

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202192417 (13) A2

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.04.29

(22) Дата подачи заявки
2016.02.26

(51) Int. Cl. A61K 31/17 (2006.01)
A61K 31/33 (2006.01)
A61K 31/395 (2006.01)

(54) ИНГИБИРОВАНИЕ АКТИВНОСТИ Olig2

(31) 62/126,382

(32) 2015.02.27

(33) US

(62) 201791933; 2016.02.26

(71) Заявитель:
КУРТАНА ФАРМАСЬЮТИКАЛС,
ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Битон Грэм, Туччи Фабио С., Равула
Сатхеш Б., Мчарди Стэнотон Ф.,
Руиз Франциско Ксавьер III, Лопез
Амбросио, мл., Кампос Лео (US)

(74) Представитель:

Строкова О.В., Гизатуллин Ш.Ф.,
Гизатуллина Е.М., Парамонова К.В.,
Джермакян Р.В., Христофоров А.А.,
Угрюмов В.М., Костюшенкова М.Ю.
(RU)

(57) В настоящем документе описаны соединения и фармацевтические композиции, содержащие такие соединения, которые ингибируют активность Olig2. Также здесь описаны способы применения таких ингибиторов Olig2, отдельно и в комбинации с другими соединениями, для лечения рака и других заболеваний. В частности, ингибиторы Olig2 могут использоваться для лечения глиобластомы.

202192417

A2

A2

202192417

ИНГИБИРОВАНИЕ АКТИВНОСТИ OLIG2

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка испрашивает приоритет согласно предварительной заявке на патент США 62/126,382, поданной 27 февраля 2015 года, содержание которой полностью включено в настоящую заявку посредством отсылки.

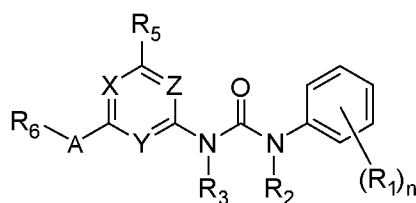
УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Существующие терапевтические агенты против опухолей головного мозга, которые способны только продлить среднюю выживаемость пациентов на шесть месяцев, приводят к появлению значительной системной токсичности. Указанная токсичность приводит к серьезным долговременным осложнениям заболевания у тех немногих пациентов, которые выживают, с точки зрения когнитивной деятельности, эндокринных расстройств и моторных эффектов. В настоящее время опухоли головного мозга по существу неизлечимы при средней выживаемости в пятнадцать месяцев.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем документе описаны соединения Формулы (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) или (VI) (далее “соединения Формулы (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) или (VI)”), композиции, которые содержат такие соединения, и способы их применения для ингибирования активности Olig2.

В одном аспекте в настоящем документе описано соединение Формулы (I):



Формула (I);

где:

A представляет собой связь, O или N(R₁₀);

X, Y и Z каждый независимо представляет собой N или C(R₇), где, по меньшей мере, один из X, Y и Z представляет собой N;

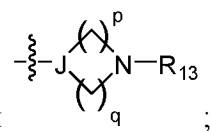
каждый R₁ независимо представляет собой галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OCF₃, -OCH₂F, -OCF₂H, -CF₃, -SR₈, -N(R₈)S(=O)₂R₉, -S(=O)₂N(R₈)₂, -S(=O)R₉, -S(=O)₂R₉, -C(=O)R₉, -CO₂R₈, -N(R₈)₂, -C(=O)N(R₈)₂, -N(R₈)C(=O)R₉, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкокси, замещенный или незамещенный C₁-

C₆гетероалкил, замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₈циклоалкил, замещенный или незамещенный C₆-C₁₀арил или замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероарил; или два R₁ взяты совместно с образованием замещенного или незамещенного гетероциклического кольца или замещенного или незамещенного карбоциклического кольца;

R₂ и R₃ каждый независимо представляет собой H, -CN, C₁-C₄алкил, C₃-C₆циклоалкил или C₂-C₇гетероциклоалкил; или R₂ и R₃ взяты совместно с образованием 5- или 6-членного гетероциклического кольца;

R₅ представляет собой галоген, -CN, -OH, -CF₃, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкокси, замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил, замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₈циклоалкил, замещенный или незамещенный C₆-C₁₀арил или замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероарил;

R₆ представляет собой замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₈циклоалкил, замещенный или незамещенный C₂-



C₇гетероарил, -(C(R₁₄)(R₁₅))_mR₂₁, -(C(R₁₄)(R₁₅))_mN(R₁₁)(R₁₂) или

R₁₁ и R₁₂ каждый независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил; или R₁₁ и R₁₂ взяты совместно с образованием 5-, 6-, 7- или 8-членного гетероциклического кольца;

J представляет собой C(H) или N;

R₁₃ представляет собой H, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₈циклоалкил, замещенный или незамещенный -C₁-C₄алкилC₆-C₁₀арил или замещенный или незамещенный -C₁-C₄алкилC₂-C₇гетероарил;

каждый R₇ независимо представляет собой H, галоген, -CN, -OH, -CF₃, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкокси, замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил, замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₈циклоалкил, замещенный или незамещенный C₆-C₁₀арил или замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероарил;

каждый R₁₄ и R₁₅ независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил; или R₁₄ и R₁₅ взяты совместно с образованием 4-, 5-, 6-членного циклоалкильного кольца;

R₂₁ представляет собой галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OCF₃, -OCH₂F, -OCF₂H, -CF₃, -SR₂₂, -N(R₂₂)S(=O)₂R₂₃, -S(=O)₂N(R₂₂)₂, -S(=O)R₂₃, -S(=O)₂R₂₃, -C(=O)R₂₃, -CO₂R₂₂, -C(=O)N(R₂₂)₂, -N(R₂₂)C(=O)R₂₃, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкокси, замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил, замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₈циклоалкил, замещенный или незамещенный C₆-C₁₀арил или замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероарил;

каждый R₂₂ независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил;

R₂₃ представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил;

каждый R₈ независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил;

R₉ представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил;

R₁₀ представляет собой H или незамещенный C₁-C₄алкил;

m имеет значения 2-6;

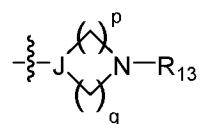
n имеет значения 0-5;

p имеет значения 1-3;

q имеет значения 1-3; или

его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство.

В одном варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), где R₂ и R₃ каждый независимо представляет собой H, -CN, C₁-C₄алкил, C₃-C₆циклоалкил или C₂-C₇гетероциклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), где R₂ и R₃ каждый представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), где R₂ и R₃ взяты совместно с образованием 5- или 6-членного гетероциклического кольца. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), где R₂ и R₃ взяты совместно с образованием 5-членного гетероциклического кольца. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), где R₆ представляет собой замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероарил. В еще одном варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), где R₆ представляет собой замещенный или незамещенный пиридил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), где R₆ представляет собой



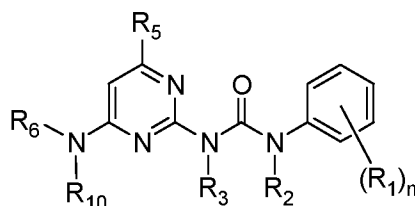
. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), где R₁₃ представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение

[illegible]

О. В другом варианте осуществления вышеупомянутых вариантов осуществления представлено соединение Формулы (I), где А представляет собой связь. В другом варианте осуществления вышеупомянутых вариантов осуществления представлено соединение Формулы (I), где R₅ представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), где R₅ представляет собой CH₃. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), где R₅ представляет собой CH₂CH₃. В другом варианте осуществления вышеупомянутых вариантов осуществления представлено соединение Формулы (I), где n равно 2. В другом варианте осуществления вышеупомянутых вариантов осуществления представлено соединение Формулы (I), где n равно 1. В другом варианте осуществления вышеупомянутых вариантов осуществления представлено соединение Формулы (I), где n равно 0. В другом варианте осуществления вышеупомянутых вариантов осуществления представлено соединение Формулы (I), где каждый R₁ независимо представляет собой галоген, -CN, -NO₂, -OH, -CF₃, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкокси, замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил, замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₈циклоалкил, замещенный или незамещенный C₆-C₁₀арил или замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероарил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), где каждый R₁ независимо представляет собой галоген, -CN, -OH, -CF₃, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил или замещенный или незамещенный C₁-C₆алкокси. В другом варианте осуществления вышеупомянутых вариантов осуществления представлено соединение Формулы (I), где два R₁ взяты совместно с образованием замещенного или незамещенного гетероциклического кольца или замещенного или незамещенного карбоциклического кольца. В другом варианте осуществления вышеупомянутых вариантов осуществления представлено соединение Формулы (I), где X представляет собой C(R)₇; Y представляет собой N; и Z представляет собой N. В другом варианте осуществления вышеупомянутых вариантов осуществления представлено соединение Формулы (I), где X представляет собой C(R)₇; Y представляет собой C(R)₇; и Z представляет собой N. В другом варианте осуществления вышеупомянутых вариантов осуществления представлено соединение Формулы (I), где X представляет собой C(R)₇; Y представляет собой N; и Z представляет собой C(R)₇. В другом варианте осуществления вышеупомянутых вариантов осуществления представлено соединение Формулы (I), где X представляет собой C(R)₇; Y представляет собой C(R)₇; и Z представляет собой C(R)₇. В другом варианте осуществления вышеупомянутых вариантов осуществления представлено соединение Формулы (I), где R₇ представляет собой H. В другом варианте осуществления

вышеупомянутых вариантов осуществления представлено соединение Формулы (I), где X представляет собой N; Y представляет собой N; и Z представляет собой N.

В другом аспекте в настоящем документе описано соединение Формулы (II):



Формула (II);

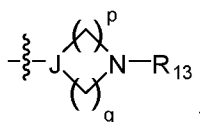
где:

каждый R_1 независимо представляет собой галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, $-SR_8$, $-N(R_8)S(=O)_2R_9$, $-S(=O)_2N(R_8)_2$, $-S(=O)R_9$, $-S(=O)_2R_9$, $-C(=O)R_9$, $-CO_2R_8$, $-N(R_8)_2$, $-C(=O)N(R_8)_2$, $-N(R_8)C(=O)R_9$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкокси, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_8 циклоалкил, замещенный или незамещенный C_6 - C_{10} арил или замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероарил; или два R_1 взяты совместно с образованием замещенного или незамещенного гетероциклического кольца или замещенного или незамещенного карбоциклического кольца;

R_2 и R_3 каждый независимо представляет собой H, $-CN$, C_1 - C_4 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил или C_2 - C_7 гетероциклоалкил; или R_2 и R_3 взяты совместно с образованием 5- или 6-членного гетероциклического кольца;

R_5 представляет собой галоген, $-CN$, $-OH$, $-CF_3$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкокси, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_8 циклоалкил, замещенный или незамещенный C_6 - C_{10} арил или замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероарил;

R_6 представляет собой замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_8 циклоалкил, замещенный или незамещенный C_2 -



C_7 гетероарил, $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{21}$ или

J представляет собой C(H);

R_{13} представляет собой H, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_8 циклоалкил,

замещенный или незамещенный $-C_1-C_4$ алкил C_6-C_{10} арил или замещенный или незамещенный $-C_1-C_4$ алкил C_2-C_7 гетероарил;

R_{14} и R_{15} каждый независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил; или R_{14} и R_{15} взяты совместно с образованием 4-, 5-, 6-членного циклоалкильного кольца;

R_{21} представляет собой галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, $-SR_{22}$, $-N(R_{22})S(=O)_2R_{23}$, $-S(=O)_2N(R_{22})_2$, $-S(=O)R_{23}$, $-S(=O)_2R_{23}$, $-C(=O)R_{23}$, $-CO_2R_{22}$, $-C(=O)N(R_{22})_2$, $-N(R_{22})C(=O)R_{23}$, замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкокси, замещенный или незамещенный C_1-C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_2-C_7 гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_8 циклоалкил, замещенный C_6-C_{10} арил или замещенный или незамещенный C_2-C_7 гетероарил;

каждый R_{22} независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил;

R_{23} представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил;

каждый R_8 независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил;

R_9 представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил;

R_{10} представляет собой H или незамещенный C_1-C_4 алкил;

m имеет значения 2-6;

n имеет значения 0-5;

p имеет значения 1-3;

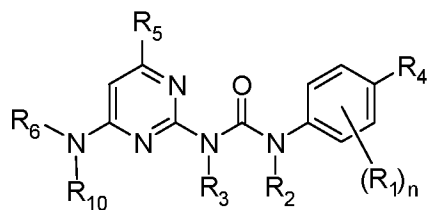
q имеет значения 1-3; или

его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство.

В одном варианте осуществления представлено соединение Формулы (II), где R_2 и R_3 каждый независимо представляет собой H, $-CN$, C_1-C_4 алкил, C_3-C_6 циклоалкил или C_2-C_7 гетероциклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (II), где R_2 и R_3 каждый представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (II), где R_2 и R_3 взяты совместно с образованием 5- или 6-членного гетероциклического кольца. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (II), где R_2 и R_3 взяты совместно с образованием 5-членного гетероциклического кольца. В другом варианте осуществления вышеупомянутых вариантов осуществления представлено соединение Формулы (II), где R_6 представляет собой $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{21}$. В другом варианте осуществления вышеупомянутых вариантов осуществления представлено соединение Формулы (II), где R_{21} представляет собой $-OH$, $-N(R_{22})S(=O)_2R_{23}$, $-CO_2R_{22}$, $-C(=O)N(R_{22})_2$, $-N(R_{22})C(=O)R_{23}$, замещенный или незамещенный

[illegible]

В другом аспекте в настоящем документе описано соединение Формулы (IIA):



Формула (IIA);

где:

каждый R_1 независимо представляет собой галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-SR_8$, $-N(R_8)S(=O)_2R_9$, $-S(=O)_2N(R_8)_2$, $-S(=O)R_9$, $-S(=O)_2R_9$, $-C(=O)R_9$, $-CO_2R_8$, $-N(R_8)_2$, $-C(=O)N(R_8)_2$, $-N(R_8)C(=O)R_9$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкокси, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_8 циклоалкил, замещенный или незамещенный C_6 - C_{10} арил или замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероарил; или два R_1 взяты совместно с образованием замещенного или незамещенного гетероциклического кольца или замещенного или незамещенного карбоциклического кольца;

R_2 и R_3 каждый независимо представляет собой H , $-CN$, C_1 - C_4 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил или C_2 - C_7 гетероциклоалкил; или R_2 и R_3 взяты совместно с образованием 5- или 6-членного гетероциклического кольца;

R_4 представляет собой H , галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-SR_8$, $-N(R_8)S(=O)_2R_9$, $-S(=O)_2N(R_8)_2$, $-S(=O)R_9$, $-S(=O)_2R_9$, $-C(=O)R_9$, $-CO_2R_8$, $-N(R_8)_2$, $-C(=O)N(R_8)_2$, $-N(R_8)C(=O)R_9$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкокси, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_8 циклоалкил, замещенный или незамещенный C_6 - C_{10} арил или замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероарил; или два R_1 взяты совместно с образованием замещенного или незамещенного гетероциклического кольца или замещенного или незамещенного карбоциклического кольца; где когда n равен 0, R_4 не является галогеном;

R_5 представляет собой галоген, $-CN$, $-OH$, $-CF_3$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкокси, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_8 циклоалкил, замещенный или незамещенный C_6 - C_{10} арил или замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероарил;

R_6 представляет собой $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$;

R_{11} и R_{12} каждый независимо представляет собой Н или замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил; или R_{11} и R_{12} взяты совместно с образованием 5-, 6-, 7- или 8-членного гетероциклического кольца;

R_{13} представляет собой Н, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_8 циклоалкил, замещенный или незамещенный $-C_1$ - C_4 алкил C_6 - C_{10} арил или замещенный или незамещенный $-C_1$ - C_4 алкил C_2 - C_7 гетероарил;

R_{14} и R_{15} каждый независимо представляет собой Н или замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил; или R_{14} и R_{15} взяты совместно с образованием 4-, 5-, 6-членного циклоалкильного кольца;

каждый R_8 независимо представляет собой Н или замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил;

R_9 представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил;

R_{10} представляет собой Н или C_1 - C_4 алкил;

m имеет значения 2-6;

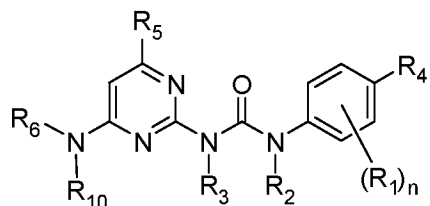
n имеет значения 0-4; или

его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство.

В одном варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIA), где R_2 и R_3 каждый независимо представляет собой Н, $-CN$, C_1 - C_4 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил или C_2 - C_7 гетероциклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIA), где R_2 и R_3 каждый представляет собой Н. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIA), где R_2 и R_3 взяты совместно с образованием 5- или 6-членного гетероциклического кольца. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIA), где R_2 и R_3 взяты совместно с образованием 5-членного гетероциклического кольца. В другом варианте осуществления вышеупомянутых вариантов осуществления представлено соединение Формулы (II), где R_6 представляет собой $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$, и R_{14} и R_{15} каждый представляет собой Н. В другом варианте осуществления вышеупомянутых вариантов осуществления представлено соединение Формулы (II), где R_{11} и R_{12} каждый независимо представляет собой Н или замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил. В другом варианте осуществления вышеупомянутых вариантов осуществления представлено соединение Формулы (II), где R_{11} и R_{12} каждый представляет собой $-CH_3$. В другом варианте осуществления вышеупомянутых вариантов осуществления представлено соединение

Формулы (II), где m равно 2. В другом варианте осуществления вышеупомянутых вариантов осуществления представлено соединение Формулы (II), где m равно 3. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (II), где R_{10} представляет собой H или CH_3 . В другом варианте осуществления вышеупомянутых вариантов осуществления представлено соединение Формулы (II), где n равно 0. В другом варианте осуществления вышеупомянутых вариантов осуществления представлено соединение Формулы (II), где n равно 1.

В другом аспекте в настоящем документе описано соединение Формулы (VI):



Формула (VI);

где:

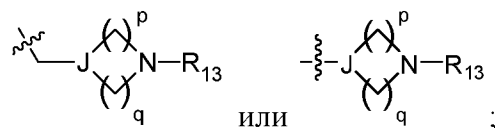
каждый R_1 независимо представляет собой галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, $-SR_8$, $-N(R_8)S(=O)_2R_9$, $-S(=O)_2N(R_8)_2$, $-S(=O)R_9$, $-S(=O)_2R_9$, $-C(=O)R_9$, $-CO_2R_8$, $-N(R_8)_2$, $-C(=O)N(R_8)_2$, $-N(R_8)C(=O)R_9$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкокси, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_8 циклоалкил, замещенный или незамещенный C_6 - C_{10} арил или замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероарил; или два R_1 взяты совместно с образованием замещенного или незамещенного гетероциклического кольца или замещенного или незамещенного карбоциклического кольца;

R_2 и R_3 каждый независимо представляет собой H или C_1 - C_4 алкил; или R_2 и R_3 взяты совместно с образованием 5- или 6-членного гетероциклического кольца;

R_5 представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил;

R_6 представляет собой незамещенный C_1 - C_4 алкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_8 циклоалкил, замещенный или

незамещенный C_2 - C_7 гетероарил, $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{21}$,



J представляет собой $C(H)$;

R_{13} представляет собой H, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_8 циклоалкил,

замещенный или незамещенный -C₁-C₄алкилC₆-C₁₀арил или замещенный или незамещенный -C₁-C₄алкилC₂-C₇гетероарил;

R₁₄ и R₁₅ каждый независимо представляет собой H, галоген или замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил;

R₂₁ представляет собой галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OCF₃, -OCH₂F, -OCF₂H, -CF₃, -SR₂₂, -N(R₂₂)S(=O)₂R₂₃, -S(=O)₂N(R₂₂)₂, -S(=O)R₂₃, -S(=O)₂R₂₃, -C(=O)R₂₃, -CO₂R₂₂, -C(=O)N(R₂₂)₂, -N(R₂₂)C(=O)R₂₃, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкокси, замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил, замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероциклоалкил или замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероарил;

каждый R₂₂ независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил;

R₂₃ представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил;

каждый R₈ независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил;

R₉ представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил;

R₁₀ представляет собой H;

m имеет значения 2-6;

n имеет значения 0-5;

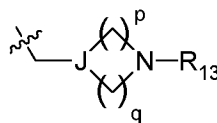
p имеет значения 1-3;

q имеет значения 1-3; или

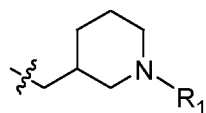
его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство.

В некоторых вариантах осуществления представлено соединение Формулы (VI), где R₂ и R₃ каждый независимо представляет собой H или C₁-C₄алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (VI), где R₂ и R₃ каждый представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (VI), где R₂ и R₃ взяты совместно с образованием 5- или 6-членного гетероциклического кольца. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (VI), где R₂ и R₃ взяты совместно с образованием 5-членного гетероциклического кольца. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (VI), где R₆ представляет собой -(C(R₁₄)(R₁₅))_mR₂₁. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (VI), где R₁₄ и R₁₅ каждый независимо представляет собой H, галоген или незамещенный C₁-C₆алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (VI), где R₁₄ и R₁₅ каждый представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (VI), где R₂₁ представляет собой -OH, -N(R₂₂)S(=O)₂R₂₃, -CO₂R₂₂, -C(=O)N(R₂₂)₂, -N(R₂₂)C(=O)R₂₃, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкокси или

замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероарил. В другом варианте осуществления вышеупомянутых вариантов осуществления представлено соединение Формулы (VI), где R₂₁ представляет собой -ОН. В другом варианте осуществления вышеупомянутых вариантов осуществления представлено соединение Формулы (VI), где R₂₁ представляет собой -N(R₂₂)S(=O)₂R₂₃. В другом варианте осуществления вышеупомянутых вариантов осуществления представлено соединение Формулы (VI), где R₂₁ представляет собой -N(R₂₂)C(=O)R₂₃. В еще одном варианте осуществления R₂₁ представляет собой -N(R₂₂)S(=O)₂R₂₃. В другом варианте осуществления вышеупомянутых вариантов осуществления представлено соединение Формулы (VI), где R₂₁ представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкокси. В другом варианте осуществления вышеупомянутых вариантов осуществления представлено соединение Формулы (VI), где R₂₁ представляет собой замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероарил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (VI), где каждый R₂₂ независимо представляет собой H или незамещенный C₁-C₆алкил; и R₂₃ представляет собой незамещенный C₁-C₆алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (VI), где m равно 2. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (VI), где m равно 3. В другом варианте осуществления представлено соединение



Формулы (VI), где R₆ представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (VI), где R₆ представляет собой



В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (VI), где R₁₃ представляет собой H или незамещенный C₁-C₆алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (VI), где каждый R₁ независимо представляет собой галоген, -OCF₃, -CF₃, незамещенный C₁-C₆алкил или незамещенный C₁-C₆алкокси. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (VI), где каждый R₁ независимо представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (VI), где n равно 1. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (VI), где каждый R₁ независимо представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (VI), где n равно 2. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (VI), где каждый R₁ независимо представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (VI), где n равно 0.

В другом аспекте представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение Формулы (I), (II) или (IIA) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство, и, по меньшей мере, одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В другом аспекте представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение Формулы (I), (II), (IIA) или (VI) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство, и, по меньшей мере, одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В другом аспекте представлено применение соединения Формулы (I), (II) или (IIA) или его фармацевтически приемлемой соли, фармацевтически приемлемого сольвата или фармацевтически приемлемого пролекарства для приготовления лекарственного средства для ингибирования активности Olig 2 в клетке. Этот способ включает контактирование клетки с соединением Формулы (I), (II) или (IIA), включая его варианты осуществления.

В другом аспекте представлено применение соединения Формулы (I), (II), (IIA) или (VI) или его фармацевтически приемлемой соли, фармацевтически приемлемого сольвата или фармацевтически приемлемого пролекарства для приготовления лекарственного средства для ингибирования активности Olig 2 в клетке. Этот способ включает контактирование клетки с соединением Формулы (I), (II), (IIA) или (VI), включая его варианты осуществления.

В еще одном аспекте представлен способ лечения заболевания, расстройства или состояния у субъекта, который получит положительный результат от ингибирования активности Olig2, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, композиции, содержащей соединение Формулы (I), (II) или (IIA) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения заболевания, расстройства или состояния у субъекта, который получит положительный результат от ингибирования активности Olig2, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, композиции, содержащей соединение Формулы (I), (II) или (IIA) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство; где указанное заболевание представляет собой рак или синдром Дауна.

В еще одном аспекте представлен способ лечения заболевания, расстройства или состояния у субъекта, который получит положительный результат от ингибирования активности Olig2, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, композиции, содержащей соединение Формулы (I), (II), (IIA) или (VI) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения заболевания, расстройства или состояния у субъекта, который получит положительный результат от ингибирования активности Olig2, включающий введение

субъекту, нуждающемуся в этом, композиции, содержащей соединение Формулы (I), (II), (IIA) или (VI) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство; где указанное заболевание представляет собой рак или синдром Дауна.

В другом аспекте представлен способ лечения заболевания у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, композиции, содержащей соединение Формулы (I), (II) или (IIA) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство, где указанное заболевание представляет собой рак или синдром Дауна. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения рака у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, композиции, содержащей соединение Формулы (I), (II) или (IIA) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения синдрома Дауна у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, композиции, содержащей соединение Формулы (I), (II) или (IIA) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство.

В другом аспекте представлен способ лечения заболевания у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, композиции, содержащей соединение Формулы (I), (II), (IIA) или (VI) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство, где указанное заболевание представляет собой рак или синдром Дауна. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения рака у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, композиции, содержащей соединение Формулы (I), (II), (IIA) или (VI) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения синдрома Дауна у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, композиции, содержащей соединение Формулы ((I), (II), (IIA) или (VI) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство.

В другом варианте осуществления представлен способ лечения рака у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, композиции, содержащей соединение Формулы (I), (II) или (IIA) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство, где рак представляет собой рак мозга, мультиформную глиобластому, медуллобластому, астроцитомы, глиомы головного мозга, менингиомы, олигодендроглиомы, меланому, рак легких, рак молочной железы или лейкемию. В другом варианте осуществления предложен способ лечения рака у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, композиции, содержащей соединение Формулы (I), (II), (IIA) или (VI) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство, где рак представляет собой рак мозга, мультиформную глиобластому,

медуллобластоме, астроцитомах, глиомах головного мозга, менингиомах, олигодендроглиомах, меланоме, раке легких, раке молочной железы или лейкемии.

В другом аспекте представлен способ ингибирования активности Olig2 в клетке, включающий контактирование клетки с соединением Формулы (I), (II) или (IIA) или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или пролекарством. В другом аспекте представлен способ ингибирования активности Olig2 в клетке, включающий контактирование клетки с соединением Формулы (I), (II), (IIA) или (VI) или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или пролекарством.

В другом аспекте представлено применение соединения Формулы (I), (II) или (IIA) при изготовлении лекарственного средства для лечения заболевания, расстройства или состояния, которое могло бы получить положительный результат от ингибирования активности Olig2. В другом аспекте представлено применение соединения Формулы (I), (II), (IIA) или (VI) при изготовлении лекарственного средства для лечения заболевания, расстройства или состояния, которое могло бы получить положительный результат от ингибирования активности Olig2.

Другие объекты, отличительные признаки и преимущества соединений, композиций, способов и применений, описанных здесь, станут очевидными из последующего подробного описания. Следует, однако, понимать, что подробное описание и конкретные примеры с указанием конкретных вариантов осуществления приведены только для иллюстрации, поскольку из этого подробного описания станут очевидны различные изменения и модификации в пределах сущности и объема раскрытия.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Соединения, описанные здесь, являются модуляторами или ингибиторами нейронного и GBM (мультиформная глиобластома) транскрипционного репрессора OLIG2 стволовых клеток (например, NM_005806, NP_005797 для человека). OLIG2 (также обозначенный здесь как Olig2) является фактором 2 транскрипции олигодендроцитов. Данный белок является членом семейства bHLH (основной «спираль-петля-спираль»). Семейство bHLH представляет собой семейство транскрипционных факторов, которые содержат структурный мотив, характеризующийся двумя альфа-спиралями, связанными петлей. Транскрипционные факторы, содержащие bHLH-домены, обычно являются димерными. Как правило, одна из спиралей содержит основные аминокислотные остатки, которые облегчают связывание с ДНК. OLIG2 обычно ограничивается центральной нервной системой (ЦНС) в не-болезненных состояниях, где он является важным регулятором судьбы клеток-предшественников. OLIG2 гомодимеризуется и гетеродимеризуется с

белками E12 или E47, чтобы затем связывать и подавлять промотор гена p21 среди других эффектов. P21 представляет собой супрессор стволовых клеток и опухолей, и непосредственно подавляется OLIG2. P21 активируется супрессором опухолей p53. p53 встречается в интактной форме дикого типа почти у 70% пациентов с первичной GBM. OLIG2 в больших количествах экспрессируется во всех диффузных глиомах, и находится практически в 100% клеток GBM, положительных в отношении маркера стволовых клеток CD133. Важно отметить, что OLIG2 обычно не обнаруживается в нормальных клетках головного мозга и в тканях вне ЦНС, если они не являются злокачественными, такими как при Т-клеточной лейкемии, меланоме, раке легких и молочной железы. Никакие другие нейронные или глиальные маркерные гены, и никакой другой транскрипционный репрессор не демонстрирует такую последовательную связь с раком мозга. Напротив, мембранные рецепторы (EGFR, PDGFR и т.д.) неравномерно экспрессируются среди пациентов, и различные подходы к нацеливанию на них имели ограниченный успех при лечении GBM.

Экспрессия Olig2 в диффузных глиомах, вероятно, является следствием происхождения этих опухолей из трансформированных стволовых клеток. Было обнаружено, что небольшая когорта клеток, присутствующих в GBM у пациентов, экспрессирует маркеры нервных стволовых клеток, включая, среди прочих, CD133 и нестин. Клетки CD133(+), выделенные из существующих GBM, являются высоко опухолегенными при ортотопической имплантации у мышей. В одном исследовании всего лишь 100 CD133(+) клеток, выделенных из GBM пациентов, продуцировали инвазивную опухоль при трансплантации в мозг мыши-реципиента, тогда как 100,000 CD133(-) GBM-клеток не были способны генерировать опухоль. В соответствии с этими выводами поразительно высокий процент GBM оказывается в непосредственной близости от зародышевых зон нервных стволовых клеток в головном мозге, то есть, нервные стволовые клетки подвергаются злокачественной трансформации и мигрируют на некоторое расстояние от зародышевых зон и образуют GBM.

Другим существенным признаком в отношении GBM раковых стволовых клеток (CSC) является то, что клетки CD133(+) значительно более устойчивы к радиации и цитотоксическим агентам, используемым для лечения GBM, чем основная масса опухоли, которая состоит из CD133(-) клеток. Это говорит о том, что обычная радиотерапия/химиотерапия избавляет ЦНС от GBM, и, если нет нацеливания на указанные клетки, опухоль неизменно восстанавливается, с летальным исходом. Кроме того, очень немногие пациенты, которые выживают с GBM, пожизненно страдают от химио- и

радиотоксичности с точки зрения когнитивной деятельности, эндокринного баланса и других функций.

Olig2 в значительной степени экспрессируется в GBM CSC, но только незначительно экспрессируется нормальным головным мозгом и не обнаруживается в тканях вне нервной системы. Ингибиторы Olig2 представляли бы собой дополнительный терапевтический запас, превосходящий традиционную химиотерапию. Низкая системная токсичность была бы намного более совместима с долгосрочным клиническим ведением пациента с GBM, чем в случае с применяемыми в настоящее время подходами к лечению.

Высокие показатели смертности у пациентов с раком мозга делают указанное заболевание ведущей причиной смерти от рака у мужчин, женщин и детей. Первичные опухоли головного мозга на самом деле являются наиболее распространенной солидной опухолью у детей и второй ведущей причиной смерти от рака после лейкемии. Токсичность применяемого в настоящее время лечения вызывает серьезные пожизненные осложнения заболевания у тех немногих пациентов, которые выживают. Разработка низкомолекулярных, орально доступных препаратов с низкой токсичностью, эффективных при раке головного мозга, имела бы значительный успех. Кроме того, соединения могут также быть эффективными при других злокачественных опухолях, которые находятся под контролем стволовых клеток и которые в значительной степени экспрессируют Olig2. Эти виды рака включают Т-клеточные лейкемии, раковые заболевания кожи, мелкоклеточный рак легких и рак молочной железы. Более того, эти виды рака часто метастазируются в мозг. Данное утверждение имеет отношение к миллионам пациентов во всем мире.

В некоторых вариантах осуществления, представленных здесь, описаны небольшие молекулы, которые ингибируют Olig2, который представляет собой фактор транскрипции, являющийся критичным для выживания и пролиферации глиобластомы и других раковых заболеваний головного мозга, то есть, медуллобластомы, астроцитом, глиом головного мозга, менингиом и олигодендроглиом. Olig2 в особенной степени обнаруживается, прежде всего, в головном мозге, как правило, не вне нервной системы, и в значительной степени экспрессируется в глиобластомных опухолях. Это означает, что ингибирование Olig2 должно иметь относительно низкую токсичность для пациента. Olig2 также сверхэкспрессируется в меланомах, раке легких, раке молочной железы и Т-клеточных лейкемиях, поэтому ингибитор Olig2 также может быть применим для лечения этих видов рака.

Никакой другой фактор транскрипции или маркер не отображает так последовательно связь с раком головного мозга, как это делает Olig2, поэтому ингибирование Olig2 должно выгодно сравниваться с другими ингибиторами сигнального пути в глиобластоме. Olig2

является надежной мишенью, поскольку шарнирная область его петли димеризации уникальна по сравнению с другими белками данного класса (основные белки «спираль-петля-спираль»).

Описанные здесь целевые ингибиторы Olig2 должны быть уникальными с точки зрения эффективности и токсичности.

Существующие препараты, терапевтические средства и методики, используемые для лечения типов рака мозга, включают Темозоломид (TMZ-Temodar), облучение, циклофосфамид, кармустин, карбоплатин и периодическая поддержка с Авастином. Все это лишь некоторая часть эффективных стандартных терапевтических средств для лечения рака мозга, и они очень токсичны. В настоящее время не существует ингибиторов раковых стволовых клеток мозга для опухолей головного мозга.

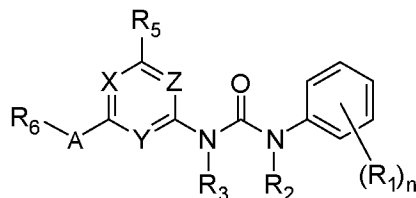
В другом аспекте предложены способы ингибирования активности OLIG2. Эти способы включают контактирование белка Olig2 с эффективным количеством представленного здесь соединения (например, соединение Формулы (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) или (VI). Соединение может иметь структуру приведенных здесь Формул (или любого из вариантов его осуществления, описанных выше). В некоторых вариантах осуществления способы ингибирования белка Olig2 осуществляют в клетке. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления предложены способы ингибирования активности Olig2 в клетке. Этот способ включает контактирование клетки с эффективным количеством соединения, представленного здесь. Соединение может иметь структуру Формул, приведенных здесь (или любого из вариантов его осуществления, описанных выше). В некоторых вариантах осуществления клетка представляет собой прокариот или эукариот. Клетка может представлять собой эукариот (например, клетку простейших, грибковую клетку, растительную клетку или клетку животного). В некоторых вариантах осуществления клетка представляет собой клетку млекопитающего, такую как клетка человека, клетка коровы, клетка свиньи, клетка лошади, клетка собаки и клетка кошки, клетка мыши или клетка крысы. В некоторых вариантах осуществления клетка представляет собой человеческую клетку. Клетка может составлять часть органа или организма. В некоторых вариантах осуществления клетка не является частью органа или организма.

В другом аспекте описан способ ингибирования активности Olig2 в клетке. Способ включает контактирование клетки с соединением, представленным здесь (например, Формулы (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV) и (V)). В некоторых вариантах осуществления соединение связывает шарнирную область петли димеризации Olig2. В некоторых вариантах осуществления соединение ингибирует димеризацию Olig2.

Соединения

Соединения, описанные в настоящем документе, ингибируют активность Olig2 в клетке и могут быть использованы для лечения заболеваний или состояний, где ингибирование активности Olig2 приводит к положительному воздействию.

В одном аспекте в настоящем документе описано соединение Формулы (I):



Формула (I);

где:

A представляет собой связь, O или N(R₁₀);

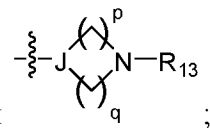
X, Y и Z каждый независимо представляет собой N или C(R₇), где, по меньшей мере, один из X, Y и Z представляет собой N;

каждый R₁ независимо представляет собой галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OCF₃, -OCH₂F, -OCF₂H, -CF₃, -SR₈, -N(R₈)S(=O)₂R₉, -S(=O)₂N(R₈)₂, -S(=O)R₉, -S(=O)₂R₉, -C(=O)R₉, -CO₂R₈, -N(R₈)₂, -C(=O)N(R₈)₂, -N(R₈)C(=O)R₉, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил, замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₈циклоалкил, замещенный или незамещенный C₆-C₁₀арил или замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероарил; или два R₁ взяты совместно с образованием замещенного или незамещенного гетероциклического кольца или замещенного или незамещенного карбоциклического кольца;

R₂ и R₃ каждый независимо представляет собой H, -CN, C₁-C₄алкил, C₃-C₆циклоалкил или C₂-C₇гетероциклоалкил; или R₂ и R₃ взяты совместно с образованием 5- или 6-членного гетероциклического кольца;

R₅ представляет собой галоген, -CN, -OH, -CF₃, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкокси, замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил, замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₈циклоалкил, замещенный или незамещенный C₆-C₁₀арил или замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероарил;

R₆ представляет собой замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₈циклоалкил, замещенный или незамещенный C₂-



C₇гетероарил, -(C(R₁₄)(R₁₅))_mR₂₁, -(C(R₁₄)(R₁₅))_mN(R₁₁)(R₁₂) или

R₁₁ и R₁₂ каждый независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил; или R₁₁ и R₁₂ взяты совместно с образованием 5-, 6-, 7- или 8-членного гетероциклического кольца;

J представляет собой C(H) или N;

R₁₃ представляет собой H, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₈циклоалкил, замещенный или незамещенный -C₁-C₄алкилC₆-C₁₀арил или замещенный или незамещенный -C₁-C₄алкилC₂-C₇гетероарил;

каждый R₇ независимо представляет собой H, галоген, -CN, -OH, -CF₃, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкокси, замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил, замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₈циклоалкил, замещенный или незамещенный C₆-C₁₀арил или замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероарил;

R₁₄ и R₁₅ каждый независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил; или R₁₄ и R₁₅ взяты совместно с образованием 4-, 5-, 6-членного циклоалкильного кольца;

R₂₁ представляет собой галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OCF₃, -OCH₂F, -OCF₂H, -CF₃, -SR₂₂, -N(R₂₂)S(=O)₂R₂₃, -S(=O)₂N(R₂₂)₂, -S(=O)R₂₃, -S(=O)₂R₂₃, -C(=O)R₂₃, -CO₂R₂₂, -C(=O)N(R₂₂)₂, -N(R₂₂)C(=O)R₂₃, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкокси, замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил, замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₈циклоалкил, замещенный или незамещенный C₆-C₁₀арил или замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероарил;

каждый R₂₂ независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил;

R₂₃ представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил;

каждый R₈ независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил;

R₉ представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил;

R₁₀ представляет собой H или незамещенный C₁-C₄алкил;

m имеет значения 2-6;

n имеет значения 0-5;

p имеет значения 1-3;

q имеет значения 1-3; или

его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство.

В одном варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), где А представляет собой О или N(R₁₀). В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), где А представляет собой О или N(H). В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), где А представляет собой О. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), где А представляет собой N(R₁₀). В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), где А представляет собой N(H). В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), где А представляет собой N(CH₃). В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), где А представляет собой связь.

В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), где R₆ представляет собой замещенный или незамещенный C₃-C₈циклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), где R₆ представляет собой замещенный или незамещенный циклопропил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), где R₆ представляет собой замещенный или незамещенный циклобутил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), где R₆ представляет собой замещенный или незамещенный цикlopентил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), где R₆ представляет собой замещенный или незамещенный циклогексил.

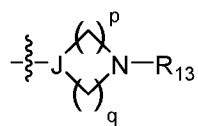
В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), где R₆ представляет собой замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероарил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), где R₆ представляет собой замещенный или незамещенный фуранил, тиофенил, пирролил, пиридил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, изоксазолил, изотиазолил, пиразолил, пиридазинил, пиримидинил, пиазинил, оксадиазолил, тиадиазолил, тиазолил, индолил, бензотиофенил, бензоксазолил, бензотиазолил, бензимидазолил, бензоксадиазолил, бензотиадиазолил, бензотиазолил, пиразолопиридинил, имидазопиридинил, пирролопиридинил, пирролопиримидинил, индолизинил, пуринил, фуропиридинил, тиенопиридинил, фуропирролил, фурофуранил, тиенофуранил, 1,4-дигидропирролопирролил, тиенопирролил, тиенотиофенил, хинолинил, изохинолинил, хиноксалинил, фуропиразолил, тиенопиразолил, селенофенил, селеназолил и бензоизоксазолил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), где R₆ представляет собой замещенный или незамещенный пиридил. В другом варианте

замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероарил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), где R₆ представляет собой -(CH₂)_mR₂₁, m равно 3, и R₂₁ представляет собой -OH.

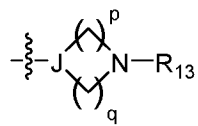
В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), где R_6 представляет собой $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), где R_6 представляет собой $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$, m равно 2, и каждый R_{14} и R_{15} представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$, m равно 2, и R_{11} и R_{12} каждый представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$, m равно 2, R_{11} представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, и R_{12} представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$, m равно 2, R_{11} представляет собой CH_3 , и R_{12} представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$, m равно 2, R_{11} представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, и R_{12} представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$, m равно 2, R_{11} представляет собой CH_3 , и R_{12} представляет собой CH_3 . В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$, m равно 2, и R_{11} и R_{12} взяты совместно с образованием 5-, 6-, 7- или 8-членного гетероциклического кольца. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$, m равно 2, и R_{11} и R_{12} взяты совместно с образованием 5-членного гетероциклического кольца. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$, m равно 2, и R_{11} и R_{12} взяты совместно с образованием 6-членного гетероциклического кольца.

В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), где R_6 представляет собой $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), где R_6 представляет собой $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$, m равно 3, и каждый R_{14} и R_{15} представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$, m равно 3, и R_{11} и R_{12} каждый представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$, m равно 3, R_{11} представляет собой замещенный или незамещенный C_{1-}

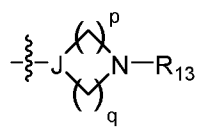
С₆алкил, и R₁₂ представляет собой Н. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), где R₆ представляет собой -(CH₂)_mN(R₁₁)(R₁₂), m равно 3, R₁₁ представляет собой CH₃, и R₁₂ представляет собой Н. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), где R₆ представляет собой -(CH₂)_mN(R₁₁)(R₁₂), m равно 3, R₁₁ представляет собой замещенный или незамещенный C₁-С₆алкил, и R₁₂ представляет собой замещенный или незамещенный C₁-С₆алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), где R₆ представляет собой -(CH₂)_mN(R₁₁)(R₁₂), m равно 3, R₁₁ представляет собой CH₃, и R₁₂ представляет собой CH₃. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), где R₆ представляет собой -(CH₂)_mN(R₁₁)(R₁₂), m равно 3, и R₁₁ и R₁₂ взяты совместно с образованием 5-, 6-, 7- или 8-членного гетероциклического кольца. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), где R₆ представляет собой -(CH₂)_mN(R₁₁)(R₁₂), m равно 3, и R₁₁ и R₁₂ взяты совместно с образованием 5-членного гетероциклического кольца. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), где R₆ представляет собой -(CH₂)_mN(R₁₁)(R₁₂), m равно 3, и R₁₁ и R₁₂ взяты совместно с образованием 6-членного гетероциклического кольца.



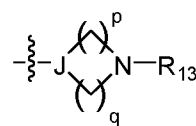
, J представляет собой C(H), p равно 3, и q равно 1. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), где R₆ представляет собой



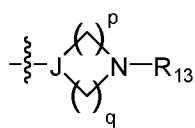
, J представляет собой C(H), p равно 2, и q равно 2. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), где R₆ представляет собой



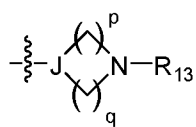
, J представляет собой C(H), p равно 1, q равно 1, и R₁₃ представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил. В другом варианте осуществления



представлено соединение Формулы (I), где R₆ представляет собой J, J представляет собой C(H), p равно 2, q равно 1, и R₁₃ представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение

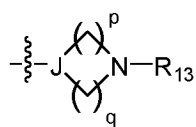


Формулы (I), где R₆ представляет собой J, J представляет собой C(H), p равно 3, q равно 1, и R₁₃ представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), где R₆

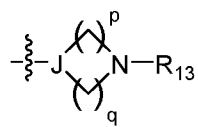


представляет собой J, J представляет собой C(H), p равно 2, q равно 2, и R₁₃ представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил.

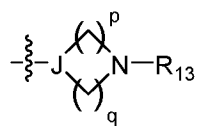
В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), где R₆



представляет собой J и J представляет собой N. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), где R₆ представляет собой



, J представляет собой N, p равно 2, и q равно 2. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), где R₆ представляет собой



, J представляет собой N, p равно 2, q равно 2, и R₁₃ представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил.

В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), где R₅ представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), где R₅ представляет собой -CF₃. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), где R₅ представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), где R₅ представляет собой -CH₃. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), где R₅ представляет собой -CH₂CH₃. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), где R₅ представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), где R₅ представляет собой замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероциклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), где R₅ представляет собой замещенный или незамещенный C₃-C₈циклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), где R₅ представляет собой замещенный или незамещенный C₆-C₁₀арил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), где R₅ представляет собой замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероарил.

В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), где R₂ и R₃ каждый независимо представляет собой H, -CN, C₁-C₄алкил, C₃-C₆циклоалкил или C₂-C₇гетероциклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), где R₂ и R₃ каждый представляет собой H.

В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), где R₂ и R₃ каждый независимо представляет собой H, -CN, C₁-C₄алкил, C₃-C₆циклоалкил или C₂-C₇гетероциклоалкил; и, по меньшей мере, один из R₂ и R₃ не является H. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), где R₂ представляет собой H, и R₃ представляет собой C₁-C₄алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), где R₂ представляет собой H, и R₃ представляет собой CH₃. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), где R₂ представляет собой H, и R₃ представляет собой C₃-C₆циклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), где R₂ представляет собой H, и R₃ представляет собой циклопропил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), где R₂ представляет собой H, и R₃ представляет собой

циклопентил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), где R_2 представляет собой CH_3 , и R_3 представляет собой CH_3 . В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), где R_2 представляет собой C_1 - C_4 алкил, и R_3 представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), где R_2 представляет собой CH_3 , и R_3 представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), где R_2 представляет собой C_3 - C_6 циклоалкил, и R_3 представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), где R_2 представляет собой циклопропил, и R_3 представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), где R_2 представляет собой циклопентил, и R_3 представляет собой H.

В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), где R_2 и R_3 взяты совместно с образованием 5- или 6-членного гетероциклического кольца. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), где R_2 и R_3 взяты совместно с образованием 5-членного гетероциклического кольца. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), где R_2 и R_3 взяты совместно с образованием 6-членного гетероциклического кольца.

В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), где n равно 0.

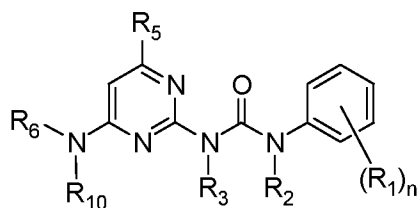
В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), где каждый R_1 независимо представляет собой галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, $-SR_8$, $-N(R_8)S(=O)_2R_9$, $-S(=O)_2N(R_8)_2$, $-S(=O)R_9$, $-S(=O)_2R_9$, $-C(=O)R_9$, $-CO_2R_8$, $-N(R_8)_2$, $-C(=O)N(R_8)_2$, $-N(R_8)C(=O)R_9$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкокси, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_8 циклоалкил, замещенный или незамещенный C_6 - C_{10} арил или замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероарил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), где каждый R_1 независимо представляет собой галоген, $-CN$, $-OH$, $-CF_3$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил или замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкокси. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), где каждый R_1 независимо представляет собой галоген, $-CN$, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкокси, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_8 циклоалкил, замещенный или незамещенный C_6 - C_{10} арил или замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероарил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), где каждый R_1 независимо представляет собой галоген, $-CN$, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$,

[illegible]

осуществления представлено соединение Формулы (I), где n равно 1, и R_1 представляет собой $-\text{OCF}_2\text{H}$.

В еще одном варианте осуществления вышеупомянутых вариантов осуществления Формулы (I), X представляет собой $\text{C}(\text{R}_7)$; Y представляет собой N ; и Z представляет собой N . В еще одном варианте осуществления вышеупомянутых вариантов осуществления Формулы (I), X представляет собой $\text{C}(\text{H})$; Y представляет собой N ; и Z представляет собой N . В еще одном варианте осуществления вышеупомянутых вариантов осуществления Формулы (I), X представляет собой $\text{C}(\text{R}_7)$; Y представляет собой $\text{C}(\text{R}_7)$; и Z представляет собой N . В еще одном варианте осуществления вышеупомянутых вариантов осуществления Формулы (I), X представляет собой $\text{C}(\text{H})$; Y представляет собой $\text{C}(\text{H})$; и Z представляет собой N . В еще одном варианте осуществления вышеупомянутых вариантов осуществления Формулы (I), X представляет собой $\text{C}(\text{R}_7)$; Y представляет собой N ; и Z представляет собой $\text{C}(\text{R}_7)$. В еще одном варианте осуществления вышеупомянутых вариантов осуществления Формулы (I), X представляет собой $\text{C}(\text{H})$; Y представляет собой N ; и Z представляет собой $\text{C}(\text{H})$. В еще одном варианте осуществления вышеупомянутых вариантов осуществления Формулы (I), X представляет собой $\text{C}(\text{R}_7)$; Y представляет собой $\text{C}(\text{R}_7)$; и Z представляет собой $\text{C}(\text{R}_7)$. В еще одном варианте осуществления вышеупомянутых вариантов осуществления Формулы (I), X представляет собой $\text{C}(\text{H})$; Y представляет собой $\text{C}(\text{H})$; и Z представляет собой $\text{C}(\text{H})$.

В другом аспекте в настоящем документе описано соединение Формулы (II):



Формула (II);

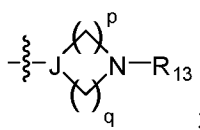
где:

каждый R_1 независимо представляет собой галоген, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{OCF}_2\text{H}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{SR}_8$, $-\text{N}(\text{R}_8)\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_9$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_8)_2$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_9$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_9$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_9$, $-\text{CO}_2\text{R}_8$, $-\text{N}(\text{R}_8)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_8)_2$, $-\text{N}(\text{R}_8)\text{C}(=\text{O})\text{R}_9$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкокси, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_8 циклоалкил, замещенный или незамещенный C_6 - C_{10} арил или замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероарил; или два R_1 взяты совместно с образованием замещенного или незамещенного гетероциклического кольца или замещенного или незамещенного карбоциклического кольца;

R₂ и R₃ каждый независимо представляет собой H, -CN, C₁-C₄алкил, C₃-C₆циклоалкил или C₂-C₇гетероциклоалкил; или R₂ и R₃ взяты совместно с образованием 5- или 6-членного гетероциклического кольца;

R₅ представляет собой галоген, -CN, -OH, -CF₃, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкокси, замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил, замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₈циклоалкил, замещенный или незамещенный C₆-C₁₀арил или замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероарил;

R₆ представляет собой замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₈циклоалкил, замещенный или незамещенный C₂-



C₇гетероарил, -(C(R₁₄)(R₁₅))_mR₂₁ или

J представляет собой C(H);

R₁₃ представляет собой H, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₈циклоалкил, замещенный или незамещенный -C₁-C₄алкилC₆-C₁₀арил или замещенный или незамещенный -C₁-C₄алкилC₂-C₇гетероарил;

R₁₄ и R₁₅ каждый независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил; или R₁₄ и R₁₅ взяты совместно с образованием 4-, 5-, 6-членного циклоалкильного кольца;

R₂₁ представляет собой галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OCF₃, -OCH₂F, -OCF₂H, -CF₃, -SR₂₂, -N(R₂₂)S(=O)₂R₂₃, -S(=O)₂N(R₂₂)₂, -S(=O)R₂₃, -S(=O)₂R₂₃, -C(=O)R₂₃, -CO₂R₂₂, -C(=O)N(R₂₂)₂, -N(R₂₂)C(=O)R₂₃, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкокси, замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил, замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₈циклоалкил, замещенный C₆-C₁₀арил или замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероарил;

каждый R₂₂ независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил;

R₂₃ представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил;

каждый R₈ независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил;

R₉ представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил;

R₁₀ представляет собой H или незамещенный C₁-C₄алкил;

m имеет значения 2-6;

n имеет значения 0-5;

p имеет значения 1-3;

q имеет значения 1-3; или

его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство.

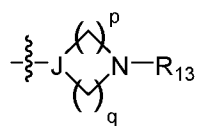
В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (II), где R_6 представляет собой замещенный или незамещенный C_3 - C_8 циклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (II), где R_6 представляет собой замещенный или незамещенный циклопропил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (II), где R_6 представляет собой замещенный или незамещенный циклобутил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (II), где R_6 представляет собой замещенный или незамещенный цикlopентил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (II), где R_6 представляет собой замещенный или незамещенный циклогексил.

