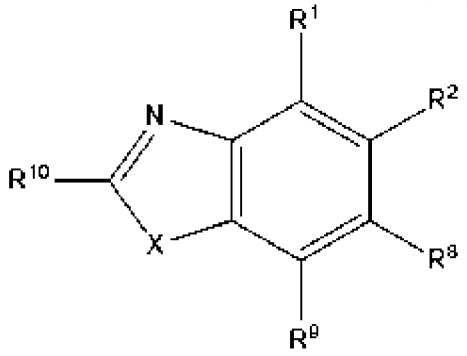
R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил,

гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены; а также

p равно 0-2.

207. Фармацевтическая композиция по п. 189, отличающаяся тем, что соединение представляет собой соединение по формуле XIV:



Формула XIV

или его фармацевтически приемлемые производные, где:

R^1, R^2, R^8, R^9 и R^{10} независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

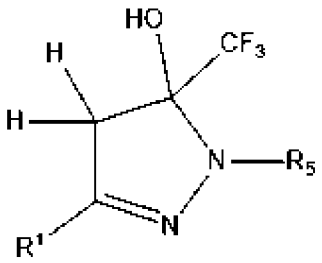
R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

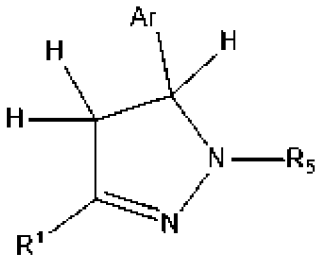
R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены;

p равно 0-2; а также

X представляет собой S или NR^5.

208. Фармацевтическая композиция по п. 189, отличающаяся тем, что соединение представляет собой соединение формулы XVa или формулы XVb:





Формула XVa Формула XVb

или его фармацевтически приемлемые производные, где:

R^1 независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

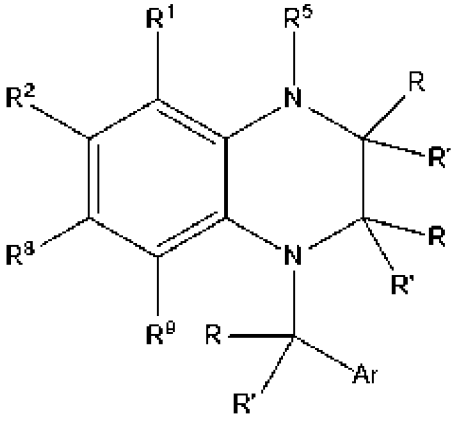
R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил, арилкарбонил или гетероарилкарбонил;

R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены;

p равно 0-2; а также

Ar представляет собой арил или гетероарил.

209. Фармацевтическая композиция по п. 189, отличающаяся тем, что соединение представляет собой соединение по формуле XVI:



Формула XVI

или его фармацевтически приемлемые производные, где:

R^1, R^2, R^8 и R^9 независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила,

алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

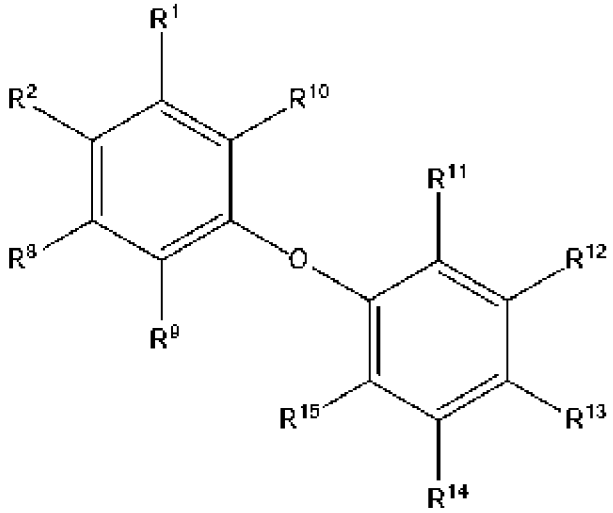
R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены;

p равно 0-2;

каждый R и R' независимо выбирают из H, алкила или циклоалкила; а также

Ar представляет собой арил или гетероарил.

210. Фармацевтическая композиция по п. 189, отличающаяся тем, что соединение представляет собой соединение по формуле XVII:



Формула XVII

или его фармацевтически приемлемые производные, где:

R^1, R^2, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14} и R^{15} независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

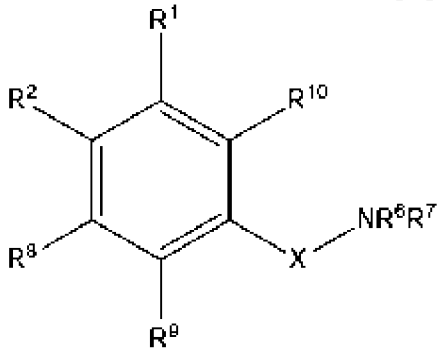
R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены; а также

p равно 0-2.

211. Фармацевтическая композиция по п. 189, отличающаяся тем, что соединение представляет собой соединение по формуле XVIII:



Формула XVIII

или его фармацевтически приемлемые производные, где:

R^1, R^2, R^8, R^9 и R^{10} независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

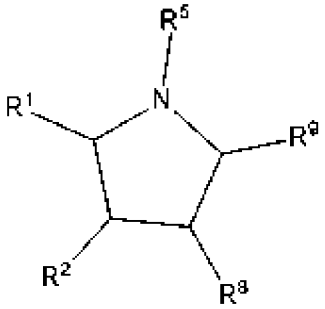
R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены;

p равно 0-2; а также

X представляет собой $S(O)_p$ или CR_2, где каждый R независимо выбирают из водорода или низшего алкила.

212. Фармацевтическая композиция по п. 189, отличающаяся тем, что соединение

представляет собой соединение по формуле XIX:



Формула XIX

или его фармацевтически приемлемаые производные, где:

R^1, R^2, R^8 и R^9 независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, оксо, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

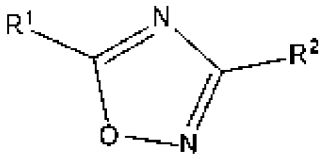
R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арилалкил, гетероарилалкил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил, гетероциклилкарбонил, гетероарилкарбонил или арилкарбонил;

R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены; а также

p равно 0-2.

213. Фармацевтическая композиция по п. 189, отличающаяся тем, что соединение представляет собой соединение по формуле XX:



Формула XX

или его фармацевтически приемлемые производные, где:

R^1 и R^2 независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил,

гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

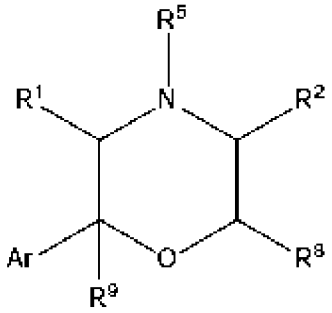
R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены; а также

p равно 0-2.

214. Фармацевтическая композиция по п. 189, отличающаяся тем, что соединение представляет собой соединение по формуле XXI:



Формула XXI

или его фармацевтически приемлемые производные, где:

R^1, R^2 и R^8 независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

R^9 представляет собой H или алкил;

R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

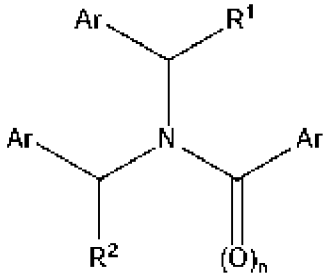
R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены;

p равно 0-2; а также

Ar представляет собой арил или гетероарил.