В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (II), где R_6 представляет собой замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероарил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (II), где R_6 представляет собой замещенный или незамещенный фуранил, тиофенил, пирролил, пиридил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, изоксазолил, изотиазолил, пиразолил, пиридазинил, пиримидинил, пиазинил, оксадиазолил, тиадиазолил, тиазолил, индолил, бензотиофенил, бензоксазолил, бензотиазолил, бензимидазолил, бензоксадиазолил, бензотиадиазолил, бензотиазолил, пиразолопиридинил, имидазопиридинил, пирролопиридинил, пирролопиримидинил, индолизинил, пуринил, фуропиридинил, тиенопиридинил, фуропирролил, фурофуранил, тиенофуранил, 1,4-дигидропирролопирролил, тиенопирролил, тиенотиофенил, хинолинил, изохинолинил, хиноксалинил, фуропиразолил, тиенопиразолил, селенофенил, селеназолил и бензоизоксазолил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (II), где R_6 представляет собой замещенный или незамещенный пиридил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (II), где R_6 представляет собой замещенный пиридил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (II), где R_6 представляет собой незамещенный пиридил.

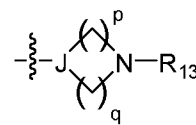
В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (II), где R_6 представляет собой $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{21}$. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (II), где R_6 представляет собой $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{21}$, и каждый R_{14} и R_{15} представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (II), где R_6 представляет собой $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{21}$, m равно 2, и каждый R_{14} и R_{15} представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение

C₇гетероарил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (II), где R₆ представляет собой -(CH₂)_mR₂₁, m равно 3, и R₂₁ представляет собой -ОН. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (II), где R₆ представляет собой -(CH₂)_mR₂₁, m равно 3, и R₂₁ представляет собой -N(R₂₂)S(=O)₂R₂₃. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (II), где R₆ представляет собой -(CH₂)_mR₂₁, m равно 3, и R₂₁ представляет собой -N(R₂₂)C(=O)R₂₃. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (II), где R₆ представляет собой -(CH₂)_mR₂₁, m равно 3, и R₂₁ представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкокси. В другом варианте осуществления вышеупомянутых вариантов осуществления представлено соединение Формулы (II), где каждый R₂₂ независимо представляет собой H или незамещенный C₁-C₆алкил; и R₂₃ представляет собой незамещенный C₁-C₆алкил.

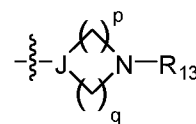
В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (II), где R₆ представляет собой замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероциклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (II), где R₆ представляет собой



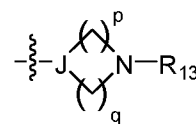
, и J представляет собой C(H). В другом варианте осуществления



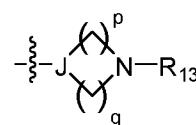
представлено соединение Формулы (II), где R₆ представляет собой $\begin{array}{c} \text{---} \text{J} \text{---} \text{N} \text{---} \text{R}_{13} \\ \text{---} \text{---} \end{array}$, J представляет собой C(H), p равно 1, и q равно 1. В другом варианте осуществления



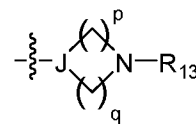
представлено соединение Формулы (II), где R₆ представляет собой $\begin{array}{c} \text{---} \text{J} \text{---} \text{N} \text{---} \text{R}_{13} \\ \text{---} \text{---} \end{array}$, J представляет собой C(H), p равно 2, и q равно 1. В другом варианте осуществления



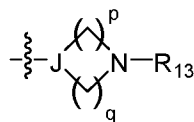
представлено соединение Формулы (II), где R₆ представляет собой $\begin{array}{c} \text{---} \text{J} \text{---} \text{N} \text{---} \text{R}_{13} \\ \text{---} \text{---} \end{array}$, J представляет собой C(H), p равно 3, и q равно 1. В другом варианте осуществления



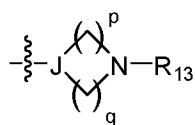
представлено соединение Формулы (II), где R₆ представляет собой $\begin{array}{c} \text{---} \text{J} \text{---} \text{N} \text{---} \text{R}_{13} \\ \text{---} \text{---} \end{array}$, J представляет собой C(H), p равно 2, и q равно 2. В другом варианте осуществления



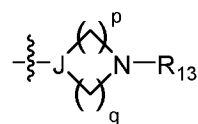
представлено соединение Формулы (II), где R_6 представляет собой C(H) , p равно 1, q равно 1, и R_{13} представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение



Формулы (II), где R_6 представляет собой C(H) , p равно 2, q равно 1, и R_{13} представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (II), где R_6



представляет собой C(H) , p равно 3, q равно 1, и R_{13} представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (II), где R_6 представляет собой



C(H) , p равно 2, q равно 2, и R_{13} представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил.

В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (II), где R_5 представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (II), где R_5 представляет собой $-\text{CF}_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (II), где R_5 представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (II), где R_5 представляет собой $-\text{CH}_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (II), где R_5 представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (II), где R_5 представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (II), где R_5 представляет собой замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероциклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (II), где R_5 представляет собой замещенный или незамещенный C_3 - C_8 циклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (II), где R_5 представляет собой замещенный или незамещенный C_6 - C_{10} арил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (II), где R_5 представляет собой замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероарил.

В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (II), где R_2 и R_3 каждый независимо представляет собой H, -CN, C_1 - C_4 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил или C_2 - C_7 гетероциклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (II), где R_2 и R_3 каждый представляет собой H.

В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (II), где R_2 и R_3 каждый независимо представляет собой H, -CN, C_1 - C_4 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил или C_2 - C_7 гетероциклоалкил; и, по меньшей мере, один из R_2 и R_3 не является H. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (II), где R_2 представляет собой H, и R_3 представляет собой C_1 - C_4 алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (II), где R_2 представляет собой H, и R_3 представляет собой CH_3 . В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (II), где R_2 представляет собой H, и R_3 представляет собой C_3 - C_6 циклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (II), где R_2 представляет собой H, и R_3 представляет собой циклопропил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (II), где R_2 представляет собой H, и R_3 представляет собой цикlopентил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (II), где R_2 представляет собой CH_3 , и R_3 представляет собой CH_3 . В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (II), где R_2 представляет собой C_1 - C_4 алкил, и R_3 представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (II), где R_2 представляет собой CH_3 , и R_3 представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (II), где R_2 представляет собой C_3 - C_6 циклоалкил, и R_3 представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (II), где R_2 представляет собой циклопропил, и R_3 представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (II), где R_2 представляет собой цикlopентил, и R_3 представляет собой H.

В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (II), где R_2 и R_3 взяты совместно с образованием 5- или 6-членного гетероциклического кольца. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (II), где R_2 и R_3 взяты совместно с образованием 5-членного гетероциклического кольца. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (II), где R_2 и R_3 взяты совместно с образованием 6-членного гетероциклического кольца.

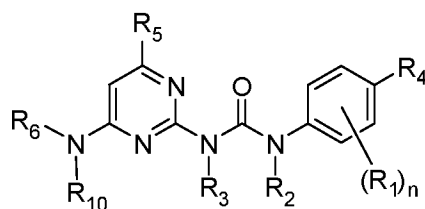
В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (II), где n равно 0.

В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (II), где каждый R_1 независимо представляет собой галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OCF₃, -OCH₂F, -OCF₂H, -SR₈, -

N(R₈)S(=O)₂R₉, -S(=O)₂N(R₈)₂, -S(=O)R₉, -S(=O)₂R₉, -C(=O)R₉, -CO₂R₈, -N(R₈)₂, -C(=O)N(R₈)₂, -N(R₈)C(=O)R₉, замещенный или незамещенный C₁-С₆алкил, замещенный или незамещенный С₁-С₆алкокси, замещенный или незамещенный С₁-С₆гетероалкил, замещенный или незамещенный C₂-С₇гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C₃-С₈циклоалкил, замещенный или незамещенный C₆-С₁₀арил или замещенный или незамещенный C₂-С₇гетероарил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (II), где каждый R₁ независимо представляет собой галоген, -CN, -ОН, замещенный или незамещенный C₁-С₆алкил или замещенный или незамещенный C₁-С₆алкокси. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (II), где каждый R₁ независимо представляет собой галоген, -CN, -OCF₃, -ОCH₂F, -OCF₂H, замещенный или незамещенный C₁-С₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-С₆алкокси, замещенный или незамещенный C₁-С₆гетероалкил, замещенный или незамещенный C₂-С₇гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C₃-С₈циклоалкил, замещенный или незамещенный C₆-С₁₀арил или замещенный или незамещенный C₂-С₇гетероарил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (II), где каждый R₁ независимо представляет собой галоген, -CN, -OCF₃, -ОCH₂F, -OCF₂H, замещенный или незамещенный C₁-С₆алкил или замещенный или незамещенный C₁-С₆алкокси. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (II), где каждый R₁ независимо представляет собой галоген, -CN, -OCF₃, -ОCH₂F, -OCF₂H, замещенный или незамещенный C₁-С₆алкил или замещенный или незамещенный C₁-С₆алкокси, и n равно 3. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (II), где каждый R₁ независимо представляет собой галоген, -CN, -OCF₃, -ОCH₂F, -OCF₂H, замещенный или незамещенный C₁-С₆алкил или замещенный или незамещенный C₁-С₆алкокси, и n равно 2. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (II), где n равно 3, и каждый R₁ независимо представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (II), где n равно 2, и каждый R₁ независимо представляет собой F или Cl. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (II), где n равно 2, и каждый R₁ представляет собой F. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (II), где n равно 2, и каждый R₁ независимо представляет собой Cl. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (II), где n равно 1, и R₁ представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (II), где n равно 1, и R₁ представляет собой F. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (II), где p

равно 1, и R_1 представляет собой Cl. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (II), где n равно 1, и R_1 представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (II), где n равно 1, и R_1 представляет собой CH_3 . В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (II), где n равно 1, и R_1 представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкокси. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (II), где n равно 1, и R_1 представляет собой $-OCH_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (II), где n равно 1, и R_1 представляет собой $-OCF_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (II), где n равно 1, и R_1 представляет собой $-OCF_2H$.

В другом варианте осуществления в настоящем документе описано соединение Формулы (IIA):



Формула (IIA);

где:

каждый R_1 независимо представляет собой галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-SR_8$, $-N(R_8)S(=O)_2R_9$, $-S(=O)_2N(R_8)_2$, $-S(=O)R_9$, $-S(=O)_2R_9$, $-C(=O)R_9$, $-CO_2R_8$, $-N(R_8)_2$, $-C(=O)N(R_8)_2$, $-N(R_8)C(=O)R_9$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкокси, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_8 циклоалкил, замещенный или незамещенный C_6 - C_{10} арил или замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероарил; или два R_1 взяты совместно с образованием замещенного или незамещенного гетероциклического кольца или замещенного или незамещенного карбоциклического кольца;

R_2 и R_3 каждый независимо представляет собой H , $-CN$, C_1 - C_4 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил или C_2 - C_7 гетероциклоалкил; или R_2 и R_3 взяты совместно с образованием 5- или 6-членного гетероциклического кольца;

R_4 представляет собой H , галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-SR_8$, $-N(R_8)S(=O)_2R_9$, $-S(=O)_2N(R_8)_2$, $-S(=O)R_9$, $-S(=O)_2R_9$, $-C(=O)R_9$, $-CO_2R_8$, $-N(R_8)_2$, $-C(=O)N(R_8)_2$, $-N(R_8)C(=O)R_9$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкокси, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный

C₃-C₈циклоалкил, замещенный или незамещенный C₆-C₁₀арил или замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероарил; или два R₁ взяты совместно с образованием замещенного или незамещенного гетероциклического кольца или замещенного или незамещенного карбоциклического кольца; где когда n равен 0, R₄ не является галогеном;

R₅ представляет собой галоген, -CN, -OH, -CF₃, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкокси, замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил, замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₈циклоалкил, замещенный или незамещенный C₆-C₁₀арил или замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероарил;

R₆ представляет собой -(C(R₁₄)(R₁₅))_mN(R₁₁)(R₁₂);

R₁₁ и R₁₂ каждый независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил; или R₁₁ и R₁₂ взяты совместно с образованием 5-, 6-, 7- или 8-членного гетероциклического кольца;

R₁₃ представляет собой H, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₈циклоалкил, замещенный или незамещенный -C₁-C₄алкилC₆-C₁₀арил или замещенный или незамещенный -C₁-C₄алкилC₂-C₇гетероарил;

R₁₄ и R₁₅ каждый независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил; или R₁₄ и R₁₅ взяты совместно с образованием 4-, 5-, 6-членного циклоалкильного кольца;

каждый R₈ независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил;

R₉ представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил;

R₁₀ представляет собой H или C₁-C₄алкил;

m имеет значения 2-6;

n имеет значения 0-4; или

его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство.

В одном варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIA), где R₆ представляет собой -(C(R₁₄)(R₁₅))_mN(R₁₁)(R₁₂), и каждый R₁₄ и R₁₅ представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIA), где R₆ представляет собой -(CH₂)_mN(R₁₁)(R₁₂), и R₁₁ и R₁₂ каждый представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIA), где R₆ представляет собой -(CH₂)_mN(R₁₁)(R₁₂), R₁₁ представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, и R₁₂ представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIA), где R₆ представляет собой -(CH₂)_mN(R₁₁)(R₁₂), R₁₁ представляет

В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIA), где R_6 представляет собой $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$, m равно 2, и каждый R_{14} и R_{15} представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIA), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$, m равно 2, и R_{11} и R_{12} каждый представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIA), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$, m равно 2, R_{11} представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, и R_{12} представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIA), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$, m равно 2, R_{11} представляет собой CH_3 , и R_{12} представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIA), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$, m равно 2, R_{11} представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, и R_{12} представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIA), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$, m равно 2, R_{11} представляет собой CH_3 , и R_{12} представляет собой CH_3 . В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIA), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$, m равно 2, и R_{11} и R_{12} взяты совместно с образованием 5-, 6-, 7- или 8-членного гетероциклического кольца. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIA), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$, m равно 2, и R_{11} и R_{12} взяты совместно с образованием 5-членного гетероциклического кольца. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIA), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$, m равно 2, и R_{11} и R_{12} взяты совместно с образованием 6-членного гетероциклического кольца.

В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIA), где R_6 представляет собой $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIA), где R_6 представляет собой $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$, m равно 3, и каждый R_{14} и R_{15} представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIA), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$, m равно 3, и R_{11} и R_{12} каждый представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIA), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$, m равно 3, R_{11} представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, и R_{12} представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIA), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$, m равно 3, R_{11} представляет собой CH_3 , и R_{12} представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIA), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$, m равно 3, R_{11} представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, и R_{12} представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIA), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$, m равно 3, R_{11} представляет собой CH_3 , и R_{12} представляет собой CH_3 . В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIA), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$, m равно 3, и R_{11} и R_{12} взяты совместно с образованием 5-, 6-, 7- или 8-членного гетероциклического кольца. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIA), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$, m равно 3, и R_{11} и R_{12} взяты совместно с образованием 5-членного гетероциклического кольца. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIA), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$, m равно 3, и R_{11} и R_{12} взяты совместно с образованием 6-членного гетероциклического кольца.

В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIA), где R₅ представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIA), где R₅ представляет собой -CF₃. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIA), где R₅ представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIA), где R₅ представляет собой -CH₃. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIA), где R₅ представляет собой -CH₂CH₃. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIA), где R₅ представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIA), где R₅ представляет собой замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероциклоалкил. В другом варианте

осуществления представлено соединение Формулы (IIA), где R_5 представляет собой замещенный или незамещенный C_3 - C_8 циклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIA), где R_5 представляет собой замещенный или незамещенный C_6 - C_{10} арил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIA), где R_5 представляет собой замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероарил.

В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIA), где R_2 и R_3 каждый независимо представляет собой H , $-CN$, C_1 - C_4 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил или C_2 - C_7 гетероциклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIA), где R_2 и R_3 каждый представляет собой H .

В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIA), где R_2 и R_3 каждый независимо представляет собой H , $-CN$, C_1 - C_4 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил или C_2 - C_7 гетероциклоалкил; и, по меньшей мере, один из R_2 и R_3 не является H . В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIA), где R_2 представляет собой H , и R_3 представляет собой C_1 - C_4 алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIA), где R_2 представляет собой H , и R_3 представляет собой CH_3 . В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIA), где R_2 представляет собой H , и R_3 представляет собой C_3 - C_6 циклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIA), где R_2 представляет собой H , и R_3 представляет собой циклопропил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIA), где R_2 представляет собой H , и R_3 представляет собой цикlopентил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIA), где R_2 представляет собой CH_3 , и R_3 представляет собой CH_3 . В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIA), где R_2 представляет собой C_1 - C_4 алкил, и R_3 представляет собой H . В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIA), где R_2 представляет собой CH_3 , и R_3 представляет собой H . В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIA), где R_2 представляет собой C_3 - C_6 циклоалкил, и R_3 представляет собой H . В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIA), где R_2 представляет собой циклопропил, и R_3 представляет собой H . В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIA), где R_2 представляет собой цикlopентил, и R_3 представляет собой H .

В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIA), где R_2 и R_3 взяты совместно с образованием 5- или 6-членного гетероциклического кольца. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIA), где R_2 и R_3 взяты

совместно с образованием 5-членного гетероциклического кольца. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIA), где R_2 и R_3 взяты совместно с образованием 6-членного гетероциклического кольца.

В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIA), где n равно 0.

В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIA), где каждый R_1 независимо представляет собой галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OCF₃, -OCH₂F, -OCF₂H, -SR₈, -N(R₈)S(=O)₂R₉, -S(=O)₂N(R₈)₂, -S(=O)R₉, -S(=O)₂R₉, -C(=O)R₉, -CO₂R₈, -N(R₈)₂, -C(=O)N(R₈)₂, -N(R₈)C(=O)R₉, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкокси, замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил, замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₈циклоалкил, замещенный или незамещенный C₆-C₁₀арил или замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероарил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIA), где каждый R_1 независимо представляет собой галоген, -CN, -OH, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил или замещенный или незамещенный C₁-C₆алкокси. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIA), где каждый R_1 независимо представляет собой галоген, -CN, -OCF₃, -OCH₂F, -OCF₂H, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкокси, замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил, замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₈циклоалкил, замещенный или незамещенный C₆-C₁₀арил или замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероарил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIA), где каждый R_1 независимо представляет собой галоген, -CN, -OCF₃, -OCH₂F, -OCF₂H, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил или замещенный или незамещенный C₁-C₆алкокси. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIA), где каждый R_1 независимо представляет собой галоген, -CN, -OCF₃, -OCH₂F, -OCF₂H, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил или замещенный или незамещенный C₁-C₆алкокси, и n равно 3. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIA), где каждый R_1 независимо представляет собой галоген, -CN, -OCF₃, -OCH₂F, -OCF₂H, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил или замещенный или незамещенный C₁-C₆алкокси, и n равно 2. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIA), где n равно 3, и каждый R_1 независимо представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIA), где n равно 2, и каждый R_1 независимо представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIA), где n равно 2, и каждый R_1 независимо представляет собой F или Cl. В другом варианте осуществления представлено

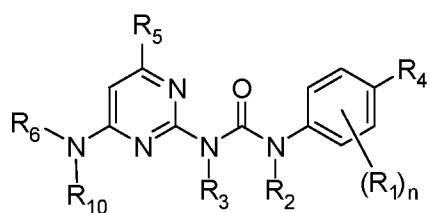
[illegible]

В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIA), где n равно 0, и R_4 представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIA), где n равно 0, и R_4 представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIA), где n равно 0, и R_4 представляет собой F. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIA), где n равно 0, и R_4 представляет собой Cl. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIA), где n равно 0, и R_4 представляет собой Br. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIA), где n равно 0, и R_4 представляет собой $-\text{CF}_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIA), где n равно 0, и R_4 представляет собой $-\text{OCF}_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIA), где n равно 0, и R_4 представляет собой $-\text{CH}_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIA), где n равно 0, и R_4 представляет собой $-\text{OCH}_3$.

[illegible]

представлено соединение Формулы (IIA), где n равно 1, R_1 представляет собой $-\text{CF}_3$, и R_4 представляет собой H . В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIA), где n равно 1, R_1 представляет собой $-\text{OCF}_3$, и R_4 представляет собой H . В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIA), где n равно 1, R_1 представляет собой Cl , и R_4 представляет собой $-\text{OCH}_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIA), где n равно 1, R_1 представляет собой $-\text{CH}_3$, и R_4 представляет собой $-\text{OCH}_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIA), где n равно 1, R_1 представляет собой $-\text{OCH}_3$, и R_4 представляет собой $-\text{OCH}_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIA), где n равно 1, R_1 представляет собой $-\text{CF}_3$, и R_4 представляет собой $-\text{OCH}_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIA), где n равно 1, R_1 представляет собой $-\text{OCF}_3$, и R_4 представляет собой $-\text{OCH}_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIA), где n равно 1, R_1 представляет собой Cl , и R_4 представляет собой $-\text{OCF}_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIA), где n равно 1, R_1 представляет собой $-\text{CH}_3$, и R_4 представляет собой $-\text{OCF}_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIA), где n равно 1, R_1 представляет собой $-\text{OCH}_3$, и R_4 представляет собой $-\text{OCF}_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIA), где n равно 1, R_1 представляет собой $-\text{CF}_3$, и R_4 представляет собой $-\text{OCF}_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIA), где n равно 1, R_1 представляет собой $-\text{OCF}_3$, и R_4 представляет собой $-\text{OCF}_3$.

В другом варианте осуществления в настоящем документе описано соединение Формулы (IIA'):



Формула (IIA');

где:

каждый R_1 независимо представляет собой галоген, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{OCF}_2\text{H}$, $-\text{SR}_8$, $-\text{N}(\text{R}_8)\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_9$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_8)_2$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_9$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_9$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_9$, $-\text{CO}_2\text{R}_8$, $-\text{N}(\text{R}_8)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_8)_2$, $-\text{N}(\text{R}_8)\text{C}(=\text{O})\text{R}_9$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкокси, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_8 циклоалкил, замещенный или незамещенный C_6 - C_{10} арил или

замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероарил; или два R₁ взяты совместно с образованием замещенного или незамещенного гетероциклического кольца или замещенного или незамещенного карбоциклического кольца;

R₂ и R₃ каждый независимо представляет собой H, -CN, C₁-C₄алкил, C₃-C₆циклоалкил или C₂-C₇гетероциклоалкил; или R₂ и R₃ взяты совместно с образованием 5- или 6-членного гетероциклического кольца;

R₄ представляет собой H, F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -OH, -OCF₃, -OCH₂F, -OCF₂H, -SR₈, -N(R₈)S(=O)₂R₉, -S(=O)₂N(R₈)₂, -S(=O)R₉, -S(=O)₂R₉, -C(=O)R₉, -CO₂R₈, -N(R₈)₂, -C(=O)N(R₈)₂, -N(R₈)C(=O)R₉, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкокси, замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил, замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₈циклоалкил, замещенный или незамещенный C₆-C₁₀арил или замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероарил; или два R₁ взяты совместно с образованием замещенного или незамещенного гетероциклического кольца или замещенного или незамещенного карбоциклического кольца; где когда n равен 0, R₄ не является Cl;

R₅ представляет собой галоген, -CN, -OH, -CF₃, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкокси, замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил, замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₈циклоалкил, замещенный или незамещенный C₆-C₁₀арил или замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероарил;

R₆ представляет собой -(C(R₁₄)(R₁₅))_mN(R₁₁)(R₁₂);

R₁₁ и R₁₂ каждый независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил; или R₁₁ и R₁₂ взяты совместно с образованием 5-, 6-, 7- или 8-членного гетероциклического кольца;

R₁₃ представляет собой H, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₈циклоалкил, замещенный или незамещенный -C₁-C₄алкилC₆-C₁₀арил или замещенный или незамещенный -C₁-C₄алкилC₂-C₇гетероарил;

R₁₄ и R₁₅ каждый независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил; или R₁₄ и R₁₅ взяты совместно с образованием 4-, 5-, 6-членного циклоалкильного кольца;

каждый R₈ независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил;

R₉ представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил;

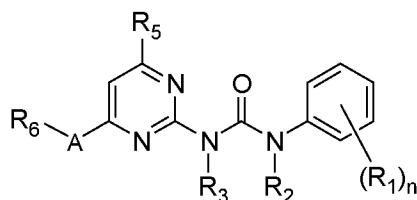
R₁₀ представляет собой H или C₁-C₄алкил;

m имеет значения 2-6;

n имеет значения 0-4; или

его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство.

В другом варианте осуществления в настоящем документе описано соединение Формулы (IIВ):



Формула (IIВ);

где:

A представляет собой O;

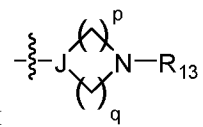
каждый R₁ независимо представляет собой галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OCF₃, -OCH₂F, -OCF₂H, -CF₃, -SR₈, -N(R₈)S(=O)₂R₉, -S(=O)₂N(R₈)₂, -S(=O)R₉, -S(=O)₂R₉, -C(=O)R₉, -CO₂R₈, -N(R₈)₂, -C(=O)N(R₈)₂, -N(R₈)C(=O)R₉, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкокси, замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил, замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₈циклоалкил, замещенный или незамещенный C₆-C₁₀арил или замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероарил; или два R₁ взяты совместно с образованием замещенного или незамещенного гетероциклического кольца или замещенного или незамещенного карбоциклического кольца;

R₂ и R₃ каждый независимо представляет собой H, -CN, C₁-C₄алкил, C₃-C₆циклоалкил или C₂-C₇гетероциклоалкил; или R₂ и R₃ взяты совместно с образованием 5- или 6-членного гетероциклического кольца;

R₅ представляет собой галоген, -CN, -OH, -CF₃, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкокси, замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил, замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₈циклоалкил, замещенный или незамещенный C₆-C₁₀арил или замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероарил;

R₆ представляет собой замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₈циклоалкил, замещенный или незамещенный C₂-

C₇гетероарил, -(C(R₁₄)(R₁₅))_mR₂₁, -(C(R₁₄)(R₁₅))_mN(R₁₁)(R₁₂) или



R_{11} и R_{12} каждый независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил; или R_{11} и R_{12} взяты совместно с образованием 5-, 6-, 7- или 8-членного гетероциклического кольца;

J представляет собой C(H);

R_{13} представляет собой H, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_8 циклоалкил, замещенный или незамещенный $-C_1$ - C_4 алкил C_6 - C_{10} арил или замещенный или незамещенный $-C_1$ - C_4 алкил C_2 - C_7 гетероарил;

R_{14} и R_{15} каждый независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил; или R_{14} и R_{15} взяты совместно с образованием 4-, 5-, 6-членного циклоалкильного кольца;

R_{21} представляет собой галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, $-SR_{22}$, $-N(R_{22})S(=O)_2R_{23}$, $-S(=O)_2N(R_{22})_2$, $-S(=O)R_{23}$, $-S(=O)_2R_{23}$, $-C(=O)R_{23}$, $-CO_2R_{22}$, $-C(=O)N(R_{22})_2$, $-N(R_{22})C(=O)R_{23}$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкокси, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_8 циклоалкил, замещенный или незамещенный C_6 - C_{10} арил или замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероарил;

каждый R_{22} независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил;

R_{23} представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил;

каждый R_8 независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил;

R_9 представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил;

m имеет значения 2-6;

n имеет значения 0-5;

p имеет значения 1-3;

q имеет значения 1-3; или

его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство.

В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIВ), где R_6 представляет собой замещенный или незамещенный C_3 - C_8 циклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIВ), где R_6 представляет собой замещенный или незамещенный циклопропил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIВ), где R_6 представляет собой замещенный или незамещенный циклобутил. В другом варианте осуществления представлено соединение

Формулы (IIВ), где R_6 представляет собой замещенный или незамещенный цикlopентил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIВ), где R_6 представляет собой замещенный или незамещенный циклогексил.

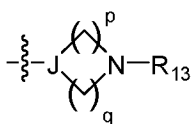
В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIВ), где R_6 представляет собой замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероарил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIВ), где R_6 представляет собой замещенный или незамещенный фуранил, тиофенил, пирролил, пиридил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, изоксазолил, изотиазолил, пиразолил, пиридазинил, пиримидинил, пиазинил, оксадиазолил, тиадиазолил, тиазолил, индолил, бензотиофенил, бензоксазолил, бензотиазолил, бензимидазолил, бензоксадиазолил, бензотиадиазолил, бензотиазолил, пиразолопиридинил, имидазопиридинил, пирролопиридинил, пирролопиримидинил, индолизинил, пуринил, фуропиридинил, тиенопиридинил, фуропирролил, фурофуранил, тиенофуранил, 1,4-дигидропирролопирролил, тиенопирролил, тиенотиофенил, хинолинил, изохинолинил, хиноксалинил, фуропиразолил, тиенопиразолил, селенофенил, селеназолил и бензоизоксазолил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIВ), где R_6 представляет собой замещенный или незамещенный пиридил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIВ), где R_6 представляет собой замещенный пиридил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIВ), где R_6 представляет собой незамещенный пиридил.

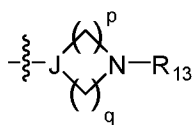
В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIВ), где R_6 представляет собой $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{21}$. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIВ), где R_6 представляет собой $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{21}$, и каждый R_{14} и R_{15} представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIВ), где R_6 представляет собой $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{21}$, m равно 2, и каждый R_{14} и R_{15} представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mR_{21}$, m равно 2, и R_{21} представляет собой замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероциклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIВ), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mR_{21}$, m равно 2, и R_{21} представляет собой замещенный или незамещенный C_3 - C_8 циклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIВ), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mR_{21}$, m равно 2, и R_{21} представляет собой замещенный или незамещенный C_6 - C_{10} арил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIВ), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mR_{21}$, m равно 2, и R_{21} представляет собой замещенный или незамещенный фенил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIВ), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mR_{21}$, m равно 2, и R_{21}

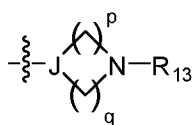
CH₃. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIВ), где R₆ представляет собой -(CH₂)_mN(R₁₁)(R₁₂), m равно 2, и R₁₁ и R₁₂ взяты совместно с образованием 5-, 6-, 7- или 8-членного гетероциклического кольца. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIВ), где R₆ представляет собой -(CH₂)_mN(R₁₁)(R₁₂), m равно 2, и R₁₁ и R₁₂ взяты совместно с образованием 5-членного гетероциклического кольца. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIВ), где R₆ представляет собой -(CH₂)_mN(R₁₁)(R₁₂), m равно 2, и R₁₁ и R₁₂ взяты совместно с образованием 6-членного гетероциклического кольца.

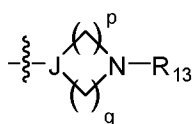
В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIВ), где R_6 представляет собой $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIВ), где R_6 представляет собой $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$, m равно 3, и каждый R_{14} и R_{15} представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIВ), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$, m равно 3, и R_{11} и R_{12} каждый представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIВ), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$, m равно 3, R_{11} представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, и R_{12} представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIВ), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$, m равно 3, R_{11} представляет собой CH_3 , и R_{12} представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIВ), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$, m равно 3, R_{11} представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, и R_{12} представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIВ), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$, m равно 3, R_{11} представляет собой CH_3 , и R_{12} представляет собой CH_3 . В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIВ), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$, m равно 3, и R_{11} и R_{12} взяты совместно с образованием 5-, 6-, 7- или 8-членного гетероциклического кольца. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIВ), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$, m равно 3, и R_{11} и R_{12} взяты совместно с образованием 5-членного гетероциклического кольца. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIВ), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$, m равно 3, и R_{11} и R_{12} взяты совместно с образованием 6-членного гетероциклического кольца.

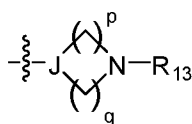
В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIВ), где R₆ представляет собой замещенный или незамещенный C₂-С₇гетероциклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIВ), где R₆ представляет

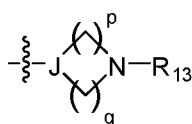
с собой , и J представляет собой C(H). В другом варианте осуществления

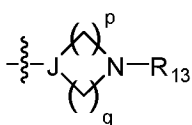
представлено соединение Формулы (IIВ), где R₆ представляет собой , J представляет собой C(H), p равно 1, и q равно 1. В другом варианте осуществления

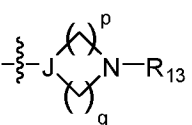
представлено соединение Формулы (IIВ), где R₆ представляет собой , J представляет собой C(H), p равно 2, и q равно 1. В другом варианте осуществления

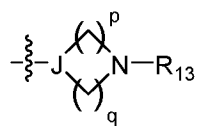
представлено соединение Формулы (IIВ), где R₆ представляет собой , J представляет собой C(H), p равно 3, и q равно 1. В другом варианте осуществления

представлено соединение Формулы (IIВ), где R₆ представляет собой , J представляет собой C(H), p равно 2, и q равно 2. В другом варианте осуществления

представлено соединение Формулы (IIВ), где R₆ представляет собой , J представляет собой C(H), p равно 1, q равно 1, и R₁₃ представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение

Формулы (IIВ), где R₆ представляет собой , J представляет собой C(H), p равно 2, q равно 1, и R₁₃ представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIВ), где R₆

представляет собой , J представляет собой C(H), p равно 3, q равно 1, и R₁₃ представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIВ), где R₆ представляет собой



, J представляет собой C(H), p равно 2, q равно 2, и R₁₃ представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил.

В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIВ), где R₅ представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIВ), где R₅ представляет собой -CF₃. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIВ), где R₅ представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIВ), где R₅ представляет собой -CH₃. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIВ), где R₅ представляет собой -CH₂CH₃. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIВ), где R₅ представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIВ), где R₅ представляет собой замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероциклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIВ), где R₅ представляет собой замещенный или незамещенный C₃-C₈циклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIВ), где R₅ представляет собой замещенный или незамещенный C₆-C₁₀арил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIВ), где R₅ представляет собой замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероарил.

В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIВ), где R₂ и R₃ каждый независимо представляет собой H, -CN, C₁-C₄алкил, C₃-C₆циклоалкил или C₂-C₇гетероциклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIВ), где R₂ и R₃ каждый представляет собой H.

В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIВ), где R₂ и R₃ каждый независимо представляет собой H, -CN, C₁-C₄алкил, C₃-C₆циклоалкил или C₂-C₇гетероциклоалкил; и, по меньшей мере, один из R₂ и R₃ не является H. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIВ), где R₂ представляет собой H, и R₃ представляет собой C₁-C₄алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIВ), где R₂ представляет собой H, и R₃ представляет собой CH₃. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIВ), где R₂ представляет собой H, и R₃ представляет собой C₃-C₆циклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIВ), где R₂ представляет собой H, и R₃ представляет собой циклопропил. В другом варианте осуществления представлено

соединение Формулы (IIВ), где R_2 представляет собой Н, и R_3 представляет собой цикlopентил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIВ), где R_2 представляет собой CH_3 , и R_3 представляет собой CH_3 . В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIВ), где R_2 представляет собой C_1 - C_4 алкил, и R_3 представляет собой Н. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIВ), где R_2 представляет собой CH_3 , и R_3 представляет собой Н. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIВ), где R_2 представляет собой C_3 - C_6 циклоалкил, и R_3 представляет собой Н. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIВ), где R_2 представляет собой циклопропил, и R_3 представляет собой Н. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIВ), где R_2 представляет собой цикlopентил, и R_3 представляет собой Н.

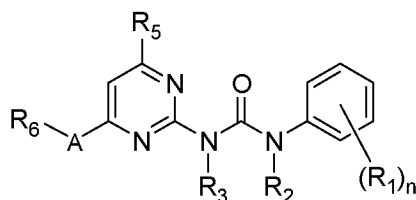
В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIВ), где R_2 и R_3 взяты совместно с образованием 5- или 6-членного гетероциклического кольца. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIВ), где R_2 и R_3 взяты совместно с образованием 5-членного гетероциклического кольца. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIВ), где R_2 и R_3 взяты совместно с образованием 6-членного гетероциклического кольца.

В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIВ), где n равно 0. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIВ), где каждый R_1 независимо представляет собой галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, $-SR_8$, $-N(R_8)S(=O)_2R_9$, $-S(=O)_2N(R_8)_2$, $-S(=O)R_9$, $-S(=O)_2R_9$, $-C(=O)R_9$, $-CO_2R_8$, $-N(R_8)_2$, $-C(=O)N(R_8)_2$, $-N(R_8)C(=O)R_9$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкокси, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_8 циклоалкил, замещенный или незамещенный C_6 - C_{10} арил или замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероарил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIВ), где каждый R_1 независимо представляет собой галоген, $-CN$, $-OH$, $-CF_3$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил или замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкокси. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIВ), где каждый R_1 независимо представляет собой галоген, $-CN$, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкокси, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_8 циклоалкил, замещенный или незамещенный C_6 - C_{10} арил или замещенный или незамещенный C_2 -

[illegible]

Формулы (IIВ), где n равно 1, и R_1 представляет собой $-\text{OCF}_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIВ), где n равно 1, и R_1 представляет собой $-\text{OCF}_2\text{H}$.

В другом варианте осуществления в настоящем документе описано соединение Формулы (IIС):



Формула (IIС);

где:

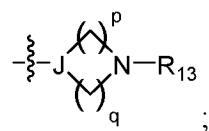
A представляет собой связь;

каждый R_1 независимо представляет собой галоген, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{OCF}_2\text{H}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{SR}_8$, $-\text{N}(\text{R}_8)\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_9$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_8)_2$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_9$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_9$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_9$, $-\text{CO}_2\text{R}_8$, $-\text{N}(\text{R}_8)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_8)_2$, $-\text{N}(\text{R}_8)\text{C}(=\text{O})\text{R}_9$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкокси, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_8 циклоалкил, замещенный или незамещенный C_6 - C_{10} арил или замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероарил; или два R_1 взяты совместно с образованием замещенного или незамещенного гетероциклического кольца или замещенного или незамещенного карбоциклического кольца;

R_2 и R_3 каждый независимо представляет собой H , $-\text{CN}$, C_1 - C_4 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил или C_2 - C_7 гетероциклоалкил; или R_2 и R_3 взяты совместно с образованием 5- или 6-членного гетероциклического кольца;

R_5 представляет собой галоген, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{CF}_3$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкокси, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_8 циклоалкил, замещенный или незамещенный C_6 - C_{10} арил или замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероарил;

R_6 представляет собой замещенный или незамещенный C_3 - C_8 циклоалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероарил, $-(\text{C}(\text{R}_{14})(\text{R}_{15}))_m\text{R}_{21}$, $-(\text{C}(\text{R}_{14})(\text{R}_{15}))_m\text{N}(\text{R}_{11})(\text{R}_{12})$ или



R_{11} и R_{12} каждый независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил; или R_{11} и R_{12} взяты совместно с образованием 5-, 6-, 7- или 8-членного гетероциклического кольца;

J представляет собой C(H);

R_{13} представляет собой H, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_8 циклоалкил, замещенный или незамещенный $-C_1$ - C_4 алкил C_6 - C_{10} арил или замещенный или незамещенный $-C_1$ - C_4 алкил C_2 - C_7 гетероарил;

R_{14} и R_{15} каждый независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил; или R_{14} и R_{15} взяты совместно с образованием 4-, 5-, 6-членного циклоалкильного кольца;

R_{21} представляет собой галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, $-SR_{22}$, $-N(R_{22})S(=O)_2R_{23}$, $-S(=O)_2N(R_{22})_2$, $-S(=O)R_{23}$, $-S(=O)_2R_{23}$, $-C(=O)R_{23}$, $-CO_2R_{22}$, $-C(=O)N(R_{22})_2$, $-N(R_{22})C(=O)R_{23}$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкокси, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_8 циклоалкил, замещенный или незамещенный C_6 - C_{10} арил или замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероарил;

каждый R_{22} независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил;

R_{23} представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил;

каждый R_8 независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил;

R_9 представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил;

m имеет значения 2-6;

n имеет значения 0-5;

p имеет значения 1-3;

q имеет значения 1-3; или

его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство.

В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIС), где R_6 представляет собой замещенный или незамещенный C_3 - C_8 циклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIС), где R_6 представляет собой замещенный или незамещенный циклопропил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIС), где R_6 представляет собой замещенный или незамещенный циклобутил. В другом варианте осуществления представлено соединение

Формулы (IIС), где R_6 представляет собой замещенный или незамещенный цикlopентил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIС), где R_6 представляет собой замещенный или незамещенный циклогексил.

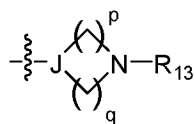
В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIС), где R_6 представляет собой замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероарил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIС), где R_6 представляет собой замещенный или незамещенный фуранил, тиофенил, пирролил, пиридил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, изоксазолил, изотиазолил, пиразолил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, оксадиазолил, тиадиазолил, тиазолил, индолил, бензотиофенил, бензоксазолил, бензотиазолил, бензимидазолил, бензоксадиазолил, бензотиадиазолил, бензотиазолил, пиразолопиридинил, имидазопиридинил, пирролопиридинил, пирролопиримидинил, индолизинил, пуридил, фуropиридинил, тиенопиридинил, фуropипирролил, фуropофуранил, тиенофуранил, 1,4-дигидропирролопирролил, тиенопирролил, тиенотиофенил, хинолинил, изохинолинил, хиноксалинил, фуropипиразолил, тиенопиразолил, селенофенил, селеназолил и бензоизоксазолил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIС), где R_6 представляет собой замещенный или незамещенный пиридил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIС), где R_6 представляет собой замещенный пиридил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIС), где R_6 представляет собой незамещенный пиридил.

В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIС), где R_6 представляет собой $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{21}$. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIС), где R_6 представляет собой $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{21}$, и каждый R_{14} и R_{15} представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIС), где R_6 представляет собой $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{21}$, m равно 2, и каждый R_{14} и R_{15} представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (I), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mR_{21}$, m равно 2, и R_{21} представляет собой замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероциклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIС), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mR_{21}$, m равно 2, и R_{21} представляет собой замещенный или незамещенный C_3 - C_8 циклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIС), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mR_{21}$, m равно 2, и R_{21} представляет собой замещенный или незамещенный C_6 - C_{10} арил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIС), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mR_{21}$, m равно 2, и R_{21} представляет собой замещенный или незамещенный фенил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIС), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mR_{21}$, m равно 2, и R_{21}

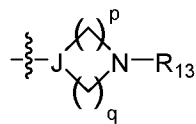
CH₃. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIС), где R₆ представляет собой -(CH₂)_mN(R₁₁)(R₁₂), m равно 2, и R₁₁ и R₁₂ взяты совместно с образованием 5-, 6-, 7- или 8-членного гетероциклического кольца. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIС), где R₆ представляет собой -(CH₂)_mN(R₁₁)(R₁₂), m равно 2, и R₁₁ и R₁₂ взяты совместно с образованием 5-членного гетероциклического кольца. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIС), где R₆ представляет собой -(CH₂)_mN(R₁₁)(R₁₂), m равно 2, и R₁₁ и R₁₂ взяты совместно с образованием 6-членного гетероциклического кольца.

В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIС), где R₆ представляет собой -(C(R₁₄)(R₁₅))_mN(R₁₁)(R₁₂). В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIС), где R₆ представляет собой -(C(R₁₄)(R₁₅))_mN(R₁₁)(R₁₂), m равно 3, и каждый R₁₄ и R₁₅ представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIС), где R₆ представляет собой -(CH₂)_mN(R₁₁)(R₁₂), m равно 3, и R₁₁ и R₁₂ каждый представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIС), где R₆ представляет собой -(CH₂)_mN(R₁₁)(R₁₂), m равно 3, R₁₁ представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, и R₁₂ представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIС), где R₆ представляет собой -(CH₂)_mN(R₁₁)(R₁₂), m равно 3, R₁₁ представляет собой CH₃, и R₁₂ представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIС), где R₆ представляет собой -(CH₂)_mN(R₁₁)(R₁₂), m равно 3, R₁₁ представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, и R₁₂ представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIС), где R₆ представляет собой -(CH₂)_mN(R₁₁)(R₁₂), m равно 3, R₁₁ представляет собой CH₃, и R₁₂ представляет собой CH₃. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIС), где R₆ представляет собой -(CH₂)_mN(R₁₁)(R₁₂), m равно 3, и R₁₁ и R₁₂ взяты совместно с образованием 5-, 6-, 7- или 8-членного гетероциклического кольца. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIС), где R₆ представляет собой -(CH₂)_mN(R₁₁)(R₁₂), m равно 3, и R₁₁ и R₁₂ взяты совместно с образованием 5-членного гетероциклического кольца. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIС), где R₆ представляет собой -(CH₂)_mN(R₁₁)(R₁₂), m равно 3, и R₁₁ и R₁₂ взяты совместно с образованием 6-членного гетероциклического кольца.

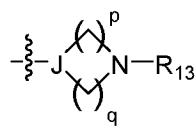
В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIС), где R₆



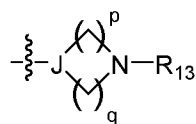
представляет собой , и J представляет собой C(H). В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIС), где R₆ представляет собой



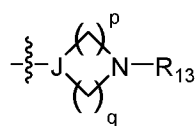
, J представляет собой C(H), p равно 1, и q равно 1. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIС), где R₆ представляет собой



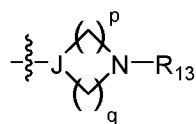
, J представляет собой C(H), p равно 2, и q равно 1. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIС), где R₆ представляет собой



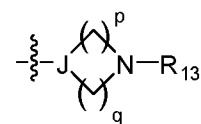
, J представляет собой C(H), p равно 3, и q равно 1. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIС), где R₆ представляет собой



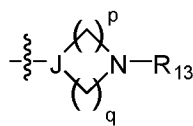
, J представляет собой C(H), p равно 2, и q равно 2. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIС), где R₆ представляет собой



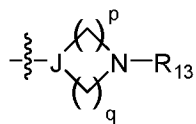
, J представляет собой C(H), p равно 1, q равно 1, и R₁₃ представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил. В другом варианте осуществления



представлено соединение Формулы (IIС), где R₆ представляет собой , J представляет собой C(H), p равно 2, q равно 1, и R₁₃ представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение



Формулы (IIС), где R₆ представляет собой , J представляет собой C(H), p равно 3, q равно 1, и R₁₃ представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIС), где R₆



представляет собой C_q , J представляет собой C(H), p равно 2, q равно 2, и R₁₃ представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил.

В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIС), где R₅ представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIС), где R₅ представляет собой -CF₃. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIС), где R₅ представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIС), где R₅ представляет собой -CH₃. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIС), где R₅ представляет собой -CH₂CH₃. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIС), где R₅ представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIС), где R₅ представляет собой замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероциклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIС), где R₅ представляет собой замещенный или незамещенный C₃-C₈циклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIС), где R₅ представляет собой замещенный или незамещенный C₆-C₁₀арил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIС), где R₅ представляет собой замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероарил.

В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIС), где R₂ и R₃ каждый независимо представляет собой H, -CN, C₁-C₄алкил, C₃-C₆циклоалкил или C₂-C₇гетероциклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIС), где R₂ и R₃ каждый представляет собой H.

В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIС), где R₂ и R₃ каждый независимо представляет собой H, -CN, C₁-C₄алкил, C₃-C₆циклоалкил или C₂-C₇гетероциклоалкил; и, по меньшей мере, один из R₂ и R₃ не является H. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIС), где R₂ представляет собой H, и R₃ представляет собой C₁-C₄алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIС), где R₂ представляет собой H, и R₃ представляет собой CH₃. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIС), где R₂ представляет собой H, и R₃ представляет собой C₃-C₆циклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIС), где R₂ представляет собой H, и R₃ представляет собой циклопропил. В другом варианте осуществления представлено

соединение Формулы (IIС), где R_2 представляет собой Н, и R_3 представляет собой цикlopентил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIС), где R_2 представляет собой CH_3 , и R_3 представляет собой CH_3 . В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIС), где R_2 представляет собой C_1 - C_4 алкил, и R_3 представляет собой Н. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIС), где R_2 представляет собой CH_3 , и R_3 представляет собой Н. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIС), где R_2 представляет собой C_3 - C_6 циклоалкил, и R_3 представляет собой Н. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIС), где R_2 представляет собой цикloпропил, и R_3 представляет собой Н. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIС), где R_2 представляет собой цикlopентил, и R_3 представляет собой Н.

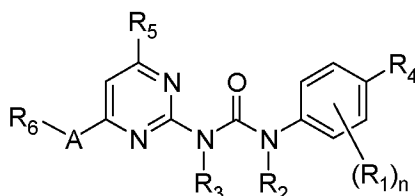
В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIС), где R_2 и R_3 взяты совместно с образованием 5- или 6-членного гетероциклического кольца. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIС), где R_2 и R_3 взяты совместно с образованием 5-членного гетероциклического кольца. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIС), где R_2 и R_3 взяты совместно с образованием 6-членного гетероциклического кольца.

В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIС), где n равно 0. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIС), где каждый R_1 независимо представляет собой галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, $-SR_8$, $-N(R_8)S(=O)_2R_9$, $-S(=O)_2N(R_8)_2$, $-S(=O)R_9$, $-S(=O)_2R_9$, $-C(=O)R_9$, $-CO_2R_8$, $-N(R_8)_2$, $-C(=O)N(R_8)_2$, $-N(R_8)C(=O)R_9$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкокси, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_8 циклоалкил, замещенный или незамещенный C_6 - C_{10} арил или замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероарил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIС), где каждый R_1 независимо представляет собой галоген, $-CN$, $-OH$, $-CF_3$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил или замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкокси. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIС), где каждый R_1 независимо представляет собой галоген, $-CN$, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкокси, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_8 циклоалкил, замещенный или незамещенный C_6 - C_{10} арил или замещенный или незамещенный C_2 -

[illegible]

Формулы (IIС), где n равно 1, и R_1 представляет собой $-\text{OCF}_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IIС), где n равно 1, и R_1 представляет собой $-\text{OCF}_2\text{H}$.

В другом варианте осуществления в настоящем документе описано соединение Формулы (IIД):



где:

A представляет собой связь;

каждый R_1 независимо представляет собой галоген, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{OCF}_2\text{H}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{SR}_8$, $-\text{N}(\text{R}_8)\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_9$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_8)_2$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_9$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_9$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_9$, $-\text{CO}_2\text{R}_8$, $-\text{N}(\text{R}_8)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_8)_2$, $-\text{N}(\text{R}_8)\text{C}(=\text{O})\text{R}_9$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкокси, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_8 циклоалкил, замещенный или незамещенный C_6 - C_{10} арил или замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероарил; или два R_1 взяты совместно с образованием замещенного или незамещенного гетероциклического кольца или замещенного или незамещенного карбоциклического кольца;

R_2 и R_3 каждый независимо представляет собой H , $-\text{CN}$, C_1 - C_4 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил или C_2 - C_7 гетероциклоалкил; или R_2 и R_3 взяты совместно с образованием 5- или 6-членного гетероциклического кольца;

R_4 представляет собой H , галоген, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{OCF}_2\text{H}$, $-\text{SR}_8$, $-\text{N}(\text{R}_8)\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_9$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_8)_2$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_9$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_9$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_9$, $-\text{CO}_2\text{R}_8$, $-\text{N}(\text{R}_8)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_8)_2$, $-\text{N}(\text{R}_8)\text{C}(=\text{O})\text{R}_9$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкокси, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_8 циклоалкил, замещенный или незамещенный C_6 - C_{10} арил или замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероарил; или два R_1 взяты совместно с образованием замещенного или незамещенного гетероциклического кольца или замещенного или незамещенного карбоциклического кольца; где когда n равен 0, R_4 не является галогеном;

R_5 представляет собой галоген, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{CF}_3$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкокси, замещенный или незамещенный

C₁-C₆гетероалкил, замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₈циклоалкил, замещенный или незамещенный C₆-C₁₀арил или замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероарил;

R₆ представляет собой замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероциклоалкил;

R₁₁ и R₁₂ каждый независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил; или R₁₁ и R₁₂ взяты совместно с образованием 5-, 6-, 7- или 8-членного гетероциклического кольца;

J представляет собой C(H);

R₁₃ представляет собой H, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₈циклоалкил, замещенный или незамещенный -C₁-C₄алкилC₆-C₁₀арил или замещенный или незамещенный -C₁-C₄алкилC₂-C₇гетероарил;

R₁₄ и R₁₅ каждый независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил; или R₁₄ и R₁₅ взяты совместно с образованием 4-, 5-, 6-членного циклоалкильного кольца;

R₂₁ представляет собой галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OCF₃, -OCH₂F, -OCF₂H, -CF₃, -SR₂₂, -N(R₂₂)S(=O)₂R₂₃, -S(=O)₂N(R₂₂)₂, -S(=O)R₂₃, -S(=O)₂R₂₃, -C(=O)R₂₃, -CO₂R₂₂, -C(=O)N(R₂₂)₂, -N(R₂₂)C(=O)R₂₃, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкокси, замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил, замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₈циклоалкил, замещенный или незамещенный C₆-C₁₀арил или замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероарил;

каждый R₂₂ независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил;

R₂₃ представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил;

каждый R₈ независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил;

R₉ представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил;

m имеет значения 2-6;

n имеет значения 0-4;

p имеет значения 1-3;

q имеет значения 1-3; или

его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство.

В одном варианте осуществления представлено соединение Формулы (IID), где R₆ представляет собой незамещенный C₂-C₇гетероциклоалкил. В другом варианте

осуществления представлено соединение Формулы (IID), где R_6 представляет собой замещенный C_2 - C_7 гетероциклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IID), где R_6 представляет собой замещенный или незамещенный морфолинил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IID), где R_6 представляет собой замещенный или незамещенный пиперазинил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IID), где R_6 представляет собой замещенный или незамещенный пиперидинил.

В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IID), где R_5 представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IID), где R_5 представляет собой $-CF_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IID), где R_5 представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IID), где R_5 представляет собой $-CH_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IID), где R_5 представляет собой $-CH_2CH_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IID), где R_5 представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IID), где R_5 представляет собой замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероциклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IID), где R_5 представляет собой замещенный или незамещенный C_3 - C_8 циклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IID), где R_5 представляет собой замещенный или незамещенный C_6 - C_{10} арил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IID), где R_5 представляет собой замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероарил.

В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IID), где R_2 и R_3 каждый независимо представляет собой H, $-CN$, C_1 - C_4 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил или C_2 - C_7 гетероциклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IID), где R_2 и R_3 каждый представляет собой H.

В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IID), где R_2 и R_3 каждый независимо представляет собой H, $-CN$, C_1 - C_4 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил или C_2 - C_7 гетероциклоалкил; и, по меньшей мере, один из R_2 и R_3 не является H. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IID), где R_2 представляет собой H, и R_3 представляет собой C_1 - C_4 алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IID), где R_2 представляет собой H, и R_3 представляет собой CH_3 . В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IID), где R_2

представляет собой H, и R₃ представляет собой C₃-C₆циклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IID), где R₂ представляет собой H, и R₃ представляет собой циклопропил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IID), где R₂ представляет собой H, и R₃ представляет собой циклопентил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IID), где R₂ представляет собой CH₃, и R₃ представляет собой CH₃. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IID), где R₂ представляет собой C₁-C₄алкил, и R₃ представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IID), где R₂ представляет собой CH₃, и R₃ представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IID), где R₂ представляет собой C₃-C₆циклоалкил, и R₃ представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IID), где R₂ представляет собой циклопропил, и R₃ представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IID), где R₂ представляет собой циклопентил, и R₃ представляет собой H.

В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IID), где R₂ и R₃ взяты совместно с образованием 5- или 6-членного гетероциклического кольца. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IID), где R₂ и R₃ взяты совместно с образованием 5-членного гетероциклического кольца. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IID), где R₂ и R₃ взяты совместно с образованием 6-членного гетероциклического кольца.

В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IID), где n равно 0. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IID), где каждый R₁ независимо представляет собой галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OCF₃, -OCH₂F, -OCF₂H, -CF₃, -SR₈, -N(R₈)S(=O)₂R₉, -S(=O)₂N(R₈)₂, -S(=O)R₉, -S(=O)₂R₉, -C(=O)R₉, -CO₂R₈, -N(R₈)₂, -C(=O)N(R₈)₂, -N(R₈)C(=O)R₉, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкокси, замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил, замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₈циклоалкил, замещенный или незамещенный C₆-C₁₀арил или замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероарил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IID), где каждый R₁ независимо представляет собой галоген, -CN, -OH, -CF₃, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил или замещенный или незамещенный C₁-C₆алкокси. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IID), где каждый R₁ независимо представляет собой галоген, -CN, -OCF₃, -OCH₂F, -OCF₂H, -CF₃, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-

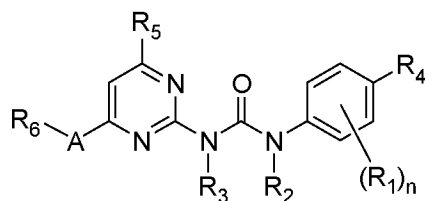
[illegible]

представлено соединение Формулы (IID), где n равно 0, и R_4 представляет собой $-CH_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IID), где n равно 0, и R_4 представляет собой $-OCH_3$.

[illegible]

осуществления представлено соединение Формулы (IID), где n равно 1, R_1 представляет собой $-\text{OCF}_3$, и R_4 представляет собой $-\text{OCH}_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IID), где n равно 1, R_1 представляет собой Cl , и R_4 представляет собой $-\text{OCF}_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IID), где n равно 1, R_1 представляет собой $-\text{CH}_3$, и R_4 представляет собой $-\text{OCF}_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IID), где n равно 1, R_1 представляет собой $-\text{OCH}_3$, и R_4 представляет собой $-\text{OCF}_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IID), где n равно 1, R_1 представляет собой $-\text{CF}_3$, и R_4 представляет собой $-\text{OCF}_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IID), где n равно 1, R_1 представляет собой $-\text{OCF}_3$, и R_4 представляет собой $-\text{OCF}_3$.

В другом варианте осуществления в настоящем документе описано соединение Формулы (IID'):



Формула (IID');

где:

A представляет собой связь;

каждый R_1 независимо представляет собой галоген, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{OCF}_2\text{H}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{SR}_8$, $-\text{N}(\text{R}_8)\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_9$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_8)_2$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_9$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_9$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_9$, $-\text{CO}_2\text{R}_8$, $-\text{N}(\text{R}_8)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_8)_2$, $-\text{N}(\text{R}_8)\text{C}(=\text{O})\text{R}_9$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкокси, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_8 циклоалкил, замещенный или незамещенный C_6 - C_{10} арил или замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероарил; или два R_1 взяты совместно с образованием замещенного или незамещенного гетероциклического кольца или замещенного или незамещенного карбоциклического кольца;

R_2 и R_3 каждый независимо представляет собой H , $-\text{CN}$, C_1 - C_4 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил или C_2 - C_7 гетероциклоалкил; или R_2 и R_3 взяты совместно с образованием 5- или 6-членного гетероциклического кольца;

R_4 представляет собой H , F , Cl , Br , I , $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{OCF}_2\text{H}$, $-\text{SR}_8$, $-\text{N}(\text{R}_8)\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_9$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_8)_2$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_9$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_9$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_9$, $-\text{CO}_2\text{R}_8$, $-\text{N}(\text{R}_8)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_8)_2$, $-\text{N}(\text{R}_8)\text{C}(=\text{O})\text{R}_9$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или

незамещенный C₁-C₆алкокси, замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил, замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₈циклоалкил, замещенный или незамещенный C₆-C₁₀арил или замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероарил; или два R₁ взяты совместно с образованием замещенного или незамещенного гетероциклического кольца или замещенного или незамещенного карбоциклического кольца; где когда n равен 0, R₄ не является Cl;

R₅ представляет собой галоген, -CN, -OH, -CF₃, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкокси, замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил, замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₈циклоалкил, замещенный или незамещенный C₆-C₁₀арил или замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероарил;

R₆ представляет собой замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероциклоалкил;

R₁₁ и R₁₂ каждый независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил; или R₁₁ и R₁₂ взяты совместно с образованием 5-, 6-, 7- или 8-членного гетероциклического кольца;

J представляет собой C(H);

R₁₃ представляет собой H, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₈циклоалкил, замещенный или незамещенный -C₁-C₄алкилC₆-C₁₀арил или замещенный или незамещенный -C₁-C₄алкилC₂-C₇гетероарил;

R₁₄ и R₁₅ каждый независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил; или R₁₄ и R₁₅ взяты совместно с образованием 4-, 5-, 6-членного циклоалкильного кольца;

R₂₁ представляет собой галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OCF₃, -OCH₂F, -OCF₂H, -CF₃, -SR₂₂, -N(R₂₂)S(=O)₂R₂₃, -S(=O)₂N(R₂₂)₂, -S(=O)R₂₃, -S(=O)₂R₂₃, -C(=O)R₂₃, -CO₂R₂₂, -C(=O)N(R₂₂)₂, -N(R₂₂)C(=O)R₂₃, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкокси, замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил, замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₈циклоалкил, замещенный или незамещенный C₆-C₁₀арил или замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероарил;

каждый R₂₂ независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил;

R₂₃ представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил;

каждый R₈ независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил;

R₉ представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил;

m имеет значения 2-6;

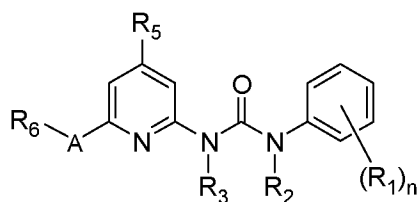
n имеет значения 0-4;

p имеет значения 1-3;

q имеет значения 1-3; или

его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство.

В другом аспекте в настоящем документе описано соединение Формулы (III):



где:

A представляет собой связь, O или N(R₁₀);

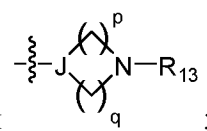
каждый R₁ независимо представляет собой галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OCF₃, -OCH₂F, -OCF₂H, -CF₃, -SR₈, -N(R₈)S(=O)₂R₉, -S(=O)₂N(R₈)₂, -S(=O)R₉, -S(=O)₂R₉, -C(=O)R₉, -CO₂R₈, -N(R₈)₂, -C(=O)N(R₈)₂, -N(R₈)C(=O)R₉, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкокси, замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил, замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₈циклоалкил, замещенный или незамещенный C₆-C₁₀арил или замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероарил; или два R₁ взяты совместно с образованием замещенного или незамещенного гетероциклического кольца или замещенного или незамещенного карбоциклического кольца;

R₂ и R₃ каждый независимо представляет собой H, -CN, C₁-C₄алкил, C₃-C₆циклоалкил или C₂-C₇гетероциклоалкил; или R₂ и R₃ взяты совместно с образованием 5- или 6-членного гетероциклического кольца;

R₅ представляет собой галоген, -CN, -OH, -CF₃, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкокси, замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₈циклоалкил, замещенный или незамещенный C₆-C₁₀арил или замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероарил;

R₆ представляет собой замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₈циклоалкил, замещенный или незамещенный C₂-

C₇гетероарил, -(C(R₁₄)(R₁₅))_mR₂₁, -(C(R₁₄)(R₁₅))_mN(R₁₁)(R₁₂) или



R_{11} и R_{12} каждый независимо представляет собой Н или замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил; или R_{11} и R_{12} взяты совместно с образованием 5-, 6-, 7- или 8-членного гетероциклического кольца;

J представляет собой C(H) или N;

R_{13} представляет собой Н, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_8 циклоалкил, замещенный или незамещенный $-C_1$ - C_4 алкил C_6 - C_{10} арил или замещенный или незамещенный $-C_1$ - C_4 алкил C_2 - C_7 гетероарил;

R_{14} и R_{15} каждый независимо представляет собой Н или замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил; или R_{14} и R_{15} взяты совместно с образованием 4-, 5-, 6-членного циклоалкильного кольца;

R_{21} представляет собой галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OCF₃, -OCH₂F, -OCF₂H, -CF₃, -SR₂₂, -N(R₂₂)S(=O)₂R₂₃, -S(=O)₂N(R₂₂)₂, -S(=O)R₂₃, -S(=O)₂R₂₃, -C(=O)R₂₃, -CO₂R₂₂, -C(=O)N(R₂₂)₂, -N(R₂₂)C(=O)R₂₃, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкокси, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_8 циклоалкил, замещенный или незамещенный C_6 - C_{10} арил или замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероарил;

каждый R_{22} независимо представляет собой Н или замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил;

R_{23} представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил;

каждый R_8 независимо представляет собой Н или замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил;

R_9 представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил;

R_{10} представляет собой Н, или C_1 - C_4 алкил;

m имеет значения 2-6;

n имеет значения 0-5;

p имеет значения 1-3;

q имеет значения 1-3; или

его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство.

В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (III), где А представляет собой О или N(R₁₀). В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (III), где А представляет собой О, CH₂ или N(H). В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (III), где А представляет собой О. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (III), где А

представляет собой $N(R_{10})$. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (III), где А представляет собой $N(H)$. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (III), где А представляет собой $N(CH_3)$. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (III), где А представляет собой связь.

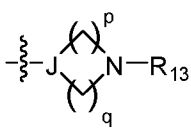
В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (III), где R_6 представляет собой замещенный или незамещенный C_3 - C_8 циклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (III), где R_6 представляет собой замещенный или незамещенный циклопропил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (III), где R_6 представляет собой замещенный или незамещенный циклобутил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (III), где R_6 представляет собой замещенный или незамещенный цикlopентил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (III), где R_6 представляет собой замещенный или незамещенный циклогексил.

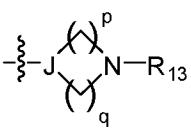
В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (III), где R_6 представляет собой замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероарил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (III), где R_6 представляет собой замещенный или незамещенный фуранил, тиофенил, пирролил, пиридил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, изоксазолил, изотиазолил, пиразолил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, оксадиазолил, тиадиазолил, тиазолил, индолил, бензотиофенил, бензоксазолил, бензотиазолил, бензимидазолил, бензоксадиазолил, бензотиадиазолил, бензотиазолил, пиразолопиридинил, имидазопиридинил, пирролопиридинил, пирролопиримидинил, индолизинил, пуринил, фуропиридинил, тиенопиридинил, фуропирролил, фурофуранил, тиенофуранил, 1,4-дигидропирролопирролил, тиенопирролил, тиенотиофенил, хинолинил, изохинолинил, хиноксалинил, фуропиразолил, тиенопиразолил, селенофенил, селеназолил и бензоизоксазолил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (III), где R_6 представляет собой замещенный или незамещенный пиридил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (III), где R_6 представляет собой замещенный пиридил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (III), где R_6 представляет собой незамещенный пиридил.

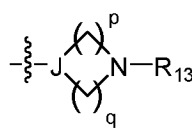
В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (III), где R_6 представляет собой $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{21}$. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (III), где R_6 представляет собой $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{21}$, и каждый R_{14} и R_{15} представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (III), где R_6 представляет собой $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{21}$, m равно 2, и каждый R_{14} и R_{15}

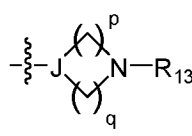
CH₃. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (III), где R₆ представляет собой -(CH₂)_mN(R₁₁)(R₁₂), m равно 3, и R₁₁ и R₁₂ взяты совместно с образованием 5-, 6-, 7- или 8-членного гетероциклического кольца. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (III), где R₆ представляет собой -(CH₂)_mN(R₁₁)(R₁₂), m равно 3, и R₁₁ и R₁₂ взяты совместно с образованием 5-членного гетероциклического кольца. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (III), где R₆ представляет собой -(CH₂)_mN(R₁₁)(R₁₂), m равно 3, и R₁₁ и R₁₂ взяты совместно с образованием 6-членного гетероциклического кольца.

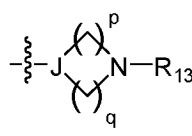
В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (III), где R₆ представляет собой замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероциклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (III), где R₆ представляет

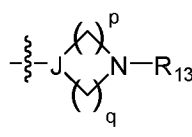
собой . В другом варианте осуществления представлено соединение

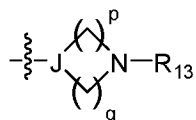
Формулы (III), где R₆ представляет собой , и J представляет собой C(H). В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (III), где R₆

представляет собой , J представляет собой C(H), p равно 1, и q равно 1. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (III), где R₆

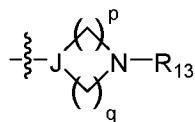
представляет собой , J представляет собой C(H), p равно 2, и q равно 1. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (III), где R₆

представляет собой , J представляет собой C(H), p равно 3, и q равно 1. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (III), где R₆

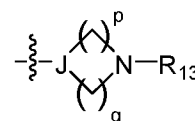
представляет собой , J представляет собой C(H), p равно 2, и q равно 2. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (III), где R₆



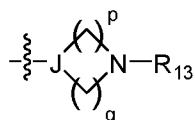
представляет собой C_q , J представляет собой C(H), p равно 1, q равно 1, и R₁₃ представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (III), где R₆ представляет собой



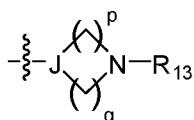
замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил. В другом варианте осуществления



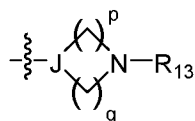
представлено соединение Формулы (III), где R₆ представляет собой $\text{C}_q(\text{R}_{13})_q$, J представляет собой C(H), p равно 3, q равно 1, и R₁₃ представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение



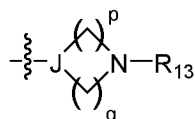
Формулы (III), где R_6 представляет собой C_q , J представляет собой C(H), p равно 2, q равно 2, и R_{13} представляет собой замещенный или незамещенный $C_1\text{--}C_6$ алкил.



представляет собой C_4H_4 , и J представляет собой N. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (III), где R₆ представляет собой



осуществления представлено соединение Формулы (III), где R₆ представляет собой

замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил.

В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (III), где R₅ представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (III), где R₅ представляет собой -CF₃. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (III), где R₅ представляет собой замещенный или

соединение Формулы (III), где R_2 представляет собой цикlopентил, и R_3 представляет собой H.

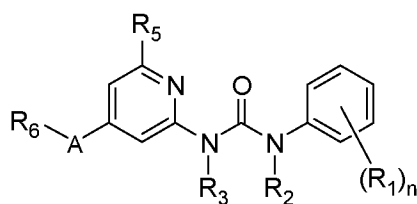
В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (III), где R_2 и R_3 взяты совместно с образованием 5- или 6-членного гетероциклического кольца. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (III), где R_2 и R_3 взяты совместно с образованием 5-членного гетероциклического кольца. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (III), где R_2 и R_3 взяты совместно с образованием 6-членного гетероциклического кольца.

В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (III), где n равно 0.

В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (III), где каждый R_1 независимо представляет собой галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OCF₃, -OCH₂F, -OCF₂H, -CF₃, -SR₈, -N(R₈)S(=O)₂R₉, -S(=O)₂N(R₈)₂, -S(=O)R₉, -S(=O)₂R₉, -C(=O)R₉, -CO₂R₈, -N(R₈)₂, -C(=O)N(R₈)₂, -N(R₈)C(=O)R₉, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкокси, замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил, замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₈циклоалкил, замещенный или незамещенный C₆-C₁₀арил или замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероарил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (III), где каждый R_1 независимо представляет собой галоген, -CN, -OH, -CF₃, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил или замещенный или незамещенный C₁-C₆алкокси. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (III), где каждый R_1 независимо представляет собой галоген, -CN, -OCF₃, -OCH₂F, -OCF₂H, -CF₃, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкокси, замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил, замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₈циклоалкил, замещенный или незамещенный C₆-C₁₀арил или замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероарил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (III), где каждый R_1 независимо представляет собой галоген, -CN, -OCF₃, -OCH₂F, -OCF₂H, -CF₃, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил или замещенный или незамещенный C₁-C₆алкокси. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (III), где каждый R_1 независимо представляет собой галоген, -CN, -OCF₃, -OCH₂F, -OCF₂H, -CF₃, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил или замещенный или незамещенный C₁-C₆алкокси, и n равно 3. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (III), где каждый R_1 независимо представляет собой галоген, -CN, -OCF₃, -OCH₂F, -OCF₂H, -CF₃, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил или замещенный или незамещенный C₁-C₆алкокси, и n равно 2. В другом варианте осуществления представлено

соединение Формулы (III), где n равно 3, и каждый R_1 независимо представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (III), где n равно 2, и каждый R_1 независимо представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (III), где n равно 2, и каждый R_1 независимо представляет собой F или Cl. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (III), где n равно 2, и каждый R_1 представляет собой F. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (III), где n равно 2, и каждый R_1 независимо представляет собой Cl. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (III), где n равно 2, и каждый R_1 независимо представляет собой галоген или $-CF_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (III), где n равно 2, и каждый R_1 независимо представляет собой F или $-CF_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (III), где n равно 2, и каждый R_1 независимо представляет собой Cl или $-CF_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (III), где n равно 1, и R_1 представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (III), где n равно 1, и R_1 представляет собой F. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (III), где n равно 1, и R_1 представляет собой Cl. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (III), где n равно 1, и R_1 представляет собой $-CF_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (III), где n равно 1, и R_1 представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (III), где n равно 1, и R_1 представляет собой CH_3 . В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (III), где n равно 1, и R_1 представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкокси. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (III), где n равно 1, и R_1 представляет собой $-OCH_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (III), где n равно 1, и R_1 представляет собой $-OCF_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (III), где n равно 1, и R_1 представляет собой $-OCF_2H$.

В другом аспекте в настоящем документе описано соединение Формулы (IV):



Формула (IV);

где:

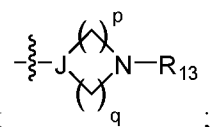
A представляет собой связь, O или N(R₁₀);

каждый R₁ независимо представляет собой галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OCF₃, -OCH₂F, -OCF₂H, -CF₃, -SR₈, -N(R₈)S(=O)₂R₉, -S(=O)₂N(R₈)₂, -S(=O)R₉, -S(=O)₂R₉, -C(=O)R₉, -CO₂R₈, -N(R₈)₂, -C(=O)N(R₈)₂, -N(R₈)C(=O)R₉, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкокси, замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил, замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₈циклоалкил, замещенный или незамещенный C₆-C₁₀арил или замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероарил; или два R₁ взяты совместно с образованием замещенного или незамещенного гетероциклического кольца или замещенного или незамещенного карбоциклического кольца;

R₂ и R₃ каждый независимо представляет собой H, -CN, C₁-C₄алкил, C₃-C₆циклоалкил или C₂-C₇гетероциклоалкил; или R₂ и R₃ взяты совместно с образованием 5- или 6-членного гетероциклического кольца;

R₅ представляет собой галоген, -CN, -OH, -CF₃, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкокси, замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил, замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₈циклоалкил, замещенный или незамещенный C₆-C₁₀арил или замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероарил;

R₆ представляет собой замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₈циклоалкил, замещенный или незамещенный C₂-



C₇гетероарил, -(C(R₁₄)(R₁₅))_mR₂₁, -(C(R₁₄)(R₁₅))_mN(R₁₁)(R₁₂) или

R₁₁ и R₁₂ каждый независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил; или R₁₁ и R₁₂ взяты совместно с образованием 5-, 6-, 7- или 8-членного гетероциклического кольца;

J представляет собой C(H) или N;

R₁₃ представляет собой H, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₈циклоалкил, замещенный или незамещенный -C₁-C₄алкилC₆-C₁₀арил или замещенный или незамещенный -C₁-C₄алкилC₂-C₇гетероарил;

R₁₄ и R₁₅ каждый независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил; или R₁₄ и R₁₅ взяты совместно с образованием 4-, 5-, 6-членного циклоалкильного кольца;

R₂₁ представляет собой галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OCF₃, -OCH₂F, -OCF₂H, -CF₃, -SR₂₂, -N(R₂₂)S(=O)₂R₂₃, -S(=O)₂N(R₂₂)₂, -S(=O)R₂₃, -S(=O)₂R₂₃, -C(=O)R₂₃, -CO₂R₂₂, -C(=O)N(R₂₂)₂, -N(R₂₂)C(=O)R₂₃, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкокси, замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил, замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₈циклоалкил, замещенный или незамещенный C₆-C₁₀арил или замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероарил;

каждый R₂₂ независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил;

R₂₃ представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил;

каждый R₈ независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил;

R₉ представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил;

R₁₀ представляет собой H или C₁-C₄алкил;

m имеет значения 2-6;

n имеет значения 0-5;

p имеет значения 1-3;

q имеет значения 1-3; или

его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство.

В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где A представляет собой O или N(R₁₀). В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где A представляет собой O или N(H). В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где A представляет собой O. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где A представляет собой N(R₁₀). В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где A представляет собой N(H). В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где A представляет собой N(CH₃). В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где A представляет собой связь.

В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где R₆ представляет собой замещенный или незамещенный C₃-C₈циклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где R₆ представляет собой замещенный или незамещенный циклопропил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где R₆ представляет собой замещенный или незамещенный циклобутил. В другом варианте осуществления представлено соединение

Формулы (IV), где R_6 представляет собой замещенный или незамещенный цикlopентил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где R_6 представляет собой замещенный или незамещенный циклогексил.

В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где R_6 представляет собой замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероарил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где R_6 представляет собой замещенный или незамещенный фуранил, тиофенил, пирролил, пиридил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, изоксазолил, изотиазолил, пиразолил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, оксадиазолил, тиадиазолил, тиазолил, индолил, бензотиофенил, бензоксазолил, бензотиазолил, бензимидазолил, бензоксадиазолил, бензотиадиазолил, бензотиазолил, пиразолопиридинил, имидазопиридинил, пирролопиридинил, пирролопиримидинил, индолизинил, пуридил, фуropyридинил, тиенопиридинил, фуropyрролил, фуropyфуранил, тиенофуранил, 1,4-дигидропирролопирролил, тиенопирролил, тиенотиофенил, хинолинил, изохинолинил, хиноксалинил, фуropyпиразолил, тиенопиразолил, селенофенил, селеназолил и бензоизоксазолил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где R_6 представляет собой замещенный или незамещенный пиридил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где R_6 представляет собой замещенный пиридил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где R_6 представляет собой незамещенный пиридил.

В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где R_6 представляет собой $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{21}$. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где R_6 представляет собой $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{21}$, и каждый R_{14} и R_{15} представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где R_6 представляет собой $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{21}$, m равно 2, и каждый R_{14} и R_{15} представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mR_{21}$, m равно 2, и R_{21} представляет собой замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероциклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mR_{21}$, m равно 2, и R_{21} представляет собой замещенный или незамещенный C_3 - C_8 циклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mR_{21}$, m равно 2, и R_{21} представляет собой замещенный или незамещенный C_6 - C_{10} арил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mR_{21}$, m равно 2, и R_{21} представляет собой замещенный или незамещенный фенил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mR_{21}$, m равно 2, и R_{21}

представляет собой замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероарил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где R₆ представляет собой - (CH₂)_mR₂₁, m равно 2, и R₂₁ представляет собой -OH.

В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где R_6 представляет собой $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{21}$, m равно 3, и каждый R_{14} и R_{15} представляет собой H.

В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mR_{21}$, m равно 3, и R_{21} представляет собой замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероциклоалкил. В другом варианте осуществления представлено

соединение Формулы (IV), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mR_{21}$, m равно 3, и R_{21} представляет собой замещенный или незамещенный C_3 - C_8 циклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mR_{21}$, m равно 3, и R_{21} представляет собой замещенный или незамещенный C_6 - C_{10} арил.

В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mR_{21}$, m равно 3, и R_{21} представляет собой замещенный или

незамещенный фенил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mR_{21}$, m равно 3, и R_{21} представляет собой

замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероарил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где R₆ представляет собой -(CH₂)_mR₂₁, m равно 3,

и R₂₁ представляет собой -ОН.

В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где R_6 представляет собой $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$. В другом варианте осуществления

представлено соединение Формулы (IV), где R_6 представляет собой -
 $(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$, m равно 2, и каждый R_{14} и R_{15} представляет собой H. В другом

варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$, m равно 2, и R_{11} и R_{12} каждый представляет собой H. В другом

варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где R₆ представляет собой -(CH₂)_mN(R₁₁)(R₁₂), m равно 2, R₁₁ представляет собой замещенный или

незамещенный C₁-C₆алкил, и R₁₂ представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где R₆ представляет собой -(CH₂)_mN(R₁₁)(R₁₂), m

равно 2, R₁₁ представляет собой CH₃, и R₁₂ представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где R₆ представляет собой -

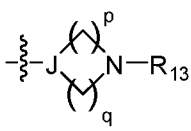
(CH₂)_mN(R₁₁)(R₁₂), m равно 2, R₁₁ представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, и R₁₂ представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил. В другом

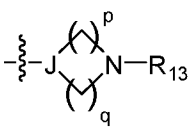
варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$, m равно 2, R_{11} представляет собой CH_3 , и R_{12} представляет собой

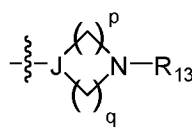
CH₃. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где R₆ представляет собой -(CH₂)_mN(R₁₁)(R₁₂), m равно 2, и R₁₁ и R₁₂ взяты совместно с образованием 5-, 6-, 7- или 8-членного гетероциклического кольца. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где R₆ представляет собой -(CH₂)_mN(R₁₁)(R₁₂), m равно 2, и R₁₁ и R₁₂ взяты совместно с образованием 5-членного гетероциклического кольца. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где R₆ представляет собой -(CH₂)_mN(R₁₁)(R₁₂), m равно 2, и R₁₁ и R₁₂ взяты совместно с образованием 6-членного гетероциклического кольца.

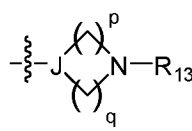
В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где R_6 представляет собой $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где R_6 представляет собой $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$, m равно 3, и каждый R_{14} и R_{15} представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$, m равно 3, и R_{11} и R_{12} каждый представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$, m равно 3, R_{11} представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, и R_{12} представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$, m равно 3, R_{11} представляет собой CH_3 , и R_{12} представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$, m равно 3, R_{11} представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, и R_{12} представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$, m равно 3, R_{11} представляет собой CH_3 , и R_{12} представляет собой CH_3 . В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$, m равно 3, и R_{11} и R_{12} взяты совместно с образованием 5-, 6-, 7- или 8-членного гетероциклического кольца. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$, m равно 3, и R_{11} и R_{12} взяты совместно с образованием 5-членного гетероциклического кольца. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$, m равно 3, и R_{11} и R_{12} взяты совместно с образованием 6-членного гетероциклического кольца.

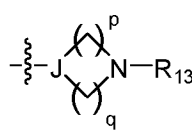
В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где R₆ представляет собой замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероциклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где R₆ представляет

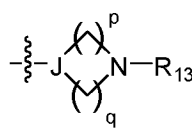
с собой . В другом варианте осуществления представлено соединение

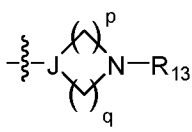
Формулы (IV), где R₆ представляет собой , и J представляет собой C(H). В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где R₆

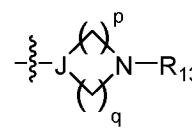
представляет собой , J представляет собой C(H), p равно 1, и q равно 1. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где R₆

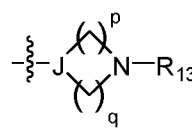
представляет собой , J представляет собой C(H), p равно 2, и q равно 1. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где R₆

представляет собой , J представляет собой C(H), p равно 3, и q равно 1. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где R₆

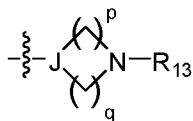
представляет собой , J представляет собой C(H), p равно 2, и q равно 2. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где R₆

представляет собой , J представляет собой C(H), p равно 1, q равно 1, и R₁₃ представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где R₆ представляет собой

, J представляет собой C(H), p равно 2, q равно 1, и R₁₃ представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил. В другом варианте осуществления

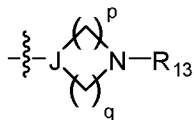
представлено соединение Формулы (IV), где R₆ представляет собой , J

представляет собой C(H), p равно 3, q равно 1, и R₁₃ представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение

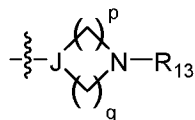


Формулы (IV), где R₆ представляет собой C(H), J представляет собой C(H), p равно 2, q равно 2, и R₁₃ представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил.

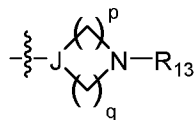
В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где R₆



представляет собой N, J представляет собой N. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где R₆ представляет собой



J представляет собой N, p равно 2, и q равно 2. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где R₆ представляет собой



J представляет собой N, p равно 2, q равно 2, и R₁₃ представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил.

В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где R₅ представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где R₅ представляет собой -CF₃. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где R₅ представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где R₅ представляет собой -CH₃. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где R₅ представляет собой -CH₂CH₃. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где R₅ представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где R₅ представляет собой замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероциклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где R₅ представляет собой замещенный или незамещенный C₃-C₈циклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где R₅ представляет собой замещенный или незамещенный C₆-C₁₀арил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где R₅ представляет собой замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероарил.

В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где R_2 и R_3 каждый независимо представляет собой H, -CN, C_1 - C_4 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил или C_2 - C_7 гетероциклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где R_2 и R_3 каждый представляет собой H.

В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где R_2 и R_3 каждый независимо представляет собой H, -CN, C_1 - C_4 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил или C_2 - C_7 гетероциклоалкил; и, по меньшей мере, один из R_2 и R_3 не является H. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где R_2 представляет собой H, и R_3 представляет собой C_1 - C_4 алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где R_2 представляет собой H, и R_3 представляет собой CH_3 . В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где R_2 представляет собой H, и R_3 представляет собой C_3 - C_6 циклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где R_2 представляет собой H, и R_3 представляет собой циклопропил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где R_2 представляет собой H, и R_3 представляет собой цикlopентил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где R_2 представляет собой CH_3 , и R_3 представляет собой CH_3 . В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где R_2 представляет собой C_1 - C_4 алкил, и R_3 представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где R_2 представляет собой CH_3 , и R_3 представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где R_2 представляет собой C_3 - C_6 циклоалкил, и R_3 представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где R_2 представляет собой циклопропил, и R_3 представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где R_2 представляет собой цикlopентил, и R_3 представляет собой H.

В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где R_2 и R_3 взяты совместно с образованием 5- или 6-членного гетероциклического кольца. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где R_2 и R_3 взяты совместно с образованием 5-членного гетероциклического кольца. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где R_2 и R_3 взяты совместно с образованием 6-членного гетероциклического кольца.

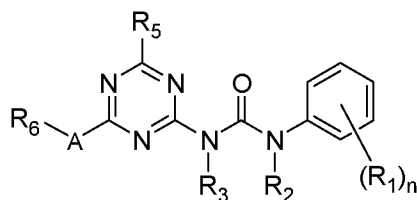
В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где n равно 0.

В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где каждый R_1 независимо представляет собой галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OCF₃, -OCH₂F, -OCF₂H, -CF₃, -

SR_8 , $-N(R_8)S(=O)_2R_9$, $-S(=O)_2N(R_8)_2$, $-S(=O)R_9$, $-S(=O)_2R_9$, $-C(=O)R_9$, $-CO_2R_8$, $-N(R_8)_2$, $-C(=O)N(R_8)_2$, $-N(R_8)C(=O)R_9$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкокси, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_8 циклоалкил, замещенный или незамещенный C_6 - C_{10} арил или замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероарил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где каждый R_1 независимо представляет собой галоген, $-CN$, $-OH$, $-CF_3$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил или замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкокси. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где каждый R_1 независимо представляет собой галоген, $-CN$, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкокси, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_8 циклоалкил, замещенный или незамещенный C_6 - C_{10} арил или замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероарил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где каждый R_1 независимо представляет собой галоген, $-CN$, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил или замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкокси. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где каждый R_1 независимо представляет собой галоген, $-CN$, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил или замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкокси, и n равно 3. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где каждый R_1 независимо представляет собой галоген, $-CN$, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил или замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкокси, и n равно 2. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где n равно 3, и каждый R_1 независимо представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где n равно 2, и каждый R_1 независимо представляет собой F или Cl . В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где n равно 2, и каждый R_1 представляет собой F . В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где n равно 2, и каждый R_1 независимо представляет собой Cl . В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где n равно 2, и каждый R_1 независимо представляет собой галоген или $-CF_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где n равно 2, и каждый R_1 независимо представляет собой F или $-CF_3$. В другом

варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где n равно 2, и каждый R_1 независимо представляет собой Cl или $-CF_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где n равно 1, и R_1 представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где n равно 1, и R_1 представляет собой F. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где n равно 1, и R_1 представляет собой Cl. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где n равно 1, и R_1 представляет собой $-CF_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где n равно 1, и R_1 представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где n равно 1, и R_1 представляет собой CH_3 . В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где n равно 1, и R_1 представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкокси. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где n равно 1, и R_1 представляет собой $-OCH_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где n равно 1, и R_1 представляет собой $-OCF_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (IV), где n равно 1, и R_1 представляет собой $-OCF_2H$.

В другом аспекте в настоящем документе описано соединение Формулы (V):



Формула (V);

где:

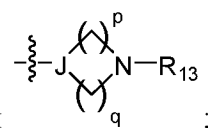
A представляет собой связь, O или $N(R_{10})$;

каждый R_1 независимо представляет собой галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, $-SR_8$, $-N(R_8)S(=O)_2R_9$, $-S(=O)_2N(R_8)_2$, $-S(=O)R_9$, $-S(=O)_2R_9$, $-C(=O)R_9$, $-CO_2R_8$, $-N(R_8)_2$, $-C(=O)N(R_8)_2$, $-N(R_8)C(=O)R_9$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкокси, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_8 циклоалкил, замещенный или незамещенный C_6 - C_{10} арил или замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероарил; или два R_1 взяты совместно с образованием замещенного или незамещенного гетероциклического кольца или замещенного или незамещенного карбоциклического кольца;

R₂ и R₃ каждый независимо представляет собой H, -CN, C₁-C₄алкил, C₃-C₆циклоалкил или C₂-C₇гетероциклоалкил; или R₂ и R₃ взяты совместно с образованием 5- или 6-членного гетероциклического кольца;

R₅ представляет собой галоген, -CN, -OH, -CF₃, незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкокси, замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил, замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₈циклоалкил, замещенный или незамещенный C₆-C₁₀арил или замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероарил;

R₆ представляет собой замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₈циклоалкил, замещенный или незамещенный C₂-



C₇гетероарил, -(C(R₁₄)(R₁₅))_mR₂₁, -(C(R₁₄)(R₁₅))_mN(R₁₁)(R₁₂) или

R₁₁ и R₁₂ каждый независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил; или R₁₁ и R₁₂ взяты совместно с образованием 5-, 6-, 7- или 8-членного гетероциклического кольца;

J представляет собой C(H) или N;

R₁₃ представляет собой H, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₈циклоалкил, замещенный или незамещенный -C₁-C₄алкилC₆-C₁₀арил или замещенный или незамещенный -C₁-C₄алкилC₂-C₇гетероарил;

R₁₄ и R₁₅ каждый независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил; или R₁₄ и R₁₅ взяты совместно с образованием 4-, 5-, 6-членного циклоалкильного кольца;

R₂₁ представляет собой галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OCF₃, -OCH₂F, -OCF₂H, -CF₃, -SR₂₂, -N(R₂₂)S(=O)₂R₂₃, -S(=O)₂N(R₂₂)₂, -S(=O)R₂₃, -S(=O)₂R₂₃, -C(=O)R₂₃, -CO₂R₂₂, -C(=O)N(R₂₂)₂, -N(R₂₂)C(=O)R₂₃, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкокси, замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил, замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₈циклоалкил, замещенный или незамещенный C₆-C₁₀арил или замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероарил;

каждый R₂₂ независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил;

R₂₃ представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил;

каждый R_8 независимо представляет собой Н или замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил;

R_9 представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил;

R_{10} представляет собой Н, или C_1 - C_4 алкил;

m имеет значения 2-6;

n имеет значения 0-5;

p имеет значения 1-3;

q имеет значения 1-3; или

его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство.

В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (V), где А представляет собой О или $N(R_{10})$. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (V), где А представляет собой О или $N(H)$. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (V), где А представляет собой О. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (V), где А представляет собой $N(R_{10})$. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (V), где А представляет собой $N(H)$. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (V), где А представляет собой $N(CH_3)$. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (V), где А представляет собой связь.

В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (V), где R_6 представляет собой замещенный или незамещенный C_3 - C_8 циклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (V), где R_6 представляет собой замещенный или незамещенный циклопропил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (V), где R_6 представляет собой замещенный или незамещенный циклобутил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (V), где R_6 представляет собой замещенный или незамещенный цикlopентил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (V), где R_6 представляет собой замещенный или незамещенный циклогексил.

В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (V), где R_6 представляет собой замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероарил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (V), где R_6 представляет собой замещенный или незамещенный фуранил, тиофенил, пирролил, пиридил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, изоксазолил, изотиазолил, пиразолил, пиридазинил, пиримидинил, пиазинил, оксадиазолил, тиадиазолил, тиазолил, индолил, бензотиофенил, бензоксазолил, бензотиазолил, бензимидазолил, бензоксадиазолил, бензотиадиазолил, бензотиазолил,

пиразолопиридинил, имидазопиридинил, пирролопиридинил, пирролопиримидинил, индолизинил, пуринил, фуropyридинил, тиенопиридинил, фуropyрролил, фуорофуранил, тиенофуранил, 1,4-дигидропирролопирролил, тиенопирролил, тиенотиофенил, хинолинил, изохинолинил, хиноксалинил, фуоропиразолил, тиенопиразолил, селенофенил, селеназолил и бензоизоксазолил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (V), где R_6 представляет собой замещенный или незамещенный пиридил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (V), где R_6 представляет собой замещенный пиридил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (V), где R_6 представляет собой незамещенный пиридил.

В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (V), где R_6 представляет собой $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{21}$. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (V), где R_6 представляет собой $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{21}$, и каждый R_{14} и R_{15} представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (V), где R_6 представляет собой $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{21}$, m равно 2, и каждый R_{14} и R_{15} представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (V), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mR_{21}$, m равно 2, и R_{21} представляет собой замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероциклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (V), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mR_{21}$, m равно 2, и R_{21} представляет собой замещенный или незамещенный C_3 - C_8 циклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (V), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mR_{21}$, m равно 2, и R_{21} представляет собой замещенный или незамещенный C_6 - C_{10} арил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (V), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mR_{21}$, m равно 2, и R_{21} представляет собой замещенный или незамещенный фенил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (V), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mR_{21}$, m равно 2, и R_{21} представляет собой замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероарил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (V), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mR_{21}$, m равно 2, и R_{21} представляет собой $-OH$.

В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (V), где R_6 представляет собой $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{21}$, m равно 3, и каждый R_{14} и R_{15} представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (V), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mR_{21}$, m равно 3, и R_{21} представляет собой замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероциклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (V), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mR_{21}$, m равно 3, и R_{21} представляет собой замещенный или незамещенный C_3 - C_8 циклоалкил. В другом варианте

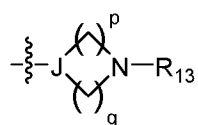
осуществления представлено соединение Формулы (V), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mR_{21}$, m равно 3, и R_{21} представляет собой замещенный или незамещенный C_6 - C_{10} арил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (V), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mR_{21}$, m равно 3, и R_{21} представляет собой замещенный или незамещенный фенил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (V), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mR_{21}$, m равно 3, и R_{21} представляет собой замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероарил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (V), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mR_{21}$, m равно 3, и R_{21} представляет собой -ОН.

В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (V), где R_6 представляет собой $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (V), где R_6 представляет собой $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$, m равно 2, и каждый R_{14} и R_{15} представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (V), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$, m равно 2, и R_{11} и R_{12} каждый представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (V), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$, m равно 2, R_{11} представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, и R_{12} представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (V), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$, m равно 2, R_{11} представляет собой CH_3 , и R_{12} представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (V), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$, m равно 2, R_{11} представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, и R_{12} представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (V), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$, m равно 2, R_{11} представляет собой CH_3 , и R_{12} представляет собой CH_3 . В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (V), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$, m равно 2, и R_{11} и R_{12} взяты совместно с образованием 5-, 6-, 7- или 8-членного гетероциклического кольца. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (V), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$, m равно 2, и R_{11} и R_{12} взяты совместно с образованием 5-членного гетероциклического кольца. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (V), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$, m равно 2, и R_{11} и R_{12} взяты совместно с образованием 6-членного гетероциклического кольца.

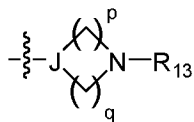
В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (V), где R_6 представляет собой $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$. В другом варианте осуществления

представлено соединение Формулы (V), где R_6 представляет собой $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$, m равно 3, и каждый R_{14} и R_{15} представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (V), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$, m равно 3, и R_{11} и R_{12} каждый представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (V), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$, m равно 3, R_{11} представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, и R_{12} представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (V), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$, m равно 3, R_{11} представляет собой CH_3 , и R_{12} представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (V), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$, m равно 3, R_{11} представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, и R_{12} представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (V), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$, m равно 3, R_{11} представляет собой CH_3 , и R_{12} представляет собой CH_3 . В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (V), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$, m равно 3, и R_{11} и R_{12} взяты совместно с образованием 5-, 6-, 7- или 8-членного гетероциклического кольца. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (V), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$, m равно 3, и R_{11} и R_{12} взяты совместно с образованием 5-членного гетероциклического кольца. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (V), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$, m равно 3, и R_{11} и R_{12} взяты совместно с образованием 6-членного гетероциклического кольца.

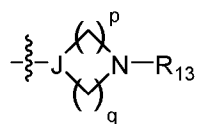
В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (V), где R_6 представляет собой замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероциклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (V), где R_6 представляет собой



. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (V),

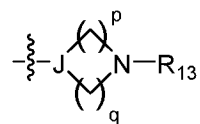


где R_6 представляет собой , и J представляет собой C(H). В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (V), где R_6 представляет собой

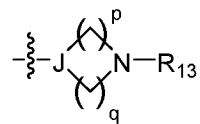


, J представляет собой C(H), p равно 1, и q равно 1. В другом варианте

осуществления представлено соединение Формулы (V), где R₆ представляет собой



, J представляет собой N, p равно 2, и q равно 2. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (V), где R₆ представляет собой



, J представляет собой N, p равно 2, q равно 2, и R₁₃ представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил.

В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (V), где R₅ представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (V), где R₅ представляет собой -CF₃. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (V), где R₅ представляет собой незамещенный C₁-C₆алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (V), где R₅ представляет собой -CH₃. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (V), где R₅ представляет собой -CH₂CH₃. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (V), где R₅ представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (V), где R₅ представляет собой замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероциклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (V), где R₅ представляет собой замещенный или незамещенный C₃-C₈циклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (V), где R₅ представляет собой замещенный или незамещенный C₆-C₁₀арил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (V), где R₅ представляет собой замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероарил.

В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (V), где R₂ и R₃ каждый независимо представляет собой H, -CN, C₁-C₄алкил, C₃-C₆циклоалкил или C₂-C₇гетероциклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (V), где R₂ и R₃ каждый представляет собой H.

В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (V), где R₂ и R₃ каждый независимо представляет собой H, -CN, C₁-C₄алкил, C₃-C₆циклоалкил или C₂-C₇гетероциклоалкил; и, по меньшей мере, один из R₂ и R₃ не является H. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (V), где R₂ представляет собой H, и R₃ представляет собой C₁-C₄алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (V), где R₂ представляет собой H, и R₃ представляет собой CH₃. В

другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (V), где R_2 представляет собой H, и R_3 представляет собой C_3 - C_6 циклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (V), где R_2 представляет собой H, и R_3 представляет собой циклопропил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (V), где R_2 представляет собой H, и R_3 представляет собой цикlopентил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (V), где R_2 представляет собой CH_3 , и R_3 представляет собой CH_3 . В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (V), где R_2 представляет собой C_1 - C_4 алкил, и R_3 представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (V), где R_2 представляет собой CH_3 , и R_3 представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (V), где R_2 представляет собой C_3 - C_6 циклоалкил, и R_3 представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (V), где R_2 представляет собой циклопропил, и R_3 представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (V), где R_2 представляет собой цикlopентил, и R_3 представляет собой H.

В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (V), где R_2 и R_3 взяты совместно с образованием 5- или 6-членного гетероциклического кольца. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (V), где R_2 и R_3 взяты совместно с образованием 5-членного гетероциклического кольца. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (V), где R_2 и R_3 взяты совместно с образованием 6-членного гетероциклического кольца.

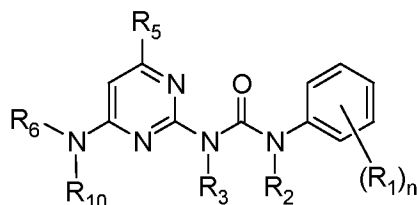
В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (V), где n равно 0.

В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (V), где каждый R_1 независимо представляет собой галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, $-SR_8$, $-N(R_8)S(=O)_2R_9$, $-S(=O)_2N(R_8)_2$, $-S(=O)R_9$, $-S(=O)_2R_9$, $-C(=O)R_9$, $-CO_2R_8$, $-N(R_8)_2$, $-C(=O)N(R_8)_2$, $-N(R_8)C(=O)R_9$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкокси, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_8 циклоалкил, замещенный или незамещенный C_6 - C_{10} арил или замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероарил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (V), где каждый R_1 независимо представляет собой галоген, $-CN$, $-OH$, $-CF_3$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил или замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкокси. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (V), где каждый R_1 независимо представляет собой галоген, $-CN$, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$,

[illegible]

собою CH_3 . В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (V), где n равно 1, и R_1 представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкокси. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (V), где n равно 1, и R_1 представляет собой $-\text{OCH}_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (V), где n равно 1, и R_1 представляет собой $-\text{OCF}_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (V), где n равно 1, и R_1 представляет собой $-\text{OCF}_2\text{H}$.

В другом аспекте в настоящем документе описано соединение Формулы (VI):



Формула (VI);

где:

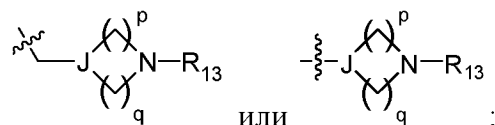
каждый R_1 независимо представляет собой галоген, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{OCF}_2\text{H}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{SR}_8$, $-\text{N}(\text{R}_8)\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_9$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_8)_2$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_9$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_9$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_9$, $-\text{CO}_2\text{R}_8$, $-\text{N}(\text{R}_8)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_8)_2$, $-\text{N}(\text{R}_8)\text{C}(=\text{O})\text{R}_9$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкокси, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_8 циклоалкил, замещенный или незамещенный C_6 - C_{10} арил или замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероарил; или два R_1 взяты совместно с образованием замещенного или незамещенного гетероциклического кольца или замещенного или незамещенного карбоциклического кольца;

R_2 и R_3 каждый независимо представляет собой H или C_1 - C_4 алкил; или R_2 и R_3 взяты совместно с образованием 5- или 6-членного гетероциклического кольца;

R_5 представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил;

R_6 представляет собой незамещенный C_1 - C_4 алкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_8 циклоалкил, замещенный или

незамещенный C_2 - C_7 гетероарил, $-(\text{C}(\text{R}_{14})(\text{R}_{15}))_m\text{R}_{21}$,



J представляет собой $\text{C}(\text{H})$;

R_{13} представляет собой H , замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_8 циклоалкил,

замещенный или незамещенный -C₁-C₄алкилC₆-C₁₀арил или замещенный или незамещенный -C₁-C₄алкилC₂-C₇гетероарил;

R₁₄ и R₁₅ каждый независимо представляет собой H, галоген или замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил;

R₂₁ представляет собой галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OCF₃, -OCH₂F, -OCF₂H, -CF₃, -SR₂₂, -N(R₂₂)S(=O)₂R₂₃, -S(=O)₂N(R₂₂)₂, -S(=O)R₂₃, -S(=O)₂R₂₃, -C(=O)R₂₃, -CO₂R₂₂, -C(=O)N(R₂₂)₂, -N(R₂₂)C(=O)R₂₃, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкокси, замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил, замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероциклоалкил или замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероарил;

каждый R₂₂ независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил;

R₂₃ представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил;

каждый R₈ независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил;

R₉ представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил;

R₁₀ представляет собой H;

m имеет значения 2-6;

n имеет значения 0-5;

p имеет значения 1-3;

q имеет значения 1-3; или

его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство.

В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (VI), где R₆ представляет собой замещенный или незамещенный C₃-C₈циклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (VI), где R₆ представляет собой замещенный или незамещенный циклопропил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (VI), где R₆ представляет собой замещенный или незамещенный циклобутил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (VI), где R₆ представляет собой замещенный или незамещенный цикlopентил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (VI), где R₆ представляет собой замещенный или незамещенный циклогексил.

В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (VI), где R₆ представляет собой замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероарил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (VI), где R₆ представляет собой замещенный или незамещенный фуранил, тиофенил, пирролил, пиридил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, изоксазолил, изотиазолил, пиразолил, пиридазинил, пиримидинил,

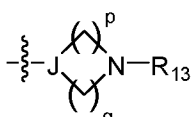
пиразинил, оксадиазолил, тиадиазолил, тиазолил, индолил, бензотиофенил, бензоксазолил, бензотиазолил, бензимидазолил, бензоксадиазолил, бензотиадиазолил, бензотиазолил, пиразолопиридинил, имидазопиридинил, пирролопиридинил, пирролопиримидинил, индолизинил, пуридил, фуropyридинил, тиенопиридинил, фуropyрролил, фуropyфуранил, тиенофуранил, 1,4-дигидропирролопирролил, тиенопирролил, тиенотиофенил, хинолинил, изохинолинил, хиноксалинил, фуropyпиразолил, тиенопиразолил, селенофенил, селеназолил и бензоизоксазолил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (VI), где R_6 представляет собой замещенный или незамещенный пиридил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (VI), где R_6 представляет собой замещенный пиридил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (VI), где R_6 представляет собой незамещенный пиридил.

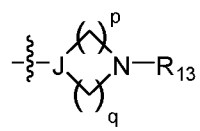
В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (VI), где R_6 представляет собой незамещенный C_1 - C_4 алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (VI), где R_6 представляет собой $-CH_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (VI), где R_6 представляет собой $-CH_2CH_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (VI), где R_6 представляет собой $-CH_2CH_2CH_3$.