215. Фармацевтическая композиция по п. 189, отличающаяся тем, что соединение представляет собой соединение по формуле XXII:



Формула XXII

или его фармацевтически приемлемые производные, где:

R^1 и R^2 независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, галогена, псевдогалогена, OR^3, $C(O)R^4$, $S(O)_pR^4$, $NR^5C(O)R^4$ и NR^6R^7;

R^3 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^4 представляет собой водород, гидрокси, алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, арил, алкиларил, гетероциклил, циклоалкил, аралкил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, алкиларилокси, гетероциклилокси, циклоалкилокси, аралкокси или $-NR^6R^7$;

R^5 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил или арилкарбонил;

R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, арилкарбонила, гетероарилкарбонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, циклоалкилсульфонила или алкилсульфонила или R^6 и R^7 объединены с образованием циклической структуры, включающей атом азота, к которому они оба присоединены;

n равно 0 или 1;

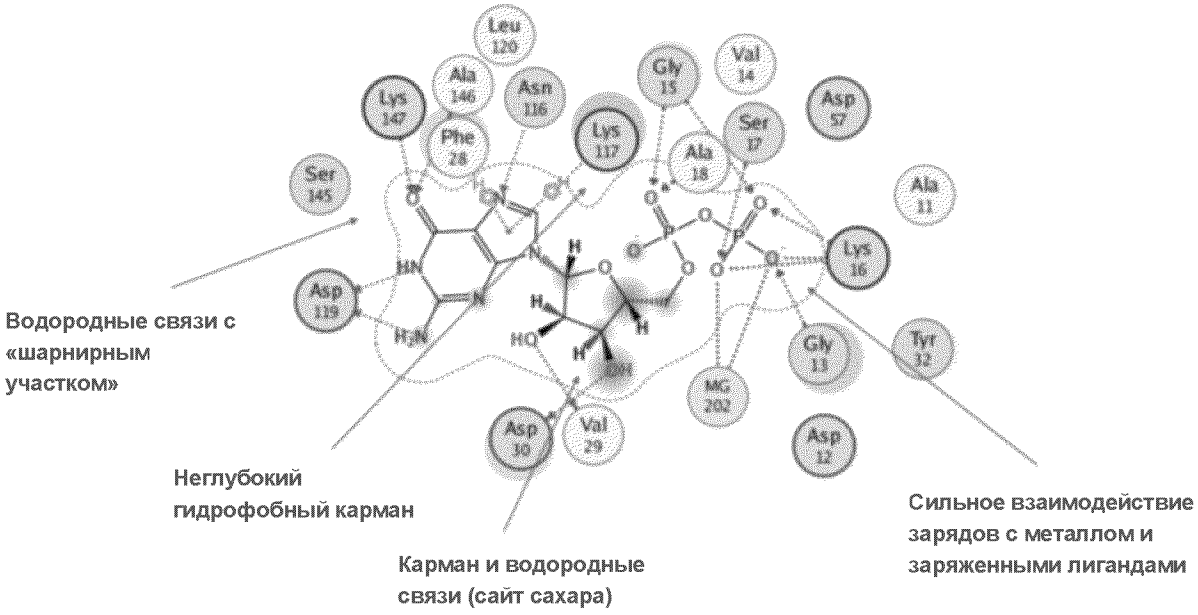
p равно 0-2; а также

каждый Ar независимо выбирают из арила или гетероарила.

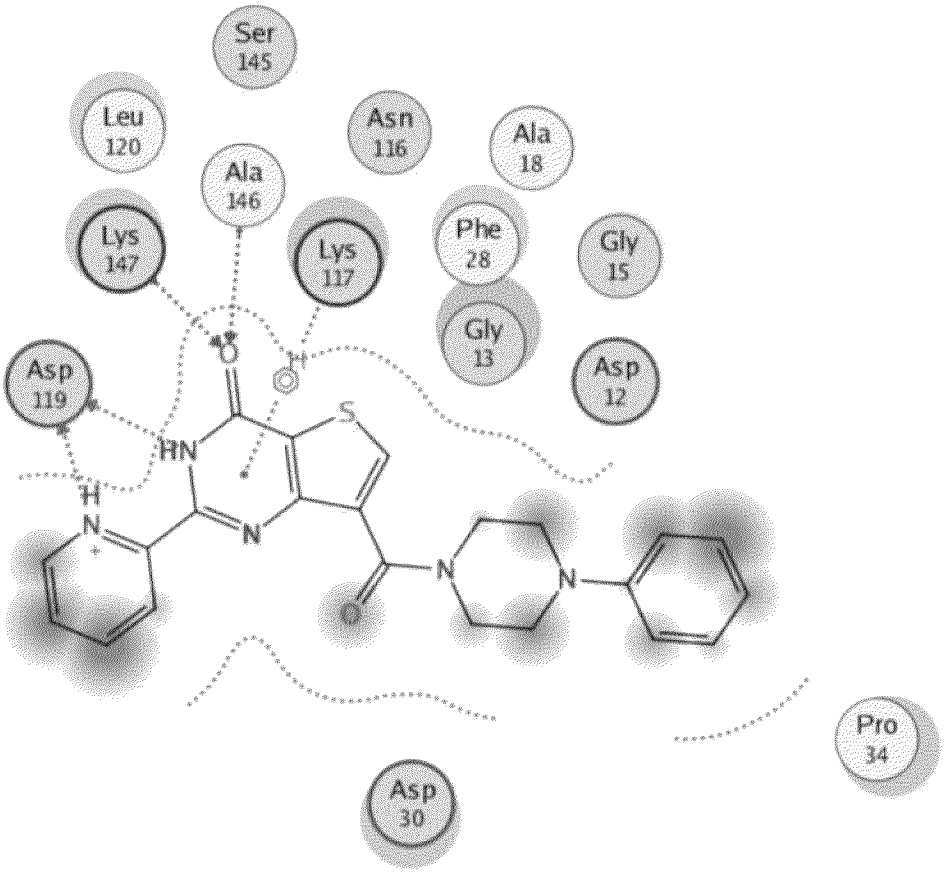
216. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтическое количество соединения по любому одному из пп. 1-13, 39-52 или 137-162.

217. Способ по любому одному из пп. 14-37, отличающийся тем, что буфер представляет собой буфер-I, который содержит 50 мМ Трис (pH 7,5), 1 мМ $MgCl_2$ и 1 мМ DTT.

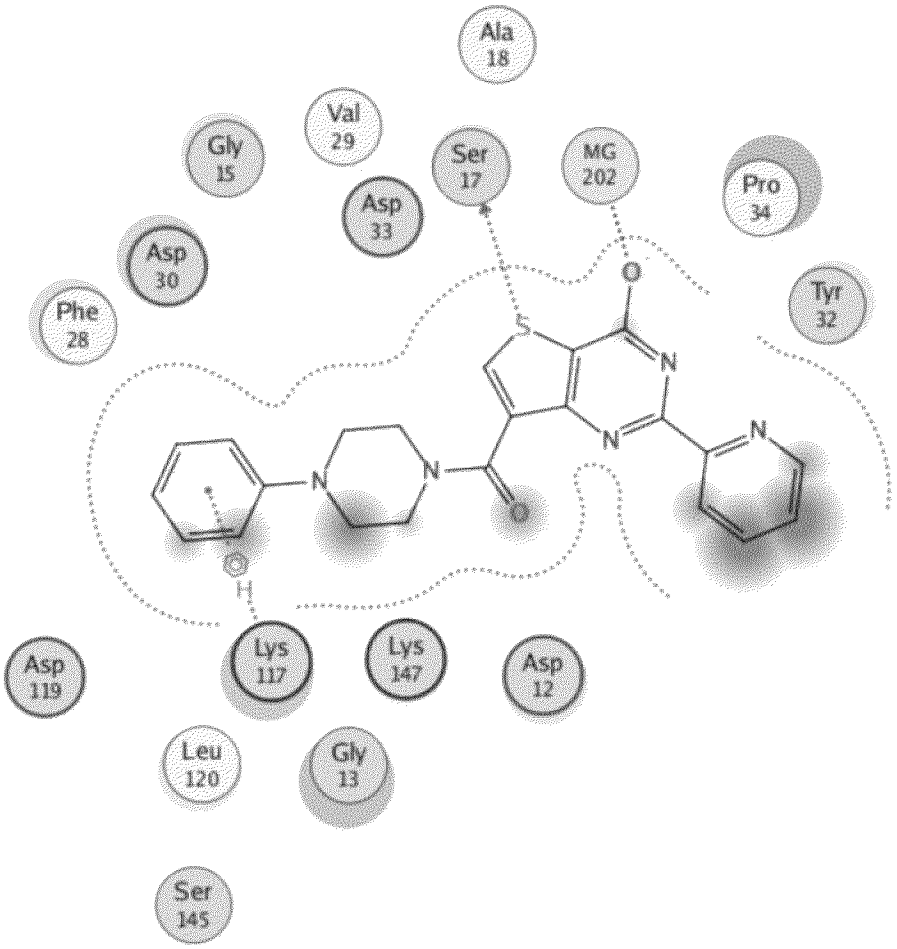
По доверенности


Leu 126
Ala 146
Asn 116
Lys 147
Phe 28
Lys 117
Gly 15
Val 14
Asp 57
Ser 17
Ala 18
Ser 145
Ala 11
Lys 16
Asp 119
Gly 13
Tyr 32
MG 202
Asp 10
Val 29
Asp 12
Водородные связи с «шарнирным участком»
Неглубокий гидрофобный карман
Карман и водородные связи (сайт сахара)
Сильное взаимодействие зарядов с металлом и заряженными лигандами