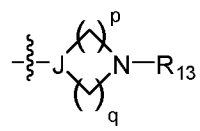
В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (VI), где R_6 представляет собой $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{21}$. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (VI), где R_6 представляет собой $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{21}$, и каждый R_{14} и R_{15} представляют собой H или галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (VI), где R_6 представляет собой $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{21}$, и каждый R_{14} и R_{15} представляют собой H или галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (VI), где R_6 представляет собой $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{21}$, m равно 2, и каждый R_{14} и R_{15} представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (VI), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mR_{21}$, m равно 2, и R_{21} представляет собой замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероциклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (VI), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mR_{21}$, m равно 2, и R_{21} представляет собой замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероарил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (VI), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mR_{21}$, m равно 2, и R_{21} представляет собой $-OH$. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (VI), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mR_{21}$, m равно 2, и R_{21} представляет собой $-N(R_{22})S(=O)_2R_{23}$. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (VI), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mR_{21}$, m равно 2, и R_{21} представляет собой $-N(H)S(=O)_2CH_3$. В другом варианте

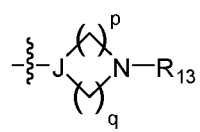
осуществления представлено соединение Формулы (VI), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mR_{21}$, m равно 3, и R_{21} представляет собой $-C(=O)N(R_{22})_2$. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (VI), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mR_{21}$, m равно 3, и R_{21} представляет собой $-C(=O)NH_2$. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (VI), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mR_{21}$, m равно 3, и R_{21} представляет собой $-CO_2R_{22}$. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (VI), где R_6 представляет собой $-(CH_2)_mR_{21}$, m равно 3, и R_{21} представляет собой $-CO_2Et$.

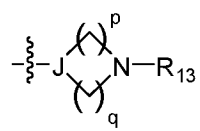
В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (VI), где R_6 представляет собой замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероциклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (VI), где R_6 представляет

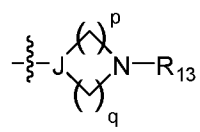
собой , и J представляет собой $C(H)$. В другом варианте осуществления

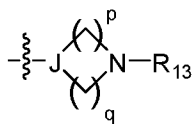
представлено соединение Формулы (VI), где R_6 представляет собой , J представляет собой $C(H)$, p равно 1, и q равно 1. В другом варианте осуществления

представлено соединение Формулы (VI), где R_6 представляет собой , J представляет собой $C(H)$, p равно 2, и q равно 1. В другом варианте осуществления

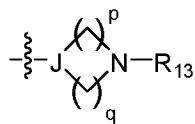
представлено соединение Формулы (VI), где R_6 представляет собой , J представляет собой $C(H)$, p равно 3, и q равно 1. В другом варианте осуществления

представлено соединение Формулы (VI), где R_6 представляет собой , J представляет собой $C(H)$, p равно 2, и q равно 2. В другом варианте осуществления

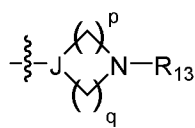
представлено соединение Формулы (VI), где R_6 представляет собой , J представляет собой $C(H)$, p равно 1, q равно 1, и R_{13} представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение



Формулы (VI), где R₆ представляет собой $\text{C}_q(\text{H})$, J представляет собой C(H), p равно 2, q равно 1, и R₁₃ представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (VI), где R₆

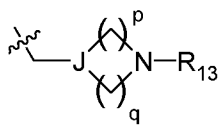


представляет собой $\text{C}_q(\text{H})$, J представляет собой C(H), p равно 3, q равно 1, и R₁₃ представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (VI), где R₆ представляет собой

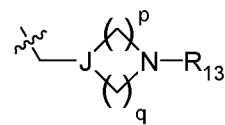


^(v)_q, J представляет собой C(H), p равно 2, q равно 2, и R₁₃ представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил.

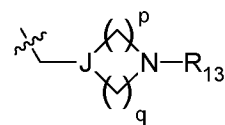
В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (VI), где R₆ представляет собой замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероциклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (VI), где R₆ представляет



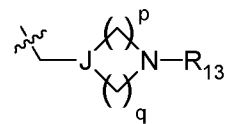
собой $\text{C}_q^{(n)}$, и J представляет собой C(H). В другом варианте осуществления



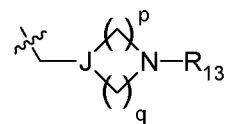
представлено соединение Формулы (VI), где R₆ представляет собой C_q , J представляет собой C(H), p равно 1, и q равно 1. В другом варианте осуществления



представлено соединение Формулы (VI), где R₆ представляет собой C_qH_q , J представляет собой C(H), p равно 2, и q равно 1. В другом варианте осуществления

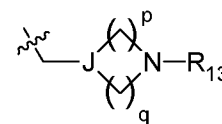


представлено соединение Формулы (VI), где R₆ представляет собой C_qH_q , J представляет собой C(H), p равно 3, и q равно 1. В другом варианте осуществления

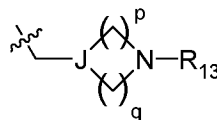


представлено соединение Формулы (VI), где R₆ представляет собой C_6H_5 , J

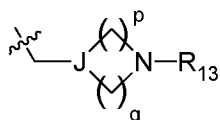
представляет собой C(H), p равно 2, и q равно 2. В другом варианте осуществления



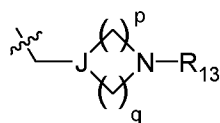
представлено соединение Формулы (VI), где R₆ представляет собой C(H), p равно 1, q равно 1, и R₁₃ представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение



Формулы (VI), где R₆ представляет собой C(H), p равно 2, q равно 1, и R₁₃ представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (VI), где R₆



представляет собой C(H), p равно 3, q равно 1, и R₁₃ представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (VI), где R₆ представляет собой



C(H), p равно 2, q равно 2, и R₁₃ представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил.

В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (VI), где R₅ представляет собой замещенный C₁-C₆алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (VI), где R₅ представляет собой незамещенный C₁-C₆алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (VI), где R₅ представляет собой незамещенный -CH₃. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (VI), где R₅ представляет собой незамещенный -CH₂CH₃.

В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (VI), где R₂ и R₃ каждый представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (VI), где R₂ и R₃ каждый независимо представляет собой H или C₁-C₄алкил; и, по меньшей мере, один из R₂ и R₃ не является H. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (VI), где R₂ представляет собой H, и R₃ представляет собой C₁-C₄алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (VI), где R₂ представляет собой H, и R₃ представляет собой CH₃. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (VI), где R₂ представляет собой CH₃, и R₃ представляет собой CH₃. В другом варианте осуществления представлено соединение

Формулы (VI), где R_2 представляет собой C_1 - C_4 алкил, и R_3 представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (VI), где R_2 представляет собой CH_3 , и R_3 представляет собой H.

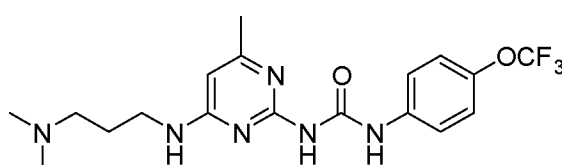
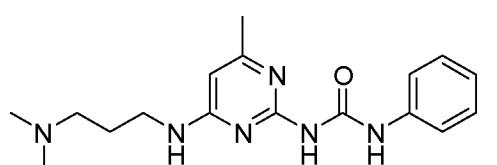
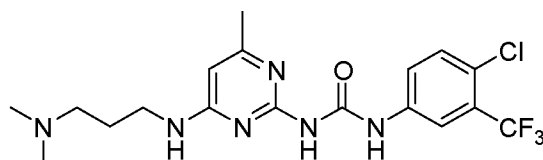
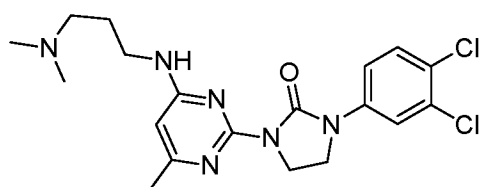
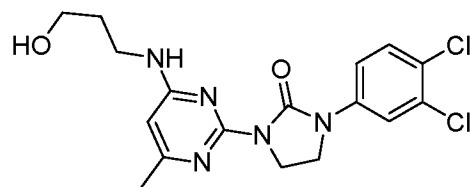
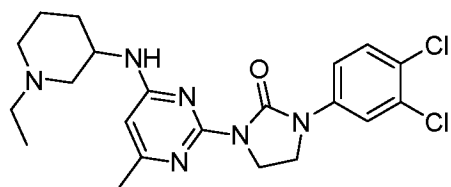
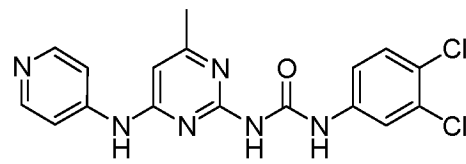
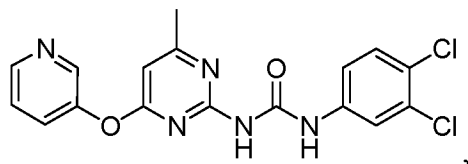
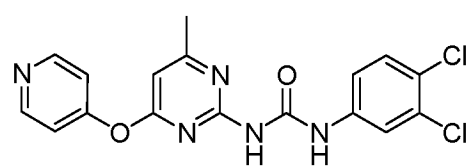
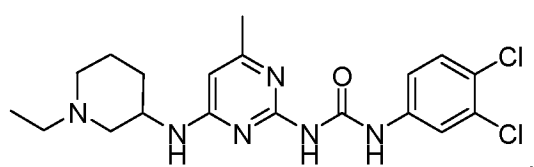
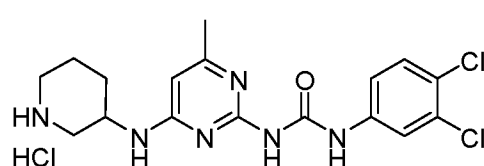
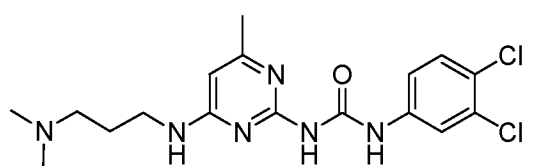
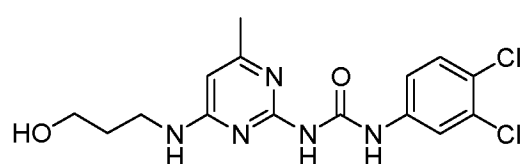
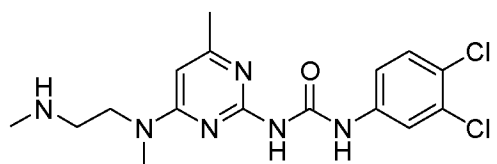
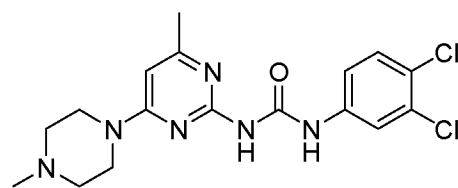
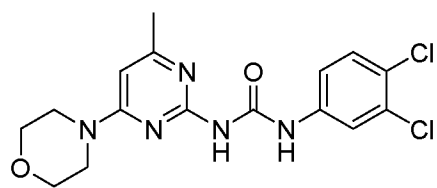
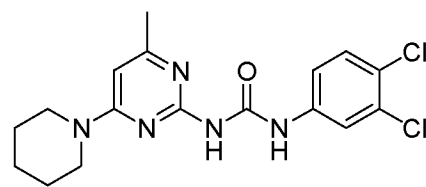
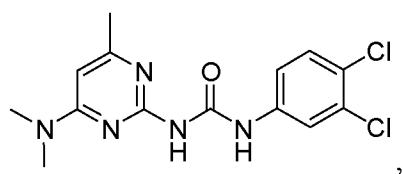
В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (VI), где R_2 и R_3 взяты совместно с образованием 5- или 6-членного гетероциклического кольца. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (VI), где R_2 и R_3 взяты совместно с образованием 5-членного гетероциклического кольца. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (VI), где R_2 и R_3 взяты совместно с образованием 6-членного гетероциклического кольца.

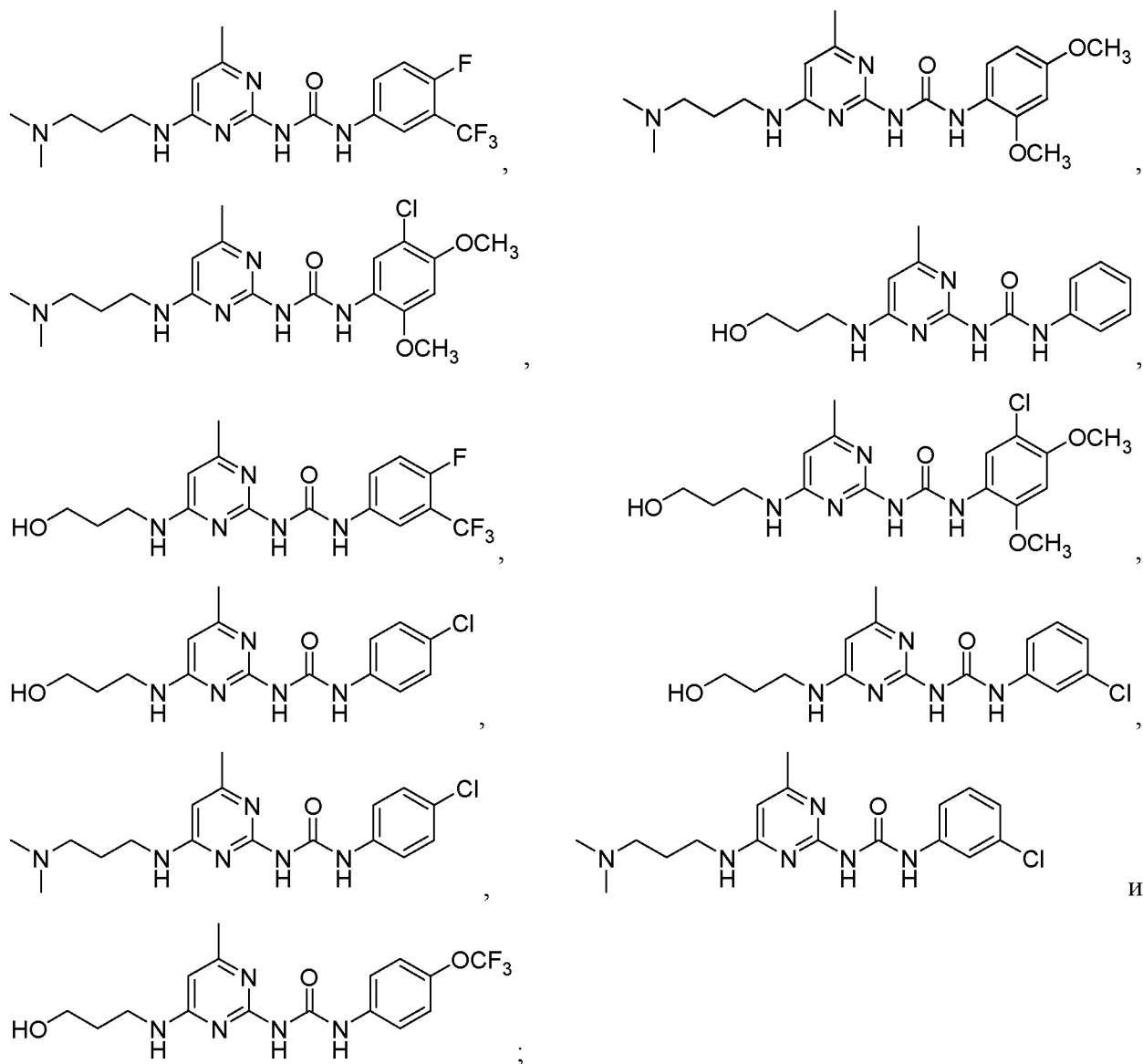
В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (VI), где n равно 0.

В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (VI), где каждый R_1 независимо представляет собой галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-SR_8$, $-N(R_8)S(=O)_2R_9$, $-S(=O)_2N(R_8)_2$, $-S(=O)R_9$, $-S(=O)_2R_9$, $-C(=O)R_9$, $-CO_2R_8$, $-N(R_8)_2$, $-C(=O)N(R_8)_2$, $-N(R_8)C(=O)R_9$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкокси, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_8 циклоалкил, замещенный или незамещенный C_6 - C_{10} арил или замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероарил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (VI), где каждый R_1 независимо представляет собой галоген, $-CN$, $-OH$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил или замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкокси. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (VI), где каждый R_1 независимо представляет собой галоген, $-CN$, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкокси, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_8 циклоалкил, замещенный или незамещенный C_6 - C_{10} арил или замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероарил. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (VI), где каждый R_1 независимо представляет собой галоген, $-CN$, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил или замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкокси. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (VI), где каждый R_1 независимо представляет собой галоген, $-CN$, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил или замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкокси, и n равно 3. В другом варианте осуществления представлено соединение Формулы (VI), где каждый R_1 независимо представляет собой галоген, $-CN$, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил или замещенный или незамещенный

[illegible]

В другом варианте осуществления представлено соединение, выбранное из:





или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство.

Дейтерий (D или ^2H) является стабильным нерадиоактивным изотопом водорода и имеет атомную массу 2.0144. Водород встречается в природе в виде смеси изотопов ^1H (водород или протий), D (^2H или дейтерий) и T (^3H или тритий). Распространенность в природе дейтерия составляет 0.015%. Как правило, в химических соединениях с атомом H атом H фактически представляет собой смесь H и D, причем около 0.015% составляет D. В некоторых вариантах изобретения обогащенные дейтерием соединения, описанные здесь, получают либо путем обмена протонов на дейтерий, или с помощью исходных материалов и/или промежуточных продуктов, обогащенных дейтерием.

Любая комбинация групп, описанных выше для различных переменных, предусмотрена настоящим документом.

Во всем описании изобретения группы и их заместители могут быть подобраны для получения стабильных фрагментов и соединений.

Дополнительные формы соединений

Соединения, описанные здесь, могут в некоторых случаях существовать в форме диастереомеров, энантиомеров или в других стереоизомерных формах. Соединения, представленные здесь, включают все диастереомерные, энантиомерные и эпимерные формы, а также их соответствующие смеси. Разделение стереоизомеров может быть выполнено хроматографией или путем образования диастереомеров и разделением перекристаллизацией, или хроматографией, или любой их комбинацией (Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981, включенная в данное описание посредством ссылки). Стереоизомеры могут также быть получены путем стереоселективного синтеза.

В некоторых случаях соединения могут существовать в форме таутомеров. Все таутомеры включены в описанные здесь формулы.

Способы и композиции, описанные здесь, включают использование аморфных форм, а также кристаллических форм (также известных как полиморфы). Соединения, описанные здесь, могут быть представлены в форме фармацевтически приемлемых солей. Активные метаболиты этих соединений, имеющие такой же тип активности, также включены в объем настоящего описания. В дополнение, соединения, описанные здесь, могут существовать в несольватированной, а также в сольватированной формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и тому подобное. Сольватированные формы представленных здесь соединений также рассматриваются как раскрытые в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные здесь, могут быть получены в форме пролекарств. «Пролекарство» относится к агенту, превращаемому в исходное лекарственное средство *in vivo*. Пролекарства часто полезны, поскольку в некоторых ситуациях они могут быть более легкими для введения, чем исходное лекарственное средство. Они могут, например, быть биодоступными при пероральном введении, в то время как исходное лекарственное средство не является биодоступным при пероральном введении. Пролекарство может также иметь улучшенную растворимость в фармацевтических композициях по сравнению с исходным лекарственным средством. Неограничивающим примером пролекарства может быть соединение, описанное здесь, вводимое в форме сложного эфира («пролекарства») для облегчения передачи через клеточную мембрану, где растворимость в воде вредна для подвижности, но который затем метаболически гидролизуется с образованием карбоновой кислоты, активной формы, при его попадании в клетку, где растворимость в воде полезна. Другим примером пролекарства может являться короткий пептид (полиаминокислота), связанный с кислотной группой, при

метаболизме которого происходит высвобождение активной группировки. В некоторых вариантах осуществления при введении *in vivo* пролекарство подвержено химическому превращению в биологически, фармацевтически или терапевтически активную форму соединения. В некоторых вариантах осуществления пролекарство подвержено ферментативному метаболизму в одну или более чем одну стадии или процессы с образованием биологически, фармацевтически или терапевтически активной формы соединения.

Для получения пролекарства фармацевтически активное соединение модифицируют таким образом, что активное соединение будет восстановлено при введении *in vivo*. Пролекарство может быть разработано для изменения метаболической стабильности или транспортных характеристик лекарственного средства, для маскировки побочных эффектов или токсичности, для улучшения вкуса и запаха лекарственного средства или для изменения других характеристик или свойств лекарственного средства. В некоторых вариантах осуществления на основании знания фармакодинамических процессов и метаболизма лекарственных средств *in vivo*, когда определено фармацевтически активное соединение, разрабатываются пролекарства соединения (см., например, Nogrady (1985) *Medicinal Chemistry A Biochemical Approach*, Oxford University Press, New York, pages 388-392; Silverman (1992), *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, Academic Press, Inc., San Diego, pages 352-401, Saulnier *et al.*, (1994), *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, Vol. 4, p. 1985; Rooseboom *et al.*, *Pharmacological Reviews*, 56:53–102, 2004; Miller *et al.*, *J. Med. Chem.* Vol.46, no. 24, 5097-5116, 2003; Aesop Cho, “Recent Advances in Oral Prodrug Discovery”, *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, Vol. 41, 395-407, 2006).

Пролекарственные формы описанных здесь соединений, где пролекарство подвержено метаболизму *in vivo* с образованием соединения Формулы (I), (II), (IIA), (IIB), (IC), (IID), (III), (IV), (V) или (VI), как изложено здесь, включены в объем формулы изобретения. В некоторых случаях некоторые из описанных здесь соединений могут представлять собой пролекарство для другого производного или активного соединения.

Пролекарства часто полезны, поскольку в некоторых ситуациях они могут быть легче для введения, чем исходное лекарственное средство. Они могут, например, быть биодоступными при пероральном введении, в то время как исходное лекарственное средство не является биодоступным при пероральном введении. Пролекарство может также иметь улучшенную растворимость в фармацевтических композициях по сравнению с исходным лекарственным средством. Пролекарства могут быть разработаны как обратимые производные лекарственных средств для применения в качестве модификаторов для усиления транспорта лекарственных средств в сайт-специфические ткани. В некоторых

вариантах осуществления разработка пролекарства увеличивает эффективную растворимость в воде. См., например, Fedorak *et al.*, *Am. J. Physiol.*, 269:G210-218 (1995); McLoed *et al.*, *Gastroenterol.*, 106:405-413 (1994); Hochhaus *et al.*, *Biomed. Chrom.*, 6:283-286 (1992); J. Larsen and H. Bundgaard, *Int. J. Pharmaceutics*, 37, 87 (1987); J. Larsen *et al.*, *Int. J. Pharmaceutics*, 47, 103 (1988); Sinkula *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, 64:181-210 (1975); T. Higuchi and V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series; и Edward B. Roche, *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, все включены в данное описание.

Сайты на ароматической кольцевой части соединений, описанных здесь, могут быть чувствительны к различным метаболическим реакциям, таким образом, введение подходящих заместителей в ароматические кольцевые структуры, таких как, исключительно в качестве примера, галогены, может снижать, минимизировать или устранять этот метаболический путь.

Соединения, описанные здесь, могут быть мечены изотопами (например, радиоизотопом) или другими способами, включая, без ограничения, применение хромофоров или флуоресцентных группировок, биолюминесцентных меток, фотоактивных или хемилюминесцентных меток.

Соединения, описанные здесь, включают меченные изотопами соединения, идентичные соединениям, изложенным в различных формулах и структурах, представленных здесь, за исключением того факта, что один или более чем один атом заменен атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличающееся от атомной массы или массового числа, обычно обнаруживаемого в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, серы, фтора и хлора, такие как, например, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , соответственно. Определенные меченные изотопами соединения, описанные здесь, например, те, в которые включены такие радиоактивные изотопы, как ^3H и ^{14}C , полезны в анализах распределения лекарственных средств и/или субстратов в тканях. Кроме того, замена такими изотопами, как дейтерий, то есть, ^2H , может сделать возможными определенные терапевтические преимущества, являющиеся результатом большей метаболической стабильности, такие как, например, увеличенный период полувыведения *in vivo* или сниженные требования в отношении дозирования.

В дополнительных или других вариантах осуществления соединения, описанные здесь, подвержены метаболизму при введении в организм, нуждающийся в этом, для образования метаболита, используемого затем для оказания желаемого эффекта, включая желаемый терапевтический эффект.

Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть получены и/или быть использованы в форме фармацевтически приемлемых солей. Типы фармацевтически приемлемых солей включают, без ограничения: (1) соли присоединения кислот, образованные взаимодействием соединения в форме свободного основания с фармацевтически приемлемой: неорганической кислотой, такой как, например, соляная кислота, бромоводородная кислота, серная кислота, фосфорная кислота, метафосфорная кислота и тому подобное; или органической кислотой, такой как, например, уксусная кислота, пропионовая кислота, капроевая кислота, циклопентанпропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, молочная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, трифторуксусная кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, 3-(4-гидроксibenzoил)бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 1,2-этандисульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, толуолсульфоновая кислота, 2-нафталинсульфоновая кислота, 4-метилбиккло-[2.2.2]окт-2-ен-1-карбоновая кислота, глюкогептоновая кислота, 4,4'-метиленбис-(3-гидрокси-2-ен-1-карбоновая кислота), 3-фенилпропионовая кислота, триметилуксусная кислота, трет-бутилуксусная кислота, лаурилсерная кислота, глюконовая кислота, глутаминовая кислота, гидроксинафтойная кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, муконовая кислота, масляная кислота, фенилуксусная кислота, фенилмасляная кислота, вальпроевая кислота и тому подобное; (2) соли, образованные при замене кислого протона, присутствующего в исходном соединении, ионом металла, например, ионом щелочного металла (например, лития, натрия, калия), ионом щелочноземельного металла (например, магния или кальция) или ионом алюминия. В некоторых случаях соединения, описанные здесь, могут образовывать координационные соединения с органическим основанием, таким как, без ограничения, этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, трометамин, N-метилглюкамин, дициклогексиламин, трис(гидроксиметил)метиламин. В других случаях соединения, описанные здесь, могут образовывать соли с аминокислотами, такими как, без ограничения, аргинин, лизин и тому подобное. Приемлемые неорганические основания, используемые для образования солей с соединениями, содержащими кислый протон, включают, без ограничения, гидроксид алюминия, гидроксид кальция, гидроксид калия, карбонат натрия, гидроксид натрия и тому подобное.

Следует понимать, что ссылка на фармацевтически приемлемую соль включает ее формы с присоединением растворителя или кристаллические формы, в частности, сольваты или полиморфы. Сольваты содержат либо стехиометрические, либо нестехиометрические

количества растворителя и могут быть образованы в процессе кристаллизации с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и тому подобное. Когда растворителем является вода, происходит образование гидратов, или, когда растворителем является спирт, происходит образование алкоголятов. Сольваты соединений, описанных здесь, могут легко быть получены или образованы в способах, описанных здесь. В дополнение, соединения, предложенные здесь, могут существовать в несольватированных, а также сольватированных формах. В общем, в целях соединений и способов, предложенных здесь, сольватированные формы рассматривают как эквивалентные несольватированным формам.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные здесь, такие как соединения Формулы ((I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) или (VI), представлены в различных формах, включая, без ограничения, аморфные формы, измельченные формы и формы наночастиц. В дополнение, соединения, описанные здесь, включают кристаллические формы, также известные как полиморфы. Полиморфы включают различные конфигурации укладки кристаллов одного и того же элементного состава соединения. Полиморфы обычно имеют разные картины дифракции рентгеновских лучей, точки плавления, плотность, твердость, форму кристаллов, оптические свойства, стабильность и растворимость. Различные факторы, такие как растворитель для перекристаллизации, скорость кристаллизации и температура хранения, могут привести к доминированию одной кристаллической формы.

Скрининг и описание фармацевтически приемлемых солей, полиморфов и/или сольватов могут быть проведены с применением множества методик, включая, без ограничения, термический анализ, дифракцию рентгеновских лучей, спектроскопию, сорбцию пара и микроскопию. Способы термического анализа направлены на термохимическую деградацию и термофизические процессы, включая, без ограничения, полиморфные превращения, и такие способы применяют для анализа взаимосвязи между полиморфными формами, для определения потери массы, для установления температуры стеклования или для исследований совместимости эксципиентов. Такие способы включают, без ограничения, дифференциальную сканирующую калориметрию (DSC), модулированную дифференциальную сканирующую калориметрию (MDSC), термогравиметрический анализ (TGA) и термогравиметрический анализ и инфракрасную спектроскопию (TG/IR). Способы дифракции рентгеновских лучей включают, без ограничения, дифрактометры на монокристалле и порошковые дифрактометры и источники синхротронного излучения. Различные используемые спектроскопические методики включают, без ограничения, спектроскопию комбинационного рассеяния света (Raman), инфракрасную спектроскопию

на основе преобразования Фурье (FTIR), спектроскопию в видимой и ультрафиолетовой части спектра (UV-VIS) и ядерный магнитный резонанс (NMR) (жидко- и твердотельный). Различные микроскопические методики включают, без ограничения, микроскопию в поляризованном свете, сканирующую электронную микроскопию (SEM) с энергорассеивающим рентгеновским анализом (EDX), сканирующую электронную микроскопию в режиме «естественной среды» с EDX (в газовой атмосфере или атмосфере водяного пара), инфракрасную микроскопию (IR-микроскопию) и микроскопию с комбинационным рассеянием.

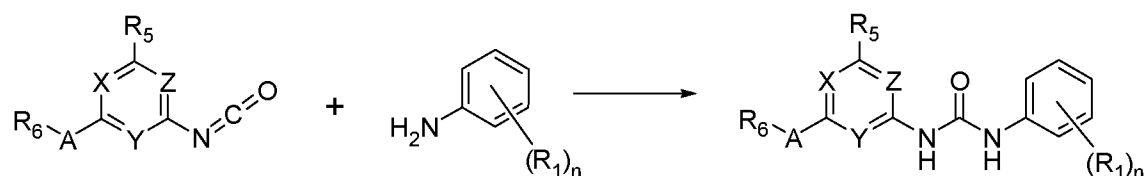
В данном описании группы и их заместители могут быть выбраны специалистом в данной области техники для обеспечения стабильных группировок и соединений.

Синтез соединений

В некоторых вариантах осуществления синтез соединений, описанных здесь, осуществляют с применением способов, описанных в химической литературе, с применением способов, описанных здесь, или их комбинацией. В дополнение, растворители, температуры и другие условия реакции, представленные здесь, могут быть изменены.

В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) или (VI) получают согласно пути синтеза, показанному на Схеме 1.

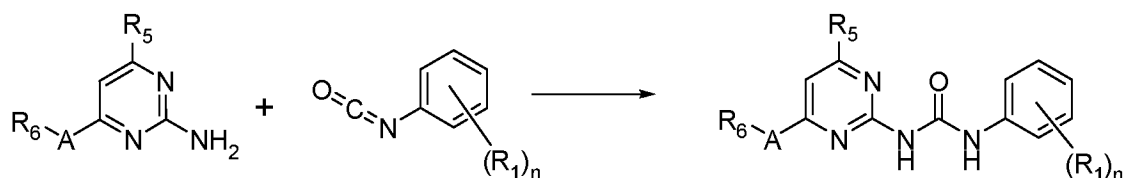
Схема 1



Как показано на Схеме 1, добавлением амина к изоцианату получают мочевины.

Аналогичным образом, дополнительные соединения Формулы (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) или (VI) получают, как показано на Схеме 2.

Схема 2



В некоторых вариантах осуществления синтетические промежуточные соединения изоцианата и амина получают в соответствии со Схемами 3-4.

Схема 3: Синтез изоцианата пиридин/пиримидин (A=O, NR₁₀)

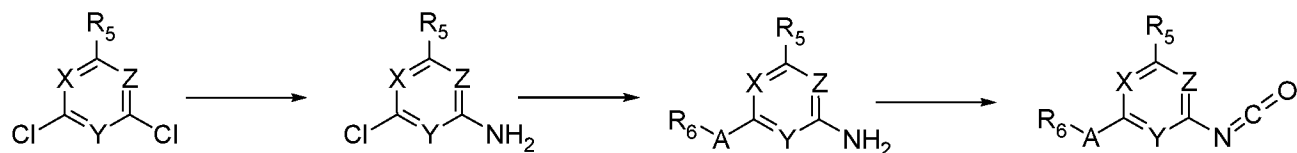
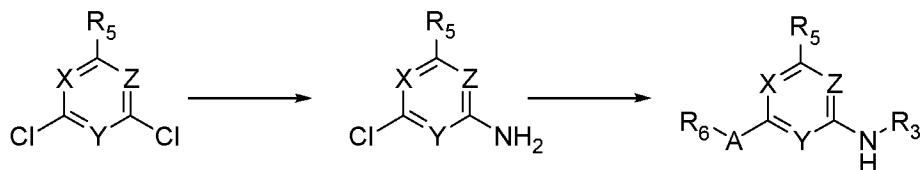


Схема 4: Синтез амина пиридин/пиримидин (A=O, NR₁₀)



В других вариантах осуществления исходные вещества и реагенты, используемые для синтеза соединений, описанных здесь, синтезируют или получают из коммерческих источников, таких как, без ограничения, Sigma-Aldrich, FischerScientific (Fischer Chemicals) и AcrosOrganics.

В других вариантах осуществления соединения, описанные здесь, и другие родственные соединения с другими заместителями синтезируют с применением методик и веществ, описанных здесь, а также известных в данной области техники, таких как описанные, например, в Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989), March, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4th Ed., (Wiley 1992); Carey and Sundberg, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4th Ed., Vols. A and B (Plenum 2000, 2001), и Greene and Wuts, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS 3rd Ed., (Wiley 1999) (все включены в данное описание посредством ссылки).

Точная терминология

Если не определено иначе, все технические и научные термины, используемые здесь, имеют такое же значение, что и общепринятое, к которому относится заявленный объект изобретения. В случае, если используемые здесь термины имеют множество определений, основными являются определения этого раздела. Все патенты, патентные заявки, публикации и опубликованные нуклеотидные и аминокислотные последовательности (например, последовательности, доступные в GenBank или других базах данных), упомянутые здесь, включены посредством ссылки. Там, где сделана ссылка на URL или другой такой идентификатор или адрес, подразумевают, что такие идентификаторы могут изменяться, и конкретная информация в Интернете может появляться и исчезать, но эквивалентная информация может быть найдена путем поиска в Интернете. Ссылка на них является свидетельством доступности и публичного распространения такой информации.

Следует понимать, что предшествующее общее описание и последующее подробное описание являются лишь примером и объяснением и не ограничивают ни один из заявленных объектов изобретения. В данной заявке применение единственного числа включает применение множественного числа, если специально не указано иное. В данной заявке применение «или» обозначает «и/или», если не указано иное. Кроме того, использование термина «включая», а также других форм, таких как «включать», «включает» и «включенный», не является ограничивающим.

Заголовки разделов, используемые здесь, приведены лишь в организационных целях, и их не следует толковать как ограничивающие описываемый объект изобретения.

Определение стандартных химических терминов может быть найдено в работах, на которые сделана ссылка, включая, без ограничения, Carey and Sundberg "ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4TH ED." Vols. A (2000) and B (2001), Plenum Press, New York. Если не указано иное, используют общепринятые способы масс-спектропии, ядерного магнитного резонанса (NMR), высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC), химии белков, биохимии, методики рекомбинантных ДНК и фармакологические способы.

Если не приведены конкретные определения, описанные здесь лабораторные способы и методики аналитической химии, синтетической органической химии и медицинской и фармацевтической химии, и номенклатура, используемая в связи с ними, являются известными специалистам в данной области техники. Для химического синтеза, химических анализов, получения, изготовления и доставки фармацевтических средств и лечения пациентов могут быть использованы стандартные методики. Для рекомбинантных ДНК, синтеза олигонуклеотидов и культивирования и трансформации тканей могут быть использованы стандартные методики (например, электропорация, липофекция). Реакции и методики очистки могут быть проведены, например, с применением наборов описаний изготовителя, или как обычно проводят в данной области техники, или как описано в настоящем документе. Вышеизложенные методики и способы могут в большинстве случаев быть проведены обычными способами и как описано в различных общих и более конкретных ссылках, перечисленных и обсуждаемых в настоящем описании.

Следует понимать, что способы и композиции, описанные здесь, не ограничены конкретными методологией, протоколами, клеточными линиями, конструкциями и реагентами, описанными здесь, и могут быть изменены сами по себе. Также следует понимать, что использованная здесь терминология приведена лишь с целью описания конкретных воплощений, и подразумевают, что она не ограничивает объем способов, соединений, композиций, описанных в настоящем документе.

В контексте данного документа C_1-C_x включает C_1-C_2 , C_1-C_3 . . . C_1-C_x . C_1-C_x относится к числу атомов углерода, составляющих обозначаемую группировку (за исключением возможных заместителей).

«Алкильная» группа относится к алифатической углеводородной группе. Алкильные группы могут включать или не включать ненасыщенные единицы. Алкильная группировка может представлять собой «насыщенную алкильную» группу, что означает, что она не содержит ненасыщенные единицы (то есть, двойную углерод-углеродную связь или тройную углерод-углеродную связь). Алкильная группа может также представлять собой «ненасыщенный алкильный» фрагмент, что означает, что она содержит, по меньшей мере, одну ненасыщенную единицу. Алкильная группировка, насыщенная или ненасыщенная, может представлять собой алкильную группировку с разветвленной цепью, с неразветвленной цепью или циклическую алкильную группировку.

«Алкильная» группа может иметь от 1 до 12 атомов углерода (при его появлении в любом месте здесь численный диапазон, как например от «1 до 6», относится к каждому целому числу в данном диапазоне; например, «от 1 до 6 атомов углерода» означает, что алкильная группа может состоять из 1 атома углерода, 2 атомов углерода, 3 атомов углерода и так далее до 6 атомов углерода включительно, тем не менее, настоящее определение также включает существование термина «алкил» без указания численного диапазона). Алкильная группа соединений, описанных здесь, может быть обозначена как « C_1-C_6 алкил» или сходными обозначениями. Исключительно в качестве примера, « C_1-C_6 алкил» обозначает, что в алкильной цепи присутствуют от одного до шести атомов углерода, то есть, алкильная цепь выбрана из группы, состоящей из метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, н-пентила, изопентила, неопентила, гексила, пропен-3-ила (аллила), циклопропилметила, циклобутилметила, циклопентилметила, циклогексилметила. Алкильные группы могут быть замещенными или незамещенными. В зависимости от структуры алкильная группа может быть монорадикальной или дирадикальной (то есть, алкиленовой группой).

Термин «алкокси» относится к группе «-О-алкил», где алкил представляет собой алкил, как определено здесь.

Термин «алкенил» относится к типу алкильной группы, в которой первые два атома алкильной группы образуют двойную связь, не являющуюся частью ароматической группы. То есть, в начале алкенильной группы расположены атомы $-C(R)=CR_2$, где R относится к остальным частям алкенильной группы, которые могут быть одинаковыми или различными. Неограничивающие примеры алкенильной группы включают $-CH=CH_2$, $-C(CH_3)=CH_2$, $-CH=CHCH_3$, $-CH=C(CH_3)_2$ и $-C(CH_3)=CHCH_3$. Алкенильная группировка

может быть с разветвленной цепью, с неразветвленной цепью или циклической (в таком случае она может также именоваться как «циклоалкенильная» группа). Алкенильные группы могут иметь от 2 до 6 атомов углерода. Алкенильные группы могут быть замещенными или незамещенными. В зависимости от структуры алкенильная группа может являться монорадикальной или дирадикальной (то есть, алкениленовой группой).

Термин «алкинил» относится к типу алкильной группы, где первые два атома алкильной группы образуют тройную связь. То есть, в начале алкинильной группы расположены атомы $\text{-C}\equiv\text{C-R}$, где R относится к остальным частям алкинильной группы. Неограничивающие примеры алкинильной группы включают $\text{-C}\equiv\text{CH}$, $\text{-C}\equiv\text{CCH}_3$, $\text{-C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_3$ и $\text{-C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$. Часть «R» алкинильной группировки может быть разветвленной, неразветвленной или циклической. Алкинильная группа может иметь от 2 до 6 атомов углерода. Алкинильные группы могут быть замещенными или незамещенными. В зависимости от структуры алкинильная группа может являться монорадикальной или дирадикальной (то есть, алкиниленовой группой).

«Амино» относится к группе -NH_2 .

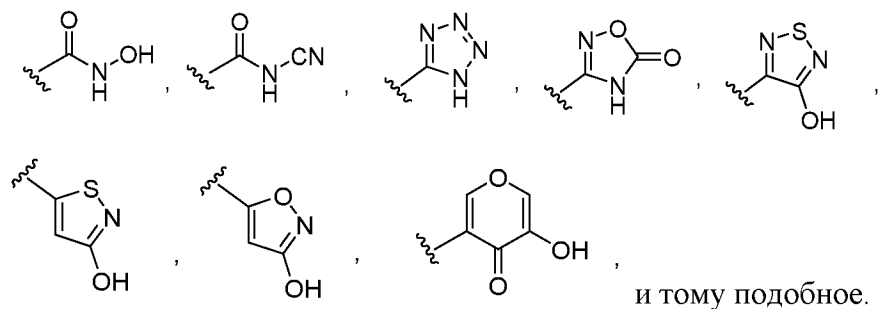
Термин «алкиламин» или «алкиламино» относится к группе $\text{-N(алкил)}_x\text{H}_y$, где алкил представляет собой алкил, как определено здесь, и x и y выбраны из группы x=1, y=1 и x=2, y=0. Когда x=2, алкильные группы, взятые совместно с атомом азота, к которому они присоединены, могут необязательно образовывать циклическую кольцевую систему. «Диалкиламино» относится к группе -N(алкил)_2 , где алкил является таким, как определено здесь.

Термин «ароматический» относится к плоскому кольцу, имеющему делокализованную π -электронную систему, содержащую $4n+2\pi$ -электронов, где n представляет собой целое число. Ароматические кольца могут быть образованы из пяти, шести, семи, восьми, девяти или более чем девяти атомов. Ароматические структуры могут быть необязательно замещенными. Термин «ароматический» включает как арильные группы (например, фенил, нафталинил), так и гетероарильные группы (например, пиридинил, хиолинил).

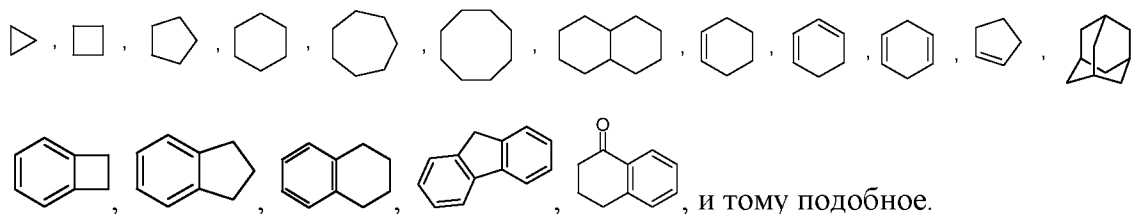
В контексте настоящего документа термин «арил» относится к ароматическому кольцу, в котором каждый из атомов, образующих кольцо, представляет собой атом углерода. Арильные кольца могут быть образованы пятью, шестью, семью, восьмью, девятью или более чем девятью атомами углерода. Арильные группы могут быть необязательно замещенными. Примеры арильных групп включают, без ограничения, фенил и нафталенил. В зависимости от структуры арильная группа может являться монорадикальной или дирадикальной (то есть, ариленовой группой).

Термин «карбоциклическое кольцо» относится к кольцу, в котором каждый из атомов, образующих кольцо, является атомом углерода. Карбоциклическое кольцо может представлять собой арил или циклоалкил.

Термин «карбокси» относится к $-\text{CO}_2\text{H}$. В некоторых вариантах осуществления карбоксильные фрагменты могут быть заменены «биоизоостером карбоновой кислоты», что относится к функциональной группе или фрагменту, демонстрирующему сходные с фрагментом карбоновой кислоты физические и/или химические свойства. Биоизоостер карбоновой кислоты имеет сходные с группировкой карбоновой кислоты биологические свойства. Соединение с группировкой карбоновой кислоты может иметь группировку карбоновой кислоты, замещенную на биоизоостер карбоновой кислоты, и иметь сходные физические и/или биологические свойства при сравнении с соединением, содержащим карбоновую кислоту. Например, в одном варианте осуществления биоизоостер карбоновой кислоты будет ионизирован при физиологическом pH приблизительно в такой же степени, что и группа карбоновой кислоты. Примеры биоизоостеров карбоновой кислоты включают, без ограничения,

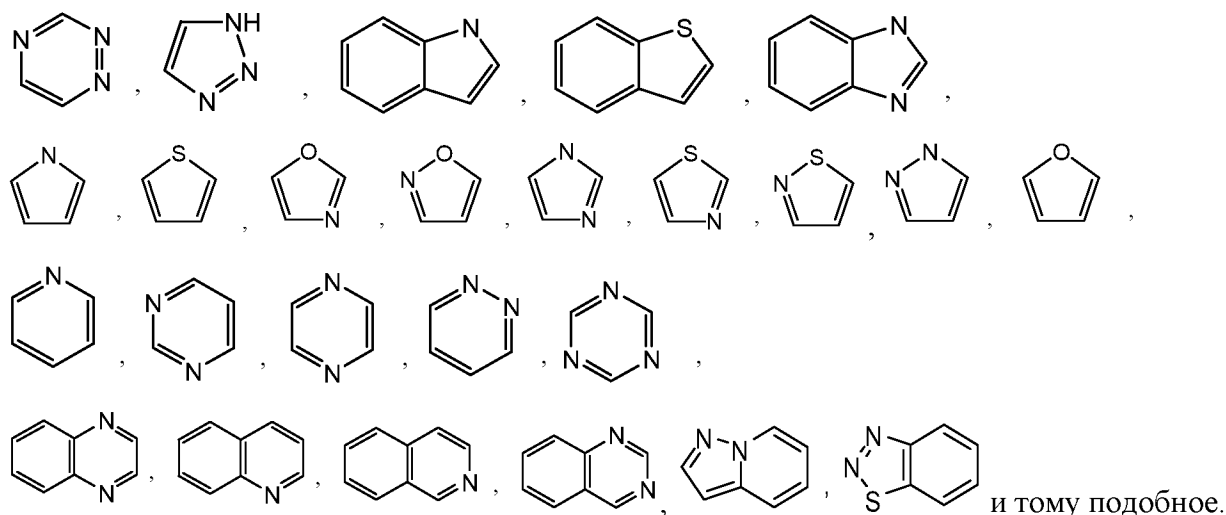


Термин «циклоалкил» относится к моноциклическому или полициклическому неароматическому радикалу, где каждый из атомов, образующих кольцо (то есть, скелетных атомов), представляет собой атом углерода. Циклоалкилы могут быть насыщенными или частично ненасыщенными. Циклоалкилы могут быть конденсированы с ароматическим кольцом (в таком случае циклоалкил связан через атом углерода, не являющийся атомом ароматического кольца). Циклоалкильные группы включают группы, имеющие от 3 до 10 атомов в кольце. Иллюстративные примеры циклоалкильных групп включают, без ограничения, следующие группировки:

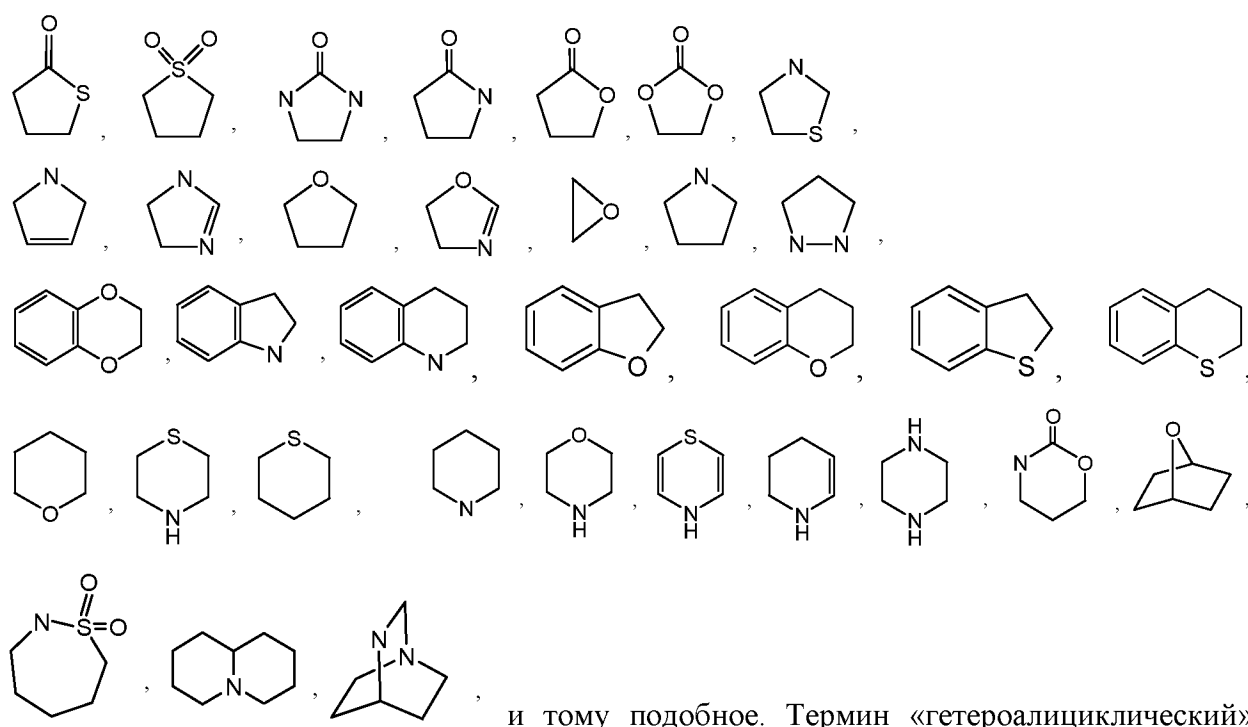


Термин «гетероарил» или, альтернативно, «гетероароматический», относится к арильной группе, содержащей один или более чем один кольцевых гетероатомов, выбранных из

азота, кислорода и серы. *N*-содержащая «гетероароматическая» или «гетероарильная» группировка относится к ароматической группе, где, по меньшей мере, один из скелетных атомов кольца представляет собой атом азота. Полициклические гетероарильные группы могут быть конденсированными или неконденсированными. Иллюстративные примеры гетероарильных групп включают следующие группировки:



«Гетероциклоалкильная» группа или «гетероалициклическая» группа относится к циклоалкильной группе, где, по меньшей мере, один скелетный атом кольца представляет собой гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы. Радикалы могут быть конденсированы с арилом или гетероарилом. Иллюстративные примеры гетероциклоалкильных групп, также называемых неароматическими гетероциклами, включают:



также включает все кольцевые формы углеводородов, включая, без ограничения,

моносахариды, дисахариды и олигосахариды. Если не указано иное, гетероциклоалкилы имеют в кольце от 2 до 10 атомов углерода. Понятно, что при указании числа атомов углерода в гетероциклоалкиле число атомов углерода в данном гетероциклоалкиле не равно общему числу атомов (включая гетероатомы), составляющих указанный гетероциклоалкил (то есть, атомов скелета гетероциклоалкильного кольца).

Термин «гетероциклическое кольцо» относится к кольцу, в котором, по меньшей мере, один скелетный кольцевой атом представляет собой гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы. Гетероциклическое кольцо может быть гетероарильным или гетероциклоалкильным.

Термин «галоген» или, альтернативно, «галоген», обозначает фтор, хлор, бром и йод.

Термин «галоалкил» относится к алкильной группе, замещенной одним или более чем одним галогеном. Галогены могут быть одинаковыми или могут быть различными. Неограничивающие примеры галоалкилов включают $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_3\text{CF}_3$, $-\text{CF}(\text{CH}_3)_3$ и тому подобное.

Термины «фторалкил» и «фторалкокси» включают алкильные и алкоксигруппы, соответственно, замещенные одним или более чем одним атомом фтора. Неограничивающие примеры фторалкилов включают $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}(\text{CH}_3)_3$ и тому подобное. Неограничивающие примеры фторалкоксигрупп включают $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}(\text{CH}_3)_2$ и тому подобное.

Термин «гетероалкил» относится к алкильному радикалу, где один или более чем один атом скелета цепи выбран из атома, отличного от атома углерода, например, атома кислорода, азота, серы, фосфора, кремния или их комбинаций. Гетероатом (гетероатомы) могут быть расположены в любом внутреннем положении гетероалкильной группы. Примеры включают, без ограничения, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ и $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$. В дополнение, до двух гетероатомов могут быть расположены последовательно, как, например, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ и $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$. За исключением числа гетероатомов, «гетероалкил» может иметь от 1 до 6 атомов углерода.

Термин «связь» или «одинарная связь» относится к химической связи между двумя атомами или двумя группировками, где атомы, соединенные связью, рассматриваются как часть более крупной субструктуры.

Термин «группировка» относится к определенному сегменту или функциональной группе молекулы. Химические группировки часто представляют собой распознаваемые химические структурные единицы, включенные или присоединенные к молекуле.

В контексте данного документа заместитель «R» при его появлении самого по себе и без численного обозначения относится к заместителю, выбранному из алкила, галогеноалкила, гетероалкила, алкенила, циклоалкила, арила, гетероарила (связанного через кольцевой атом углерода) и гетероциклоалкила.

Термин «необязательно замещенный» или «замещенный» обозначает, что соответствующая группа может быть замещенной одной или более чем одной дополнительной группой (группами), отдельно и независимо выбранной из алкила, циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклоалкила, -ОН, алкокси, арилокси, алкилтио, арилтио, алкилсульфоксидной группы, арилсульфоксидной группы, алкилсульфоновой группы, арилсульфоновой группы, -CN, алкина, C₁-C₆алкилалкина, галогена, ацила, ацилокси, -CO₂H, -CO₂-алкила, нитрогруппы, галоалкила, фторалкила и аминогруппы, включая моно- и дизамещенные аминогруппы (например, -NN₂, -NHR, -N(R)₂), и их защищенных производных. В качестве примера возможные заместители могут представлять собой группы L^sR^s, где каждый L^s независимо выбран из связи, -O-, -C(=O)-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -NH-, -NHC(O)-, -C(O)NH-, -S(=O)₂NH-, -NHS(=O)₂-, -OC(O)NH-, -NHC(O)O-, -(C₁-C₆алкил)- или -(C₂-C₆ алкенил)-; и каждый R^s независимо выбран из H, (C₁-C₆алкил), (C₃-C₈циклоалкил), арила, гетероарила, гетероциклоалкила и C₁-C₆гетероалкила. Защитные группы, способные образовывать защищенные производные указанных выше заместителей, представлены в таких вышеприведенных источниках, как Greene and Wuts.

Способы и композиции, описанные в настоящем документе, включают применение кристаллических форм (также известных как полиморфы) или фармацевтически приемлемых солей соединений, имеющих структуру Формулы (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) или (VI), а также активных метаболитов этих соединений, имеющих такой же тип активности. В некоторых ситуациях соединения могут существовать в форме таутомеров. Все таутомеры включены в объем соединений, представленных здесь. В дополнение, соединения, описанные здесь, могут существовать в несольватированной, а также сольватированной формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и тому подобное. Сольватированные формы представленных здесь соединений также рассматривают как раскрытые здесь.

Термины «набор» и «изделие» используются как синонимы.

Термин «субъект» или «пациент» включает млекопитающих и немлекопитающих. Примеры млекопитающих включают, без ограничения, любого члена класса

Млекопитающие: людей, приматов, не являющихся людьми, таких как шимпанзе, и другие виды приматов и обезьян; сельскохозяйственных животных, таких как крупный рогатый скот, лошади, овцы, козы, свиньи; домашних животных, таких как кролики, собаки и кошки; лабораторных животных, включая грызунов, таких как крысы, мыши и морские свинки, и тому подобное. Примеры животных, не являющихся млекопитающими, включают, без ограничения, птиц, рыб и тому подобное. В одном варианте осуществления способов и композиций, представленных здесь, млекопитающее представляет собой человека.

Термины «болезнь» или «состояние» относятся к самочувствию или состоянию здоровья пациента или субъекта, которого лечат соединениями или способами, представленными в настоящем документе. В вариантах осуществления заболевание представляет собой заболевание, связанное с (например, вызванное) Olig2 или aberrантной активностью Olig2 (например, рак мозга, мультиформная глиобластома, медуллобластома, астроцитомы, глиомы головного мозга, менингиомы, олигодендроглиомы, меланомы, рак легких, рак молочной железы, лейкемии или синдром Дауна). Примеры заболеваний, расстройств или состояний включают, но не ограничиваются ими, рак мозга, мультиформную глиобластома, медуллобластома, астроцитомы, глиомы головного мозга, менингиомы, олигодендроглиомы, меланомы, рак легких, рак молочной железы, лейкемии, синдром Дауна, колоректальный рак, папиллярный рак щитовидной железы, гепатоцеллюлярную карциному, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона, лобно-височную деменцию, болезнь Крейтцфельда-Якоба, синдром Герстманна-Штреусслера-Шейнкера, прионную болезнь, нейродегенеративные заболевания, рак, сердечно-сосудистые заболевания, гипертонию, синдром X, депрессию, тревожность, глаукому, вирус иммунодефицита человека (HIV) или синдром приобретенного иммунодефицита (AIDS), нейродегенерацию, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, когнитивное усиление, синдром Кушинга, болезнь Аддисона, остеопороз, слабость, мышечную слабость, воспалительные заболевания, остеоартрит, ревматоидный артрит, астму и ринит, заболевания, связанные с надпочечниками, вирусную инфекцию, иммунодефицит, иммуномодуляцию, аутоиммунные заболевания, аллергии, заживление ран, компульсивное поведение, множественную лекарственную резистентность, наркозависимость, психоз, анорексию, кахексию, синдром посттравматического стресса, послеоперационный перелом костной ткани, медицинский катаболизм, основную психотическую депрессию, легкое когнитивное расстройство, психоз, деменцию, гипергликемию, стрессовые заболевания, индуцированный антипсихотический набор веса, бред, когнитивные нарушения у депрессивных пациентов, нарушение когнитивных функций у лиц с синдромом Дауна,

психоз, связанный с терапией интерфероном-альфа, хроническую боль, боль, связанную с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, послеродовой психоз, послеродовую депрессию, неврологические нарушения у недоношенных детей, мигрени, инсульт, аневризму, аневризму головного мозга, церебральную аневризму, инсульт, геморрагический инсульт, ишемию, тромбоз, артериальную эмболию, кровоизлияние, транзиторную ишемическую атаку, анемию, эмболию, системную гипоперфузию, венозный тромбоз, артрит, реперфузионную травму, кожные заболевания или состояния, угри, угри обыкновенные, фолликулярный кератоз, приступ, промиелоцитарную лейкемию, облысение, акне розацеа, арлекиновый ихтиоз, пигментную ксеродерму, кератозы, нейробластому, прогрессирующую оссифицирующую фибродисплазию, экзему, розацеа, солнечный ожог, морщины или косметические состояния. В некоторых случаях «заболевание» или «состояние» относятся к раку. В некоторых других случаях «рак» относится к ракам и карциномам человека, саркомам, аденокарциномам, лимфомам, лейкомиям и т. д., включая твердые и лимфоидные раковые образования, рак почки, молочной железы, легких, мочевого пузыря, ободочной кишки, яичек, простаты, поджелудочной железы, желудка, мозга, головы и шеи, кожи, матки, яичек, глиому, пищевода и печени, включая гепатокарциному, лимфому, включая В-острую лимфобластную лимфому, неходжкинские лимфомы (например, Беркитта, мелкоклеточные и крупноклеточные лимфомы), лимфому Ходжкина, лейкемию (включая AML, ALL и CML) или множественную миелому.

В контексте данного документа термин «рак» относится ко всем типам рака, новообразования или злокачественных опухолей, обнаруженных у млекопитающих, включая лейкемию, карциномы и саркомы. Приведенные в качестве примера виды рака, которые могут лечиться соединением или способом, представленным здесь, включают рак щитовидной железы, эндокринной системы, головного мозга, груди, шейки матки, толстой кишки, головы и шеи, печени, почек, легких, немелкоклеточный рак легкого, меланому, мезотелиому, рак яичника, саркому, рак желудка, матки или медуллобластому. Дополнительные примеры включают: болезнь Ходжкина, неходжкинскую лимфому, множественную миелому, нейробластому, глиому, мультиформную глиобластому, рак яичника, рабдомиосаркому, первичный тромбоцитоз, первичную макроглобулинемию, первичные опухоли головного мозга, рак, злокачественную инсуланому поджелудочной железы, злокачественную нейроэндокринную опухоль, рак мочевого пузыря, предраковые повреждения кожи, рак яичка, лимфомы, рак щитовидной железы, нейробластому, рак пищевода, рак мочеполовой системы, злокачественную гиперкальцемию, рак эндометрия, рак коры надпочечников, новообразования эндокринной или экзокринной частей

поджелудочной железы, медуллярный рак щитовидной железы, медуллярную карциному щитовидной железы, меланому, колоректальный рак, папиллярный рак щитовидной железы, гепатоцеллюлярную карциному или рак предстательной железы.

Термин «лейкемия» относится, в общем, к прогрессирующим злокачественным заболеваниям органов кроветворения и, как правило, характеризующимся искаженной пролиферацией и образованием лейкоцитов и их предшественников в крови и костном мозге. Лейкемия обычно клинически классифицируется на основе (1) продолжительности и характера заболевания - острая или хроническая форма; (2) типа вовлеченной клетки; миелоидная (миелогенная), лимфоидная (лимфогенная) или моноцитарная; и (3) увеличения или отсутствия увеличения числа аномальных клеток в крови - лейкемия или алейкемия (сублейкемия). Типичные виды лейкемии, которые могут лечиться соединением или способом, представленными здесь, включают, например, острую нелимфоцитарную лейкемию, хроническую лимфоцитарную лейкемию, острую гранулоцитарную лейкемию, хроническую гранулоцитарную лейкемию, острую промиелоцитарную лейкемию, Т-клеточную лейкемию взрослых, алейкемический лейкоз, лейкоцитемический лейкоз, базофильный лейкоз, недифференцируемый лейкоз, лейкоз крупного рогатого скота, хроническую миелоцитарную лейкемию, гемодермию, эмбриональную лейкемию, эозинофильную лейкемию, лейкоз Гросса, лейкоз ворсистых клеток, гемобластный лейкоз, гемоцитобластный лейкоз, гистиоцитарный лейкоз, недифференцируемый лейкоз, острый моноцитарный лейкоз, лейкопенический лейкоз, лимфатический лейкоз, лимфобластный лейкоз, лимфоцитарный лейкоз, лимфогенный лейкоз, лимфоидный лейкоз, лимфосаркому, тучноклеточный лейкоз, мегакариоцитарный лейкоз, микромиелобластный лейкоз, моноцитарный лейкоз, миелобластный лейкоз, миелоцитарный лейкоз, миелоидный миелолейкоз, миеломоноцитарный лейкоз, лейкемия типа Негели, плазмоклеточный лейкоз, множественную миелому, плазмоцитарный лейкоз, промиелоцитарный лейкоз, лейкоз клеток Ридера, лейкемию Шиллинга, недифференцируемый лейкоз, сублейкемический лейкоз или недифференцированную лейкемию.

Термин "саркома" обычно относится к опухоли, которая является составленной из субстанции, подобной эмбриональной соединительной ткани, и обычно состоит из плотно упакованных клеток, встроенных в волокнистое или гомогенное вещество. Саркомы, которые можно лечить соединением или способом, предложенными здесь, включают хондросаркому, фибросаркому, лимфосаркому, меланосаркому, миксосаркому, остеосаркому, саркому Абемети, жировую саркому, липосаркому, альвеолярную саркому мягких тканей, амелобластосаркому, ботриоидную саркому, хлоромасаркому, хориокарциному, эмбриональную саркому, опухоль Вильмса, эндометриальную саркому,

стромальную саркому, саркому Юинга, фасциальную саркому, фибробластную саркому, гигантоклеточную саркому, гранулоцитарную саркому, саркому Ходжкина, идиопатическую множественную геморрагическую саркому, иммунобластную саркому В-клеток, лимфому, иммунобластную саркому Т-клеток, саркому Йенсена, саркому Капоши, саркому Купферовской клетки, злокачественную гемангиому, лейкосаркому, злокачественную мезенхимому, паростальную саркому, ретикулоцитарную саркому, саркому Роуса, серокистозную саркому (serocystic), синовиальную саркому или остеогенную саркому с сосудистым компонентом.

Термин "меланома" использован для обозначения опухоли, растущей из меланоцитной системы кожи и других органов. Меланомы, которые можно лечить соединением или способом, предложенными здесь, включают, например, лентигиноз конечностей (меланому из лентигиноза конечностей), амеланотическую меланому, доброкачественную юношескую меланому, меланому Клодмана, меланому S91, меланому Хардинга-Пасси, юношескую меланому, злокачественную меланому лентиги, злокачественную меланому, узелковую меланому, подногтевую меланому или поверхностно распространенную меланому.

Термин "карцинома" относится к злокачественному новообразованию, происходящему из эпителиальных клеток, имеющих тенденцию проникать в окружающие ткани и приводить к появлению метастазов. Примеры карцином, которые можно лечить указанным соединением и способом, представленными в настоящем документе, включают, например, медуллярную карциному щитовидной железы, семейную медуллярную карциному щитовидной железы, ацинарную карциному, ацинозную карциному, аденокистозную карциному, аденоидную кистозную карциному, аденоматозную карциному, карциному коры надпочечника, альвеолярную карциному, альвеолярно-клеточную карциному, карциному базальных клеток, базально-клеточную карциному, базалоидную карциному, базально-плоскоклеточную карциному, бронхоальвеолярную карциному, альвеолярно-клеточную карциному, бронхогенную карциному, медуллярную карциному, холангиоклеточную карциному, хориокарциному, коллоидный рак, угревидный рак, карциному туловища, криброзную карциному, распространенный рак плевры, рак кожи, цилиндрическую карциному, карциному цилиндрической клетки, протоковую карциному, твердую карциному, эмбриональную карциному, энцефалоидную карциному, эпидермоидную карциному, эпителиальную аденоидную карциному, экзофитную карциному, рак из язвы, фиброзную карциному, карциному gelatiniformi, студенистую карциному, гигантоклеточную карциному, карциному gigantocellulare (рак гигантоклеточный), железистую карциному, гранулезоклеточную карциному, базально-

клеточный рак, гематоидную карциному, гепатоклеточную карциному, карциному из клеток Гюртле, гиалиновую карциному, гипернефроидную карциному, инфантильную эмбриональную карциному, неинвазивную карциному, интраэпидермальную карциному, внутриэпителиальную карциному, карциному Кромпечера, рак из клеток Кульчицкого, крупноклеточную карциному, хрусталиковую карциному, чечевичеобразную карциному, липоматозную карциному, лимфоэпителиальную карциному, рак мозговидный, медуллярную карциному, меланотическую карциному, мягкую карциному, слизеобразующую карциному, муциновую карциному, карциному *mucocellulare*, мукоэпидермоидную карциному, карциному *mucosum*, слизистую карциному, миксоматозную карциному, носоглоточную карциному, овсяно-клеточную карциному, карциному оссифицирующую (*ossificans*), остеоидную карциному, папиллярную карциному, перипортальную карциному, прединвазивную карциному, карциному шиповатого эпидермоцита, мацерированную карциному, почечно-клеточную карциному почки, резервноклеточную карциному, саркомоподобный рак, карциному слизистой оболочки носовой полости, скirroзную карциному, карциному мошонки, карциному перстневидной клетки, простую карциному, мелкоклеточную карциному, соланоидную карциному, шаровидноклеточную карциному, веретенноклеточную карциному, губчатый рак, сквамозную карциному, плоскоклеточную карциному, волокнистую карциному, телеангиэктатическую карциному, карциному из гладких мышечных волокон и сосудистой ткани, переходно-клеточную карциному, туберозную карциному, шишковатую карциному, веррукозную карциному или ворсинчатую карциному.

«Рак, связанный с аберрантной активностью *Olig2*» (также упоминаемый здесь как «рак, связанный с *Olig2*») представляет собой рак, вызванный аберрантной активностью *Olig2* (например, мутированный ген *Olig2*). Связанные с *Olig2* типы рака могут включать рак головного мозга, мультиформную глиобластому, медуллобластому, астроцитомы, глиомы головного мозга, менингиомы, олигодендроглиомы, меланомы, виды рака легких, рак молочной железы, лейкозы, Т-клеточные лейкомии.

Термины «лечить», «лечение» или «терапия», используемые здесь, включают облегчение, ослабление или уменьшение интенсивности симптомов заболевания или состояния, предотвращение появления дополнительных симптомов, уменьшение интенсивности или предотвращение появления исходных причин симптомов, ингибирование заболевания или состояния, например, путем остановки развития заболевания или состояния, ослабления болезни или состояния, вызывая регресс болезни или состояния, облегчая состояние, вызванное заболеванием или состоянием, или останавливая симптомы заболевания или состояния либо профилактически, и/или терапевтически. Например, в некоторых способах,

представленных здесь, успешно лечат рак, уменьшая заболеваемость раком и/или вызывая ремиссию рака. В некоторых вариантах осуществления некоторыми способами, представленными здесь, успешно лечат синдром Дауна, снижая частоту возникновения синдрома Дауна, или уменьшая один или несколько симптомов синдрома Дауна, или уменьшая тяжесть одного или более симптомов синдрома Дауна.

В контексте данного документа уменьшение интенсивности симптомов определенного заболевания, расстройства или состояния путем введения определенного соединения или фармацевтической композиции относится к любому уменьшению тяжести, задержке появления, замедлению прогрессирования или уменьшению продолжительности, постоянному или временному, длительному или транзиторному, которое может быть связано или ассоциировано с введением соединения или композиции.

В контексте данного документа термин «модулировать» означает взаимодействовать с белком-мишенью либо непосредственно, либо косвенно, таким образом, что активность белка-мишени изменена, включая, исключительно в качестве примера, ингибирование активности мишени или ограничение или снижение активности мишени.

В контексте данного документа термин «модулятор» относится к соединению, изменяющему активность мишени. Например, модулятор может вызывать повышение или снижение интенсивности определенной активности мишени по сравнению с интенсивностью активности в отсутствие модулятора. В некоторых вариантах осуществления модулятор является ингибитором, снижающим интенсивность одной или более чем одной активности мишени. В некоторых вариантах осуществления ингибитор полностью предотвращает одну или более чем одну активность мишени. В некоторых вариантах осуществления модулятор Olig2 представляет собой соединение, которое снижает активность Olig2 в клетке. В некоторых вариантах осуществления модулятор заболевания Olig2 представляет собой соединение, которое снижает тяжесть одного или нескольких симптомов заболевания, связанного с Olig2 (например, рака или синдрома Дауна).

В контексте данного документа термин «целевая активность» относится к биологической активности, которую можно модулировать с помощью модулятора. Определенные типичные целевые активности включают, без ограничения, аффинность связывания, сигнальную трансдукцию, ферментативную активность, опухолевый рост, воспаление или процессы, связанные с воспалением, и уменьшение интенсивности одного или более чем одного симптома, связанного с заболеванием или состоянием.

Термины «ингибирует», «ингибирование» или «ингибитор» активности Olig2, в контексте настоящего документа, относятся к ингибированию активности фактора 2 транскрипции

олигодендроцитов. В отношении взаимодействия белок-ингибитор термины означают негативное влияние (например, уменьшение) активности или функции белка (например, снижение транскрипции гена, регулируемого Olig2) по отношению к активности или функции белка (например, Olig2, транскрипционный фактор) в отсутствие ингибитора (например, ингибитора Olig2 или соединения ингибитора Olig2). В некоторых вариантах осуществления ингибирование относится к уменьшению степени заболевания или симптомов заболевания. В некоторых вариантах осуществления ингибирование относится к уменьшению активности пути сигнальной трансдукции или сигнального пути (например, к уменьшению пути, включающего регулирование транскрипции Olig2 или транскрипцию, регулируемую Olig2). Таким образом, ингибирование включает, по меньшей мере, частично, частично или полностью блокирующую стимуляцию, снижение, предотвращение или задержку активации, или инактивирующую, десенсибилизирующую или понижающую регуляцию сигнальной трансдукции, или ферментативной активности, или количества белка (например, Olig2). В некоторых вариантах ингибирование относится к ингибированию Olig2.

Термин «приемлемый» в отношении препарата, композиции или ингредиента при использовании здесь обозначает не имеющий стойкого неблагоприятного воздействия на общее состояние здоровья субъекта, проходящего лечение.

Термин «фармацевтически приемлемый» в контексте данного документа относится к веществу, такому как носитель или разбавитель, не подавляющему биологическую активность или свойства соединения, и являющемуся относительно нетоксичным, то есть, это вещество может быть введено индивиду, не вызывая нежелательных биологических эффектов или вредного взаимодействия с любым из компонентов композиции, содержащей указанное вещество.

Термин «фармацевтическая комбинация» в контексте данного документа обозначает продукт, являющийся результатом смешения или комбинирования более чем одного активного ингредиента, и включающий как фиксированные, так и нефиксированные комбинации активных ингредиентов. Термин «фиксированная комбинация» означает, что один активный ингредиент, например, соединение Формулы (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) или (VI), и сопутствующий агент оба вводят пациенту одновременно в форме одного объекта или дозы. Термин «нефиксированная комбинация» означает, что один активный ингредиент, например, соединение Формулы (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) или (VI), и сопутствующий агент вводят пациенту в виде отдельных объектов, либо совместно, либо одновременно, либо последовательно, без определенных ограничений по промежуткам времени, где такое введение обеспечивает эффективные уровни двух

соединений в организме пациента. Последнее также применимо к смешанной терапии, например, введению трех или более активных ингредиентов.

Термин «фармацевтическая композиция» относится к смеси соединения Формулы (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) или (VI), описанного здесь, с другими химическими компонентами, такими как носители, стабилизаторы, разбавители, диспергирующие агенты, суспендирующие агенты, загустители и/или вспомогательные вещества. Фармацевтическая композиция облегчает введение соединения в организм. В данной области техники существует множество методик введения соединения, включая, без ограничения, внутривенное, пероральное, аэрозольное, парентеральное, глазное, легочное и местное введение.

Термины «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» в контексте данного документа относятся к количеству вводимого агента или соединения, достаточному для облегчения в некоторой степени одного или более чем одного симптома заболевания или состояния, по поводу которого проводят лечение. Результатом может являться уменьшение и/или облегчение признаков, симптомов или причин заболевания или любое другое желаемое изменение биологической системы. Например, «эффективное количество» для терапевтических применений представляет собой количество композиции, содержащей соединение Формулы (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) или (VI), описанное здесь, необходимое для обеспечения клинически значимого снижения симптомов заболевания. Подходящее «эффективное» количество в каждом отдельном случае может быть определено с применением таких методик, как исследование с увеличением дозы.

Термины «усиливать» или «усиление» в контексте данного документа означают увеличение или продление желаемого эффекта либо по силе, либо по продолжительности. Таким образом, в отношении усиления эффекта терапевтических агентов термин «усиление» относится к способности увеличивать или продлевать эффект других терапевтических агентов на систему либо по силе, либо по продолжительности. «Усиливающее эффективное количество» при использовании здесь относится к количеству, адекватному для усиления эффекта другого терапевтического агента в целевой системе.

Термин «контактирование» используется в соответствии с его стандартным значением и относится к способу предоставления, по меньшей мере, двух отдельных объектов (например, химических соединений, включая биомолекулы, или клеток), чтобы стать достаточно близко расположенными для реагирования, взаимодействия или физического контакта. Следует понимать, однако, что полученный продукт реакции может быть получен непосредственно из реакции между введенными реагентами или из промежуточного

соединения одного или нескольких введенных реагентов, которые могут быть получены в реакционной смеси. Термин «контактирование» может включать предоставление возможности двум объектам реагировать, взаимодействовать или физического контакта друг с другом, где эти два объекта могут представлять собой соединение, как описано здесь, и белок или фермент (например, Olig2). В некоторых вариантах осуществления белок может представлять собой Olig2. В некоторых вариантах осуществления контактирование включает возможность взаимодействия описанного здесь соединения с белком или ферментом, который участвует в транскрипции.

Термины «совместное введение» или тому подобное в контексте данного документа предназначены для включения введения выбранных терапевтических агентов одному пациенту, и предназначены для включения схем лечения, в которых агенты вводят одинаковыми или различными путями введения или в одно и то же или разное время.

Термин «вспомогательное вещество» или «носитель» в контексте данного документа относится к относительно нетоксичным химическим соединениям или агентам, способствующим введению соединения в клетки или ткани.

Термин «разбавитель» относится к химическим соединениям, используемым для разведения рассматриваемого соединения перед доставкой. Разбавители могут также быть использованы для стабилизации соединений, поскольку они могут обеспечить более стабильную среду. В данной области техники в качестве разбавителей используют соли, растворенные в забуференных растворах (которые также могут обеспечить контроль или поддержание pH), включая, без ограничения, забуференный фосфатом физиологический раствор.

«Метаболит» соединения, раскрытого здесь, представляет собой производное этого соединения, образуемое при метаболизме соединения. Термин «активный метаболит» относится к биологически активному производному соединения, образуемому при метаболизме соединения. Термин «метаболизироваться» при использовании здесь относится к совокупности процессов (включая, без ограничения, реакции гидролиза и реакции, катализируемые ферментами), посредством которых организм изменяет определенное вещество. Таким образом, ферменты могут приводить к определенным структурным изменениям соединения. Например, цитохром P450 катализирует множество окислительных и восстановительных реакций, в то время как уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы катализируют перенос активированной молекулы глюкуроновой кислоты на ароматические спирты, алифатические спирты, карбоновые кислоты, амины и свободные сульфгидрильные группы. Дополнительная информация о метаболизме может быть получена из The Pharmacological Basis of

Therapeutics, 9th Edition, McGraw-Hill (1996). Метаболиты соединений, раскрытых здесь, могут быть идентифицированы либо введением соединений хозяину и анализом образцов ткани от хозяина, либо инкубацией соединений с клетками печени *in vitro* и анализом полученных соединений.

«Биодоступность» относится к проценту массы соединения, описанного здесь (например, соединения Формулы (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) или (VI)), доставляемому в общий кровоток исследуемого животного или человека. Общее воздействие ($AUC(0-\infty)$) лекарственного средства при внутривенном введении обычно определяют как 100% биодоступность ($F\%$). «Биодоступность при пероральном введении» относится к степени, в которой соединение, описанное здесь, всасывается в общий кровоток при пероральном приеме фармацевтической композиции по сравнению с внутривенной инъекцией.

«Концентрация в плазме крови» относится к концентрации соединения Формулы (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) или (VI), раскрытого здесь, в плазменном компоненте крови субъекта. Следует понимать, что концентрация описанных здесь соединений в плазме может существенно варьировать между субъектами ввиду вариабельности в отношении метаболизма и/или возможных взаимодействий с другими терапевтическими агентами. Согласно одному варианту осуществления, раскрытому в настоящем документе, концентрация раскрытых здесь соединений в плазме крови может варьировать от субъекта к субъекту. Подобным образом, такие величины, как максимальная концентрация в плазме (C_{max}) или время достижения максимальной концентрации в плазме (T_{max}), или общая площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени ($AUC(0-\infty)$), могут варьировать от субъекта к субъекту. Ввиду этой вариабельности количество, необходимое, чтобы составить «терапевтически эффективное количество» соединения, может варьировать от субъекта к субъекту.

В контексте данного документа термин «улучшение» относится к улучшению заболевания или состояния или, по меньшей мере, частичному облегчению симптомов, связанных с заболеванием или состоянием.

В контексте данного документа «иммунные клетки» включают клетки иммунной системы и клетки, осуществляющие функцию или активность при иммунном ответе, такие как, без ограничения, Т-клетки, В-клетки, лимфоциты, макрофаги, дендритные клетки, нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, тучные клетки, плазмочиты, лейкоциты, антиген-представляющие клетки и естественные клетки-киллеры.

Способы лечения

В другом аспекте представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение Формулы (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) или (VI), или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство, и, по меньшей мере, одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В другом аспекте представлено применение соединения Формулы (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) или (VI), или его фармацевтически приемлемой соли, фармацевтически приемлемого сольвата или фармацевтически приемлемого пролекарства для приготовления лекарственного средства для ингибирования активности Olig2 в клетке. Этот способ включает контактирование клетки с соединением Формулы (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) или (VI), включая его варианты осуществления.

В другом аспекте представлен способ лечения заболевания, расстройства или состояния у субъекта, который получил бы пользу от ингибирования активности Olig2, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, композиции, содержащей соединение Формулы (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) или (VI), или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения заболевания, расстройства или состояния у субъекта, который получил бы пользу от ингибирования активности Olig2, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, композиции, содержащей соединение Формулы (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) или (VI), или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство; где указанное заболевание представляет собой рак или синдром Дауна.

В другом аспекте представлен способ лечения заболевания у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, композиции, содержащей соединение Формулы (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) или (VI), или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство; где указанное заболевание представляет собой рак или синдром Дауна. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения рака у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, композиции, содержащей соединение Формулы (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) или (VI), или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство. В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения синдрома Дауна у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, композиции, содержащей соединение Формулы (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) или (VI), или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство.

В другом варианте осуществления представлен способ лечения рака у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, композиции, содержащей соединение Формулы (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) или (VI), или его

фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство, где указанный рак представляет собой рак головного мозга, мультиформную глиобластому, медуллобластому, астроцитомы, глиомы головного мозга, менингиомы, олигодендроглиомы, меланому, рак легких, рак молочной железы или лейкемию.

В другом аспекте представлен способ ингибирования активности Olig2 в клетке, включающий контактирование этой клетки с соединением Формулы (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) или (VI), или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или пролекарством.

В другом аспекте представлено применение соединения Формулы (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) или (VI) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства при изготовлении лекарственного средства для лечения заболевания, расстройства или состояния, при котором можно было бы получить лечебный эффект от ингибирования активности Olig2

В одном аспекте представлена фармацевтическая композиция, которая содержит эффективное количество соединения, представленного здесь, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В другом аспекте представлены композиции, дополнительно содержащие второй фармацевтически активный ингредиент.

В некоторых вариантах осуществления представлена фармацевтическая композиция, содержащая: i) физиологически приемлемый носитель, разбавитель и/или вспомогательное вещество; и ii) одно или несколько соединений, описанных здесь

В любом из вышеупомянутых аспектов представлены дополнительные варианты осуществления, которые включают однократные введения эффективного количества раскрытых здесь соединений, включая другие варианты осуществления, в которых: (i) соединение Формулы (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) или (VI) вводится однократно; (ii) соединение Формулы (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) или (VI) вводится млекопитающему несколько раз в течение одного дня; (iii) постоянно; или (iv) непрерывно.

В любом из вышеупомянутых аспектов представлены дополнительные варианты осуществления, которые включают многократные введения эффективного количества соединения Формулы (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) или (VI), включая другие варианты осуществления, в которых: (i) соединение Формулы (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) или (VI) вводится в виде однократной дозы; (ii) промежуток времени между несколькими введениями - каждые 6 часов; (iii) соединение Формулы (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) или (VI) вводится млекопитающему каждые 8 часов. В других или альтернативных вариантах осуществления способ включает «отдых от

лекарств», когда введение соединения Формулы (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) или (VI) временно приостанавливают, или дозу вводимого соединения Формулы (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) или (VI) временно снижают; в конце «отдыха от лекарств» введение доз соединения Формула (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) или (VI) возобновляется. Продолжительность «отдыха от лекарств» может варьироваться от 2 дней до 1 года.

В одном аспекте соединения, описанные здесь, вводят человеку. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные здесь, вводят перорально.

Примеры фармацевтических композиций и способов введения

Фармацевтические композиции могут быть изготовлены обычным способом с применением одного или более чем одного физиологически приемлемых носителей, включая эксципиенты и вспомогательные вещества, способствующих переработке активных соединений с получением препаратов, которые могут быть использованы фармацевтически. Подходящая композиция зависит от выбранного пути введения. Дополнительные сведения о подходящих вспомогательных веществах для фармацевтических композиций, описанных здесь, могут быть найдены, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; и Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999), включенных в данное описание посредством ссылки.

Фармацевтическая композиция в контексте данного документа относится к смеси соединения Формулы (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) или (VI), описанного здесь, и других химических компонентов, таких как носители, стабилизаторы, разбавители, диспергирующие агенты, суспендирующие агенты, загустители и/или вспомогательные вещества. Фармацевтическая композиция облегчает введение соединения в организм. При применении способов лечения и применений, предложенных здесь, терапевтически эффективные количества соединений, описанных здесь, вводят в фармацевтической композиции млекопитающему, имеющему заболевание, расстройство или состояние, подлежащее лечению. В некоторых вариантах осуществления млекопитающее представляет собой человека. Терапевтически эффективное количество может варьироваться в зависимости от тяжести заболевания, возраста и относительного здоровья субъекта, активности используемого соединения и других факторов. Соединения Формулы

(I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) или (VI) могут быть использованы сами по себе или в комбинации с одним или более терапевтическими агентами в качестве компонентов смесей (как при комбинированной терапии).

Фармацевтические композиции, описанные здесь, могут быть введены субъекту несколькими путями введения, включая, без ограничения, пероральный, парентеральный (например, внутривенный, подкожный, внутримышечный), интраназальный, буккальный, местный, ректальный или трансдермальный пути введения. Более того, фармацевтические композиции, описанные здесь, содержащие соединение Формулы (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) или (VI), описанное здесь, могут быть изготовлены в виде любой подходящей лекарственной формы, включая, без ограничения, водные дисперсии для перорального введения, жидкости, гели, сиропы, эликсиры, взвеси, суспензии, аэрозоли, композиции с контролируемым высвобождением, быстрорастворимые композиции, шипучие композиции, лиофилизированные композиции, таблетки, порошки, пилюли, драже, капсулы, композиции с замедленным высвобождением, композиции с пролонгированным высвобождением, композиции с прерывистым высвобождением, композиции, состоящие из множества частиц, и смешанные композиции с немедленным высвобождением и контролируемым высвобождением.

Соединения и/или композиции можно вводить местным, а не системным способом, например, инъекцией соединения непосредственно в орган или ткань, часто в форме депо-препарата или композиции с длительным высвобождением. Такие длительнодействующие композиции могут быть введены путем имплантации (например, подкожно или внутримышечно) или внутримышечной инъекции. Кроме того, лекарственное средство можно вводить в системе направленной доставки лекарственного средства, например, в липосоме, покрытой орган-специфичным антителом. Липосомы будут направлены на орган и селективно захвачены в нем. В дополнение, лекарственное средство может быть представлено в форме композиции с быстрым высвобождением, в форме композиции с пролонгированным высвобождением или в форме композиции с промежуточным высвобождением.

Фармацевтические композиции, содержащие соединение, описанное здесь, могут быть изготовлены обычным способом, таким как, исключительно в качестве примера, посредством обычных способов смешивания, растворения, гранулирования, изготовления драже, растирания в порошок, эмульсификации, инкапсуляции, захвата или прессования.

Фармацевтические композиции будут содержать, по меньшей мере, одно соединение Формулы (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) или (VI), описанное здесь, в качестве активного ингредиента в форме свободной кислоты или свободного основания, или в форме

фармацевтически приемлемой соли. В дополнение, способы и фармацевтические композиции, описанные здесь, включают применение кристаллических форм (также известных как полиморфы), а также активных метаболитов этих соединений, имеющих такой же тип активности. В некоторых ситуациях соединения могут существовать в форме таутомеров. Все таутомеры включены в объем соединений, представленных здесь. В дополнение, соединения, описанные здесь, могут существовать в несольватированной, а также сольватированной формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и тому подобное. Сольватированные формы представленных здесь соединений также рассматривают как раскрытые здесь.

В некоторых вариантах осуществления композиции, представленные здесь, могут также содержать один или более чем один консервант для подавления микробной активности. Подходящие консерванты включают четвертичные аммониевые соединения, такие как хлорид бензалкония, бромид цетилтриметиламмония и хлорид цетилпиридиния.

Фармацевтические композиции для перорального применения могут быть получены смешиванием одного или более чем одного твердого вспомогательного вещества с одним или более чем одним соединением, описанным здесь (например, соединением Формулы (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) или (VI)), необязательно измельчением полученной смеси и обработкой смеси гранул после добавления подходящих вспомогательных веществ, если желательно, с получением таблеток, пилюль или капсул. Подходящие вспомогательные вещества включают, например, наполнители, такие как сахара, включая лактозу, сахарозу, маннит или сорбит; препараты целлюлозы, такие как, например, кукурузный крахмал, пшеничный крахмал, рисовый крахмал, картофельный крахмал, желатин, трагакантовая камедь, метилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия; или другие, такие как поливинилпирролидон (PVP или повидон) или фосфат кальция. Если желательно, могут быть добавлены разрыхлители, такие как перекрестно сшитая кроскармеллоза натрия, поливинилпирролидон, агар или альгиновая кислота или ее соль, такая как альгинат натрия.

Ядра драже снабжают подходящими покрытиями. С этой целью могут быть использованы концентрированные растворы сахара, которые могут необязательно содержать аравийскую камедь, тальк, поливинилпирролидон, карбополовый гель, полиэтиленгликоль и/или диоксид титана, растворы глазури и подходящие органические растворители или смеси растворителей. В покрытия для таблеток или драже могут быть добавлены красители или пигменты для идентификации или отличия различных комбинаций доз активных соединений.

Фармацевтические композиции, которые можно применять перорально, включают твердые (push-fit) капсулы, изготовленные из желатина, а также мягкие закрытые капсулы, изготовленные из желатина и пластификатора, такого как глицерин или сорбит. Твердые капсулы могут содержать активные ингредиенты в смеси с наполнителем, таким как лактоза, связывающими веществами, такими как крахмалы, и/или смазывающими веществами, такими как тальк или стеарат магния, и, необязательно, стабилизаторами. В мягких капсулах активные соединения могут быть растворены или суспендированы в подходящих жидкостях, таких как нелетучие масла, вазелиновое масло или жидкие полиэтиленгликоли. Кроме того, возможно добавление стабилизаторов.

В некоторых вариантах осуществления твердые лекарственные формы, раскрытые здесь, могут быть представлены в форме таблетки (включая суспензионную таблетку, быстрорастворимую таблетку, таблетку для разжевывания, быстрораспадающуюся таблетку, шипучую таблетку или таблетку в виде капсулы), пилюли, порошка (включая стерильный упакованный порошок, порошок для одноразового использования или шипучий порошок), капсулы (включая мягкие или твердые капсулы, например, капсулы, изготовленные из желатина животного происхождения или гидроксиметилпропилцеллюлозы (HPMC) растительного происхождения, или «вскрываемой капсулы» («sprinkle capsules»)), твердой дисперсии, твердого раствора, лекарственной формы, подверженной биологическому разрушению, композиций с контролируемым высвобождением, лекарственных форм с прерывистым высвобождением, лекарственных форм, состоящих из множества частиц, шариков, гранул или аэрозоля. В других вариантах осуществления фармацевтическая композиция представлена в форме порошка. В еще других вариантах осуществления фармацевтическая композиция представлена в форме таблетки, включая, без ограничения, быстрорастворимую таблетку. В дополнение, фармацевтические композиции описанных здесь соединений можно вводить в виде отдельной капсулы или в лекарственной форме, состоящей из множества капсул. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят в виде двух, или трех, или четырех капсул или таблеток.

В некоторых вариантах осуществления твердые лекарственные формы, например, таблетки, шипучие таблетки и капсулы, изготавливают смешиванием частиц соединения Формулы (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) или (VI), описанного здесь, с одним или более чем одним фармацевтическими вспомогательными веществами с образованием композиции в виде объемной смеси. Когда эти композиции в виде объемной смеси называют гомогенными, подразумевают, что частицы соединения Формулы (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) или (VI), описанного здесь, равномерно распределены в

композиции таким образом, что эта композиция может быть легко разделена на равноэффективные стандартные лекарственные формы, такие как таблетки, пилюли и капсулы. Отдельные стандартные дозы могут также включать пленочные покрытия, разрушающиеся при пероральном приеме или при контакте с разбавителем. Эти композиции могут быть изготовлены с помощью обычных фармакологических методик.

Твердые фармацевтические лекарственные формы, описанные здесь, могут содержать соединение Формулы (I), (II), (IIA), (IIB), (IC), (ID), (III), (IV), (V) или (VI), описанное здесь, и одну или более фармацевтически приемлемые добавки, такие как совместимый носитель, связывающий агент, наполнитель, суспендирующий агент, вкусовой агент, подсластитель, разрыхлитель, диспергирующий агент, поверхностно-активное вещество, смазывающее вещество, краситель, разбавитель, солюбилизатор, увлажняющий агент, пластификатор, стабилизатор, вещество, способствующее проникновению, смачивающий агент, пеногаситель, антиоксидант, консервант или одну или более чем одну их комбинацию. В других аспектах с применением стандартных способов покрытия, таких как описанные в Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition (2000), обеспечивают пленочное покрытие вокруг композиции соединения, описанного здесь. В одном варианте осуществления некоторые или все частицы соединения, описанного здесь, имеют покрытие. В другом варианте осуществления некоторые или все частицы соединения, описанного здесь, заключены в микрокапсулы. В еще одном варианте осуществления частицы соединения, описанного здесь, не заключены в микрокапсулы и не имеют покрытия.

Подходящие носители для применения в твердых лекарственных формах, описанных здесь, включают, без ограничения, аравийскую камедь, желатин, коллоидный диоксид кремния, глицерофосфат кальция, лактат кальция, мальтодекстрин, глицерин, силикат магния, казеинат натрия, соевый лецитин, хлорид натрия, трикальцийфосфат, гидрофосфат калия, стеарилактат натрия, каррагинан, моноглицерид, диглицерид, прежелатинизированный крахмал, гидроксипропилметилцеллюлозу, ацетат-стеарат гидроксипропилметилцеллюлозы, сахарозу, микрокристаллическую целлюлозу, лактозу, маннит и тому подобное.

Подходящие наполнители для применения в твердых лекарственных формах, описанных здесь, включают, без ограничения, лактозу, карбонат кальция, фосфат кальция, двузамещенный фосфат кальция, сульфат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, целлюлозный порошок, декстрозу, декстраты, декстран, крахмалы, прежелатинизированный крахмал, гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC), фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетат-стеарат гидроксипропилметилцеллюлозы

(HPMCAS), сахарозу, ксилит, лактит, маннит, сорбит, хлорид натрия, полиэтиленгликоль и тому подобное.

Для максимально возможного эффективного высвобождения соединения Формулы (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) или (VI) из матрицы твердой лекарственной формы в композиции часто используют разрыхлители, особенно когда лекарственные формы прессуют со связывающим веществом. Разрыхлители способствуют разрушению матрицы лекарственной формы посредством набухания или капиллярного действия при абсорбции влаги в лекарственную форму. Подходящие разрыхлители для применения в твердых лекарственных формах, описанных здесь, включают, без ограничения, природный крахмал, такой как кукурузный крахмал или картофельный крахмал, прежелатинизированный крахмал, такой как National 1551 или Amijel®, или крахмалгликолят натрия, такой как Promogel® или Explotab®, целлюлозу, такую как продукт древесины, микрокристаллическую целлюлозу, например, Avicel®, Avicel® PH101, Avicel® PH102, Avicel® PH105, Elcema® P100, Emcocel®, Vivacel®, Ming Tia® и Solka-Floc®, метилцеллюлозу, кроскармелозу или перекрестно сшитую целлюлозу, такую как перекрестно сшитая карбоксиметилцеллюлоза натрия (Ас-ди-Sol®), перекрестно сшитая карбоксиметилцеллюлоза или перекрестно сшитая кроскармелоза, перекрестно сшитый крахмал, такой как крахмалгликолят натрия, перекрестно сшитый полимер, такой как кросповидон, перекрестно сшитый поливинилпирролидон, альгинат, такой как альгиновая кислота или соль альгиновой кислоты, как, например, альгинат натрия, глину, такую как Veegum® HV (силикат магния-алюминия), камедь, такую как агар, гуаровая камедь, плод рожкового дерева, Кагауа, пектин или трагакантовая камедь, крахмалгликолят натрия, бентонит, природную губку, поверхностно-активное вещество, смолу, такую как катионообменная смола, мякоть цитрусов, лаурилсульфат натрия, лаурилсульфат натрия в комбинации с крахмалом и тому подобное.

Связывающие вещества придают композициям в виде твердой лекарственной формы для перорального введения когезионную способность: для композиции в форме капсулы, заполненной порошком, они способствуют образованию пробки, которой можно заполнить капсулы с твердой или мягкой оболочкой, и для композиции в форме таблетки они обеспечивают стабильность таблетки после прессования и способствуют обеспечению однородности смеси перед стадией прессования или заполнения. Вещества, подходящие для применения в качестве связывающих веществ в твердых лекарственных формах, описанных здесь, включают, без ограничения, карбоксиметилцеллюлозу, метилцеллюлозу (например, Methocel®), гидроксипропилметилцеллюлозу (например, Hypromellose USP Pharmacoat-603), ацетат-стеарат гидроксипропилметилцеллюлозы (Aquate HS-LF и HS),

гидроксиэтилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу (например, Klucel®), этилцеллюлозу (например, Ethocel®) и микрокристаллическую целлюлозу (например, Avicel®), микрокристаллическую декстрозу, амилозу, силикат магния-алюминия, полисахаридные кислоты, бентониты, желатин, поливинилпирролидон/сополимер винилацетата, кросповидон, повидон, крахмал, прежелатинизированный крахмал, трагакант, декстрин, сахар, такой как сахароза (например, Dīpas®), глюкозу, декстрозу, мелассы, маннит, сорбит, ксилит (например, Xylitab®), лактозу, природную или синтетическую камедь, такую как аравийская камедь, трагакантовая камедь, гхатти-камедь, растительный клей из шелухи isapol, крахмал, поливинилпирролидон (например, Povidone® CL, Kollidon® CL, Polyplasdone® XL-10 и Povidone® K-12), арабогалактан древесины лиственницы, Veegum®, полиэтиленгликоль, воски, альгинат натрия и тому подобное.

В большинстве случаев в композициях в форме желатиновых капсул, заполненных порошком, используют уровни связывающего вещества 20-70%. Уровень связующего вещества, используемого в композициях в форме таблеток, варьируется в зависимости от применения прямого прессования, влажного гранулирования, уплотнения валиком или использования других вспомогательных веществ, таких как наполнители, которые сами по себе могут действовать как умеренно эффективные связывающие агенты. В некоторых вариантах осуществления специалисты в области изготовления лекарственных форм определяют уровень связывающего вещества для композиций, но в композициях в форме таблеток обычно используют уровень связывающего вещества до 70%.

Подходящие смазывающие вещества или скользящие вещества для применения в твердых лекарственных формах, описанных здесь, включают, без ограничения, стеариновую кислоту, гидроксид кальция, тальк, кукурузный крахмал, стеарилфумарат натрия и соли щелочных и щелочно-земельных металлов, таких как алюминий, кальций, магний, цинк, стеариновую кислоту, стеараты натрия, стеарат магния, стеарат цинка, воски, Stearowet®, борную кислоту, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия, лейцин, полиэтиленгликоль или метоксиполиэтиленгликоль, такой как Carbowax™, PEG 4000, PEG 5000, PEG 6000, пропиленгликоль, олеат натрия, глицерилбегенат, глицерилпальмитостеарат, глицерилбензоат, лаурилсульфат магния или натрия, и тому подобное.

Подходящие разбавители для применения в твердых лекарственных формах, описанных здесь, включают, без ограничения, сахара (включая лактозу, сахарозу и декстрозу), полисахариды (включая декстраты и мальтодекстрин), полиолы (включая маннит, ксилит и сорбит), циклодекстрины и тому подобное.

Подходящие смачивающие агенты для применения в твердых лекарственных формах, описанных здесь, включают, например, олеиновую кислоту, глицерилмоностеарат,

сорбитанмоноолеат, сорбитанмонолаурат, олеат триэтаноламина, моноэфир полиоксиэтиленсорбита и олеиновой кислоты, моноэфир полиоксиэтиленсорбита и лауриновой кислоты, четвертичные аммониевые соединения (например, Polyquat 10®), олеат натрия, лаурилсульфат натрия, стеарат магния, докузат натрия, триацетин, витамин Е, D-альфа-токоферилполиэтиленгликоль-1000-сукцинат (TPGS) и тому подобное.

Подходящие поверхностно-активные вещества для применения в твердых лекарственных формах, описанных здесь, включают, например, лаурилсульфат натрия, сорбитанмоноолеат, моноэфир полиоксиэтиленсорбита и олеиновой кислоты, полисорбаты, полуксомеры, соли желчных кислот, глицерилмоностеарат, сополимеры этиленоксида и пропиленоксида, например, Pluronic® (BASF), и тому подобное.

Подходящие суспендирующие агенты для применения в твердых лекарственных формах, описанных здесь, включают, без ограничения, поливинилпирролидон, например, поливинилпирролидон K12, поливинилпирролидон K17, поливинилпирролидон K25 или поливинилпирролидон K30, полиэтиленгликоль, например, полиэтиленгликоль может иметь молекулярную массу от около 300 до около 6000, или от около 3350 до около 4000, или от около 5400 до около 7000, сополимер винилпирролидона/винилацетата (S630), карбоксиметилцеллюлозу натрия, метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, полисорбат-80, гидроксиэтилметилцеллюлозу, альгинат натрия, камеди, такие как, например, трагакантовая камедь и аравийская камедь, гуаровую камедь, ксантаны, включая ксантановую камедь, сахара, целлюлозные полимеры, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза натрия, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, полисорбат-80, альгинат натрия, полиэтиоксилированный сорбитанмонолаурат, полиэтиоксилированный сорбитанмонолаурат, повидон и тому подобное.

Подходящие антиоксиданты для применения в твердых лекарственных формах, описанных здесь, включают, например, бутилированный гидрокситолуол (BHT), аскорбат натрия и токоферол.

Следует понимать, что добавки, используемые в твердых лекарственных формах, описанных здесь, в значительной степени совпадают. Таким образом, перечисленные выше добавки следует рассматривать исключительно как неограничивающие примеры типов добавок, которые могут быть включены в твердые лекарственные формы фармацевтических композиций, описанных здесь.

В других вариантах осуществления один или более слоев фармацевтической композиции пластифицирован. В качестве пояснения, пластификатор в большинстве случаев представляет собой твердое вещество или жидкость с высокой точкой кипения.

Подходящие пластификаторы могут быть добавлены в количестве от около 0.01% до около 50% по массе (масс./масс.) покрывающей композиции. Пластификаторы включают, без ограничения, диэтилфталат, сложные эфиры лимонной кислоты, полиэтиленгликоль, глицерин, ацетилированные глицериды, триацетин, полипропиленгликоль, полиэтиленгликоль, триэтилцитрат, дибутилсебацинат, стеариновую кислоту, стеарол, стеарат и касторовое масло.

Прессованные таблетки представляют собой твердые лекарственные формы, изготовленные прессованием объемной смеси композиций, описанных выше. В различных вариантах осуществления прессованные таблетки, разработанные для растворения в полости рта, будут включать один или более пищевкусовых агентов. В других вариантах осуществления прессованные таблетки будут включать пленку, окружающую конечную прессованную таблетку. В некоторых вариантах осуществления пленочное покрытие может обеспечить замедленное высвобождение соединения Формулы (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) или (VI), описанного здесь, из композиции. В других вариантах осуществления пленочное покрытие способствует приверженности пациента к лечению (например, покрытия Opadry® или сахарные покрытия). Пленочные покрытия, включая Opadry®, обычно составляют от около 1% до около 3% массы таблетки. В других вариантах осуществления прессованные таблетки содержат одно или более вспомогательных веществ. Капсула может быть изготовлена, например, путем помещения объемной смеси композиции соединения, описанного здесь, внутрь капсулы. В некоторых вариантах осуществления композиции (неводные суспензии и растворы) помещены в мягкую желатиновую капсулу. В других вариантах осуществления композиции помещены в стандартные желатиновые капсулы или нежелатиновые капсулы, как, например, капсулы, содержащие HPMS. В других вариантах осуществления композиция помещена во вскрываемую капсулу, которую можно принять внутрь целиком или открыть и высыпать содержимое на пищу перед едой. В некоторых вариантах осуществления терапевтическая доза разделена на несколько (например, две, три или четыре) капсулы. В некоторых вариантах осуществления целую дозу композиции доставляют в форме капсулы.

В различных вариантах осуществления частицы соединения Формулы (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) или (VI), описанного здесь, и одно или более вспомогательных веществ подвергают сухому смешиванию и прессованию с образованием массы, такой как таблетка, имеющей достаточную твердость для обеспечения фармацевтической композиции, которая распадается за менее чем около 30 минут, менее чем около 35 минут, менее чем около 40 минут, менее чем около 45 минут, менее чем около 50 минут, менее чем

около 55 минут или менее чем около 60 минут после перорального введения, высвобождая таким образом композицию в желудочно-кишечную среду.

В другом аспекте лекарственные формы могут содержать композиции, заключенные в микрокапсулы. В некоторых вариантах осуществления в веществе для заключения в микрокапсулы присутствует одно или более чем одно другое совместимое вещество. Типичные вещества включают, без ограничения, модификаторы pH, усилители разрушения, пеногасители, антиоксиданты, пищевкусовые агенты и вещества-носители, такие как связывающие вещества, суспендирующие агенты, разрыхлители, наполнители, поверхностно-активные вещества, солубилизаторы, стабилизаторы, смазывающие вещества, смачивающие агенты и разбавители.

Вещества, применимые для заключения в микрокапсулы, описанные здесь, включают вещества, совместимые с соединениями, описанными здесь, которые эффективно изолируют соединение от других несовместимых вспомогательных веществ. Вещества, совместимые с соединениями, описанными здесь, представляют собой вещества, которые замедляют высвобождение соединения Формулы (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) или (VI) *in vivo*.

Типичные вещества для заключения в микрокапсулы, применимые для замедления высвобождения композиций, содержащих соединения, описанные здесь, включают, без ограничения, простые эфиры гидроксипропилцеллюлозы (HPC), такие как Klucel® или Nisso HPC, простые эфиры низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы (L-HPC), простые эфиры гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC), такие как Seppifilm-LC, Pharmacoat®, Metolose SR, Methocel®-E, Opadry YS, PrimaFlo, Benecel MP824 и Benecel MP843, полимеры метилцеллюлозы, такие как Methocel®-A, ацетат-стеарат гидроксипропилметилцеллюлозы Aqoat (HF-LS, HF-LG, HF-MS) и Metolose®, этилцеллюлозы (EC) и их смеси, такие как E461, Ethocel®, Aqualon®-EC, Surelease®, поливиниловый спирт (PVA), такой как Opadry AMB, гидроксипропилцеллюлозы, такие как Natrosol®, карбоксиметилцеллюлозы и соли карбоксиметилцеллюлоз (CMC), такие как Aqualon®-CMC, поливиниловый спирт и сополимеры полиэтиленгликоля, такие как Kollicoat IR®, моноглицериды (Myverol), триглицериды (KLX), полиэтиленгликоли, модифицированный пищевой крахмал, акриловые полимеры и смеси акриловых полимеров с эфирами целлюлозы, такие как Eudragit® EPO, Eudragit® L30D-55, Eudragit® FS 30D Eudragit® L100-55, Eudragit® L100, Eudragit® S100, Eudragit® RD100, Eudragit® E100, Eudragit® L12.5, Eudragit® S12.5, Eudragit® NE30D и Eudragit® NE 40D, ацетат-фталат целлюлозы, пленки Sepifilm, как, например, смеси HPMC и стеариновой кислоты, циклодекстрины, и смеси этих веществ.

В других вариантах осуществления пластификаторы, такие как полиэтиленгликоли, например, PEG 300, PEG 400, PEG 600, PEG 1450, PEG 3350 и PEG 800, стеариновая кислота, пропиленгликоль, олеиновая кислота и триацетин, включены в вещество для заключения в микрокапсулы. В других вариантах осуществления вещество для заключения в микрокапсулы, применимые для задержки высвобождения фармацевтических композиций, представляет собой вещество из фармакопеи Соединенных Штатов Америки (USP) или из Национального формуляра (NF). В еще других вариантах осуществления вещество для заключения в микрокапсулы представляет собой Klucel. В других вариантах осуществления вещество для заключения в микрокапсулы представляет собой метилцеллюлозу.