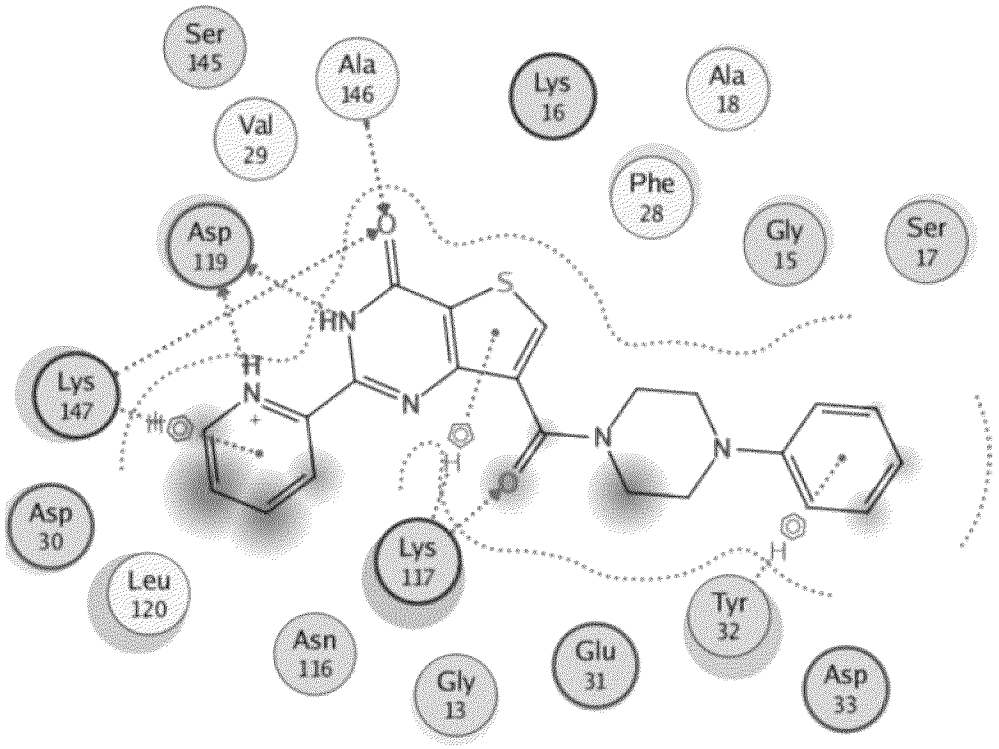
Фиг. 1


Ser
145
Leu
120
Asn
116
Ala
18
Ala
146
Lys
147
Lys
117
Phe
28
Gly
15
Gly
13
Asp
119
Asp
12
O
S
HN
H
N
N
N
N
Pro
34
Asp
30

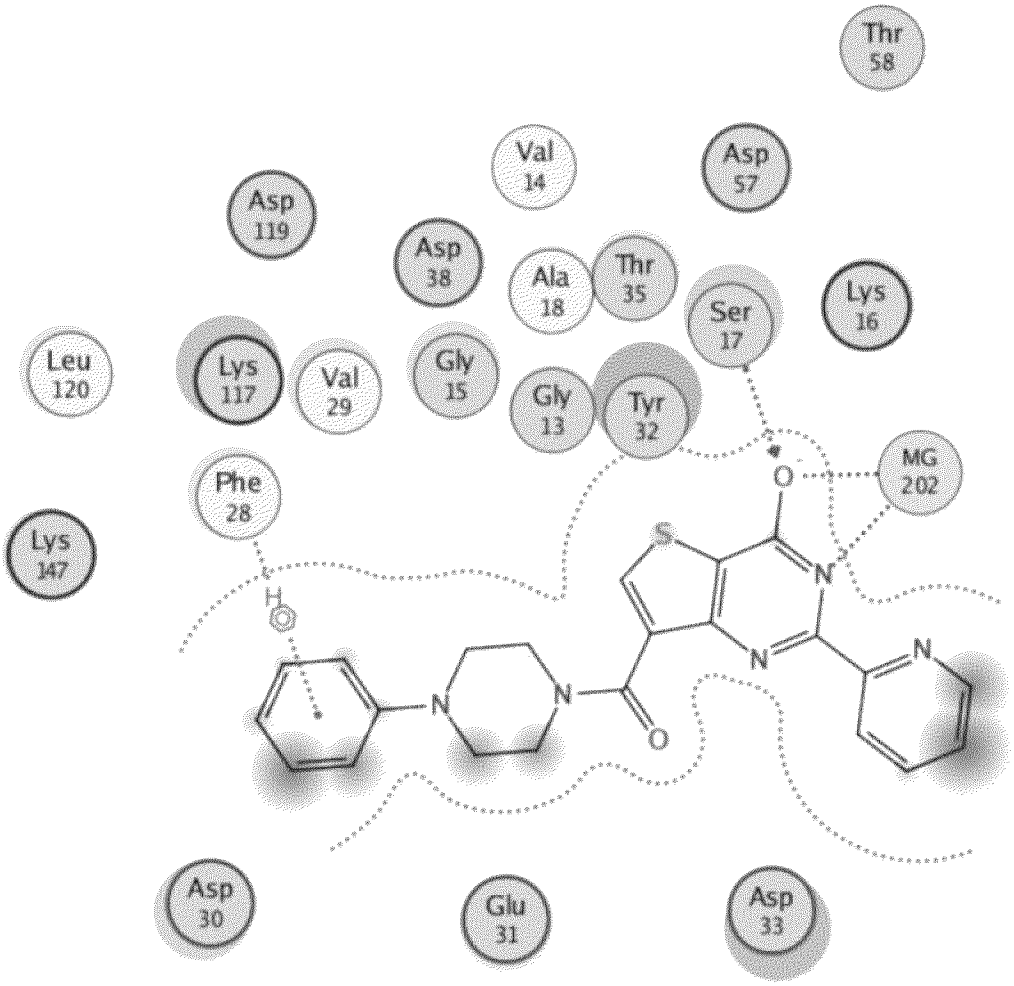
Фиг. 2


Ala
18
Val
29
Gly
15
Ser
17
MG
202
Pro
34
Asp
33
Asp
30
Tyr
32
Phe
28
O
S
N
N
N
N
N
O
H
Asp
119
Lys
117
Lys
147
Asp
12
Leu
120
Gly
13
Ser
145