Заклученные в микрокапсулы соединения, описанные здесь, могут быть изготовлены способами, которые включают, например, способы распылительной сушки, способы с вращающимся диском и растворителем (spinning disk-solvent processes), способы расплавления, способы распылительного охлаждения, псевдооживленный слой, электростатическое осаждение, прессование с центрифугированием, ротационное суспензионное разделение, полимеризацию на границе раздела фаз жидкость - газ или твердое тело - газ, прессование давлением, или баню распылительной экстракции растворителями (spraying solvent extraction bath). В дополнение к этим, также могут быть применены некоторые химические методики, например, комплексная коацервация, выпаривание растворителя, несовместимость полимеров, полимеризацию на границе раздела фаз в жидкой среде, полимеризацию in situ, высушивание в жидкой среде и десольватация в жидкой среде. Кроме того, также могут быть применены другие способы, такие как уплотнение валиком, прессование/сферонизация, коацервация или покрытие наночастицами.

В еще других вариантах осуществления также изготавливают шипучие порошки согласно настоящему описанию. Шипучие соли были использованы для диспергирования лекарственных средств в воде перед пероральным введением. Шипучие соли представляют собой гранулы или крупнодисперсные порошки, содержащие лекарственный агент в сухой смеси, обычно состоящей из бикарбоната натрия, лимонной кислоты и/или винной кислоты. При растворении таких солей в воде происходит взаимодействие кислот и оснований с высвобождением газообразного диоксида углерода, что вызывает «шипение». Примеры шипучих солей включают, например, следующие ингредиенты: бикарбонат натрия или смесь бикарбоната натрия и карбоната натрия, лимонную кислоту и/или винную кислоту. Вместо комбинации бикарбоната натрия и лимонной и винной кислот может быть использована любая комбинация кислоты и основания, приводящая к высвобождению

диоксида углерода, при условии, что ингредиенты являются подходящими для фармацевтического применения и приводят к pH около 6.0 или выше.

В других вариантах осуществления композиции, описанные в настоящем документе, содержащие соединение, описанное здесь, представляют собой твердые дисперсии. Способы получения таких твердых дисперсий включают, без ограничения, например, патенты США №№ 4,343,789, 5,340,591, 5,456,923, 5,700,485, 5,723,269 и публикацию патента США № 2004/0013734. В еще других вариантах осуществления композиции, описанные здесь, представляют собой твердые растворы. Такие растворы содержат вещество вместе с активным агентом и другими вспомогательными веществами таким образом, что нагревание смеси приводит к растворению лекарственного средства, и полученную композицию затем охлаждают с получением твердой смеси, которая может затем быть обработана или непосредственно добавлена в капсулу, или спрессована с получением таблетки. Способы получения таких твердых растворов включают, без ограничения, например, патенты США №№ 4,151,273, 5,281,420 и 6,083,518.

Фармацевтические твердые лекарственные формы для перорального введения, включая композиции, описанные здесь, содержащие соединения, описанные здесь, могут затем быть составлены для обеспечения контролируемого высвобождения соединения Формулы (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) или (VI). Контролируемое высвобождение относится к высвобождению соединений, описанных здесь, из содержащей их лекарственной формы в соответствии с желаемым профилем в течение продолжительного периода времени. Профили контролируемого высвобождения включают, например, профили длительного высвобождения, пролонгированного высвобождения, прерывистого высвобождения и отсроченного высвобождения. В отличие от композиций с немедленным высвобождением композиции с контролируемым высвобождением делают возможной доставку агента субъекту в течение продолжительного периода времени в соответствии с предварительно определенным профилем. Такие скорости высвобождения могут обеспечить терапевтически эффективные уровни агента в течение продолжительного периода времени и, посредством этого, обеспечить более длительный период фармакологического ответа, минимизируя, в то же время, побочные эффекты по сравнению с обычными лекарственными формами с быстрым высвобождением. Такие более длительные периоды ответа обеспечивают многие преимущества, присущие таким композициям, недостижимые соответствующими короткодействующими препаратами с немедленным высвобождением.

В некоторых вариантах осуществления твердые лекарственные формы, описанные здесь, могут быть изготовлены в виде лекарственных форм для перорального введения с

отсроченным высвобождением, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, то есть, в виде лекарственной формы фармацевтической композиции для перорального введения, как описано здесь, в которой использовано кишечнорастворимое покрытие для осуществления высвобождения в тонкой кишке желудочно-кишечного тракта. Лекарственная форма с кишечнорастворимым покрытием может представлять собой прессованную, или формованную, или выдавленную таблетку/форму (покрытую или непокрытую), содержащую гранулы, порошок, шарики, зерна или частицы активного ингредиента и/или других компонентов композиции, которые сами по себе имеют или не имеют покрытия. Лекарственная форма для перорального введения с кишечнорастворимым покрытием также может представлять собой капсулу (покрытую или непокрытую), содержащую пеллеты, зерна или гранулы твердого носителя или композиции, которые сами по себе имеют или не имеют покрытия.

В контексте данного документа термин «замедленное высвобождение» относится к такой доставке, что высвобождение может быть осуществлено в некотором в большинстве случаев предсказуемом месте кишечного тракта, дистальнее, чем оно могло бы быть осуществлено, в отсутствие изменений, приводящих к замедленному высвобождению. В некоторых вариантах осуществления способом замедления высвобождения является покрытие. Любые покрытия следует наносить с достаточной толщиной, такой, что все покрытие не растворяется в жидкостях желудочно-кишечного тракта при pH ниже около 5, но растворяется при pH около 5 и выше. Покрытия могут быть изготовлены из приведенных ниже веществ:

Акриловые полимеры. Свойства акриловых полимеров (в первую очередь их растворимость в биологических жидкостях) могут варьироваться в зависимости от степени и типа замещения. Примеры замещенных акриловых полимеров включают сополимеры метакриловой кислоты и сополимеры метакрилата аммония. Серии Eudragit E, L, S, RL, RS и NE (Rohm Pharma) являются доступными как солюбилизированные в органическом растворителе, в виде водной дисперсии или сухих порошков. Серии Eudragit RL, NE и RS нерастворимы в желудочно-кишечном тракте, но проходимы, и их используют, главным образом, для доставки в толстую кишку. Серии Eudragit E растворяется в желудке. Серии Eudragit L, L-30D и S нерастворимы в желудке и растворяются в кишечнике;

Производные целлюлозы. Примерами подходящих производных целлюлозы являются: этилцеллюлоза, реакционные смеси частичных уксуснокислых эфиров целлюлозы и ангидрида фталевой кислоты. Свойства могут варьироваться в зависимости от степени и типа замещения. Ацетат-фталат целлюлозы (CAP) растворяется при pH > 6. Aquateric (FMC) является системой на водной основе и представляет собой высушенный распылительной

сушкой CAP-псевдолатекс с частицами <1 мкм. Другие компоненты Aquateric могут включать плуроники (pluronic), Tweens и ацелированные моноглицериды. Другие подходящие производные целлюлозы включают: ацетат-тримеллитат целлюлозы (Eastman); метилцеллюлозу (Pharmacoat, Methocel); фталат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCP); сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCS); и ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы (например, AQOAT (Shin Etsu)). Свойства могут варьироваться в зависимости от степени и типа замещения. Например, HPMCP, такой как марки HP-50, HP-55, HP-55S, HP-55F, является подходящим. Свойства могут варьироваться в зависимости от степени и типа замещения. Например, подходящие марки ацетата-сукцината гидроксипропилметилцеллюлозы включают, без ограничения, AS-LG (LF), растворяющийся при pH 5, AS-MG (MF), растворяющийся при pH 5.5, и AS-HG (HF), растворяющийся при более высоком pH. Эти полимеры представлены в виде гранул или тонкоизмельченных порошков для водных дисперсий; Фталат поливинилацетата (PVAP). PVAP растворяется при pH>5, и он значительно менее проницаем для водяного пара и желудочного сока.

В некоторых вариантах осуществления покрытие может содержать и обычно содержит пластификатор и, возможно, другие вспомогательные вещества для покрытия, такие как красители, тальк и/или стеарат магния. Подходящие пластификаторы включают триэтилцитрат (Citroflex 2), триацетин (глицерилтриацетат), ацетилтриэтилцитрат (Citroflex A2), Carbowax 400 (полиэтиленгликоль 400), диэтилфталат, трибутилцитрат, ацелированные моноглицериды, глицерин, сложные эфиры жирных кислот, пропиленгликоль и дибутилфталат. В частности, анионные карбоновые акриловые полимеры обычно будут содержать 10-25% по массе пластификатора, главным образом, дибутилфталата, полиэтиленгликоля, триэтилцитрата и триацетина. Для нанесения покрытий применяют обычные методики покрытия, такие как распылительное покрытие или нанесение оболочки. Толщина оболочки должна быть достаточной для обеспечения интактного состояния лекарственной формы для перорального введения до достижения желаемой области местной доставки в кишечном тракте.

Помимо пластификаторов в покрытия могут быть добавлены красители, вещества, уменьшающие клейкость, поверхностно-активные вещества, противовспенивающие агенты, смазывающие вещества (например, карнаубский воск или PEG) для солюбилизации или диспергирования вещества покрытия и для улучшения свойств покрытия и покрытого продукта.

В других вариантах осуществления доставку композиций, описанных здесь, содержащих соединение Формулы (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) или (VI), описанное

здесь, осуществляют с применением лекарственной формы с прерывистым высвобождением. Лекарственная форма с прерывистым высвобождением может обеспечить один или более импульсы немедленного высвобождения в предварительно определенные моменты времени после контролируемого периода задержки или в определенных местах. Лекарственные формы с прерывистым высвобождением могут быть введены с применением множества композиций с прерывистым высвобождением, включая, без ограничения, композиции, описанные в патентах США №№ 5,011,692; 5,017,381; 5,229,135; 5,840,329; 4,871,549; 5,260,068; 5,260,069; 5,508,040; 5,567,441 и 5,837,284.

Многие другие типы систем с контролируемым высвобождением являются подходящими для применения с композициями, описанными здесь. Примеры таких систем доставки включают, например, системы на основе полимеров, таких как полимолочная и полигликолевая кислоты, полиангидриды и поликапролактон; пористые матрицы, системы, не основанные на полимерах, представляющие собой липиды, включая стерин, такие как холестерин, сложные эфиры холестерина и жирные кислоты, или нейтральные жиры, такие как моно-, ди- и триглицериды; гидрогелевые системы высвобождения; силиконовые системы; системы на основе пептидов; восковые покрытия, лекарственные формы, подверженные биологическому разложению, прессованные таблетки с применением обычных связывающих веществ и тому подобное. См., например, Liberman *et al.*, *Pharmaceutical Dosage Forms*, 2 Ed., Vol. 1, pp. 209-214 (1990); Singh *et al.*, *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 2nd Ed., pp. 751-753 (2002); патенты США №№ 4,327,725; 4,624,848; 4,968,509; 5,461,140; 5,456,923; 5,516,527; 5,622,721; 5,686,105; 5,700,410; 5,977,175; 6,465,014 и 6,932,983.

В некоторых вариантах осуществления предложены фармацевтические композиции, содержащие частицы соединений, описанных здесь, например, соединений Формулы (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) или (VI), и, по меньшей мере, один диспергирующий агент или суспендирующий агент, для перорального введения субъекту. Композиции могут представлять собой порошок и/или гранулы для суспензии, и при смешивании с водой получают в основном однородную суспензию.

Жидкие лекарственные формы композиций для перорального введения могут представлять собой водные суспензии, выбранные из группы, включающей, без ограничения, фармацевтически приемлемые водные дисперсии, эмульсии, растворы, эликсиры, гели и сиропы для перорального введения. См., например, Singh *et al.*, *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 2nd Ed., pp. 754-757 (2002).

Водные суспензии и дисперсии, описанные здесь, могут сохранять гомогенное состояние, как определено в фармакопее США (издание 2005 г., глава 905), по меньшей мере, в течение

4 часов. Гомогенность следует определять способом отбора проб, соответствующим определению гомогенности всей композиции. В одном варианте осуществления водную суспензию можно ресуспендировать с образованием гомогенной суспензии физическим перемешиванием продолжительностью менее 1 минуты. В другом варианте осуществления водную суспензию можно ресуспендировать с образованием гомогенной суспензии физическим перемешиванием продолжительностью менее 45 секунд. В еще одном варианте осуществления водную суспензию можно ресуспендировать с образованием гомогенной суспензии физическим перемешиванием продолжительностью менее 30 секунд. В еще одном варианте осуществления перемешивание не является необходимым для поддержания гомогенной водной дисперсии.

Фармацевтические композиции, описанные здесь, могут включать подсластители, такие как, без ограничения, сироп аравийской камеди, ацесульфам К, алитам, анис, яблоко, аспартам, банан, желе со взбитыми сливками, ягоды, черная смородина, ирис, цитрат кальция, камфора, карамель, вишня, вишневый крем, шоколад, корица, жевательная резинка, цитрус, цитрусовый пунш, цитрусовый крем, сахарная вата, какао, кола, охлажденная вишня, охлажденный цитрус, цикламат, циламат (cyclamate), декстроза, эвкалипт, эвгенол, фруктоза, фруктовый пунш, имбирь, глицирретинат, сироп солодки (лакрицы), виноград, грейпфрут, мед, изомальт, лимон, лайм, лимонный крем, глицирризинат моноаммония (MagnaSweet®), мальтол, маннит, клен, пастила, ментол, мятный крем, ягодная смесь, неогесперидин DC, неотам, апельсин, груша, персик, мята перечная, крем мяты перечной, Prosweet® Powder, малина, корневое пиво, ром, сахарин, сафрол, сорбит, мята курчавая, крем мяты курчавой, земляника, земляничный крем, стевия, сукралоза, сахароза, сахарин натрия, сахарин, аспартам, ацесульфам калия, маннит, талин, сукралоза, сорбит, швейцарский крем, тагатоza, мандарин, тауматин, тутти-фрутти, ваниль, грецкий орех, арбуз, черешня, гаультерия, ксилит, или любую комбинацию этих пищевых ингредиентов, например, анис-ментол, вишня-анис, корица-апельсин, вишня-корица, шоколад-мята, мед-лимон, лимон-лайм, лимон-мята, ментол-эвкалипт, апельсин-крем, ваниль-мята и их смеси.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, описанные здесь, могут представлять собой самоэмульгирующиеся системы доставки лекарственных средств (SEDDS). Эмульсии представляют собой дисперсии одной несмешивающейся фазы в другой, обычно в форме капель. В большинстве случаев эмульсии получают интенсивным механическим диспергированием. SEDDS, в отличие от эмульсий или микроэмульсий, спонтанно образуют эмульсии при добавлении к избытку воды без какого-либо внешнего механического диспергирования или перемешивания. Преимущество SEDDS состоит в том,

что для распределения капель в растворе необходимо лишь мягкое перемешивание. В дополнение, вода или водная фаза может быть добавлена непосредственно перед введением, что обеспечивает стабильность нестабильного или гидрофобного активного ингредиента. Таким образом, SEDDS обеспечивает эффективную систему доставки для пероральной или парентеральной доставки гидрофобных активных ингредиентов. SEDDS может обеспечить улучшения биодоступности гидрофобных активных ингредиентов. Способы изготовления самоэмульгирующихся лекарственных форм включают, без ограничения, например, патенты США №№ 5,858,401, 6,667,048 и 6,960,563.

Существует совпадение между перечисленными выше добавками, используемыми в водных дисперсиях или суспензиях, описанных здесь, поскольку разные специалисты в данной области техники часто по-разному классифицируют конкретную добавку, или эту добавку обычно используют для любой из нескольких различных функций. Таким образом, перечисленные выше добавки следует рассматривать исключительно как неограничивающие примеры типов добавок, которые могут быть включены в композиции, описанные здесь.

Возможные вспомогательные вещества для композиций для интраназального введения включают, например, патенты США №№ 4,476,116, 5,116,817 и 6,391,452. Композиции изготавливают в форме растворов в физиологическом растворе с использованием бензилового спирта и других подходящих консервантов, фторуглеродов и/или других солюбилизирующих или диспергирующих агентов. См., например, Ansel, H. C. *et al.*, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Sixth Ed. (1995). Предпочтительно, эти композиции и препараты изготавливают с использованием подходящих нетоксичных фармацевтически приемлемых ингредиентов. Выбор подходящих носителей в значительной степени зависит от природы желаемой назальной лекарственной формы, например, растворов, суспензий, мазей или гелей. Назальные лекарственные формы в большинстве случаев содержат значительное количество воды в дополнение к активному ингредиенту. Могут также присутствовать небольшие количества других ингредиентов, таких как регуляторы pH, эмульгаторы или диспергирующие агенты, консерванты, поверхностно-активные вещества, желирующие агенты, или буферные или другие стабилизирующие и солюбилизирующие агенты. Предпочтительно, назальная лекарственная форма должна быть изотонична назальным секретам.

Для введения путем ингаляции соединения, описанные здесь, могут быть представлены в форме аэрозоля, тумана или порошка. Доставку фармацевтических композиций, описанных здесь, подходящим образом осуществляют в форме получения распыленного аэрозоля из упаковок под давлением или небулайзера с использованием подходящего пропеллента,

например, дихлордифторметана, трихлорфторметана, дихлортетрафторэтана, диоксида углерода или другого подходящего газа. В случае аэрозоля под давлением единица дозы может быть определена клапаном для доставки отмеренного количества. Могут быть изготовлены капсулы и картриджи, такие как, только в качестве примера, желатиновые, для применения в ингаляторе или инсуффляторе, содержащие порошковую смесь соединения, описанного здесь, и подходящую основу порошка, такого как лактоза или крахмал.

Сосотавы для буккального введения, содержащие соединения, описанные здесь, могут быть введены с применением множества композиций, которые включают, без ограничения, патенты США №№ 4,229,447, 4,596,795, 4,755,386 и 5,739,136. В дополнение, лекарственные формы для буккального введения, описанные здесь, могут дополнительно содержать биоразлагаемый (гидролизуемый) полимерный носитель, который также способствует адгезии лекарственной формы к слизистой оболочке щеки. Лекарственную форму для буккального введения изготавливают таким образом, чтобы она постепенно распадалась в течение predetermined периода времени, при этом доставка соединения обеспечена фактически в течение всего указанного периода. Трансбуккальная доставка лекарственного средства позволяет избежать недостатков, связанных с пероральным введением лекарственных средств, например, медленной абсорбции, разрушения активного агента жидкостями, присутствующими в желудочно-кишечном тракте, и/или его инактивации при первом прохождении через печень. В отношении биоразлагаемого (гидролизуемого) полимерного носителя следует понимать, что может быть использован практически любой такой носитель, при условии, что это не вредит желаемому профилю высвобождения лекарственного средства, и что носитель совместим с соединениями, описанными здесь, и любыми другими компонентами, которые могут присутствовать в единице дозы для трансбуккального введения. В большинстве случаев полимерный носитель содержит гидрофильные (водорастворимые и набухающие в воде) полимеры, адгезирующие к влажной поверхности слизистой оболочки щеки. Примеры полимерных носителей, применимых здесь, включают полимеры и сополимеры акриловой кислоты, например, известные как «карбомеры» (одним таким полимером является Carbopol®, который может быть получен от B.F. Goodrich). В лекарственные формы для трансбуккального введения, описанные здесь, могут также быть включены другие компоненты, включая, без ограничения, разрыхлители, разбавители, связывающие вещества, смазывающие вещества, пищевкусовые добавки, красители, консерванты и тому подобное. Для трансбуккального или сублингвального введения композиции могут иметь форму таблеток, пастилок или гелей, изготовленных обычным способом.

Композиции для трансдермального введения, описанные здесь, могут быть введены с применением множества устройств, включая, без ограничения, патенты США №№ 3,598,122, 3,598,123, 3,710,795, 3,731,683, 3,742,951, 3,814,097, 3,921,636, 3,972,995, 3,993,072, 3,993,073, 3,996,934, 4,031,894, 4,060,084, 4,069,307, 4,077,407, 4,201,211, 4,230,105, 4,292,299, 4,292,303, 5,336,168, 5,665,378, 5,837,280, 5,869,090, 6,923,983, 6,929,801 и 6,946,144.

Лекарственные формы для трансдермального введения, описанные здесь, могут содержать определенные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, общепринятые в данной области техники. В одном варианте осуществления композиции для трансдермального введения, описанные здесь, включают, по меньшей мере, три компонента: (1) композицию соединения по изобретению; (2) вещество, способствующее проникновению, и (3) водный адъювант. В дополнение, композиции для трансдермального введения могут содержать дополнительные компоненты, такие как, без ограничения, желирующие агенты, основы кремов и мазей, и тому подобное. В некоторых вариантах осуществления композиция для трансдермального введения может дополнительно включать тканую или нетканую подложку для усиления всасывания и предотвращения удаления композиции для трансдермального введения с кожи. В других вариантах осуществления композиции для трансдермального введения, описанные здесь, способны поддерживать насыщенное или перенасыщенное состояние для содействия диффузии в кожу.

В композициях, подходящих для трансдермального введения соединений, описанных здесь, могут быть использованы устройства для трансдермальной доставки и пластыри для трансдермальной доставки, и эти композиции могут представлять собой липофильные эмульсии или забуференные водные растворы, растворенные и/или диспергированные в полимере или связывающем веществе. Такие пластыри могут быть разработаны для непрерывной, прерывистой доставки фармацевтических агентов или доставки фармацевтических агентов по требованию. Более того, трансдермальная доставка соединений, описанных здесь, может быть осуществлена посредством ионофоретических пластырей и тому подобного. В дополнение, трансдермальные пластыри могут обеспечить контролируемое высвобождение соединений, описанных в настоящем документе. Скорость всасывания может быть уменьшена путем применения скорость-контролирующих мембран или захватом соединения в полимерную матрицу или гель. Наоборот, для увеличения всасывания могут быть использованы усилители абсорбции. Усилитель абсорбции или носитель может содержать всасываемые фармацевтически приемлемые растворители для облегчения прохождения через кожу. Например, устройства для трансдермального

введения представлены в форме повязки, содержащей основу, резервуар, содержащий соединение, необязательно, с носителями, необязательно, скорость-контролирующий барьер для доставки соединения в кожу хозяина с контролируемой и предопределенной скоростью в течение продолжительного периода времени, и средства прикрепления устройства к коже.

Композиции, подходящие для внутримышечной, подкожной или внутривенной инъекции, могут содержать физиологически приемлемые стерильные водные или неводные растворы, дисперсии, суспензии или эмульсии, и стерильные порошки для восстановления в стерильных растворах или дисперсиях для инъекций. Примеры подходящих водных и неводных носителей, разбавителей, растворителей или несущих сред включают воду, этанол, полиолы (пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, глицерин, кремофор (cremophor) и тому подобное), их подходящие смеси, растительные масла (такие как оливковое масло) и органические сложные эфиры для инъекций, такие как этилолеат. Подходящую текучесть можно поддерживать, например, применением покрытия, такого как лецитин, поддержанием необходимого размера частиц в случае дисперсий и применением поверхностно-активных веществ. Композиции, подходящие для подкожной инъекции, также могут содержать такие добавки, как консерванты, смачивающие агенты, эмульгаторы и диспергирующие агенты. Предотвращение роста микроорганизмов можно обеспечить различными антибактериальными и противогрибковыми агентами, такими как парабены, хлорбутанол, фенол, сорбиновая кислота и тому подобное. Также может быть желательным включение изотонических агентов, таких как сахара, хлорид натрия и тому подобное. Пролонгированное всасывание лекарственной формы для инъекций может быть обусловлено применением агентов, замедляющих всасывание, таких как моностеарат алюминия и желатин.

Для внутривенных инъекций соединения, описанные здесь, могут быть приготовлены в водных растворах, предпочтительно, в физиологически совместимых буферах, таких как раствор Хенкса, раствор Рингера или физиологический раствор. Для введения через слизистые оболочки в композиции используют вещества, способствующие проникновению, подходящие для преодолеваемого барьера. В большинстве случаев такие вещества, способствующие проникновению, известны в данной области техники. Для других парентеральных инъекций подходящие композиции могут содержать водные или неводные растворы, предпочтительно, с физиологически совместимыми буферами или вспомогательными веществами. Такие вспомогательные вещества в большинстве случаев известны в данной области техники.

Парентеральные инъекции могут включать болюсную инъекцию или непрерывную инфузию. Композиции для инъекций могут быть представлены в стандартной лекарственной форме, например, в ампулах или контейнерах на несколько доз, с добавленным консервантом. Фармацевтическая композиция, описанная здесь, может быть представлена в форме, подходящей для парентеральной инъекции, в виде стерильных суспензий, растворов или эмульсий в масляных или водных средах-носителях, и может содержать агенты для изготовления лекарственных форм, такие как суспендирующие агенты, стабилизаторы и/или диспергирующие агенты. Фармацевтические композиции для парентерального введения включают водные растворы активных соединений в водорастворимой форме. В дополнение, суспензии активных соединений могут быть изготовлены в форме подходящих масляных суспензий для инъекций. Подходящие липофильные растворители или среды-носители включают жирные масла, такие как кунжутное масло, или синтетические сложные эфиры жирных кислот, такие как этилолеат, или триглицериды, или липосомы. Водные суспензии для инъекций могут содержать вещества, увеличивающие вязкость суспензии, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, сорбит или декстран. Необязательно, суспензия также может содержать подходящие стабилизаторы или агенты, увеличивающие растворимость соединений для того, чтобы сделать возможным приготовление высококонцентрированных растворов. В качестве альтернативы, активный ингредиент может быть представлен в форме порошка для разведения в подходящей среде-носителе, например, стерильной апиrogenной воде, перед применением.

В некоторых вариантах осуществления могут быть использованы системы доставки фармацевтических соединений, такие как, например, липосомы и эмульсии. В некоторых вариантах осуществления композиции, предложенные здесь, также могут содержать мукоадгезивный полимер, выбранный из, например, карбоксиметилцеллюлозы, карбомера (полимера акриловой кислоты), поли(метилметакрилата), полиакриламида, поликарбофила, сополимера акриловой кислоты и бутилакрилата, альгината натрия и декстрана.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные здесь, могут быть введены местно и могут быть изготовлены в форме множества композиций для местного введения, таких как растворы, суспензии, лосьоны, гели, пасты, полоски с лекарственным средством, бальзамы, кремы или мази. Такие фармацевтические композиции могут содержать солюбилизаторы, стабилизаторы, агенты, увеличивающие тоничность, буферы и консерванты.

Соединения, описанные здесь, также могут быть изготовлены в форме композиций для ректального введения, таких как клизмы, гели для ректального введения, пены для ректального введения, аэрозоли для ректального введения, суппозитории, гелевые суппозитории или удерживающие клизмы, содержащие обычные суппозиторные основы, такие как масло какао или другие глицериды, а также синтетические полимеры, такие как поливинилпирролидон, PEG и тому подобное. В формах композиций в виде суппозитория сначала происходит расплавление легкоплавкого воска, такого как, без ограничения, смесь глицеридов жирных кислот, необязательно, в комбинации с маслом какао.

В большинстве случаев агент, такой как соединение Формулы (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) или (VI), вводят в количестве, эффективном для улучшения заболевания или расстройства или предотвращения развития его симптомов (то есть, терапевтически эффективным количестве). Таким образом, терапевтически эффективное количество может представлять собой количество, способное, по меньшей мере, частично предотвратить заболевание или расстройство или инвертировать его течение. Доза, необходимая для достижения эффективного количества, может варьироваться в зависимости от агента, композиции, заболевания или расстройства, и индивида, которому вводят агент.

Определение эффективных количеств также может включать анализы *in vitro*, в которых различные дозы агента вводят в клетки в культуре и определяют концентрацию агента, эффективную для улучшения некоторых или всех симптомов, для вычисления концентрации, необходимой *in vivo*. Эффективные количества также могут быть основаны на исследованиях на животных *in vivo*.

Агент может быть введен до, во время или после появления симптомов заболевания или расстройства. В некоторых вариантах осуществления агент вводят субъекту с семейным анамнезом заболевания или расстройства, или имеющему фенотип, который может указывать на предрасположенность к заболеванию или расстройству, или имеющему генотип, из-за которого субъект предрасположен к заболеванию или расстройству.

Примеры способов введения и схем лечения

Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть использованы в приготовлении лекарственных средств для лечения рака или для лечения заболеваний или состояний, при которых будет полезно, по меньшей мере, отчасти, ингибирование Olig2. В дополнение, способ лечения любых заболеваний или состояний, описанных здесь, у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включает введение указанному субъекту фармацевтических композиций, содержащих, по меньшей мере, одно соединение, описанное здесь, или его фармацевтически приемлемую соль, фармацевтически

приемлемое пролекарство или фармацевтически приемлемый сольват в терапевтически эффективных количествах.

Композиции, содержащие соединение (соединения), описанное здесь, могут быть введены для профилактического и/или терапевтического лечения. В терапевтических применениях композиции вводят пациенту, уже страдающему от заболевания или состояния, в количестве, достаточном для лечения или, по меньшей мере, частичного подавления симптомов заболевания или состояния. Количества, эффективные для такого применения, будут зависеть от тяжести и течения заболевания или состояния, предшествующей терапии, состояния здоровья пациента, массы тела и ответа на лекарственные средства и мнения лечащего врача.

В профилактических применениях композиции, содержащие соединения, описанные здесь, вводят пациенту, восприимчивому к определенному заболеванию, расстройству или состоянию, или, в противном случае, пациенту с риском такого заболевания, расстройства или состояния. Такое количество определяют как «профилактически эффективное количество или доза». В таких применениях точные количества также зависят от состояния здоровья пациента, массы тела и тому подобного. При применении у пациента эффективные количества для такого применения будут зависеть от тяжести и течения заболевания, расстройства или состояния, предшествующей терапии, состояния здоровья пациента и ответа на лекарственные средства и мнения лечащего врача.

В случае отсутствия улучшения состояния пациента по усмотрению врача возможно длительное применение соединений, то есть в течение длительного периода времени, включая применение на всем протяжении жизни пациента, для улучшения или, в противном случае, контроля или ограничения симптомов заболевания или состояния у пациента.

В случае улучшения состояния пациента по усмотрению врача возможен постоянный прием соединений; альтернативно, доза лекарственного средства может быть временно снижена или прием лекарственного средства может быть временно прекращен на определенный промежуток времени (то есть «отдых от лекарств»). Продолжительность "отдыха от лекарств" может варьироваться от 2 суток до 1 года, включая, исключительно в качестве примера, 2 суток, 3 суток, 4 суток, 5 суток, 6 суток, 7 суток, 10 суток, 12 суток, 15 суток, 20 суток, 28 суток, 35 суток, 50 суток, 70 суток, 100 суток, 120 суток, 150 суток, 180 суток, 200 суток, 250 суток, 280 суток, 300 суток, 320 суток, 350 суток или 365 суток. Снижение дозы в течение "отдыха от лекарств" может составлять от приблизительно 10% до приблизительно 100%, включая, исключительно в качестве примера, приблизительно 10%, приблизительно 15%, приблизительно 20%, приблизительно 25%, приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно

50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95% или приблизительно 100%.

При улучшении состояния здоровья пациента вводят поддерживающую дозу, если необходимо. Затем доза и частота введения, или и то, и другое, могут быть снижены как функция симптомов до уровня, при котором сохраняется улучшение заболевания, расстройства или состояния. Тем не менее, при рецидиве симптомов для пациента может быть необходимым периодическое лечение на долговременной основе.

Количество данного агента, которое будет соответствовать такому количеству, будет варьироваться в зависимости от факторов, таких как конкретное соединение, заболевание или состояние и его тяжесть, индивидуальных параметров (например, массы тела) субъекта или хозяина, нуждающегося в лечении, но, тем не менее, может быть определено способом, известным в данной области техники, в соответствии с конкретными обстоятельствами случая, включая, например, конкретный вводимый агент, путь введения, состояние, подлежащее лечению, и субъекта или хозяина, проходящего лечение. В большинстве случаев, тем не менее, дозы, применяемые для лечения взрослого человека, будут обычно составлять от около 0.02 до около 5000 мг в сутки, в некоторых вариантах осуществления от около 1 до около 1500 мг в сутки. Желаемая доза может подходящим образом быть представлена в форме разовой дозы или в форме разделенных доз, вводимых одновременно (или в течение короткого периода времени) или с подходящими интервалами, например, в форме двух, трех, четырех или более доз в сутки.

Фармацевтическая композиция, описанная здесь, может быть представлена в стандартных лекарственных формах, подходящих для однократного введения определенных доз. В стандартной лекарственной форме композиция разделена на стандартные дозы, содержащие подходящие количества одного или более соединений. Стандартная доза может быть представлена в форме упаковки, содержащей дискретные количества композиции. Неограничивающие примеры представляют собой упакованные таблетки или капсулы и порошки во флаконах или ампулах. Композиции в виде водных суспензий могут быть упакованы в неподдающиеся повторной герметизации контейнеры на одну дозу. Альтернативно, могут быть использованы поддающиеся повторной герметизации контейнеры на несколько доз, в случае чего в композицию обычно включают консервант. Исключительно в качестве примера, композиции для парентеральной инъекции могут быть представлены в стандартной лекарственной форме, включая, без ограничения, ампулы или контейнеры на несколько доз с добавленным консервантом.

Описанные здесь суточные дозы, подходящие для соединений, описанных здесь, составляют от около 0.01 мг/кг до около 20 мг/кг. В одном варианте осуществления суточные дозы составляют от около 0.1 мг/кг до около 10 мг/кг. Указанная суточная доза у крупного млекопитающего, включая, без ограничения, людей, составляет от около 0.5 мг до около 1000 мг, и ее подходящим образом вводят в форме разовой дозы или в разделенных дозах, включая, без ограничения, до четырех раз в сутки или в форме с пролонгированным высвобождением. Подходящие стандартные лекарственные формы для перорального введения содержат от около 1 до около 500 мг активного ингредиента. В одном варианте осуществления стандартная доза составляет около 1 мг, около 5 мг, около 10 мг, около 20 мг, около 50 мг, около 100 мг, около 200 мг, около 250 мг, около 400 мг или около 500 мг. Указанные выше диапазоны являются лишь приблизительными, поскольку число переменных в отношении индивидуальной схемы лечения велико, и значительные отклонения от этих рекомендуемых величин не являются необычными. Такие дозы могут быть изменены в зависимости от ряда переменных, включающих, без ограничения, активность применяемого соединения, заболевание или состояние, по поводу которого проводят лечение, способ введения, требования отдельного субъекта, тяжесть заболевания или состояния, по поводу которого проводят лечение, и мнение практикующего врача.

Токсичность и терапевтическая эффективность таких схем лечения может быть определена стандартными фармацевтическими способами на клеточных культурах или экспериментальных животных, включая, без ограничения, определение LD₅₀ (дозы, смертельной для 50% популяции) и ED₅₀ (дозы, терапевтически эффективной у 50% популяции). Дозовое соотношение между токсическими и терапевтическими эффектами представляет собой терапевтический индекс и может быть выражено как соотношение между LD₅₀ и ED₅₀. Предпочтительны соединения, демонстрирующие высокие терапевтические индексы. Данные, полученные в анализах на клеточных культурах и исследованиях на животных, могут быть применены в определении диапазона доз для применения у человека. Доза таких соединений предпочтительно лежит в диапазоне концентраций в циркулирующей крови, включающий ED₅₀ с минимальной токсичностью. Доза может варьироваться в пределах этого диапазона в зависимости от используемой лекарственной формы и применяемого пути введения.

Комбинированное лечение

Соединения Формулы (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) или (VI) и их композиции также могут быть использованы в комбинации с другими терапевтическими агентами, выбранными по их терапевтическому значению для состояния, подлежащего

лечению. В большинстве случаев композиции, описанные здесь и в вариантах осуществления, где применяют комбинированную терапию, другие агенты нет необходимости вводить в одной и той же фармацевтической композиции, и, ввиду различных физических и химических свойств может быть необходимым вводить их различными путями. Определение способа введения и целесообразности введения в одной и той же фармацевтической композиции там, где это возможно, входит в объем знаний квалифицированного практикующего врача. Первое введение может быть осуществлено согласно установленным протоколам, известным в данной области техники, и затем на основании наблюдаемых эффектов квалифицированный практикующий врач может изменить дозу, способы введения и время введения.

В некоторых случаях может быть подходящим вводить, по меньшей мере, одно соединение, описанное здесь, в комбинации с другим терапевтическим агентом. Исключительно в качестве примера, если одним из побочных эффектов, которые испытывает пациент при введении одного из соединений по настоящему изобретению, такого как соединение Формулы (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) или (VI), является тошнота, то может быть подходящим введение агента от тошноты в комбинации с первым терапевтическим агентом. Либо, исключительно в качестве примера, терапевтическая эффективность одного из соединений, описанных здесь, может быть увеличена путем введения адьюванта (то есть, сам по себе адьювант может иметь минимальный терапевтический полезный эффект, но в комбинации с другим терапевтическим агентом общий терапевтический полезный эффект для пациента увеличивается). Либо, исключительно в качестве примера, полезный эффект, оказываемый на пациента, может быть увеличен введением одного из соединений, описанных здесь, с другим терапевтическим агентом (что также включает схему лечения), также имеющим полезный терапевтический эффект. В любом случае, независимо от заболевания, расстройства или состояния, по поводу которого проводят лечение, общий полезный эффект, оказываемый на пациента, может просто представлять собой аддитивный эффект двух терапевтических агентов, или на пациента может быть оказан синергический полезный эффект.

Для терапевтических применений соединения или лекарственные средства по настоящему изобретению могут вводиться отдельно или совместно в комбинации со стандартной химиотерапией, лучевой терапией, гормональной терапией и/или иммунотерапией.

В качестве неограничивающего примера соединения Формулы (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) или (VI), описанные здесь, могут быть введены совместно с общепринятыми химиотерапевтическими агентами, включая алкилирующие агенты (например, циклофосфамид, ифосфамид, хлорамбуцил, бусульфан, мелфалан,

мехлорэтамин, урамустин, тиотепа, нитрозомочевины и т. д.), антиметаболиты (например, 5-фторурацил, азатиоприн, метотрексат, лейковорин, капецитабин, цитарабин, флоксуридин, флударабин, гемцитабин, пеметрексед, ралтитрексид и т. д.), растительные алкалоиды (например, винкристин, винбластин, винорелбин, виндезин, подофиллотоксин, паклитаксел, доцетаксел и т. д.), ингибиторы топоизомеразы (например, иринотекан, топотекан, амсакрин, этопозид (VP16), этопозид фосфат, тенипозид и т. д.), противоопухолевые антибиотики (например, доксорубицин, адриамицин, даунорубицин, эпирубицин, актиномицин, блеомицин, митомицин, митоксантрон, пликамицин и т. д.), соединения на основе платины (например, цисплатин, оксалоплатин, карбоплатин и т. д.), и тому подобное.

Соединения Формулы (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) или (VI), описанные здесь, также могут быть совместно введены с обычными гормональными терапевтическими агентами, включая, но не ограничиваясь ими, стероиды (например, дексаметазон), финастерид, ингибиторы ароматазы, тамоксифен и агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (GnRH), такие как гозерелин.

В дополнение, описанные здесь соединения Формулы (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) или (VI) могут быть введены совместно с обычными иммунотерапевтическими агентами, включая, но не ограничиваясь ими, иммуностимуляторы (например, *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG), левамизол, интерлейкин-2, альфа-интерферон и т.д.), моноклональные антитела (например, моноклональные антитела анти-CD20, анти-HER2, анти-CD52, анти-HLA-DR и анти-VEGF), иммунотоксины (например, конъюгат анти-CD33 моноклонального антитела и калихеамицина, анти-CD22 моноклонального антитела и экзотоксина *pseudomonas*, и т.д.), и радиоиммунотерапию (например, анти-CD20 моноклональное антитело, конъюгированное с ^{111}In , ^{90}Y или ^{131}I , и т.д.).

В других вариантах осуществления соединения Формулы (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) или (VI), описанные здесь, также могут быть введены совместно с ингибиторами STAT 3 или ингибиторами янус-киназы.

Конкретный выбор используемых соединений будет зависеть от диагноза лечащих врачей и их мнения о состоянии пациента и подходящем протоколе лечения. Соединения можно вводить одновременно (например, одновременно, по существу одновременно или в рамках одного и того же протокола лечения) или последовательно, в зависимости от характера заболевания, расстройства или состояния, состояния пациента и фактического выбора используемых соединений. Определение порядка введения и числа повторных введений каждого терапевтического агента на протяжении протокола лечения входит в объем знаний

квалифицированного врача после оценки заболевания, по поводу которого проводят лечение, и состояния пациента.

Терапевтически эффективные дозы могут варьироваться при применении лекарственных средств в лечебных комбинациях. Способы экспериментального определения терапевтически эффективных доз лекарственных средств и других агентов для применения в схемах комбинированного лечения описаны в литературе. Например, в литературе активно описывают применение регулярного дозирования, то есть, обеспечение более частого введения меньших доз с целью минимизации токсических побочных эффектов. Комбинированное лечение дополнительно включает периодические курсы лечения, начинающиеся и заканчивающиеся в разное время, способствующие лечению пациента.

Для комбинированного лечения, описанного здесь, дозы совместно вводимых соединений будут, конечно, варьироваться в зависимости от типа применяемого совместно вводимого лекарственного средства, от конкретного применяемого лекарственного средства, от заболевания или состояния, по поводу которого проводят лечение, и так далее. В дополнение, при совместном введении с одним или более биологически активными агентами соединение, предложенное здесь, может быть введено либо одновременно с биологически активным агентом (агентами), либо последовательно. При последовательном введении лечащий врач будет определять подходящую последовательность введения белка в комбинации с биологически активным агентом (агентами).

В любом случае несколько терапевтических агентов (один из которых представляет собой соединение Формулы (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) или (VI), описанное здесь) могут быть введены в любом порядке или даже одновременно. При одновременном введении несколько терапевтических агентов могут быть представлены в одной единой форме или в нескольких формах (исключительно в качестве примера, либо в форме одной пилюли, либо в форме двух отдельных пилюль). Один из терапевтических агентов может быть введен в нескольких дозах, или оба могут быть введены в нескольких дозах. При неодновременном введении, время между несколькими дозами может варьироваться от более чем нуля недель до менее чем четырех недель. В дополнение, комбинированные способы, композиции и препараты не следует ограничивать применением только двух агентов; также предполагается применение нескольких терапевтических комбинаций.

Ясно, что схема приема лекарственного средства для лечения, предотвращения или улучшения состояния (состояний), на облегчение которого направлен прием лекарственного средства, может быть изменена в соответствии с множеством факторов. Эти факторы включают расстройство или состояние, которым страдает субъект, а также возраст, массу тела, пол, питание и состояние здоровья субъекта. Таким образом,

фактически применяемая схема приема лекарственного средства может варьироваться в широких пределах и, следовательно, может отличаться от схем приема лекарственных средств, изложенных здесь.

Фармацевтические агенты, составляющие комбинированную терапию, раскрытую здесь, могут представлять собой комбинированную лекарственную форму или быть представлены в отдельных лекарственных формах, предназначенных для по существу одновременного введения. Фармацевтические агенты, составляющие комбинированную терапию, могут также быть введены последовательно с любым терапевтическим соединением, вводимым согласно схеме, требующей двухстадийного введения. Схема двухстадийного введения может требовать последовательного введения активных агентов или раздельного введения отдельных активных агентов. Период времени между несколькими стадиями введения может составлять от нескольких минут до нескольких часов в зависимости от свойств каждого фармацевтического агента, таких как активность, растворимость, биодоступность, период полувыведения в плазме и кинетический профиль фармацевтического агента. Суточные вариации концентрации молекулы-мишени могут также определять оптимальный интервал между введениями.

В дополнение, соединения, описанные здесь, также могут применяться в комбинации со способами, которые могут обеспечить пациенту дополнительный или синергический полезный эффект. Исключительно в качестве примера, ожидается, что в способах, описанных здесь, пациентам будет оказан терапевтический и/или профилактический полезный эффект, где фармацевтическую композицию соединения, раскрытого здесь, и/или комбинации с другими терапевтическими агентами сочетают с генетическим исследованием для определения того, является ли индивид носителем мутантного гена, для которого известна корреляция с определенными заболеваниями или расстройствами.

Соединения, описанные здесь, и комбинированное лечение могут быть применены до, в течение или после появления заболевания или состояния, и время введения композиции, содержащей соединение, может варьироваться. Таким образом, например, соединения могут быть применены в качестве профилактики, и их можно длительно вводить субъектам со склонностью к развитию состояний или заболеваний для предотвращения появления заболевания или состояния. Соединения и композиции могут быть введены субъекту при появлении симптомов или как можно раньше после появления симптомов. Введение соединений может быть начато в течение первых 48 часов от момента появления симптомов, предпочтительно, в течение первых 48 часов от момента появления симптомов, более предпочтительно, в течение первых 6 часов от момента появления симптомов и, наиболее предпочтительно, в течение первых 3 часов от момента появления симптомов.

Первое введение может быть осуществлено любым осуществимым способом введения, таким как, например, внутривенная инъекция, болюсная инъекция, инфузия в течение от около 5 минут до около 5 часов, пилюля, капсула, пластырь для трансдермального введения, трансбуккальная доставка и тому подобное, или их комбинация. Соединение предпочтительно вводят как можно раньше после выявления или появления подозрения начала заболевания или состояния и в течение времени, необходимого для лечения заболевания, как, например, от 1 суток до около 3 месяцев. Продолжительность лечения может варьироваться для каждого субъекта, и продолжительность может быть определена с применением известных критериев. Например, соединение или композицию, содержащую соединение, можно вводить в течение, по меньшей мере, 2 недель, предпочтительно, от около 1 месяца до около 5 лет.

Наборы/изделия

Также в настоящем документе описаны наборы и изделия для использования в терапевтических применениях, описанных здесь. Такие наборы могут включать носитель, упаковку или контейнер, разделенный на ячейки для одного или более чем одного контейнера, такого как флаконы, тубы и тому подобное, каждый из которых содержит один из отдельных элементов для применения в способе, описанном здесь. Подходящие контейнеры включают, например, бутылки, флаконы, шприцы и пробирки. Контейнеры могут быть изготовлены из различных материалов, таких как стекло или пластик.

Изделия, предложенные здесь, включают упаковочные материалы. Упаковочные материалы для использования в фармацевтических упаковочных продуктах включают, например, патенты США №№ 5,323,907, 5,052,558 и 5,033,252. Примеры фармацевтических упаковочных материалов включают, без ограничения, блистерные упаковки, бутылки, тубы, ингаляторы, насосы, сумки, флаконы, контейнеры, шприцы, бутылки и любой упаковочный материал, подходящий для выбранной фармацевтической композиции и предполагаемого способа введения и лечения. Предполагается широкий спектр рецептур соединений и композиций, предложенных здесь, а также множество способов лечения для любого заболевания, расстройства или состояния, при которых будет полезным ингибирование активности Olig2.

Например, контейнер (контейнеры) может содержать одно или более соединений, описанных здесь, необязательно, в композиции или в комбинации с другим агентом, как раскрыто здесь. Контейнер (контейнеры), необязательно, имеет стерильное входное отверстие (например, контейнер может представлять собой пакет с раствором для внутривенного введения или флакон с пробкой, прокалываемой иглой для подкожных

инъекций). Такие наборы, необязательно, содержат соединение с идентифицирующим описанием или этикеткой, или инструкциями, относящимися к его применению в способах, описанных здесь.

Набор будет, как правило, включать один или более дополнительных контейнеров, каждый из которых содержит один или более различных материалов (таких как реагенты, необязательно, в концентрированной форме, и/или устройства), желательных с коммерческой точки зрения и с точки зрения пользователя, для применения соединения, описанного здесь. Неограничивающие примеры таких материалов включают, без ограничения, буферы, разбавители, фильтры, иглы, шприцы; носитель, упаковку, контейнер, флакон и/или этикетки пробирок с перечислением содержимого, и/или инструкции по применению, и листовки-вкладыши в упаковке с инструкциями по применению. Также обычно будет включен набор инструкций.

Этикетка может быть на контейнере или может быть присоединена к нему. Этикетка может быть на контейнере, когда буквы, цифры и другие символы, образующие этикетку, присоединены, выпрессованы или выгравированы на самом контейнере; этикетка может быть присоединена к контейнеру, когда она присутствует в емкости или носителе, в котором также находится контейнер, например, в виде листовки-вкладыша в упаковке. Этикетка может быть использована для обозначения того, что содержимое следует использовать для конкретного терапевтического применения. На этикетке могут также быть обозначены инструкции по применению содержимого, такому как в способах, описанных здесь.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции могут быть представлены в упаковке или диспенсерном устройстве, которое может содержать одну или более чем одну стандартную лекарственную форму, содержащую соединение, предложенное здесь. Упаковка, например, может содержать металлическую или пластиковую фольгу, как, например, блистерная упаковка. Упаковка или диспенсерное устройство может быть снабжено инструкциями по введению. Упаковка или диспенсер также могут быть снабжены уведомлением, связанным с контейнером, в форме, предписанной правительственным учреждением, регулирующим изготовление, применение или продажу фармацевтических средств, при этом указанное уведомление отражает разрешение указанного учреждения на форму лекарственного средства для применения у людей или в ветеринарии. Такое уведомление, например, может представлять собой маркировку, одобренную Управлением по контролю за продуктами и лекарственными средствами США для лекарственных средств, отпускаемых по рецепту, или одобренный вкладыш для продукта. Также могут быть изготовлены композиции,

содержащие соединение, предложенное здесь, изготовленное в совместимом фармацевтическом носителе, и они могут быть помещены в подходящий контейнер и снабжены этикеткой для лечения указанного состояния.

ПРИМЕРЫ

Данные примеры приведены исключительно в иллюстративных целях и без ограничения объема формулы изобретения, представленной здесь. Исходные вещества и реагенты, использованные для синтеза соединений, описанных здесь, могут быть синтезированы или могут быть приобретены из коммерческих источников, таких как, без ограничения, Sigma-Aldrich, Acros Organics, Fluka и Fischer Scientific.

Методы ВЭЖХ: Платформа (Методы 1-3): ВЭЖХ серии Agilent 1100, состоящая из насосов, дегазатора и УФ-детектора, оснащенных автоматическим сэмплером. MS-детектор (APCI) PE Sciex API 150 EX. Платформа (метод 4): ВЭЖХ серии Agilent 1290, состоящая из двоичных насосов, дегазатора и УФ-детектора, оснащена автоматическим сэмплером. MS-детектор AJS-ES.

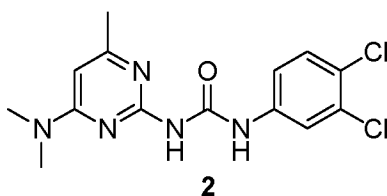
Метод 1: колонка - Zorbax C18, размер 4.6 мм x 7.5 см; растворитель A: 0.05% TFA в воде, растворитель B: 0.05% TFA в ацетонитриле; скорость потока – 0.7 мл/мин; градиент: от 5% B до 100% B за 9 мин, удерживание при 100% B в течение 4 мин, и от 100% B до 5% B за 0.5 мин; УФ-детектор – канал 1 = 220 нм, канал 2 = 254 нм.

Метод 2: колонка - Zorbax C18, размер 4.6 мм x 7.5 см; растворитель A: 0.05% TFA в воде, растворитель B: 0.05% TFA в ацетонитриле; скорость потока – 0.7 мл/мин; градиент: от 5% B до 100% B за 5 мин, удерживание при 100% B в течение 2 мин и от 100% B до 5% B за 0.5 мин; УФ-детектор – канал 1 = 220 нм, канал 2 = 254 нм.

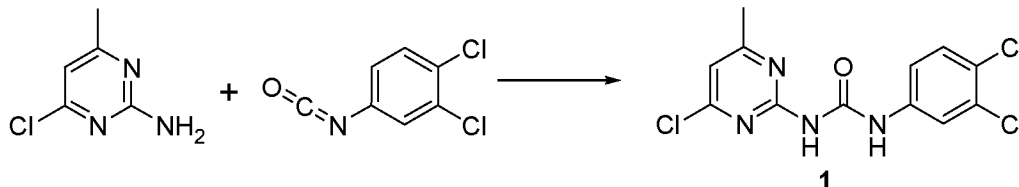
Метод 3: колонка - SunFire™ (Waters) C18, размер 2.1 мм x 50 мм; растворитель A: 0.05% TFA в воде, растворитель B: 0.05% TFA в ацетонитриле; скорость потока – 0.8 мл/мин; градиент: от 10% B до 90% B за 2.4 мин, удерживание при 90% B в течение 1.25 мин и от 90% B до 10% B за 0.25 мин, удерживание при 10% B в течение 1.5 мин; УФ-детектор – канал 1 = 220 нм, канал 2 = 254 нм.

Метод 4: колонка - Zorbax Eclipse Plus C18, размер 2.1 мм x 50 мм; растворитель A: 0.10% муравьиная кислота в воде, растворитель B: 0.00% муравьиная кислота в ацетонитриле; скорость потока – 0.7 мл/мин; градиент: от 5% B до 95% B за 5 мин и удерживание при 95% B в течение 2 мин; УФ-детектор – канал 1 = 254 нм, канал 2 = 254 нм.

Пример 1: Синтез (N-метил{2-[3-(3,4-дихлорфенил)уреидо]-6-метил-4-пиримидинил}амино)метана (2)

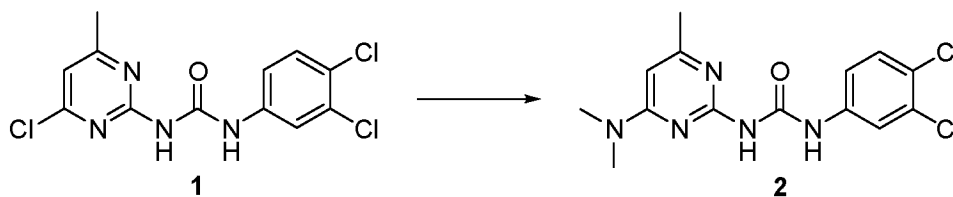


Стадия 1: 1-(4-хлор-6-метил-2-пиримидинил)-3-(3,4-дихлорфенил)мочевина (**1**)



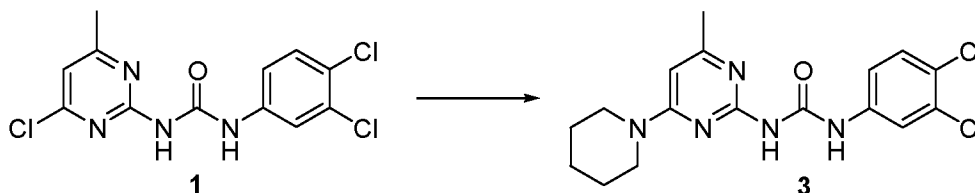
Смесь 3,4-дихлорфенилизотиоцианата (5 г, 26.6 ммоль), 2-амино-4-хлор-6-метилпиримидина (3.82 г, 26.6 ммоль) и 1,4-диоксана (130.0 мл) нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 15 часов. Эту смесь охлаждали, и добавляли MeOH (50 мл). Белый осадок собирали фильтрованием и высушивали с получением соединения (**1**) (6 г, 69%). ЖХ/МС: $R_t = 3.4$ мин, $m/z = 333.3-335.3$ [MH^+].

Стадия 2: 1-(N-метил{2-[3-(3,4-дихлорфенил)уреидо]-6-метил-2-пиримидинил}амино)метан (**2**)



Смесь 1-(4-хлор-6-метил-2-пиримидинил)-3-(3,4-дихлорфенил)мочевины (**1**) (83 мг, 0.25 ммоль), диметиламина (0.125 мл, 0.25 ммоль, 2 М раствор в THF), диизопропилэтиламина (50 мкл) и диметилацетамида (3.0 мл) нагревали до 90-95°C в течение ночи. Смесь охлаждали, и добавляли MeOH (3.0 мл). Образовался белый осадок, который отфильтровывали с получением указанного в заголовке соединения (**2**) (45.0 мг, 52%). ЖХ/МС: $R_t = 2.85$ мин, $m/z = 340.3-344.2$ [MH^+].

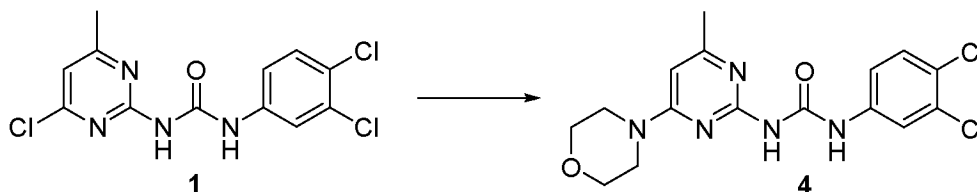
Пример 2: Синтез 1-(3,4-дихлорфенил)-3-(6-метил-4-пиперидино-2-пиримидинил)мочевины (3**)**



Смесь 1-(4-хлор-6-метил-2-пиримидинил)-3-(3,4-дихлорфенил)мочевины (**1**) (83 мг, 0.25 ммоль), пиперидина (106 мг, 1.25 ммоль) и диметилацетамида (3.0 мл) нагревали до 90-95°C в течение ночи. Смесь охлаждали, и добавляли MeOH (3.0 мл). Образовался белый осадок,

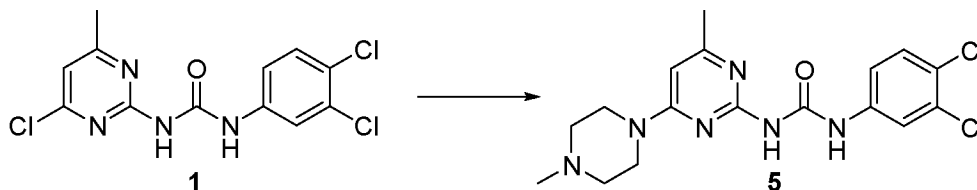
который отфильтровывали с получением указанного в заголовке соединения (**3**) (63.0 мг, 66%). ЖХ/МС: $R_t = 2.95$ мин, $m/z = 381.9-384.3$ [MH^+].

Пример 3: Синтез 1-(3,4-дихлорфенил)-3-(6-метил-4-морфолино-2-пиримидинил)мочевины (4)



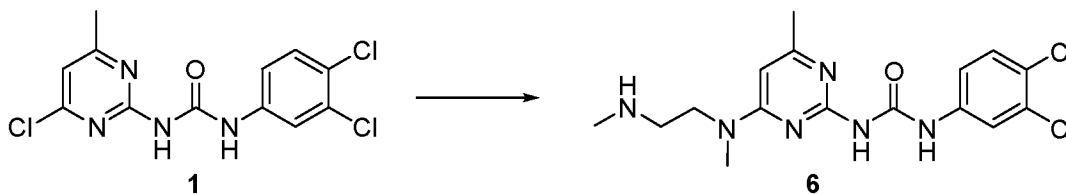
Смесь 1-(4-хлор-6-метил-2-пиримидинил)-3-(3,4-дихлорфенил)мочевины (**1**) (83 мг, 0.25 ммоль), морфолина (105 мг, 1.25 ммоль) и диметилацетамида (3.0 мл) нагревали до 90-95°C в течение ночи. Смесь охлаждали, и добавляли MeOH (3.0 мл). Белый твердый осадок собирали фильтрованием и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (**4**) (61 мг, 64%). ЖХ/МС: $R_t = 3.12$ мин, $m/z = 382.3-384.6$ [MH^+].

Пример 4: Синтез 1-(3,4-дихлорфенил)-3-{6-метил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил}мочевины (5)



Смесь 1-(2-хлор-6-метил-2-пиримидинил)-3-(3,4-дихлорфенил)мочевины (**1**) (83 мг, 0.25 ммоль), 1-метилпиперазина (27.0 мг, 0.27 ммоль), диизопропилэтиламина (52 мкл) и диметилацетамида (3.0 мл) нагревали до 90-95°C в течение ночи. Смесь охлаждали и добавляли MeOH (3.0 мл). Образовался белый осадок, который отфильтровывали с получением указанного в заголовке соединения (**5**) (55 мг, 56%). ЖХ/МС: $R_t = 2.82$ мин, $m/z = 397.4-399.4$ [MH^+].

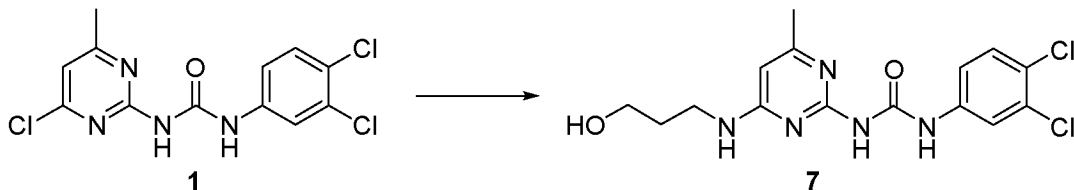
Пример 5: Синтез 1-(N-метил{2-[3-(3,4-дихлорфенил)уреидо]-6-метил-4-пиримидинил}амино)-2-(метиламино)этана (6)



Смесь 1-(4-хлор-6-метил-2-пиримидинил)-3-(3,4-дихлорфенил)мочевины (**1**) (166 мг, 0.5 ммоль), N,N'-диметилэтан-1,2-диамина (450 мг, 5 ммоль) и 1,4-диоксана (4.0 мл) нагревали до 90-95°C в течение ночи. Смесь охлаждали и добавляли MeOH (5.0 мл). Образовался

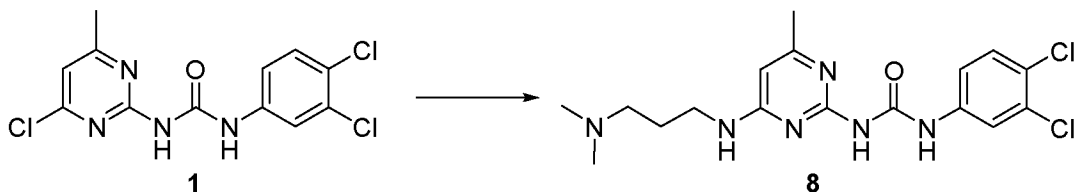
белый осадок, который отфильтровывали с получением указанного в заголовке соединения (6) (140 мг, 73%). ЖХ/МС: $R_t = 2.92$ мин, $m/z = 384.3-386.4$ $[M]^+$.

Пример 6: Синтез 3-{2-[3-(3,4-дихлорфенил)уреидо]-6-метилпиримидин-4-ил}аминопропанола (7)



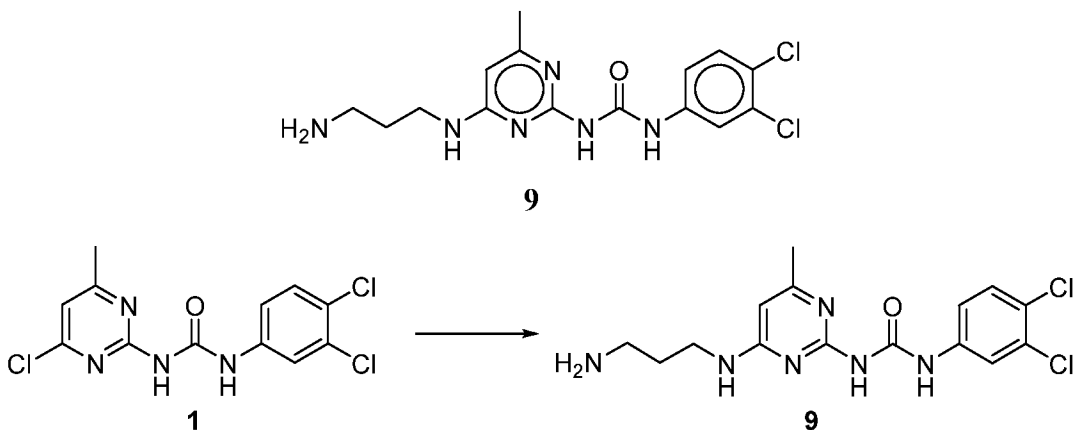
Смесь 1-(4-хлор-6-метил-2-пиримидинил)-3-(3,4-дихлорфенил)мочевины (1) (166 мг, 0.5 ммоль), 3-аминопропанола (73.0 мг, 0.5 ммоль) и 1,4-диоксана (4.0 мл) нагревали до 90-95°C в течение ночи. Смесь охлаждали и добавляли MeOH (3.0 мл). Образовался белый осадок, который отфильтровывали с получением указанного в заголовке соединения (7) (90 мг, 56%). ЖХ/МС: $R_t = 3.06$ мин, $m/z = 372.2-374.5$ $[M]^+$.

Пример 7: Синтез 1-{2-[3-(3,4-дихлорфенил)уреидо]-6-метилпиримидин-4-ил}амино-3-(диметиламино)пропана (8)



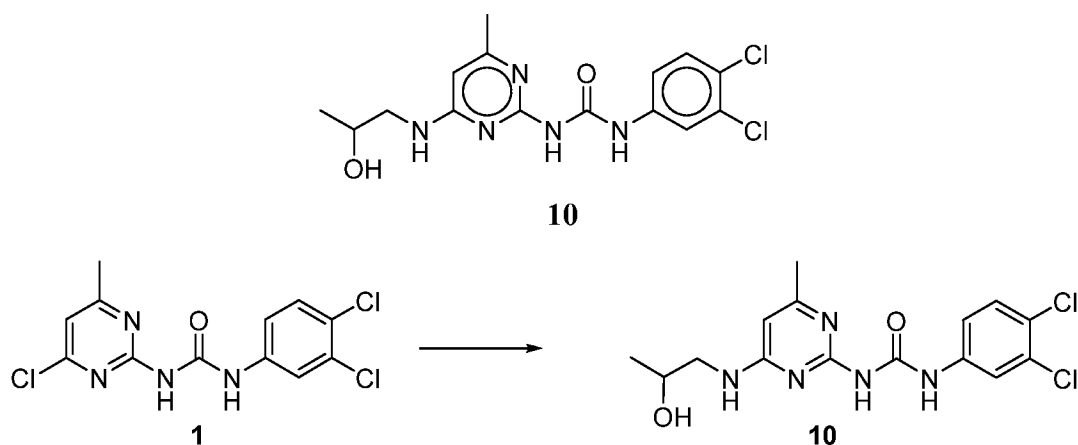
Смесь 1-(4-хлор-6-метил-2-пиримидинил)-3-(3,4-дихлорфенил)мочевины (1) (166 мг, 0.5 ммоль), N,N'-диметил-1,3-пропандиамина (510 мг, 5.0 ммоль) и 1,4-диоксана (4.0 мл) нагревали до 90-95°C в течение ночи. Смесь охлаждали и добавляли MeOH (3.0 мл). Образовался белый осадок, который отфильтровывали с получением указанного в заголовке соединения (8) (64 мг, 33%). ЖХ/МС: $R_t = 2.96$ мин, $m/z = 397.2-399.4$ $[M]^+$.

Пример 8: Синтез 1-(4-((2-аминопропил)амино)-6-метилпиримидин-2-ил)-3-(3,4-дихлорфенил)мочевины (9)



Смесь 1-(4-хлор-6-метил-2-пиримидинил)-3-(3,4-дихлорфенил)мочевины (1) (1.05 г, 3.2 ммоль) и толуола (4.7 мл) нагревали до кипения с обратным холодильником с перемешиванием. К смеси добавляли 1,3-пропандиамин (0.32 мл, 3.8 ммоль) и триэтиламин (0.66 мл, 4.7 ммоль) и продолжали кипячение с обратным холодильником. После охлаждения образовался осадок, который отфильтровывали и промывали метанолом и диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (9) (1.01 г, 83%). ЖХ/МС: Метод 4: Rt = 1.44 мин, m/z = 368.1-370.1 [MH⁺].

Пример 9: Синтез 1-{2-[3-(3,4-дихлорфенил)уреидо]-6-метил-4-пиримидиниламино}-2-пропанола (10)



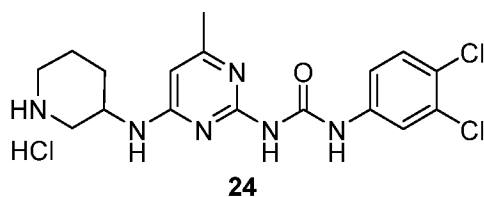
1-(4-Хлор-6-метил-2-пиримидинил)-3-(3,4-дихлорфенил)мочевину (1) (0.2 г, 0.56 ммоль) суспендировали в 2-пропаноле (1.1 мл). К смеси добавляли триэтиламин (0.12 мл, 0.89 ммоль) и затем 1-аминопропан-2-ол (0.06 мл, 0.70 ммоль), и смесь нагревали до кипения с обратным холодильником с перемешиванием в течение ночи. После охлаждения образовался осадок, который отфильтровывали и промывали абсолютным этанолом с получением указанного в заголовке соединения (10) (6.4 мг, 3%). ЖХ/МС: Метод 4: Rt = 2.22 мин, m/z = 370.1-372.1 [MH⁺].

Следующие Примеры были получены в соответствии со способами, аналогичными описанным для Примеров 1-9:

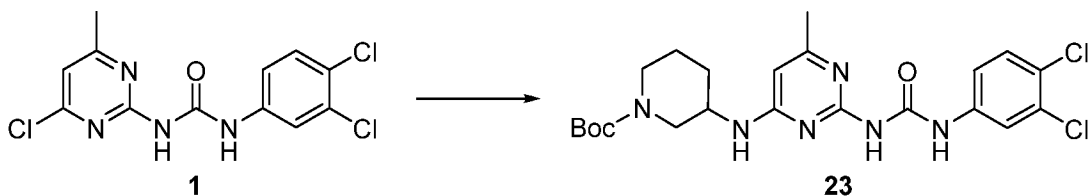
Соединение, ID	Пример, ID	Структура	Метод ВЭЖХ	Выход (масс/%)	RT (мин)	MH ⁺
11	10		4	0.24 г, 21	2.48	383.2-385.1
12	11		4	27 мг, 18	1.70	356.1-358.1

13	12		4	14 мг, 11	2.18	384.1-386.1
14	13		4	16 мг, 71	1.80	355.1-357.1
15	14		4	0.14 г, 60	1.89	383.1-385.1
16	15			15 мг, 8	1.74	423.2-425.2
17	16		4	0.23 г, 87	2.30	411.2-413.2
18	17		4	0.19 г, 82	2.01	400.1-402.1
19	18		4	17 мг, 9	2.11	383.1-385.1
20	19		4	11 мг, 41	2.62	398.1-400.1
21	20		4	0.20 г, 73	1.96	431.2-433.2
22	21		4	0.20 г, 78	2.85	405.1-407.1

Пример 22: Синтез (±)-2-[3-(3,4-дихлорфенил)уреидо]-6-метил-4-(3-пиперидиламино)пиримидина гидрохлорида (24)

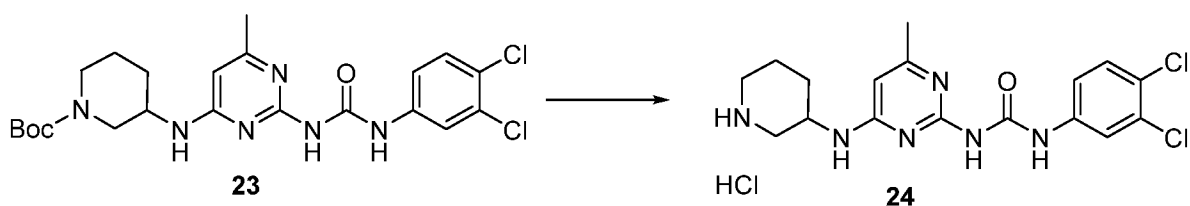


Стадия 1: трет-бутил 2-(2-(3-(3,4-дихлорфенил)уреидо)-6-метилпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-карбоксилат (23)



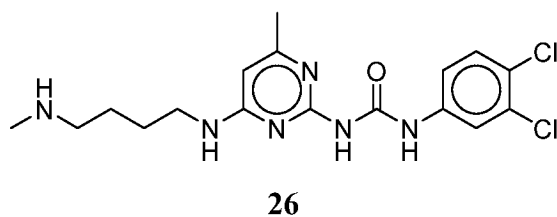
Смесь 1-(4-хлор-6-метил-2-пиримидинил)-3-(3,4-дихлорфенил)мочевины (**1**) (905 мг, 2.75 ммоль), 1-бос-3-аминопиперидина (901 мг, 4.5 ммоль) и диметилацетамида (9.0 мл) нагревали при 85°C в течение 5 часов. Смесь охлаждали и добавляли к воде. Образовывались белые твердые вещества, которые фильтровали и промывали 1 М HCl и ЕА и высушивали (1.03 г, 76%).

Стадия 2: (±)-2-[3-(3,4-дихлорфенил)уреидо]-6-метил-4-(3-пиперидиламино)пиримидин гидрохлорид (**24**)

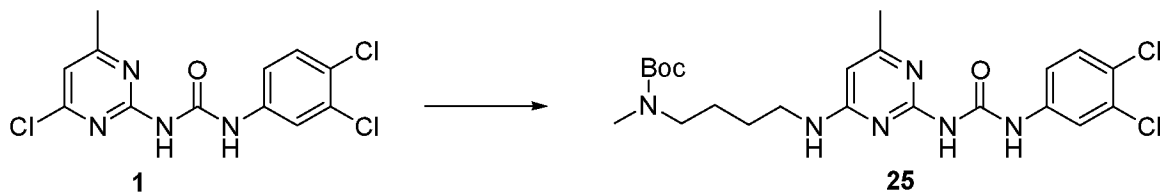


ВОС-производное (**9**) (741 мг, 1.5 ммоль) суспендировали в смеси 9:1 DCM:MeOH (7.5 мл) и добавляли HCl (4 М в диоксане, 7.5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Летучие вещества удаляли под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (**10**) в виде солянокислой соли (500 мг). ЖХ/МС: Rt = 3.18 мин, m/z = 395.1 [MH⁺].

Пример 23: Синтез 1-(3,4-дихлорфенил)-3-(4-метил-6-((4-(метиламино)бутил)амино)пиримидин-2-ил)мочевины (26)



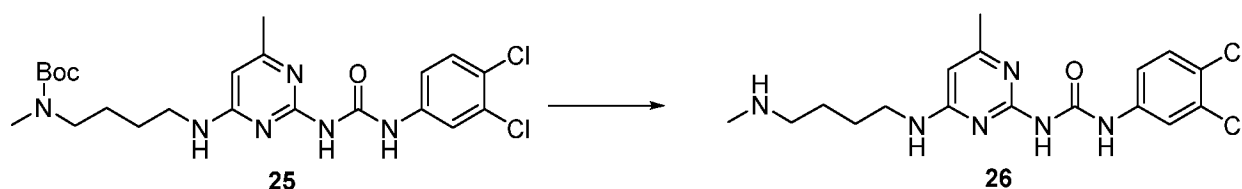
Стадия 1: (4-{2-[3-(3,4-дихлорфенил)уреидо]-6-метилпиримидин-4-иламино}-бутил)-метилкарбаминовой кислоты трет-бутиловый эфир (**25**)



Смесь 1-(4-хлор-6-метил-2-пиримидинил)-3-(3,4-дихлорфенил)мочевины (**1**) (1.4 г, 4.3 ммоль) и толуола (6.5 мл) нагревали до кипения с обратным холодильником с перемешиванием. К смеси добавляли трет-бутиловый эфир N-(4-аминобутил)-N-

метилкарбаминовой кислоты (1.0 г, 5.2 ммоль) и триэтиламин (0.91 мл, 6.4 ммоль) и продолжали кипячение с обратным холодильником в течение 30 минут. После охлаждения добавляли метанол, и образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (**25**) (2.0 г, 90%). ЖХ/МС: $R_t = 3.97$ мин, $m/z = 497.2-499.2$ [MH^+].

Стадия 2: 1-(3,4-дихлорфенил)-3-(4-метил-6-((4-(метиламино)бутил)амино)пиримидин-2-ил)мочевина

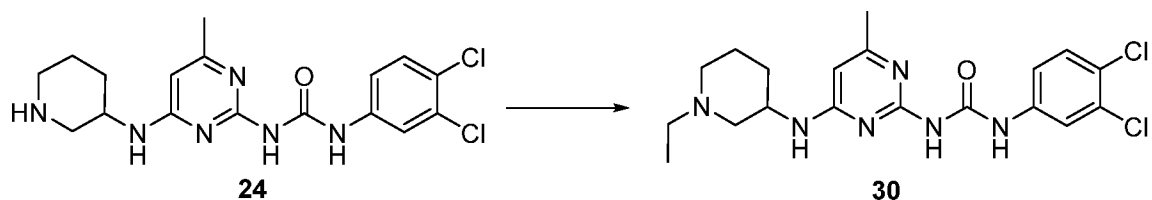


ВОС-производное (**25**) (2.5 г, 4.7 ммоль) суспендировали в DCM (15 мл), к которому добавляли трифторуксусную кислоту (9 мл, 118 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Эту смесь обрабатывали 1 н. раствором NaOH (4.7 мл, 4.7 ммоль), и смесь перемешивали в течение 30 минут. Слои разделяли, и органические вещества промывали водой и рассолом, затем высушивали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (**26**) ЖХ/МС: Метод 4: $R_t = 2.31$ мин, $m/z = 397.2-399.2$ [MH^+].

Следующие Примеры были получены в соответствии со способами, аналогичными описанным для Примеров 22-23:

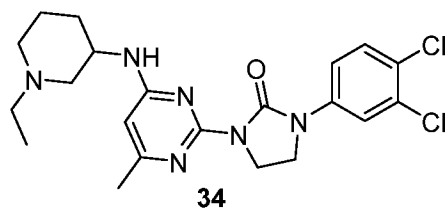
Соединение, ID	Пример, ID	Структура	Метод ВЭЖХ	Выход (масс/%)	RT (мин)	MH^+
27	24		4	1.7 г, 91	2.24	409.2-411.2
28	25		4	69 мг, 97	1.77	370.1-372.1
29	26		4	0.37 г, 92	0.35	383.2-385.1

Пример 27: Синтез (±)-2-[3-(3,4-дихлорфенил)уреидо]-4-(1-этилпиперидин-3-ил-амино)-6-метилпиримидина (30)

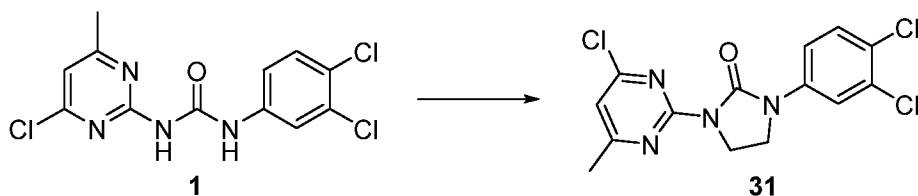


К раствору 2-[3-(3,4-дихлорфенил)уреидо]-6-метил-4-(3-пиперидиламино)пиримидина (**24**) (215 мг, 0.5 ммоль) в DCM (2.5 мл) добавляли ацетальдегид (141 мкл, 2.5 ммоль) и затем цианоборогидрид натрия (63 мг, 1.00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов и затем разбавляли DCM (10 мл) и промывали водой, раствором NaHCO_3 и водой. Органический слой высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на пластинке со слоем силикагеля (элюент: DCM:MeOH: NH_4OH : 400:50:2 об/об) с получением указанного в заголовке соединения (**30**) (50 мг, 24%). ЖХ/МС: $R_t = 3.05$ мин, $m/z = 423.4$ [MH^+].

Пример 28: Синтез (±)-1-(3,4-дихлорфенил)-3-[4-(1-этил-3-пиперидиламино)-6-метил-2-пиримидинил]-2-имидазолидинона (34**)**

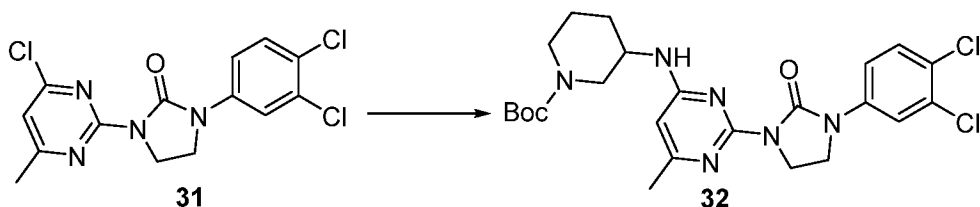


Стадия 1: 3-(4-хлор-6-метил-2-пиримидинил)-1-(3,4-дихлорфенил)-2-имидазолидинон (**31**)



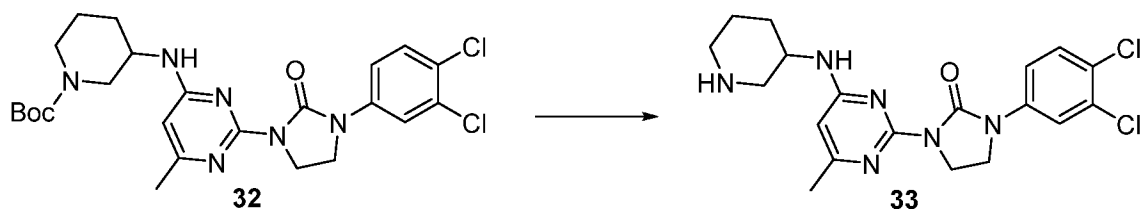
Смесь 1-(4-хлор-6-метил-2-пиримидинил)-3-(3,4-дихлорфенил)мочевины (**1**) (150 мг, 0.45 ммоль), 1,2-дибромэтана (847 мг, 4.53 ммоль), K_2CO_3 (607 мг, 4.53 ммоль) в ацетоне (4.5 мл) нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали, выливали в воду (25.0 мл) и экстрагировали ЕА (2x25 мл). Органический слой высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и выпаривали досуха. Остаток очищали с помощью хроматографии (колонка с силикагелем, элюент 0-40% ЕА в гексане, градиент) с выходом соединения (**31**) (100 мг, 61.2%). ЖХ/МС: $R_t = 4.15$ мин, $m/z = 357.2$ [MH^+].

Стадия 2: (±)-трет-бутил 3-(2-(3-(3,4-дихлорфенил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-карбоксилат (**32**)



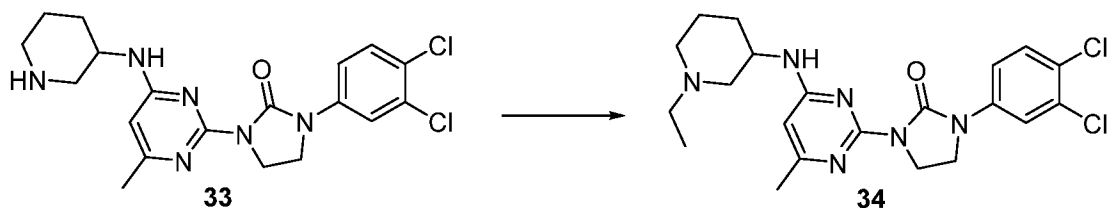
Смесь 3-(4-хлор-6-метил-2-пиримидинил)-1-(3,4-дихлорфенил)-2-имидазолидинона (**31**) (100 мг, 0.28 ммоль), 1-Вос-3-аминопиперидина (901 мг, 4.5 ммоль), DIPEA (73 мг, 0.56 ммоль) и DMA (3.0 мл) нагревали при 85°C в течение 5 ч. Реакцию охлаждали и добавляли к воде. Образовывались белые твердые вещества, которые фильтровали и промывали 0.1 М HCl и EA и высушивали (100 мг) с выходом соединения (**32**).

Стадия 3: (±)-1-(3,4-дихлорфенил)-3-[6-метил-4-(3-пиперидиламино)-2-пиримидинил]-2-имидазолидинон (**33**)



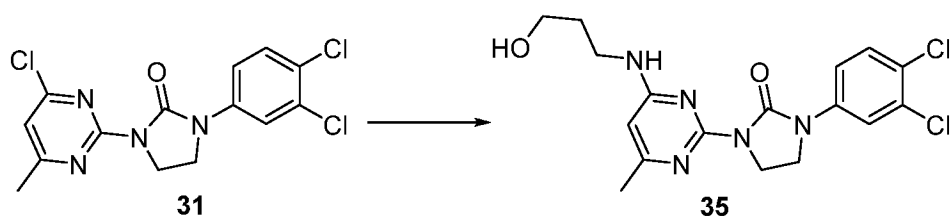
Соединение (**32**) (100 мг, 0.192 ммоль) суспендировали в DCM (10.0 мл), и добавляли TFA (10.0 мл). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Летучие вещества удаляли под вакуумом с выходом 1-(4-хлор-6-метил-2-пиримидинил)-3-(3,4-дихлорфенил)-2-имидазолидинона (**33**) (100 мг) в виде TFA-соли.

Стадия 4: (±)-1-(3,4-дихлорфенил)-3-[4-(1-этил-3-пиперидиламино)-6-метил-2-пиримидинил]-2-имидазолидинон (**34**)



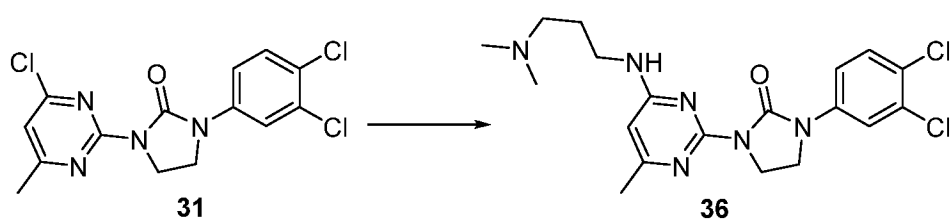
К раствору (±)-1-(3,4-дихлорфенил)-3-[6-метил-4-(3-пиперидиламино)-2-пиримидинил]-2-имидазолидинона (**33**) (100 мг, 0.237 ммоль) в DCM (2.5 мл) добавляли ацетальдегид (52 мг, 1.187 ммоль) и затем цианоборогидрид натрия (29 мг, 0.475 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов и затем разбавляли DCM (10 мл). Реакционную смесь промывали водой, раствором NaHCO₃ и водой. Органический слой высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали с выходом сырого продукта, который очищали на пластинке со слоем силикагеля (элюент, DCM:MeOH:NH₄OH : 400:50:2) с получением указанного в заголовке соединения (**34**) (15 мг, 14%). ЖХ/МС: Rt = 0.05 мин, m/z = 450.6 [MH⁺].

Пример 29: Синтез 3-(3,4-дихлорфенил)-1-[4-(3-гидроксипропиламино)-6-метил-2-пиримидинил]-2-имидазолидинона (35)



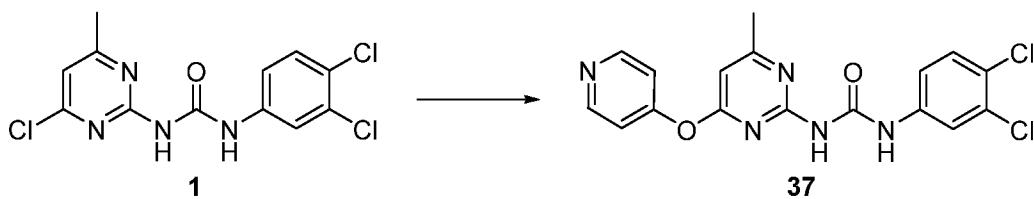
3-(4-Хлор-6-метил-2-пиримидинил)-1-(3,4-дихлорфенил)-2-имидазолидинон (**31**) (50 мг, 0.14 ммоль), 3-аминопропанол (16 мг, 0.21 ммоль), DIPEA (271 мг, 2.1 ммоль) переносили в DMA (3.0 мл) и нагревали при 80°C в течение 12 часов. Затем реакционную смесь охлаждали и добавляли воду. Выпавшее в осадок целевое соединение кристаллизовали с использованием смеси MeOH и DCM. Полученные в результате кристаллы фильтровали и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (**35**) (25 мг, 45%). ЖХ/МС: Rt = 4.24 мин, m/z = 397.3 [MH⁺].

Пример 30: Синтез 3-(3,4-дихлорфенил)-1-{4-[3-(диметиламино)пропиламино]-6-метил-2-пиримидинил}-2-имидазолидинона (36)



3-(4-Хлор-6-метил-2-пиримидинил)-1-(3,4-дихлорфенил)-2-имидазолидинон (**31**) (50 мг, 0.14 ммоль), 3-(диметиламино)пропиламин (21 мг, 0.21 ммоль), DIPEA (271 мг, 2.1 ммоль) переносили в DMA (3.0 мл) и нагревали при 80°C в течение 12 часов. Реакционную смесь охлаждали и добавляли воду. Выпавшее в осадок целевое соединение кристаллизовали с использованием смеси MeOH и DCM. Полученные в результате кристаллы фильтровали и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (**36**) (25 мг, 45%). ЖХ/МС: Rt = 4.16 мин, m/z = 424.3 [MH⁺].

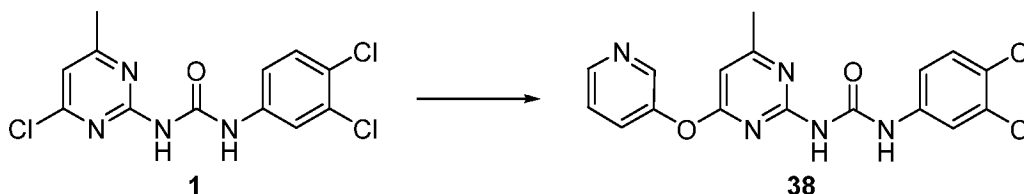
Пример 31: Синтез 1-(3,4-дихлорфенил)-3-[6-метил-4-(4-пиридилокси)-2-пиримидинил]мочевины (37)



Смесь 1-(4-хлор-6-метил-2-пиримидинил)-3-(3,4-дихлорфенил)мочевины (**1**) (50 мг, 0.15 ммоль), K₂CO₃ (42.0 мг, 0.30 ммоль) и 4-гидроксипиридина (21.0 мг, 0.225 ммоль) в 1,4-диоксане перемешивали при 100°C в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали,

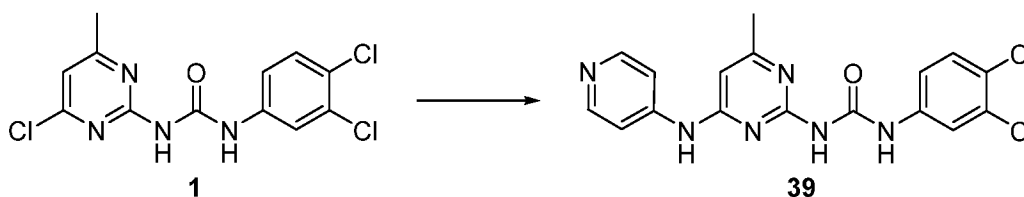
разбавляли водой и экстрагировали ЕА (2x10 мл). Органические слои высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали с выходом указанного в заголовке соединения (**37**) (28.0 мг, 48%) в виде твердого вещества. ЖХ/МС: $R_t = 3.09$ мин, $m/z = 390.4$ [MH^+].

Пример 32: Синтез 1-(3,4-дихлорфенил)-3-[6-метил-4-(3-пиридилокси)-2-пиримидинил]мочевины (38)



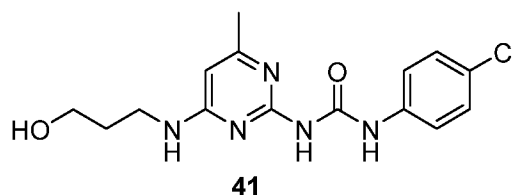
Смесь 1-(4-хлор-6-метил-2-пиримидинил)-3-(3,4-дихлорфенил)мочевины (**1**) (50 мг, 0.15 ммоль), K_2CO_3 (42 мг, 0.30 ммоль) и 3-гидроксипиридина (21 мг, 0.225 ммоль) в 1,4-диоксане перемешивали при 100°C в течение 4 часов. Эту реакционную смесь охлаждали, разбавляли водой и экстрагировали ЕА (2x10 мл). Органический слой высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали с выходом указанного в заголовке соединения (**38**) (29 мг, 50%) в виде твердого вещества. ЖХ/МС: $R_t = 3.26$ мин, $m/z = 390.4$ [MH^+].

Пример 33: Синтез 2-[3-(3,4-дихлорфенил)уреидо]-6-метил-4-(4-пиридиламино)-пиримидина (39)

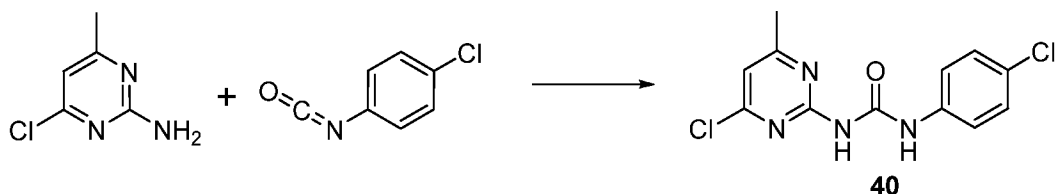


Смесь 1-(4-хлор-6-метил-2-пиримидинил)-3-(3,4-дихлорфенил)мочевины (**1**) (50 мг, 0.15 ммоль), 4-аминопиридина (21.0 мг, 0.225 ммоль), диизопропилэтиламина (52 мкл, 0.30 ммоль) нагревали в DMA (1.5 мл) в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли водой и экстрагировали ЕА (2x10 мл). Органический слой высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (**39**) (30 мг, 52%) в виде твердого вещества. ЖХ/МС: $R_t = 0.04$ мин, $m/z = 389.3$ [MH^+].

Пример 34: Синтез 3-{2-[3-(p-хлорфенил)уреидо]-6-метил-4-пиримидиниламино}-пропанола (41)

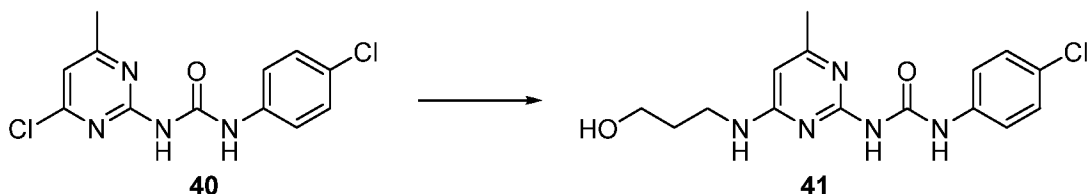


Стадия 1: 1-(4-хлор-6-метил-2-пиримидинил)-3-(p-хлорфенил)мочевина (**40**)



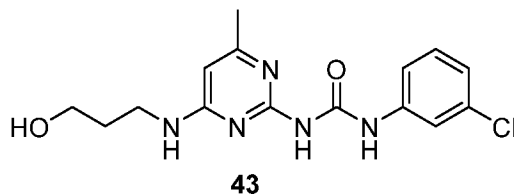
Смесь 2-амино-4-хлор-6-метилпиримидина (72 мг, 0.5 ммоль) и 4-хлорфенилизоцианата (115 мг, 0.75 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) нагревали в течение 3 часов при 100°C. Смесь концентрировали под вакуумом, и остаток растирали с MeOH, фильтровали и высушивали с выходом соединения (**40**) (72 мг, 49%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 2: 3-{2-[3-(p-хлорфенил)уреидо]-6-метил-4-пиримидиниламино}-пропанол (**41**)

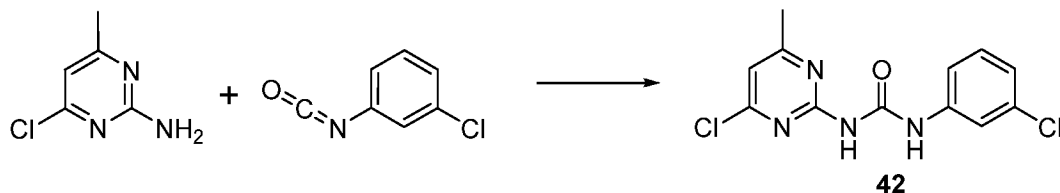


Смесь 1-(4-хлор-6-метил-2-пиримидинил)-3-(p-хлорфенил)мочевины (**40**) (36 мг, 0.12 ммоль) и 3-амино-1-пропанола (46 мг, 0.61 ммоль) в DMA (1 мл) нагревали в течение 3 часов при 100°C. Смесь охлаждали. Белый осадок отфильтровывали и высушивали на воздухе с получением указанного в заголовке соединения (**41**) (20 мг, 49%). ЖХ/МС: $R_t = 0.30$ мин, $m/z = 336.6$ [MH^+].

Пример 35: Синтез 3-{2-[3-(m-хлорфенил)уреидо]-6-метил-4-пиримидиниламино}-пропанола (43)

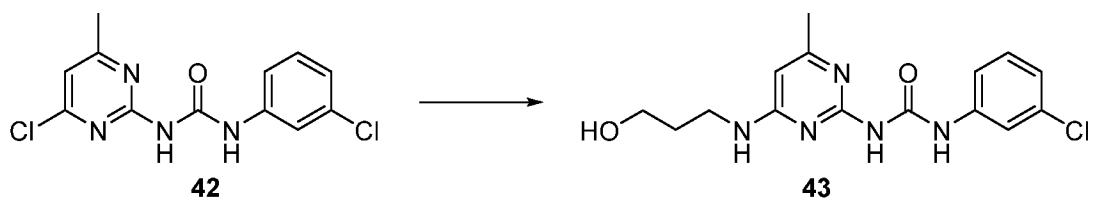


Стадия 1: 1-(4-хлор-6-метил-2-пиримидинил)-3-(m-хлорфенил)мочевина (**42**)



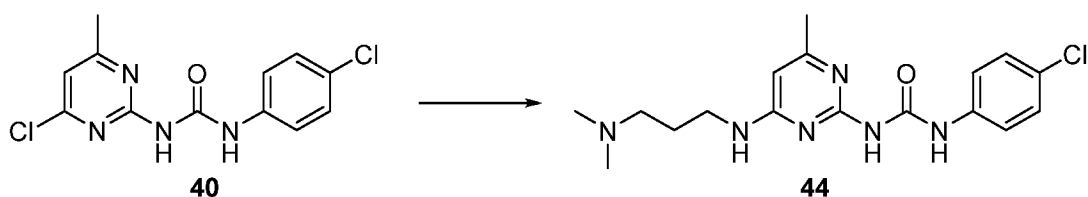
Смесь 2-амино-4-хлор-6-метилпиримидина (72 мг, 0.5 ммоль) и 3-хлорфенилизоцианата (115 мг, 0.75 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) нагревали в течение 3 часов при 100°C. Смесь концентрировали под вакуумом, и остаток растирали с MeOH, фильтровали и высушивали с выходом соединения (**42**) (115 мг, 88%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 2: 3-{2-[3-(m-хлорфенил)уреидо]-6-метил-4-пиримидиниламино}-пропанол (**43**)



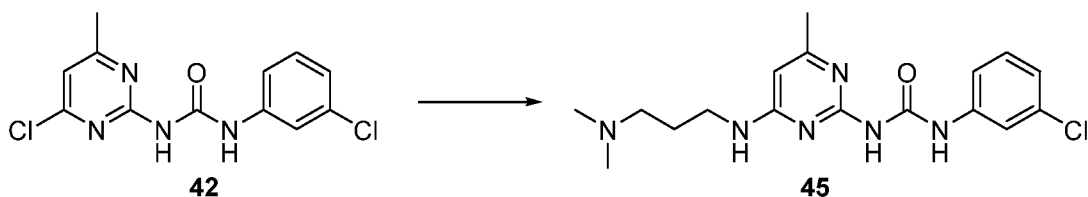
Смесь 1-(4-хлор-6-метил-2-пиримидинил)-3-(*m*-хлорфенил)мочевины (**38**) (58 мг, 0.22 ммоль) и 3-амино-1-пропанола (50 мг, 0.66 ммоль) в DMA (1 мл) нагревали в течение 3 часов при 100°C. Смесь охлаждали. Белый осадок отфильтровывали и высушивали на воздухе с получением указанного в заголовке соединения (**43**) (54 мг, 82%). ЖХ/МС: $R_t = 0.11$ мин, $m/z = 336.6$ [MH^+].

Пример 36: Синтез 1-{2-[3-(4-хлорфенил)уреидо]-6-метил-4-пиримидиниламино}-3-(диметиламино)пропана (44**)**



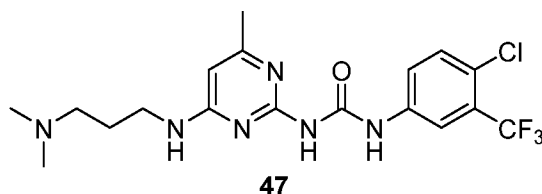
Смесь 3-(4-хлорфенил)-1-(4-хлор-6-метил-2-пиримидинил)мочевины (**40**) (36.0 мг, 0.121 ммоль) и 3-(диметиламино)-1-пропиламина (37.1 мг, 0.364 ммоль) в DMA (1.0 мл) нагревали в течение 3 часов при 100°C. Смесь охлаждали. Белый осадок отфильтровывали и высушивали на воздухе с получением указанного в заголовке соединения (**44**) (26 мг, 59%). ЖХ/МС: $R_t = 0.53$ мин, $m/z = 363.4$ [MH^+].

Пример 37: Синтез 1-{2-[3-(3-хлорфенил)уреидо]-6-метил-4-пиримидиниламино}-3-(диметиламино)пропана (45**)**

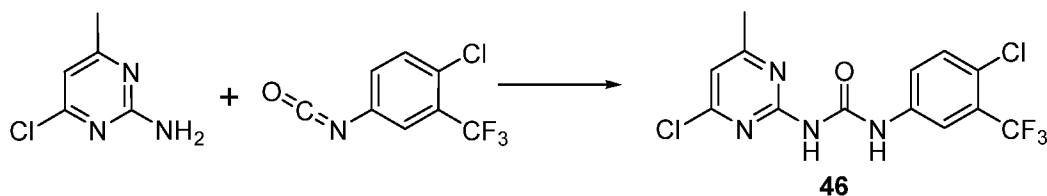


Смесь 3-(3-хлорфенил)-1-(4-хлор-6-метил-2-пиримидинил)мочевины (**42**) (58 мг, 0.22 ммоль) и 3-(диметиламино)-1-пропиламина (135 мг, 0.66 ммоль) в DMA (1.0 мл) нагревали в течение 3 часов при 100°C. Смесь охлаждали. Белый осадок отфильтровывали и высушивали на воздухе с получением указанного в заголовке соединения (**45**) (22 мг, 31%). ЖХ/МС: $R_t = 3.84$ мин, $m/z = 363.6$ [MH^+].

Пример 38: Синтез 1-(2-{3-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]уреидо}-6-метил-4-пиримидиниламино)-3-(диметиламино)пропана (47**)**

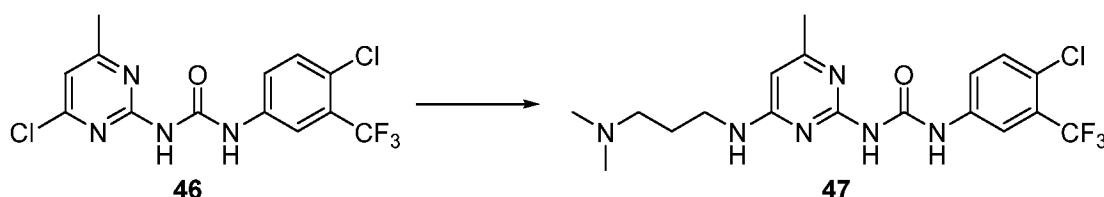


Стадия 1: 3-(4-хлор-6-метил-2-пиримидинил)-1-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]мочевина (**46**)



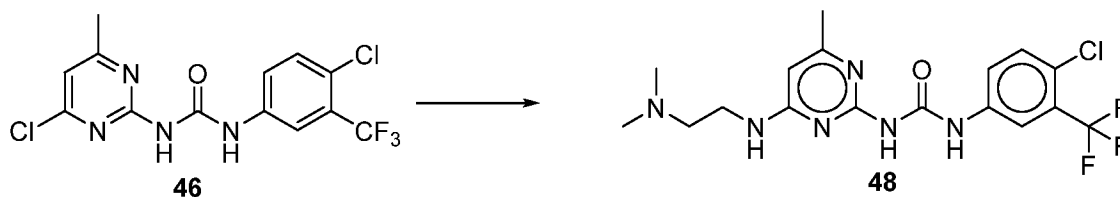
Смесь 2-амино-4-хлор-6-метилпиримидина (72.0 мг, 0.5 ммоль) и 4-хлор-3-(трифторметил)фенилизотиоцианата (166.2 мг, 0.75 ммоль) в 1,4-диоксане (1.0 мл) нагревали в течение 3 часов при 100°C. Реакционную смесь охлаждали и выпавший в осадок продукт фильтровали, промывали 1,4-диоксаном и высушивали с выходом соединения (**46**) (129 мг, 70%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 2: 1-(2-{3-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]уреидо}-6-метил-4-пиримидиниламино)-3-(диметиламино)пропан (**47**)



Смесь 3-(4-хлор-6-метил-2-пиримидинил)-1-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]мочевины (**46**) (129 мг, 0.35 ммоль) и 3-(диметиламино)-1-пропиламина (107 мг, 1.05 ммоль) в DMA (1.0 мл) нагревали в течение 3 часов при 100°C. Смесь охлаждали, и белый осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали на воздухе с получением указанного в заголовке соединения (**47**) (128 мг, 85%). ЖХ/МС: $R_t = 0.17$ мин, $m/z = 431.3$ [MH^+].

Пример 39: Синтез 1-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)-3-(4-((2-(диметиламино)этил)амино)-6-метилпиримидин-2-ил)мочевины (48**)**

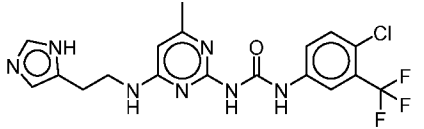
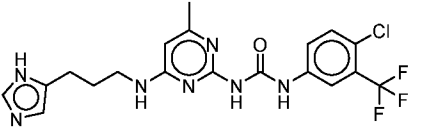
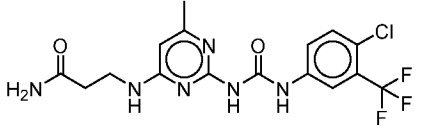
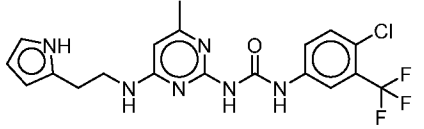


Суспензию 3-(4-хлор-6-метил-2-пиримидинил)-1-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]мочевины (**46**) (100 мг, 0.26 ммоль), N,N-диметилэтилендиамина (28 мг, 0.31 ммоль) и триметиламина (39 мг, 0.39 ммоль) в 2-пропаноле (1 мл) нагревали до

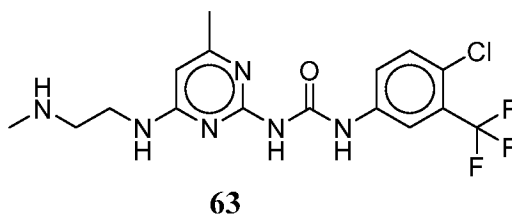
кипения с обратным холодильником при 90°C. Через 30 минут смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли MeOH. Указанное в заголовке соединение (**48**) отфильтровывали в виде белого твердого вещества (85 мг, 78%). ЖХ/МС: Метод 4: Rt = 1.96 мин, m/z = 418.2-420.2 [MH⁺].