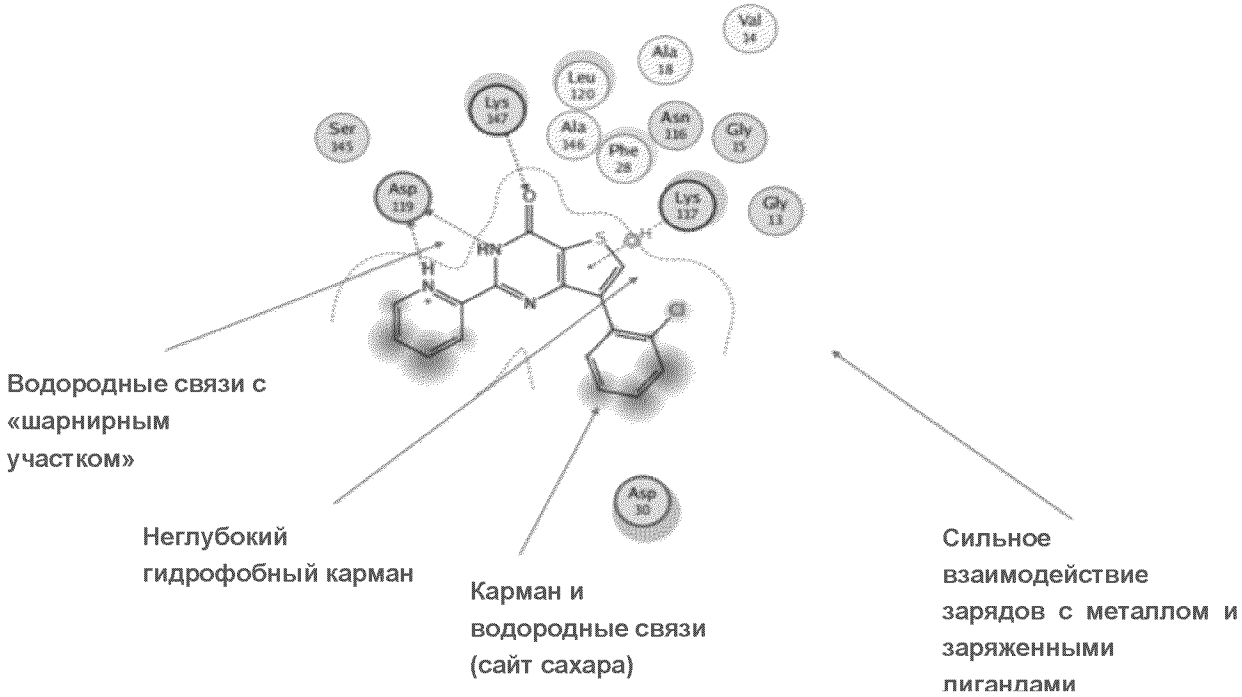
Фиг. 3


Ser
145
Ala
146
Lys
16
Ala
18
Val
29
Phe
28
Asp
119
Gly
15
Ser
17
Lys
147
Asp
30
Leu
120
Lys
117
Tyr
32
Asn
116
Gly
13
Glu
31
Asp
33

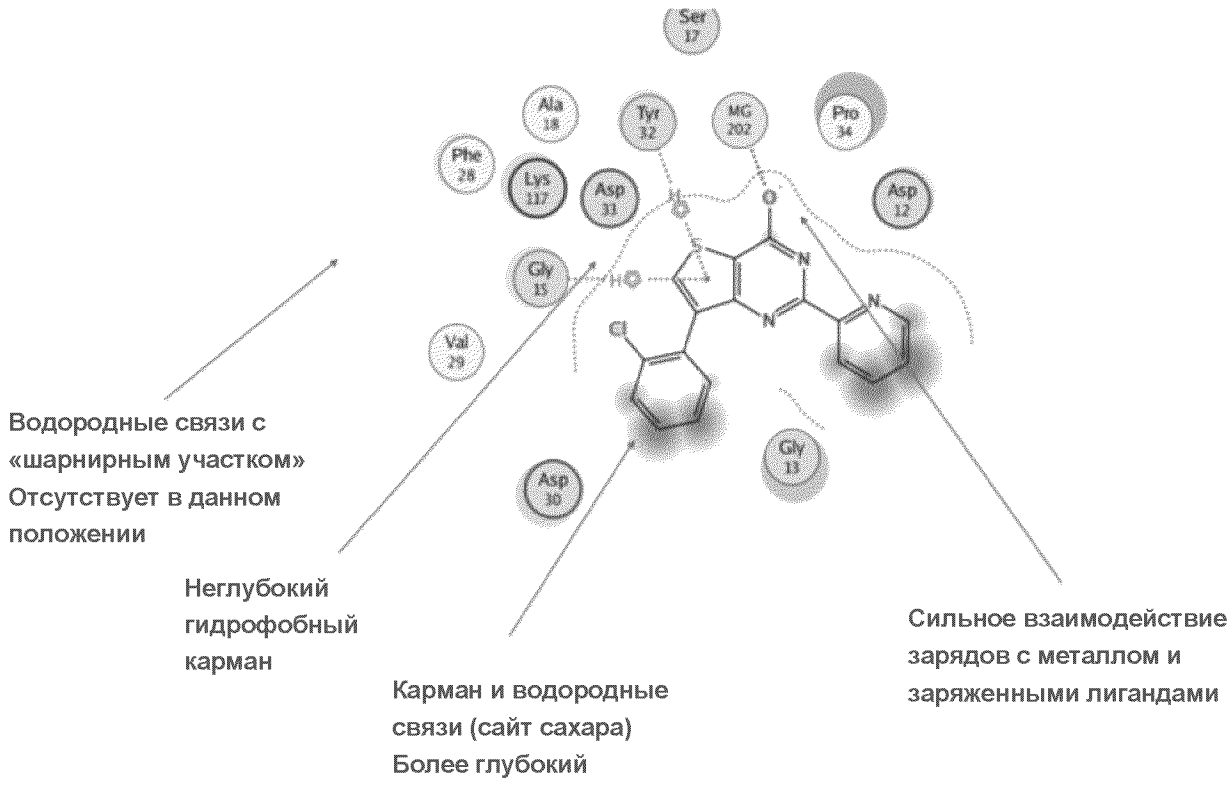
Фиг. 4


Thr
58
Val
14
Asp
57
Asp
119
Asp
38
Ala
18
Thr
35
Ser
17
Lys
16
Leu
120
Lys
117
Val
29
Gly
15
Gly
13
Tyr
32
MG
202
Phe
28
Lys
147
O
S
N
N
N
N
N
O
H
Asp
30
Glu
31
Asp
33

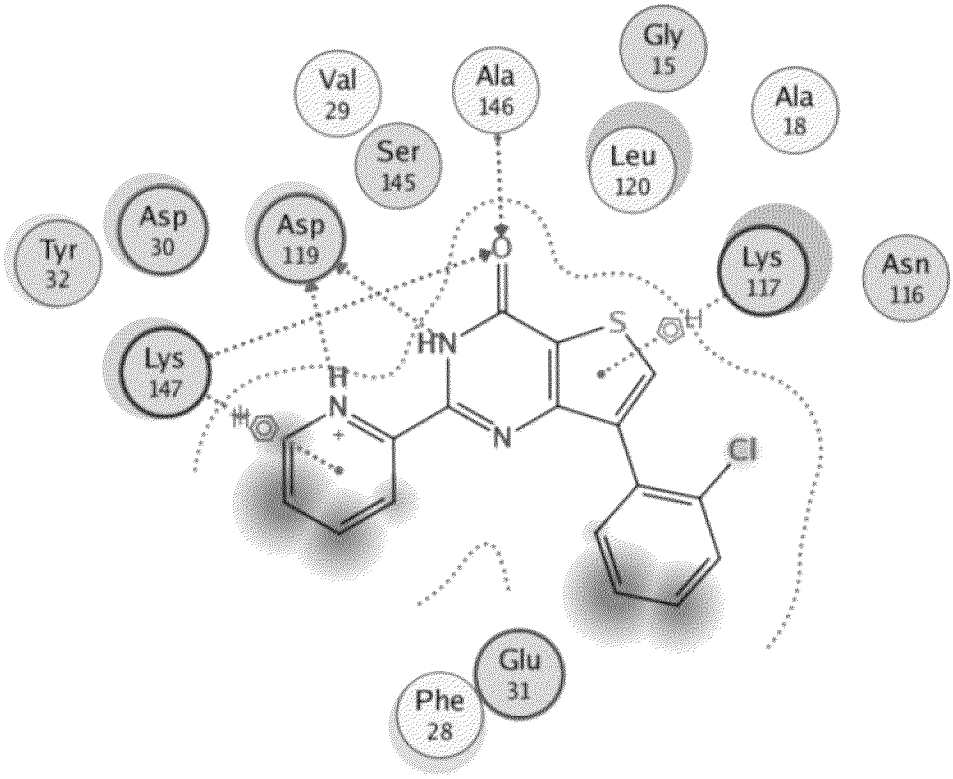
Фиг. 5


Val 34
Ala 18
Leu 120
Lys 347
Ser 345
Ala 346
Asn 116
Gly 15
Phe 28
Asp 119
Lys 117
Gly 13
Asp 32
Водородные связи с «шарнирным участком»
Неглубокий гидрофобный карман
Карман и водородные связи (сайт сахара)
Сильное взаимодействие зарядов с металлом и заряженными

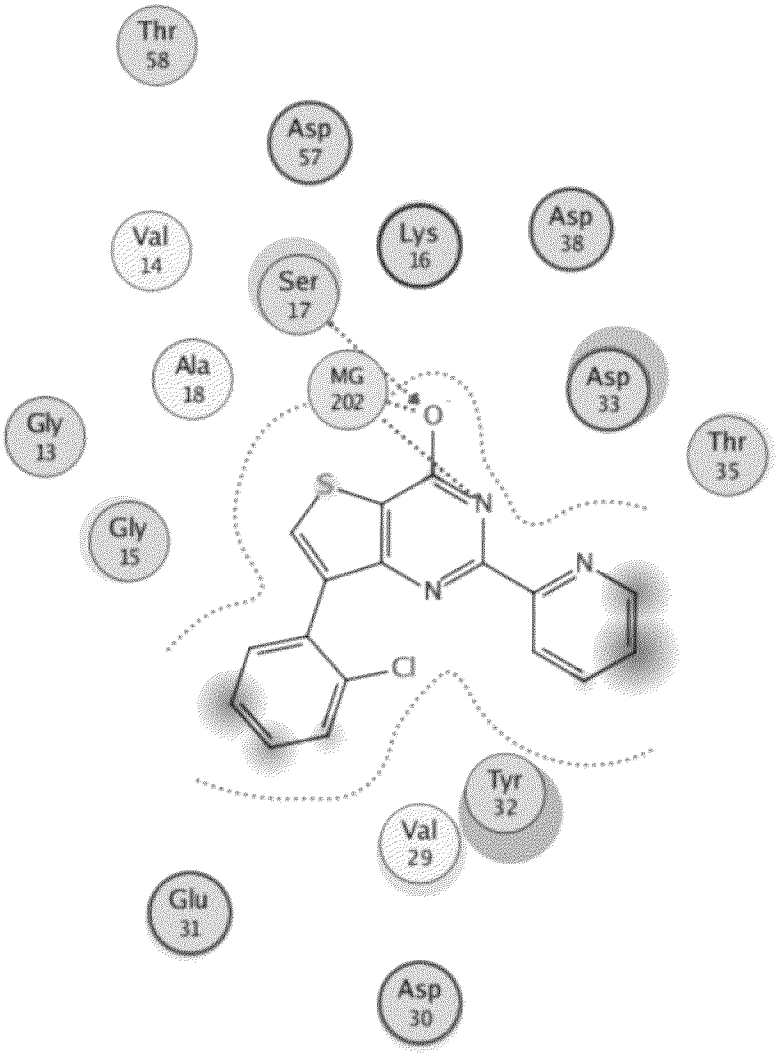
Фиг. 6


Ser 17
Ala 18
Tyr 32
MG 202
Pro 34
Phe 28
Lys 117
Asp 31
Asp 12
Gly 15
Val 29
Asp 30
Gly 13
Водородные связи с «шарнирным участком» Отсутствует в данном положении
Неглубокий гидрофобный карман
Карман и водородные связи (сайт сахара) Более глубокий
Сильное взаимодействие зарядов с металлом и заряженными лигандами

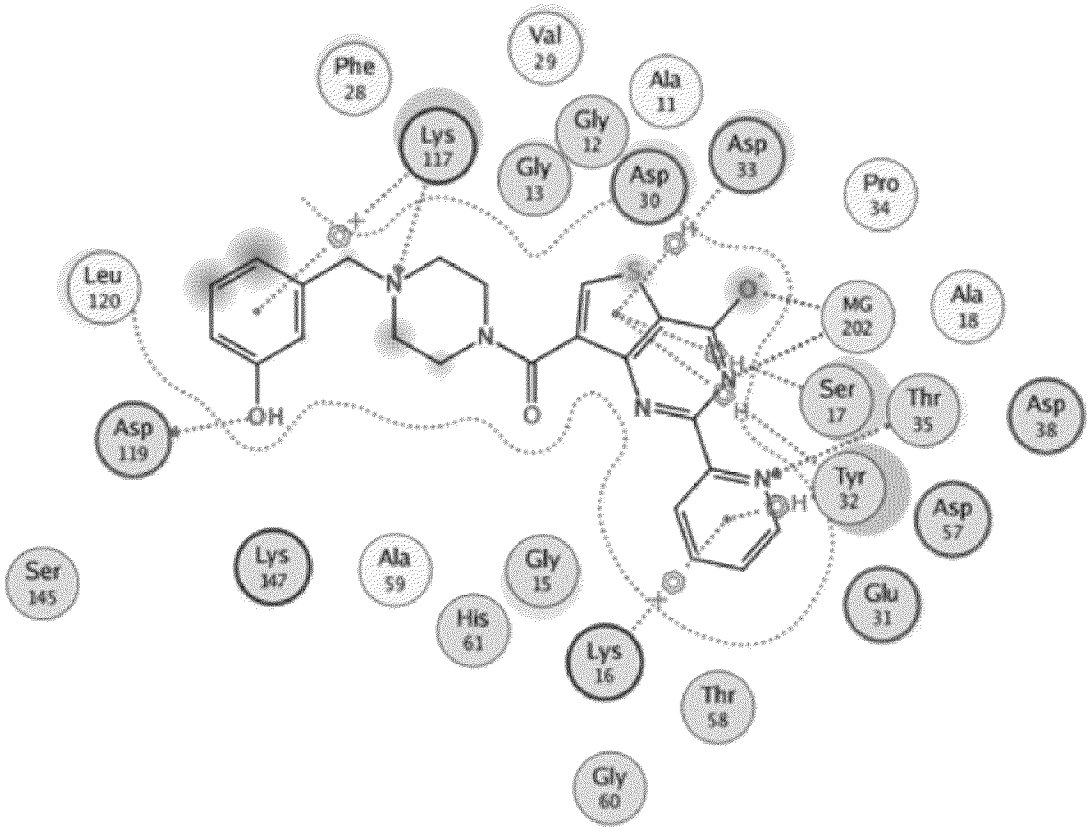
Фиг. 7


Gly
15
Val
29
Ala
146
Ala
18
Ser
145
Leu
120
Asp
30
Asp
119
Tyr
32
Lys
117
Asn
116
Lys
147
HN
S
H
N
N
Cl
Glu
31
Phe
28

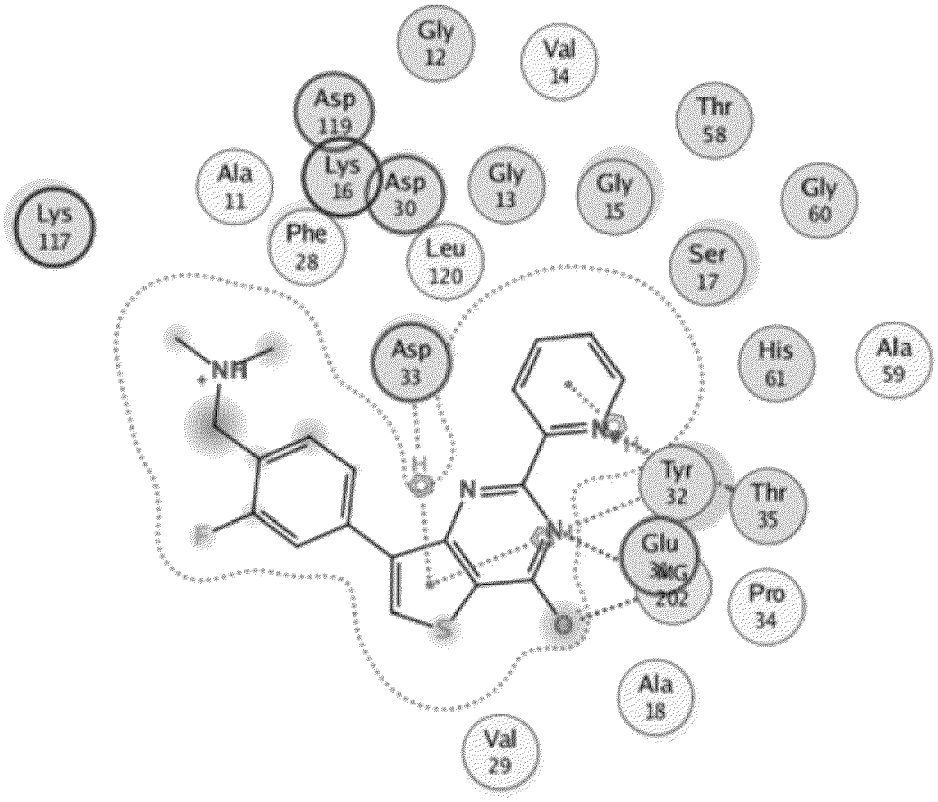
Фиг. 8


Thr
58
Asp
57
Val
14
Lys
16
Asp
38
Ser
17
Ala
18
MG
202
Asp
33
Gly
13
Thr
35
Gly
15
Tyr
32
Val
29
Glu
31
Asp
30
O
S
N
N
N
Cl

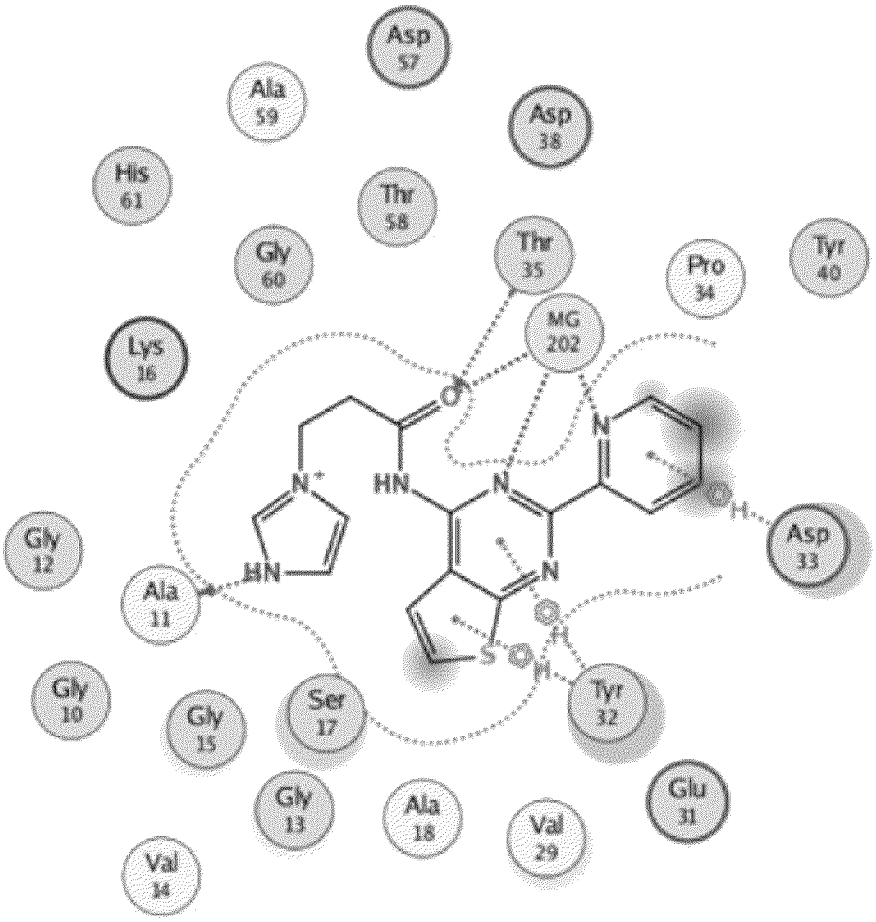
Фиг. 9


Val 29
Phe 28
Ala 11
Lys 117
Gly 12
Asp 33
Gly 13
Asp 30
Pro 34
Leu 120
MG 202
Ala 18
Ser 17
Thr 35
Asp 38
Asp 119
Tyr 32
Asp 57
Lys 147
Ala 59
Gly 15
Ser 145
Glu 31
His 61
Lys 16
Thr 58
Gly 60

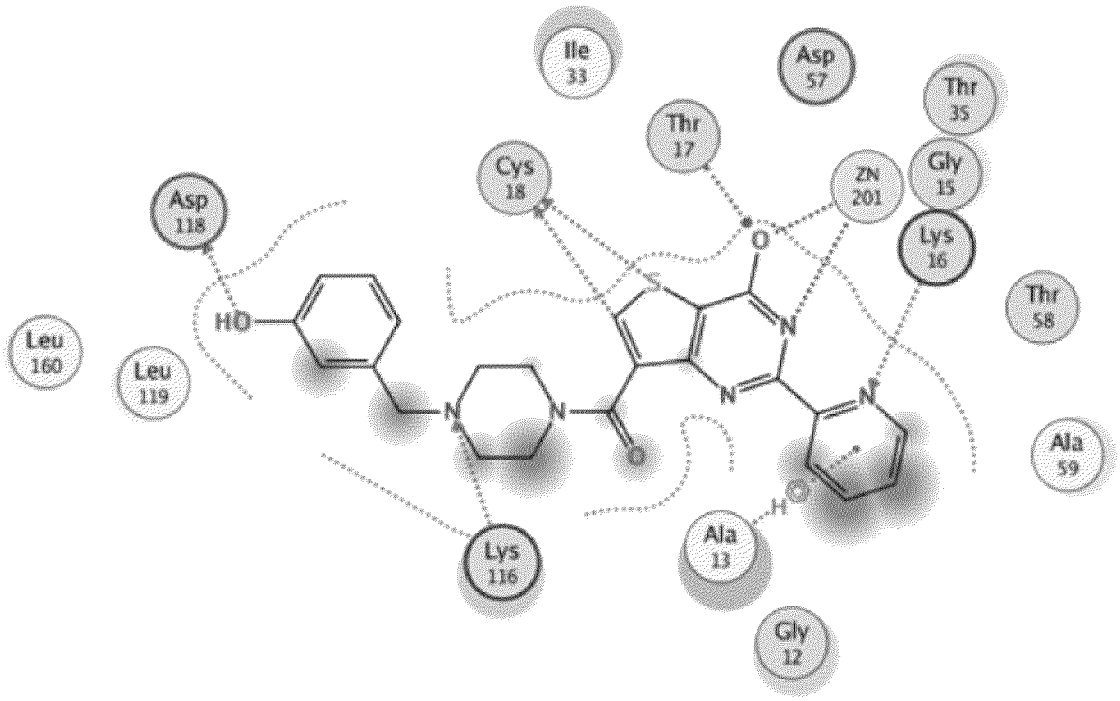
Фиг. 10


Gly 12
Val 14
Asp 119
Thr 58
Ala 11
Lys 16
Asp 30
Gly 13
Gly 15
Gly 60
Lys 117
Phe 28
Leu 120
Ser 17
Asp 33
His 61
Ala 59
NH
N
Tyr 32
Thr 35
Glu 202
Pro 34
Ala 18
Val 29

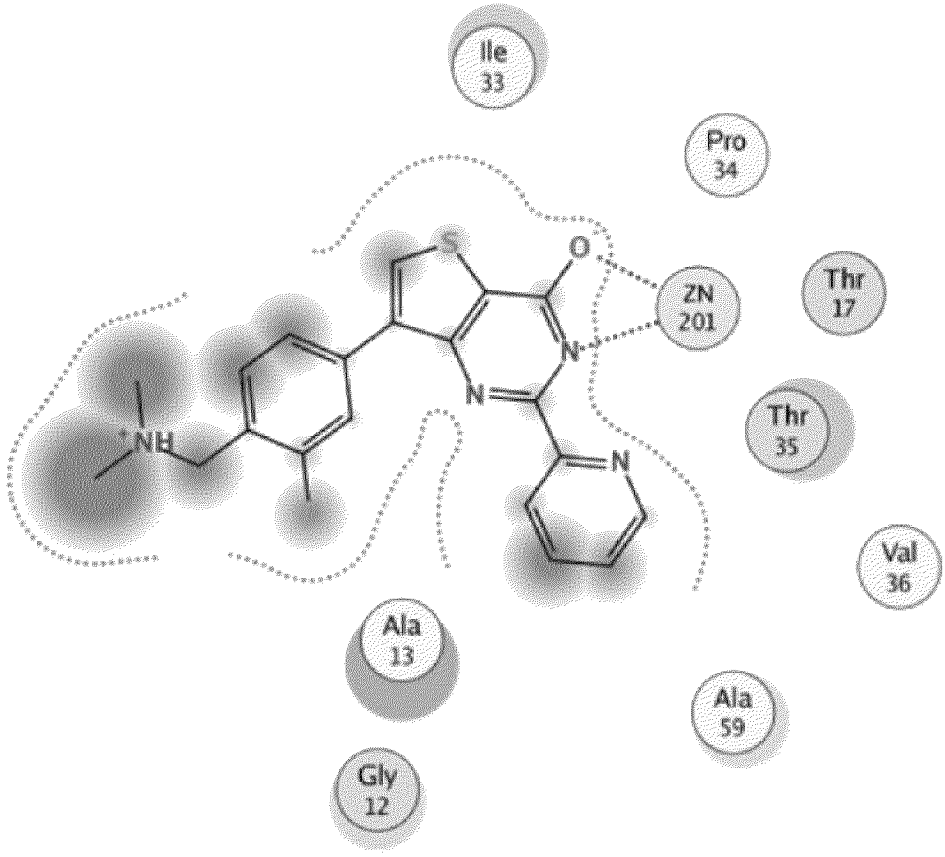
Фиг. 11


Asp
57
Ala
59
Asp
38
His
61
Thr
58
Thr
35
Pro
34
Tyr
40
Gly
60
MG
202
Lys
16
Gly
12
Asp
33
Ala
11
Gly
10
Gly
15
Ser
17
Tyr
32
Gly
13
Ala
18
Val
29
Glu
31
Val
34

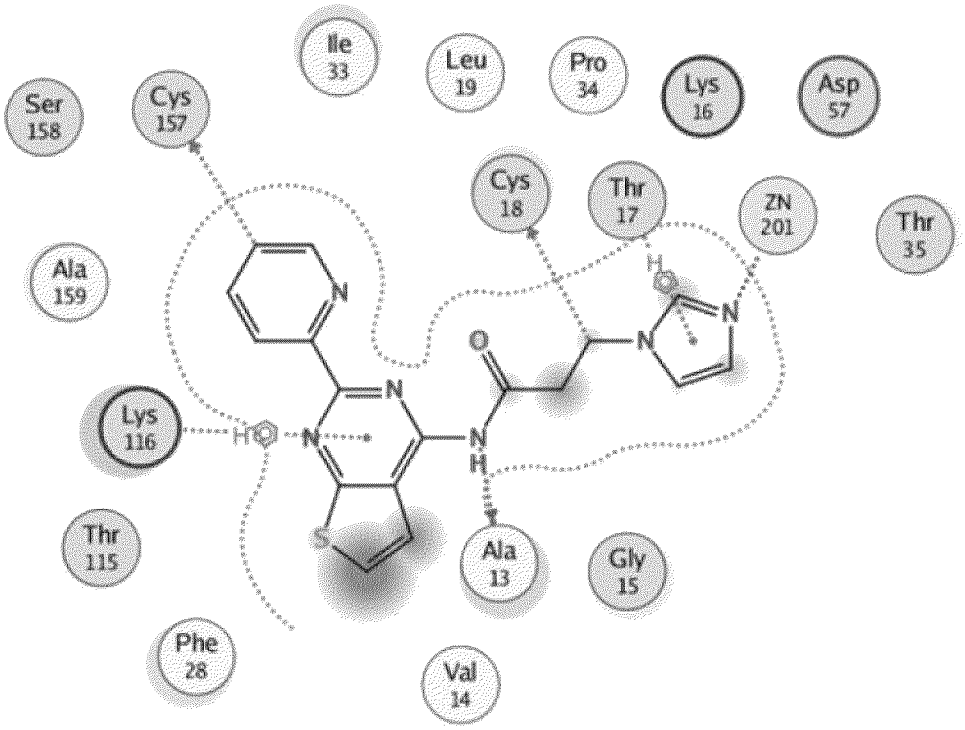
Фиг. 12


Ile
33
Asp
57
Thr
35
Thr
17
Cys
18
ZN
201
Gly
15
Asp
118
Lys
16
Thr
58
HO
Leu
160
Leu
119
Ala
59
Lys
116
Ala
13
Gly
12

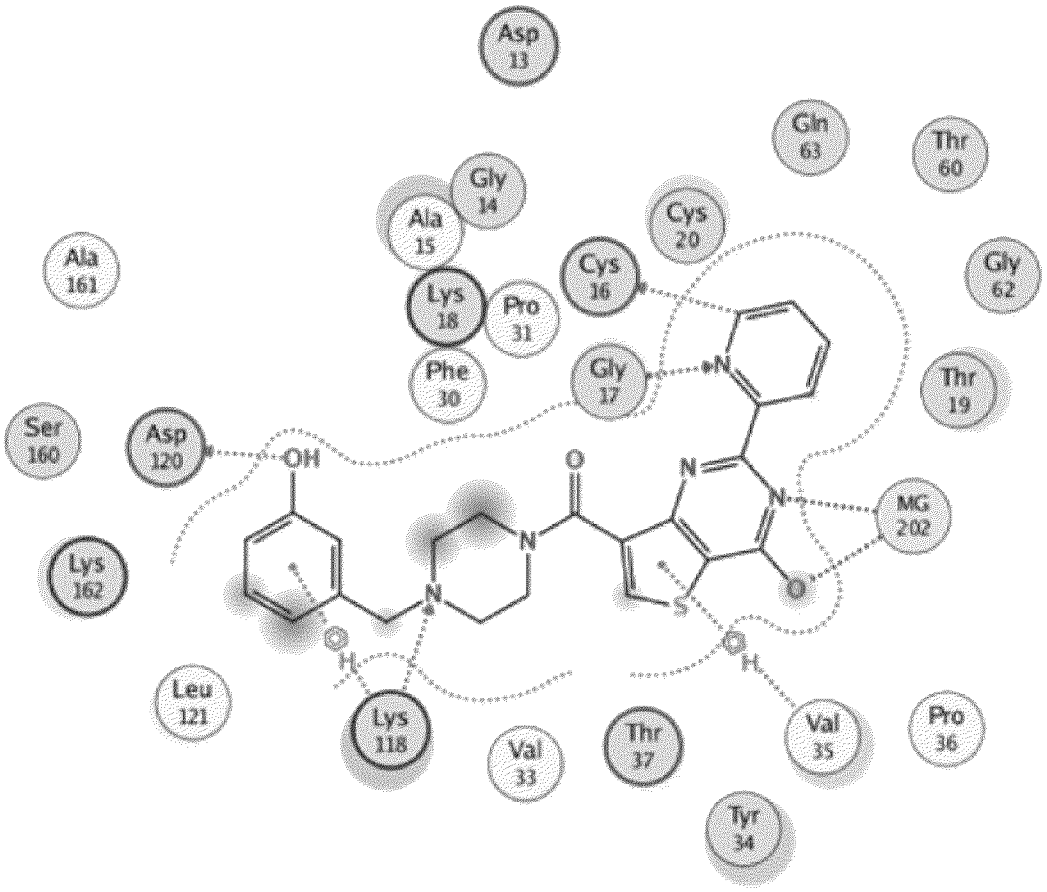
Фиг. 13


Ile
33
Pro
34
S
O
ZN
201
Thr
17
N
N
Thr
35
+NH
N
Val
36
Ala
13
Ala
59
Gly
12

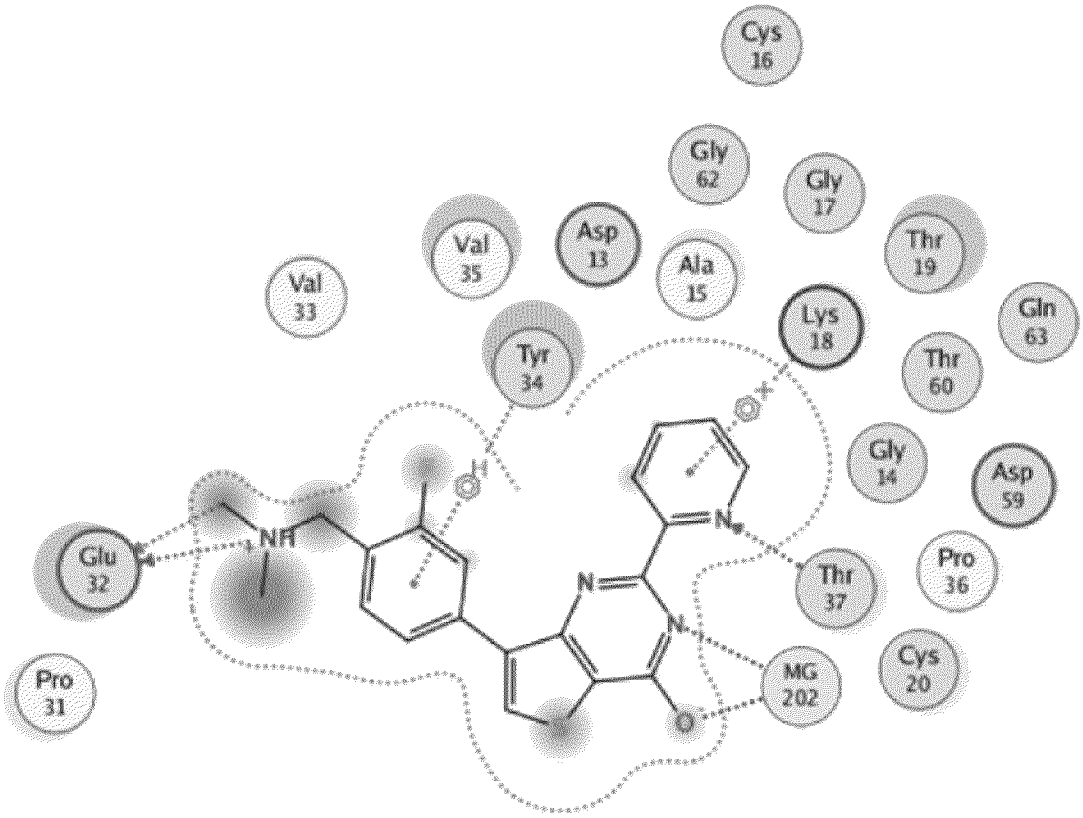
Фиг. 14


Ile 33
Leu 19
Pro 34
Lys 16
Asp 57
Ser 158
Cys 157
Cys 18
Thr 17
ZN 201
Thr 35
Ala 159
Lys 116
Thr 115
Ala 13
Gly 15
Phe 28
Val 14
N
O
H
S

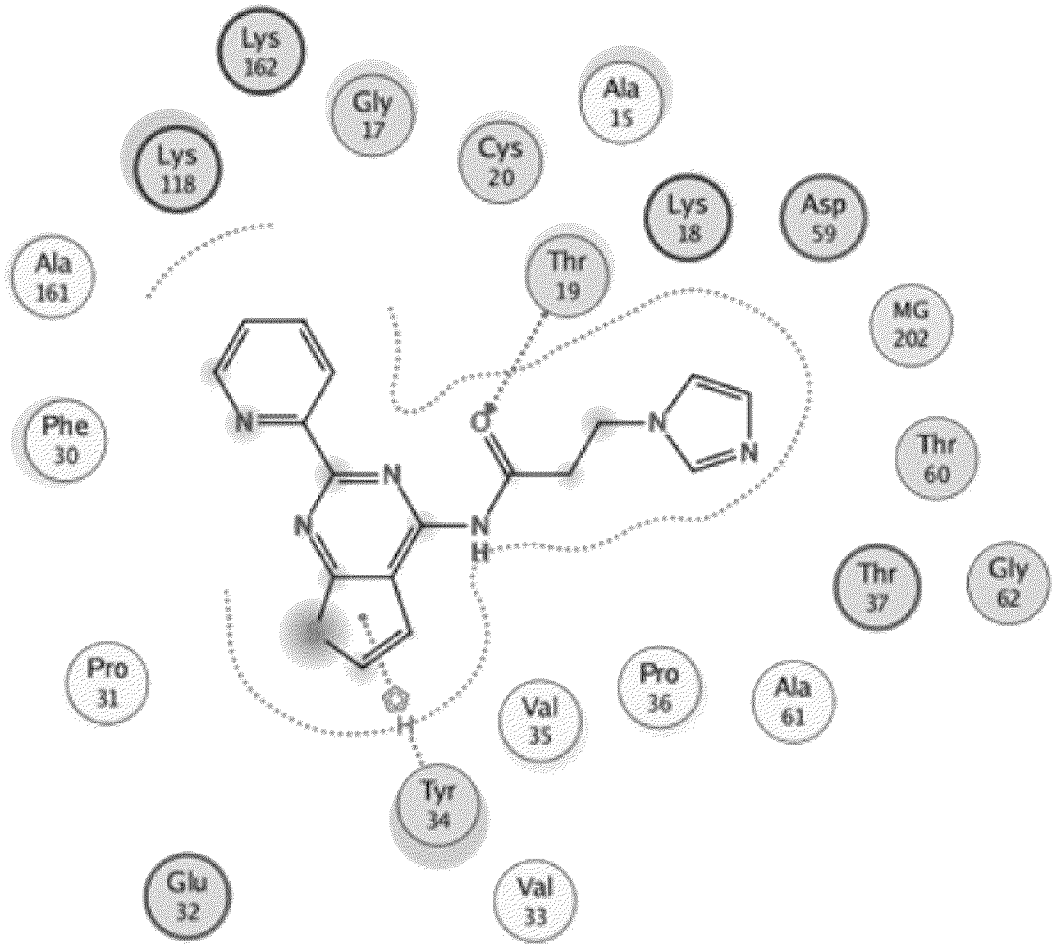
Фиг. 15


Asp 13
Gln 63
Thr 60
Gly 14
Ala 15
Cys 20
Ala 161
Cys 16
Gly 62
Lys 18
Pro 31
Phe 30
Gly 17
Thr 19
Ser 160
Asp 120
OH
O
N
MG 202
Lys 162
S
Leu 121
Lys 118
Val 33
Thr 37
Val 35
Pro 36
Tyr 34

Фиг. 16


Cys
16
Gly
62
Gly
17
Val
35
Asp
13
Ala
15
Thr
19
Val
33
Lys
18
Gln
63
Tyr
34
Thr
60
Gly
14
Asp
59
Glu
32
NH
Thr
37
Pro
36
Pro
31
MG
202
Cys
20

Фиг. 17


Lys 162
Gly 17
Ala 15
Lys 118
Cys 20
Lys 18
Asp 59
Ala 161
Thr 19
MG 202
Phe 30
Thr 60
Thr 37
Gly 62
Pro 31
Pro 36
Ala 61
Val 35
Tyr 34
Glu 32
Val 33
N
O
N
N
N
N
H
H

Фиг. 18