Следующие примеры были получены в соответствии со способами, аналогичными описанным для Примеров 38-39:

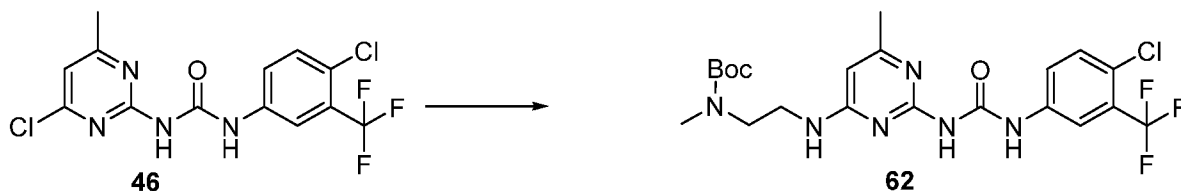
Соединение, ID	Пример, ID	Структура	Метод ВЭЖХ	Выход (масс/%)	RT (мин)	MH ⁺
49	40		4	88 мг, 82	2.23	390.1-392.1
50	41		4	82 мг, 72	2.25	419.2-421.2
51	42		4	99 мг, 83	2.23	435.2-437.2
52	43		4	92 мг, 80	2.12	421.2-423.2
53	44		4	23 мг, 19	2.66	441.1-443.1
54	45		4	83 мг, 75	2.16	405.2-407.2
55	46		4	96 мг, 90	1.79	389.2-391.2
56	47		4	82 мг, 67	1.80	445.2-447.2
57	48		4	108 мг, 87	2.02	451.2-453.2

58	49		4	91 мг, 76	1.78	441.2-443.2
59	50		4	43 мг, 35	1.71	454.2-456.2
60	51		4	52 мг, 46	2.01	418.2-420.1
61	52		4	10 мг, 17	2.82	439.2-441.2

Пример 53: 1-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)-3-(4-метил-6-((2-(метиламино)этил)амино)пиримидин-2-ил)мочевина (**63**)

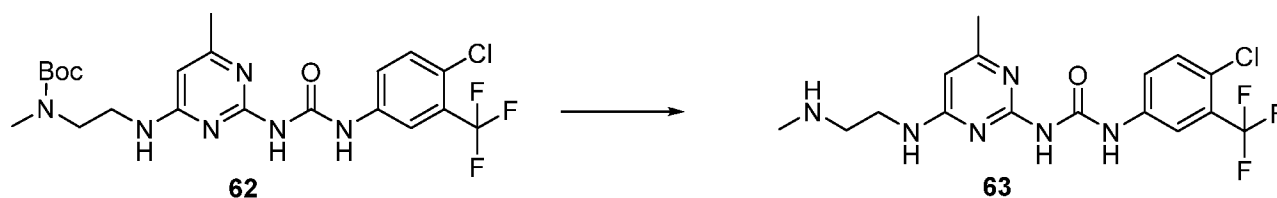


Стадия 1: трет-бутил (2-((2-(3-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)уреидо)-6-метилпиримидин-4-ил)амино)этил)(метил)карбамат (**62**)



Смесь 3-(4-хлор-6-метил-2-пиримидинил)-1-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]мочевины (**46**) (100 мг, 0.26 ммоль), N-(2-аминоэтил)-N-метилкарбаминовой кислоты трет-бутилового эфира (56 мг, 0.31 ммоль) и триэтиламина (40 мг, 0.39 ммоль) нагревали до кипения с обратным холодильником с перемешиванием в 2-пропаноле (1 мл) в течение 30 минут. После охлаждения добавляли метанол, и образовавшийся осадок отфильтровывали с получением указанного в заголовке соединения (**62**) (97 мг, 70%). ЖХ/МС: $R_t = 3.11$ мин, $m/z = 504.2-506.2$ [MH^+].

Стадия 2: 1-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)-3-(4-метил-6-((2-(метиламино)этил)амино)пиримидин-2-ил)мочевина (**63**)

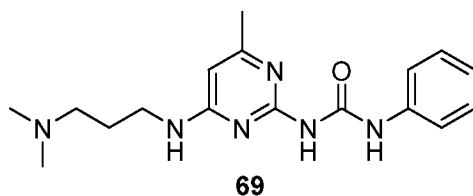


ВОС-производное (**62**) (97 мг, 0.18 ммоль) суспендировали в DCM (1.8 мл), затем к смеси добавляли трифторуксусную кислоту (0.15 мл, 1.8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов, затем еще добавляли трифторуксусную кислоту (0.15 мл). Эту смесь нагревали до 45°C и перемешивали в течение ночи. Растворитель удаляли под пониженным давлением с получением геля желтого цвета, который смешивали с насыщенным раствором NaHCO_3 . Выпадение осадка не наблюдалось, поэтому растворитель удаляли под пониженным давлением, и полученный в результате осадок очищали с помощью флэш-хроматографии (градиентное элюирование, 0-20% 3 М NH_3 в MeOH с CH_2Cl_2) с получением целевого соединения в виде белого твердого вещества (**63**) (51 мг, 66%). ЖХ/МС: Метод 4: $R_t = 1.80$ мин, $m/z = 404.2-406.2$ [MH^+].

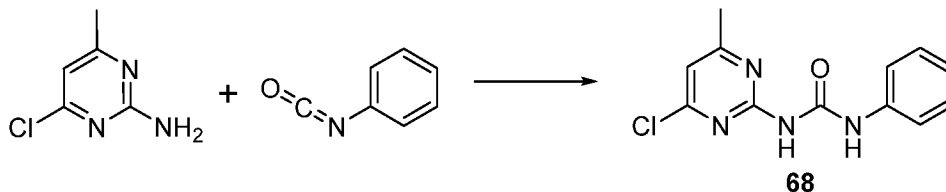
Следующие примеры были получены в соответствии со способами, аналогичными описанным для Примера 53:

Соединение, ID	Пример, ID	Структура	Метод ВЭЖХ	Выход (масс/%)	RT (мин)	MH^+
64	54		4	66 мг, 86	1.72	417.2-419.2
65	55		4	37 мг, 48	1.73	431.2-433.2
66	56		4	100 мг, 88	1.78	443.2-445.1
67	57		4	62 мг, 85	1.78	415.1-417.1

Пример 58: Синтез 1-((3-((3-(диметиламино)пропил)амино)-6-метилпиримидин-2-ил)-3-фенилмочевины (69**)**

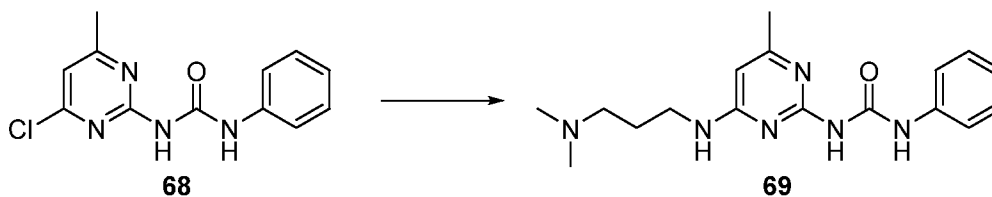


Стадия 1: 1-(4-хлор-6-метил-2-пиримидинил)-3-фенилмочевина (**68**)



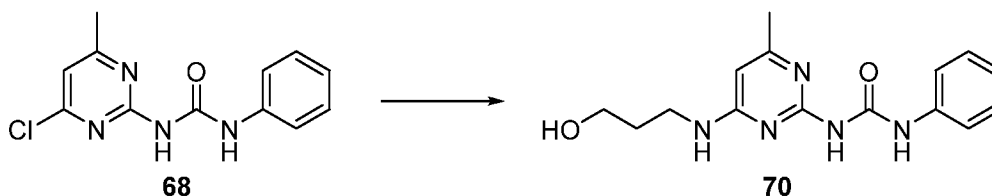
Смесь 2-амино-4-хлор-6-метилпиримидина (72.0 мг, 0.5 ммоль) и фенилизоцианата (90.0 мг, 0.75 ммоль) в 1,4-диоксане (1.00 мл) нагревали в течение 3 часов при 100°C. Летучие вещества удаляли под вакуумом, и остаток растирали с MeOH, фильтровали и высушивали с выходом соединения (**68**) (78.0 мг, 58%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 2: 1-(4-((3-(диметиламино)пропил)амино)-6-метилпиримидин-2-ил)-3-фенилмочевина (**69**)



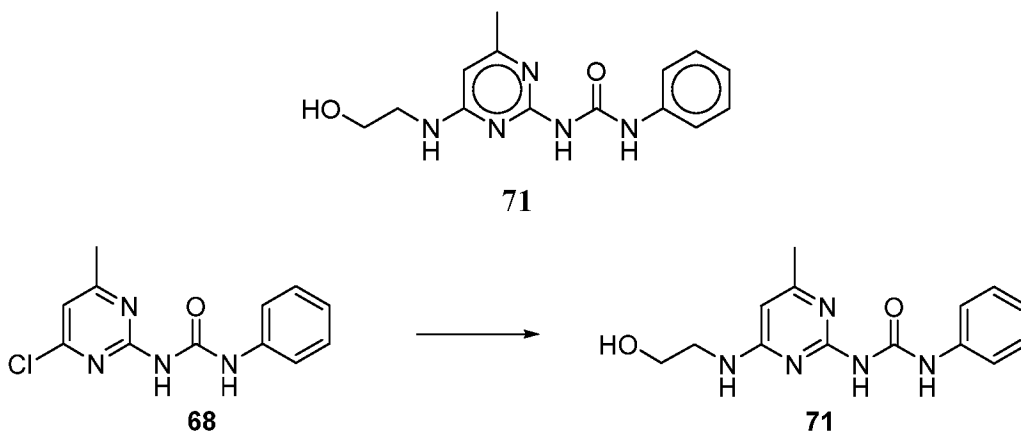
Смесь 1-(4-хлор-6-метил-2-пиримидинил)-3-фенилмочевины (**68**) (37.0 мг, 0.143 ммоль) и 3-(диметиламино)-1-пропиламина (107 мг, 1.05 ммоль) в DMA (1.0 мл) нагревали в течение 3 часов при 100°C. Реакционную смесь охлаждали и обрабатывали водой. Белый осадок отфильтровывали и высушивали на воздухе с получением указанного в заголовке соединения (**69**) (41 мг, 87%). ЖХ/МС: $R_t = 4.41$ мин, $m/z = 329.4$ [MH^+].

Пример 59: Синтез 1-(4-((3-гидроксипропил)амино)-6-метилпиримидин-2-ил)-3-фенилмочевины (70**)**



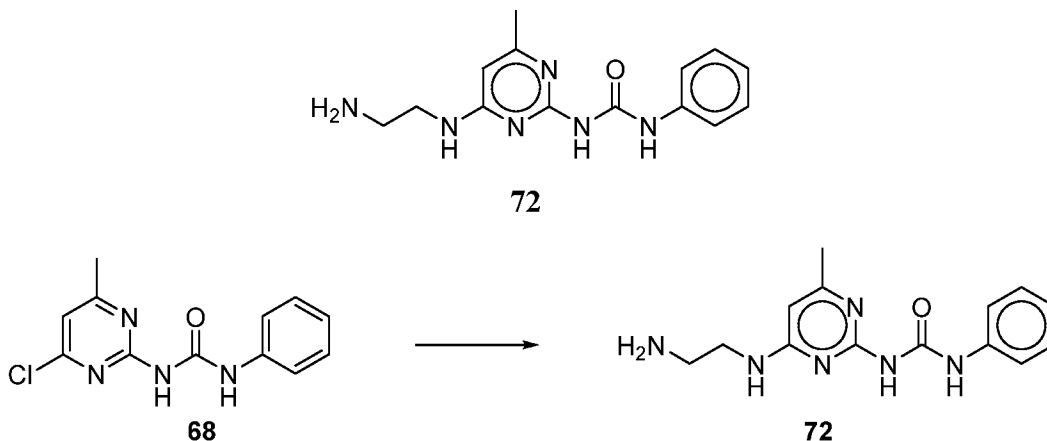
Смесь 1-(4-хлор-6-метил-2-пиримидинил)-3-фенилмочевины (**68**) (37 мг, 0.143 ммоль) и 3-амино-1-пропанола (54 мг, 0.715 ммоль) в DMA (1.0 мл) нагревали в течение 3 часов при 100°C. Смесь охлаждали и обрабатывали водой. Белый осадок отфильтровывали и высушивали на воздухе с получением указанного в заголовке соединения (**70**) (23 мг, 53%). ЖХ/МС: $R_t = 0.05$ мин, $m/z = 423.1$ [MH^+].

Пример 60: Синтез 1-(4-((2-аминопропил)амино)-6-метилпиримидин-2-ил)-3-(3,4-дихлорфенил)мочевины (71)



Смесь 1-(4-хлор-6-метил-2-пиримидинил)-3-фенилмочевины (**68**) (0.3 г, 1.1 ммоль) и толуола (1.5 мл) обрабатывали триэтиламино (0.21 мл, 1.5 ммоль) и 2-аминоэтанолом (0.08 мл, 1.2 ммоль), и затем нагревали до кипения с обратным холодильником с перемешиванием. После охлаждения образовывался осадок, который отфильтровывали и промывали метанолом и диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (**71**) (0.26 г, 85%). ЖХ/МС: Метод 4: $R_t = 1.75$ мин, $m/z = 288.1$ $[M^+H]$.

Пример 61: Синтез 1-(4-((2-аминоэтил)амино)-6-метилпиримидин-2-ил)-3-фенилмочевины (72)

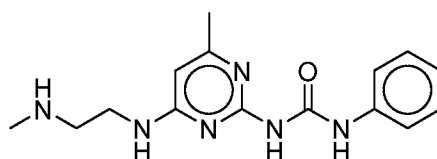


1-(4-Хлор-6-метил-2-пиримидинил)-3-фенилмочевину (**68**) (0.2 г, 0.76 ммоль) суспендировали в 2-пропаноле (1.5 мл). К смеси добавляли триэтиламин (0.15 мл, 1.1 ммоль) и затем этан-1,2-диамин (0.06 мл, 0.91 ммоль), и смесь нагревали до кипения с обратным холодильником с перемешиванием в течение ночи. После охлаждения образовывался осадок, который отфильтровывали с получением указанного в заголовке соединения (**72**) (0.21 г, 91%). ЖХ/МС: Метод 4: $R_t = 0.86$ мин, $m/z = 287.2$ $[M^+H]$.

Следующие примеры были получены в соответствии со способами, аналогичными описанным для Примеров 58-61:

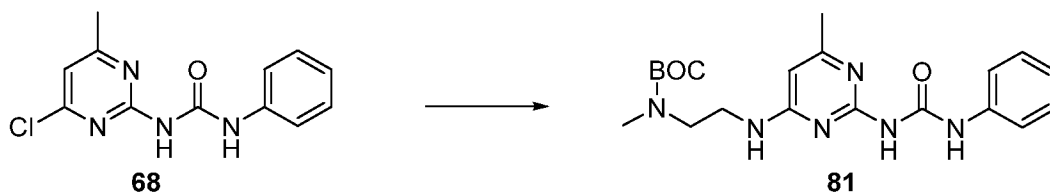
Соединение, ID	Пример, ID	Структура	Метод ВЭЖХ	Выход (масс/%)	RT (мин)	MH ⁺
73	62		4	110 мг, 32	1.96	316.2
74	63		4	61 мг, 44	0.36	315.2
75	64		4	61 мг, 22	0.41	301.2
76	65		4	80 мг, 32	0.36	343.3
77	66		4	23 мг, 15	0.34	302.2
78	67		4	72 мг, 60	1.29	318.2
79	68		4	22 мг, 17	1.64	338.2
80	69		4	28 мг, 20	1.97	337.2

Пример 70: 1-(4-метил-6-((2-(метиламино)этил)амино)пиримидин-2-ил)-3-фенилмочевина (82)



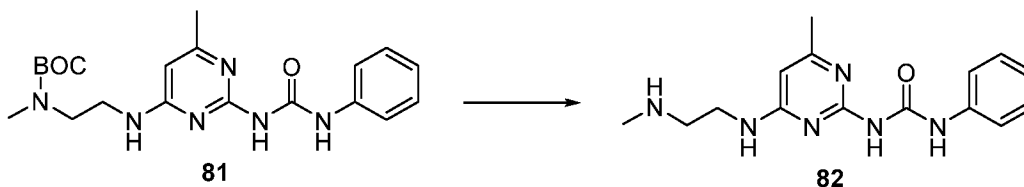
82

Стадия 1: *трет*-бутил метил(2-((6-метил-2-(3-фенилуреидо)пиримидин-4-ил)амино)этил)карбамат (**81**)



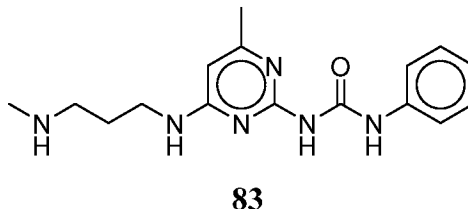
Смесь 1-(4-хлор-6-метил-2-пиримидинил)-3-фенилмочевины (**68**) (200 мг, 0.78 ммоль) и толуола (1.2 мл) обрабатывали *трет*-бутиловым эфиром *N*-(2-аминоэтил)-*N*-метилкарбаминовой кислоты (0.17 мл, 0.94 ммоль) и триэтиламин (0.16 мл, 1.2 ммоль), и эту смесь нагревали до кипения с обратным холодильником с перемешиванием. После охлаждения добавляли метанол, и образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (**81**) (212 мг, 64%). ЖХ/МС: Метод 4: $R_t = 0.36$ мин, $m/z = 401.3$ [MH^+].

Стадия 2: 1-(4-метил-6-((2-(метиламино)этил)амино)пиримидин-2-ил)-3-фенилмочевина



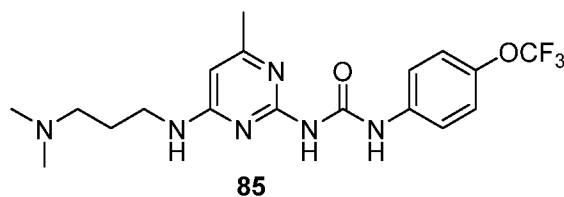
ВОС-производное (**81**) (0.2 г, 0.5 ммоль) суспендировали в DCM (5 мл), к которому добавляли трифторуксусную кислоту (0.98 мл, 12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут при комнатной температуре, затем выпаривали растворитель. Эту смесь обрабатывали DCM и 1 н. раствором NaOH (0.5 мл, 0.5 ммоль), и смесь перемешивали в течение 10-30 минут. Суспензию фильтровали с получением указанного в заголовке соединения (**82**) в виде белого твердого вещества (145 мг, 86%) ЖХ/МС: Метод 4: $R_t = 0.36$ мин, $m/z = 301.2$ [MH^+].

Пример 71: 1-(4-метил-6-((3-(метиламино)пропил)амино)пиримидин-2-ил)-3-фенилмочевина (**83**)

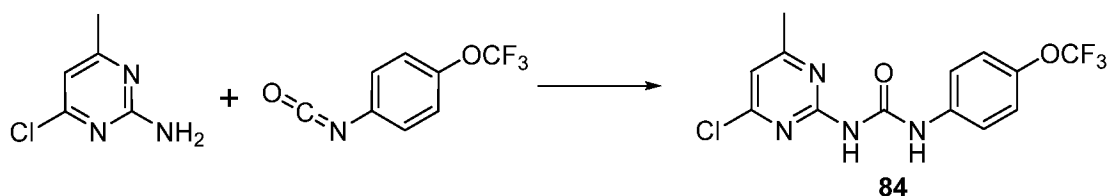


Пример 71 получали способом, аналогичным получению Примера 70 из 1-(4-хлор-6-метил-2-пиримидинил)-3-фенилмочевины (**68**) и *трет*-бутилового эфира *N*-(3-аминопропил)-*N*-метилкарбаминовой кислоты. (28 мг, 11%) ЖХ/МС: Метод 4: $R_t = 0.38$ мин, $m/z = 315.2$ [MH^+].

Пример 72: Синтез 1-(4-((3-(диметиламино)пропил)амино)-6-метилпиримидин-2-ил)-3-(4-(трифторметокси)фенил)мочевины (85)

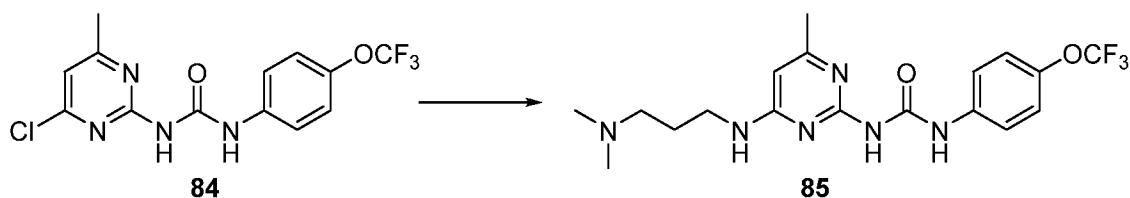


Стадия 1: 1-(4-хлор-6-метил-2-пиримидинил)-3-(p-трифторметоксифенил)мочевина (**84**)



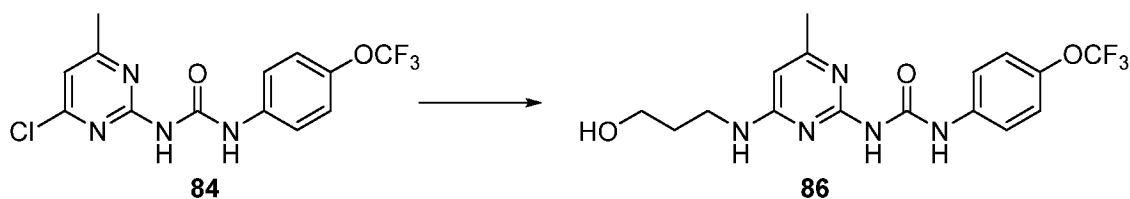
Смесь 2-амино-4-хлор-6-метилпиримидина (72.0 мг, 0.5 ммоль) и 4-(трифторметокси)фенилизоцианата (152.0 мг, 0.75 ммоль) в диоксане (1.00 мл) нагревали в течение 3 часов при 100°C. Летучие вещества удаляли под вакуумом, и остаток растирали с MeOH, фильтровали и высушивали с выходом соединения (**84**) (120.0 мг, 69%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 2: 1-(4-((3-(диметиламино)пропил)амино)-6-метилпиримидин-2-ил)-3-(4-(трифторметокси)фенил)мочевина (**85**)



Смесь 1-(4-хлор-6-метил-2-пиримидинил)-3-(p-трифторметоксифенил)мочевины (**25**) (60 мг, 0.173 ммоль) и 3-(диметиламино)-1-пропиламина (54 мг, 1.05 ммоль) в DMA (1.0 мл) нагревали в течение 3 часов при 100°C. Реакционную смесь охлаждали и обрабатывали водой. Белый осадок отфильтровывали и высушивали на воздухе с получением указанного в заголовке соединения (**26**) (41 мг, 57%). ЖХ/МС: $R_t = 0.33$ мин, $m/z = 413.3$ [MH^+].

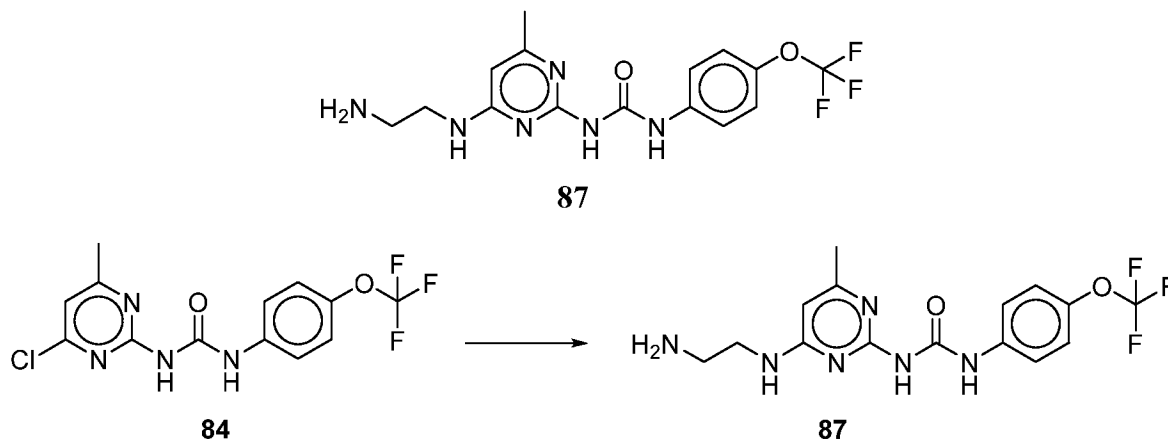
Пример 73: Синтез 1-(4-((3-гидроксипропил)амино)-6-метилпиримидин-2-ил)-3-(4-(трифторметокси)фенил)мочевины (86)



Смесь 1-(4-хлор-6-метил-2-пиримидинил)-3-(p-трифторметоксифенил)мочевины (**84**) (60 мг, 0.17 ммоль) и 3-амино-1-пропанола (65 мг, 0.86 ммоль) в DMA (1.0 мл) нагревали в

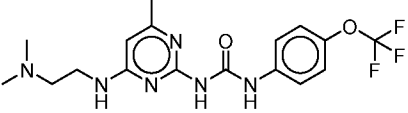
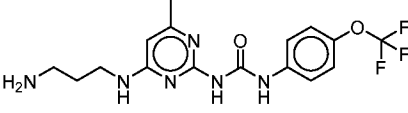
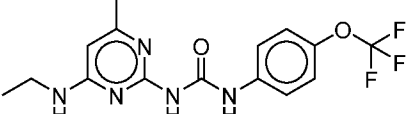
течение 3 часов при 100°C. Смесь охлаждали. Белый осадок отфильтровывали и высушивали на воздухе с получением указанного в заголовке соединения (**86**) (35 мг, 52%). ЖХ/МС: Rt = 0.13 мин, m/z = 386.4 [MH⁺].

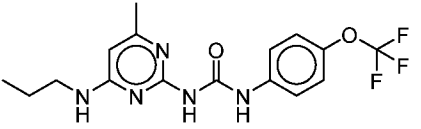
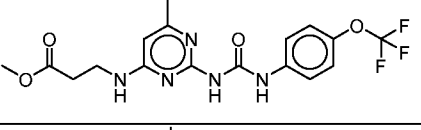
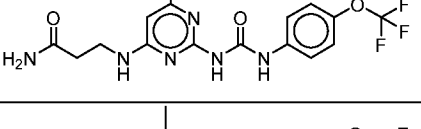
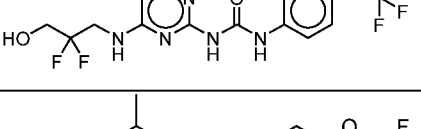
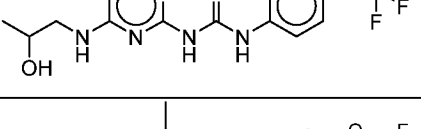
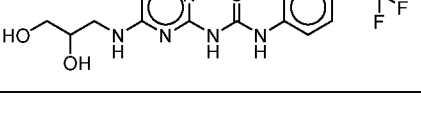
Пример 74: Синтез 1-(4-((2-аминоэтил)амино)-6-метилпиримидин-2-ил)-3-(4-(трифторметокси)фенил)мочевины (87**)**



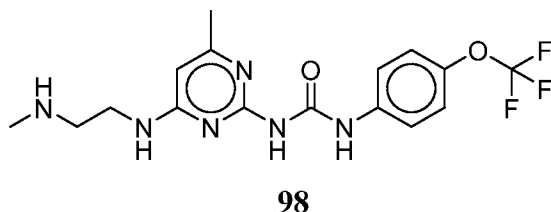
Смесь 1-(4-хлор-6-метил-2-пиримидинил)-3-(*p*-трифторметоксифенил)мочевины (**84**) (75 мг, 0.21 ммоль) суспендировали в 2-пропаноле (0.4 мл). К этой смеси добавляли триэтиламин (0.04 мл, 0.32 ммоль) и затем этан-1,2-диамин (0.02 мл, 0.25 ммоль), и смесь нагревали до кипения с обратным холодильником с перемешиванием в течение нескольких часов. После охлаждения и разбавления метанолом (3 мл) образовывался осадок, который отфильтровывали с получением указанного в заголовке соединения (**87**) (54 мг, 68%). ЖХ/МС: Метод 4: Rt = 1.50 мин, m/z = 386.4 [MH⁺].

Следующие примеры были получены в соответствии со способами, аналогичными описанным для Примеров 72-74:

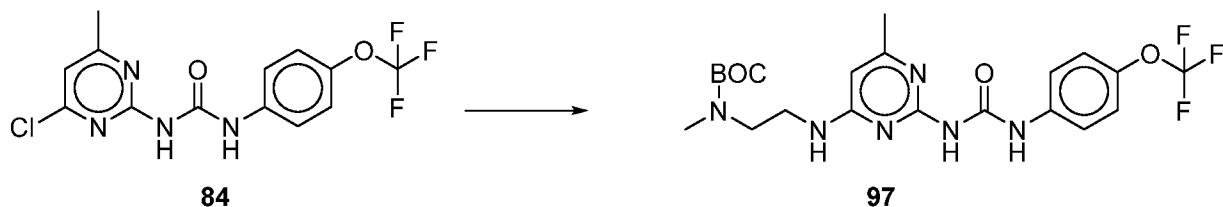
Соединение, ID	Пример, ID	Структура	Метод ВЭЖХ	Выход (масс/%)	RT (мин)	MH ⁺
88	75		4	33 мг, 39	1.45	400.2
89	76		4	45 мг, 54	1.59	386.2
90	77		4	54 мг, 71	2.27	357.2

91	78		4	64 мг, 80	2.45	371.2
92	79		4	66 мг, 74	2.34	415.2
93	80		4	55 мг, 64	1.94	399.2
94	81		4	18 мг, 20	2.32	422.2
95	82		4	52 мг, 62	2.01	386.2
96	83		4	38 мг, 44	1.90	403.2

Пример 84: Синтез 1-(4-метил-6-((2-(метиламино)этил)амино)пиримидин-2-ил)-3-(4-(трифторметокси)фенил)мочевины (98)



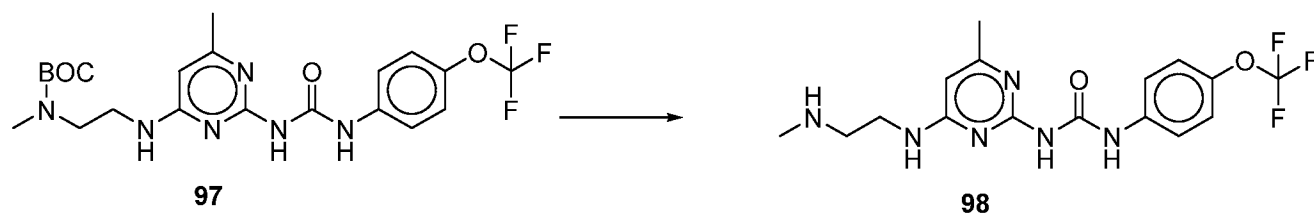
Стадия 1: *трет*-бутил метил(2-((6-метил-2-(3-(4-(трифторметокси)фенил)уреидо)пиримидин-4-ил)амино)этил)карбамат (**97**)



Смесь 1-(4-хлор-6-метил-2-пиримидинил)-3-(4-(трифторметокси)фенил)мочевины (**84**) (75 мг, 0.22 ммоль) и 2-пропанола (0.43 мл) обрабатывали трет-бутиловым эфиром N-(2-аминоэтил)-N-метилкарбаминовой кислоты (0.05 мл, 0.25 ммоль) и триэтиламино (0.05 мл, 0.32 ммоль), и эту смесь нагревали до кипения с обратным холодильником с перемешиванием в течение 5 часов. После охлаждения добавляли метанол (3 мл), и

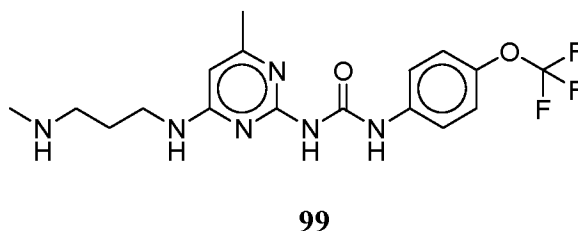
образовавшийся осадок отфильтровывали с получением указанного в заголовке соединения (**97**) (68 мг, 65%). ЖХ/МС: Метод 4: $R_t = 2.74$ мин, $m/z = 485.3$ [MH^+].

Стадия 2: 1-(4-метил-6-((2-(метиламино)этил)амино)пиримидин-2-ил)-3-(4-(трифторметокси)фенил)мочевина



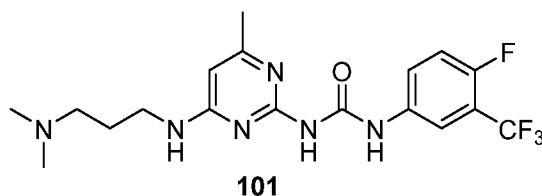
ВОС-производное (**97**) (75 мг, 0.16 ммоль) суспендировали в DCM (0.12 мл), затем добавляли трифторуксусную кислоту (0.12 мл, 1.6 ммоль). Через 5 часов при комнатной температуре смесь обрабатывали насыщенным раствором бикарбоната натрия до достижения pH=8. Образовавшуюся таким образом суспензию фильтровали с получением указанного в заголовке соединения (**98**) в виде белого твердого вещества (59 мг, 97%) ЖХ/МС: Метод 4: $R_t = 1.50$ мин, $m/z = 385.2$ [MH^+].

Пример 85: 1-[4-метил-6-(3-метиламинопропиламино)пиримидин-2-ил]-3-(4-трифторметоксифенил)мочевина (**99**)

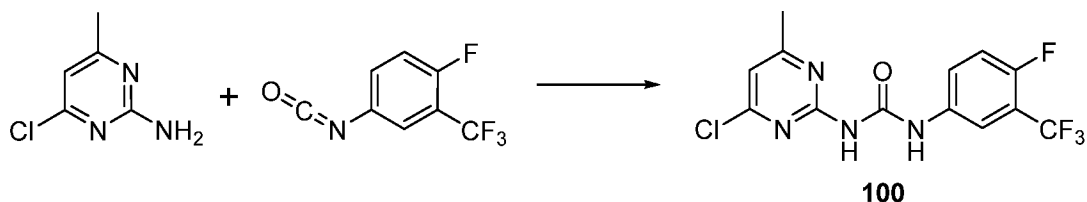


Пример **85** получали способом, аналогичным получению Примера **84** из 1-(4-хлор-6-метил-2-пиримидинил)-3-(p-трифторметоксифенил)мочевины (**84**) и трет-бутилового эфира N-(3-аминопропил)-N-метилкарбаминовой кислоты, за исключением того, что промежуточный карбамат сначала очищали с помощью препаративной TLC, элюируя 10% 1 М NH_4OH в MeOH/90% DCM (36 мг, 41%) ЖХ/МС: Метод 4: $R_t = 1.57$ мин, $m/z = 400.2$ [MH^+].

Пример 86: Синтез 3-(диметиламино)-1-(2-{3-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]уреидо}-6-метил-4-пиримидиниламино)пропана (**101**)

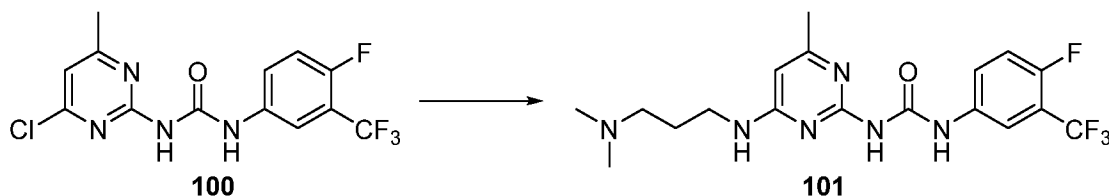


Стадия 1: 1-(4-хлор-6-метил-2-пиримидинил)-3-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]мочевина (**100**)



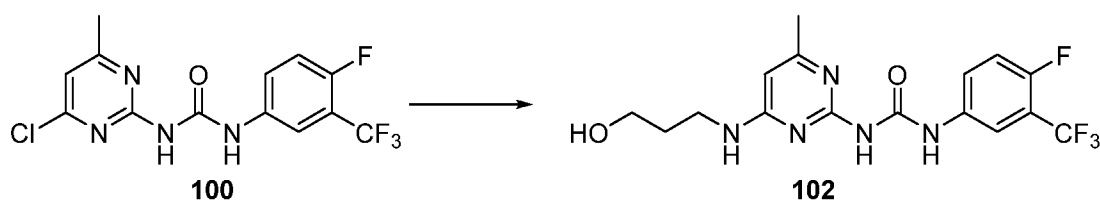
Смесь 2-амино-4-хлор-6-метилпиримидина (72 мг, 0.5 ммоль) и 4-фтор-3-(трифторметил)фенилизотиоцианата (154 мг, 0.75 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) нагревали в течение 3 часов при 100°C. Реакционную смесь охлаждали и выпавший в осадок продукт отфильтровывали, промывали 1,4-диоксаном и высушивали с выходом соединения (**100**) (144 мг, 83%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 2: 3-(диметиламино)-1-(2-{3-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]уреидо}-6-метил-4-пиримидиниламино)пропан (**101**)



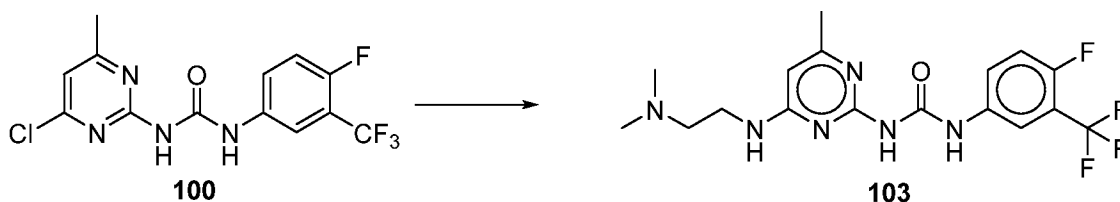
Смесь 1-(4-хлор-6-метил-2-пиримидинил)-3-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]мочевины (**100**) (60 мг, 0.172 ммоль) и 3-(диметиламино)-1-пропиламина (53 мг, 0.516 ммоль) в DMA (1 мл) нагревали в течение 3 часов при 100°C. Смесь охлаждали и обрабатывали водой. Белый осадок отфильтровывали и высушивали на воздухе с получением указанного в заголовке соединения (**101**) (50 мг, 70%). ЖХ/МС: $R_t = 0.32$ мин, $m/z = 415.5$ [MH^+].

Пример 87: Синтез 1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-3-(4-((3-гидроксипропил)амино)-6-метилпиримидин-2-ил)мочевины (102)



Смесь 1-(4-хлор-6-метил-2-пиримидинил)-3-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]мочевины (**100**) (84 мг, 0.24 ммоль) и 3-амино-1-пропанола (91 мг, 1.2 ммоль) в DMA (1.0 мл) нагревали в течение 3 часов при 100°C. Смесь охлаждали и обрабатывали водой. Белый осадок отфильтровывали и высушивали на воздухе с получением указанного в заголовке соединения (**102**) (66 мг, 71%). ЖХ/МС: $R_t = 0.21$ мин, $m/z = 388.5$ [MH^+].

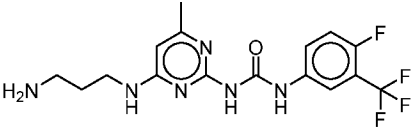
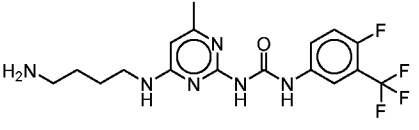
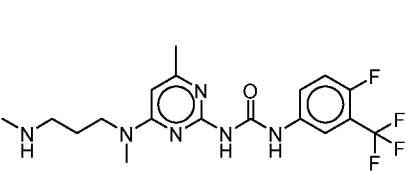
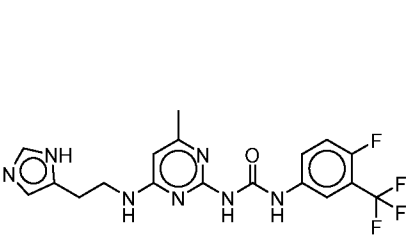
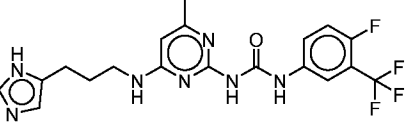
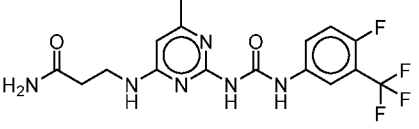
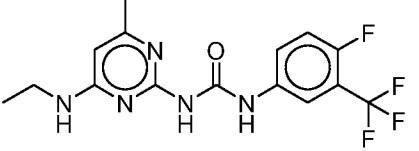
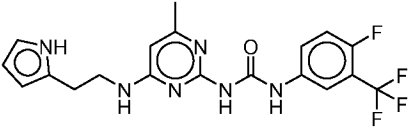
Пример 88: Синтез 1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-3-(4-((2-диметиламино)этил)амино)-6-метилпиримидин-2-ил)мочевины (103)



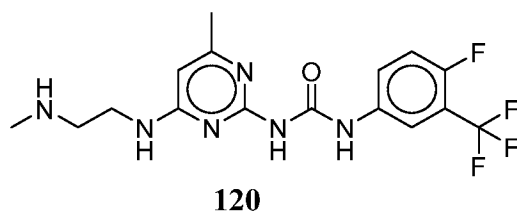
Суспензию 3-(4-фтор-6-метил-2-пиримидинил)-1-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]мочевины (**100**) (100 мг, 0.26 ммоль), N,N-диметилэтилендиамина (0.04 мл, 0.33 ммоль) и триметиламина (0.06 мл, 0.41 ммоль) в 2-пропанолe (1 мл) нагревали до кипения с обратным холодильником при 90°C. Через 30 минут смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли MeOH. Указанное в заголовке соединение (**103**) отфильтровывали в виде белого твердого вещества (65 мг, 57%). ЖХ/МС: Метод 4: Rt = 1.57 мин, m/z = 401.2 [МН⁺].

Следующие примеры были получены в соответствии со способами, аналогичными описанным для Примеров 86-88:

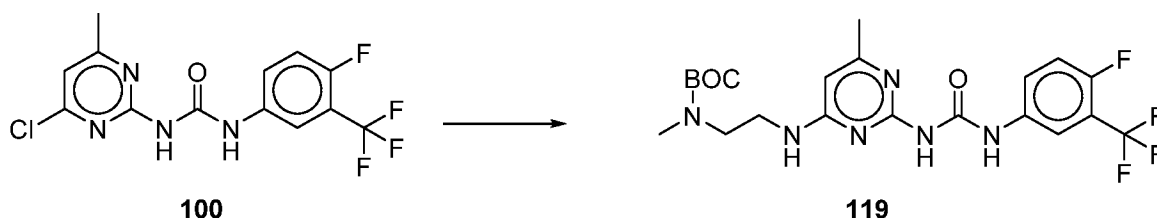
Соединение, ID	Пример, ID	Структура	Метод ВЭЖХ	Выход (масс/%)	RT (мин)	МН ⁺
104	89		4	37 мг, 30	1.68	429.3
105	90		4	56 мг, 52	1.86	374.2
106	91		4	80 мг, 70	2.07	403.2
107	92		4	72 мг, 60	1.93	418.2
108	93		4	35 мг, 61	1.90	404.2
109	94		4	24 мг, 39	2.40	426.2
110	95		4	17 мг, 32	1.57	373.2

111	96		4	30 мг, 54	1.57	387.2
112	97		4	41 мг, 71	1.61	401.2
113	98		4	51 мг, 86	1.73	415.2
114	99		4	27 мг, 44	1.52	424.2
115	100		4	41 мг, 65	1.61	438.2
116	101		4	40 мг, 70	1.90	402.2
117	102		4	40 мг, 78	2.29	359.2
118	103		4	23 мг, 38	2.54	423.2

Пример 104: Синтез 1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-3-(4-метил-6-((2-(метиламино)этил)амино)пиримидин-2-ил)мочевины (120)

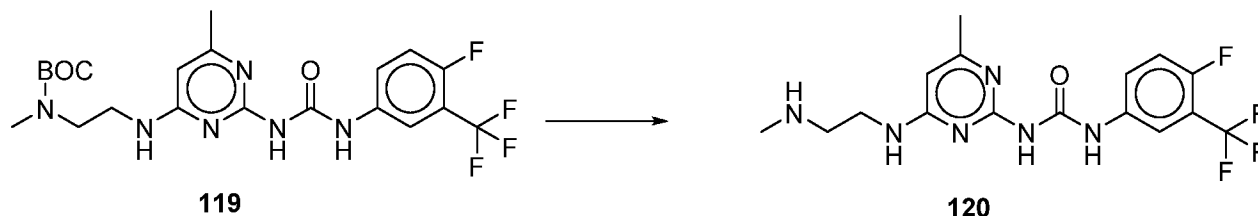


Стадия 1: *трет*-бутил (2-((2-(3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)уреидо)-6-метилпиримидин-4-ил)амино)этил)(метил)карбамат (119)



Смесь 1-(4-хлор-6-метил-2-пиримидинил)-3-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]мочевины (**100**) (100 мг, 0.27 ммоль) и 2-пропанола (1 мл) обрабатывали трет-бутиловым эфиром N-(2-аминоэтил)-N-метилкарбаминовой кислоты (0.06 мл, 0.32 ммоль) и триэтиламино (0.06 мл, 0.41 ммоль), и эту смесь нагревали до кипения с обратным холодильником с перемешиванием в течение 30 минут. После охлаждения добавляли этанол, и образовавшийся осадок отфильтровывали с получением указанного в заголовке соединения (**119**) (116 мг, 83%). ЖХ/МС: Метод 4: $R_t = 2.77$ мин, $m/z = 487.3$ [MH^+].

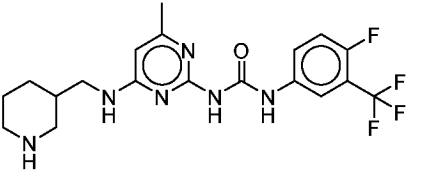
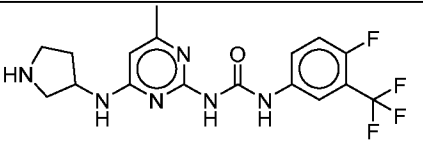
Стадия 2: 1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-3-(4-метил-6-((2-(метиламино)этил)амино)пиримидин-2-ил)мочевина



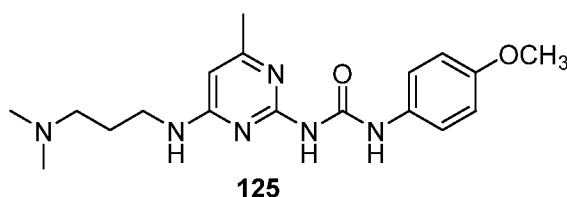
ВОС-производное (**119**) (116 мг, 0.12 ммоль) суспендировали в DCM (1.2 мл), затем к нему добавляли трифторуксусную кислоту (0.18 мл, 2.26 ммоль). Через 3 часа при комнатной температуре смесь нагревали до 45°C и перемешивали в течение ночи. После охлаждения растворитель выпаривали, и остаток обрабатывали насыщенным раствором бикарбоната натрия. Растворитель выпаривали, и полученный в результате осадок очищали с помощью флэш-хроматографии (градиентное элюирование, 0-25% 3 М NH_3 в MeOH с CH_2Cl_2) с получением целевого соединения в виде белого твердого вещества (**120**) (77 мг, 84%). ЖХ/МС: Метод 4: $R_t = 1.38$ мин, $m/z = 387.2$ [MH^+].

Следующие примеры были получены в соответствии со способами, аналогичными описанным для Примера 104:

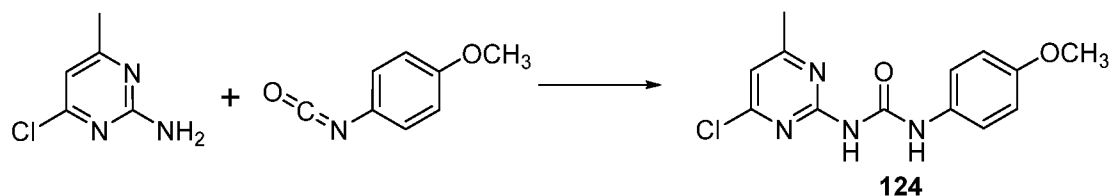
Соединение, ID	Пример, ID	Структура	Метод ВЭЖХ	Выход (масс/%)	RT (мин)	MH^+
121	105		4	69 мг, 60	1.57	401.2

122	106		4	89 мг, 73	1.51	428.2
123	107		4	75 мг, 66	1.49	400.2

Пример 108: Синтез 1-(4-((3-(диметиламино)пропил)амино)-6-метилпиримидин-2-ил)-3-(4-метоксифенил)мочевины (125)

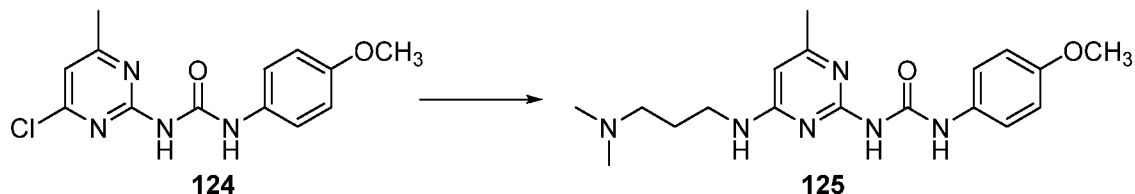


Стадия 1: 1-(4-хлор-6-метил-2-пиримидинил)-3-(4-метоксифенил)мочевина (**124**)



Смесь 2-амино-4-хлор-6-метилпиримидина (2.6 г, 17.6 ммоль) и 4-метоксифенилизоцианата (2.7 г, 17.6 ммоль) в толуоле (31 мл) кипятили с обратным холодильником в потоке N₂ в течение ночи. Охлажденную суспензию фильтровали, промывали EtOH и Et₂O и высушивали с выходом соединения (**124**) (5.1 г, 65%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС: Метод 4: Rt = 2.95 мин, *m/z* = 293.1 [MН⁺].

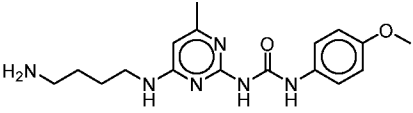
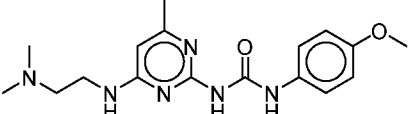
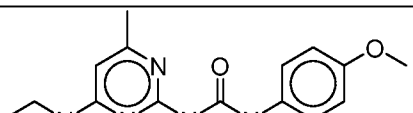
Стадия 2: 1-(4-((3-(диметиламино)пропил)амино)-6-метилпиримидин-2-ил)-3-(4-метоксифенил)мочевина (**125**)



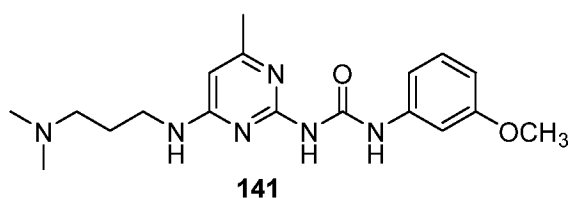
Смесь 1-(4-хлор-6-метил-2-пиримидинил)-3-(4-метоксифенил)мочевины (**124**) (100 мг, 0.32 ммоль), 3-(диметиламино)-1-пропиламина (0.05 мл, 0.39 ммоль) и триэтиламина (0.07 мл, 0.49 ммоль) в 2-пропаноле (0.5 мл) нагревали в течение 2 часов при 80°C. Реакционную смесь охлаждали, и белый осадок отфильтровывали с получением указанного в заголовке соединения (**125**) (53 мг, 43%). ЖХ/МС: Метод 4: Rt = 1.02 мин, *m/z* = 359.3 [MН⁺].

Следующие примеры были получены в соответствии со способами, аналогичными описанным для Примера 108:

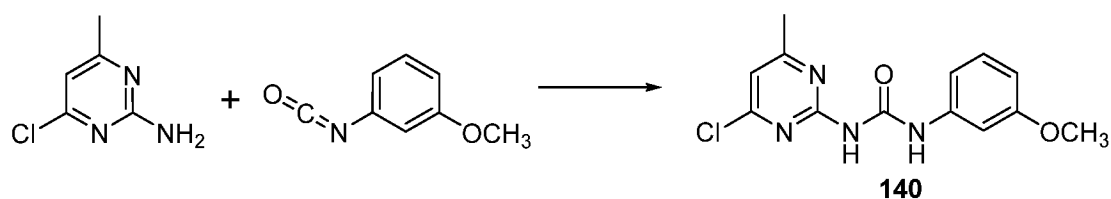
Соединение, ID	Пример, ID	Структура	Метод ВЭЖХ	Выход (масс/%)	RT (мин)	MH ⁺
126	109		4	206 мг, 77	1.61	346.2
127	110		4	83 мг, 31	1.1	317.2
128	111		4	100 мг, 40	1.97	316.2
129	112		4	222 мг, 85	2.22	330.2
130	113		4	189 мг, 78	1.48	318.2
131	114		4	229 мг, 75	1.05	331.2
132	115		4	120 мг, 42	1.52	362.2
133	116		4	86 мг, 69	1.51	333.2
134	117		4	100 мг, 70	1.28	379.2
135	118		4	80 мг, 61	1.36	348.2
136	119		4	5 мг, 4	1.94	367.2

137	120		4	82 мг, 66	1.07	345.3
138	121		4	28 мг, 21	1.12	345.2
139	122		4	9 мг, 8	1.76	302.2

Пример 123: Синтез 1-(4-((3-(диметиламино)пропил)амино)-6-метилпиримидин-2-ил)-3-(3-метокси)фенил)мочевины (141)

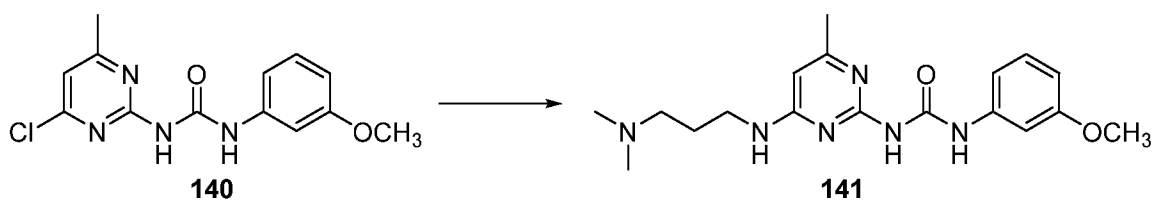


Стадия 1: 1-(4-хлор-6-метил-2-пиримидинил)-3-(3-метоксифенил)мочевина (**140**)



Смесь 2-амино-4-хлор-6-метилпиримидина (3 г, 20.9 ммоль) и 3-метоксифенилизотиоцианата (3.4 г, 23.0 ммоль) в N,N-диметилацетамиде (28 мл) нагревали в течение 80 минут при 100°C. После охлаждения смесь разбавляли MeOH (75 мл), фильтровали и высушивали с выходом соединения (**140**) (3.1 г, 51%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 2: 1-(4-((3-(диметиламино)пропил)амино)-6-метилпиримидин-2-ил)-3-(3-метокси)фенил)мочевина (**141**)

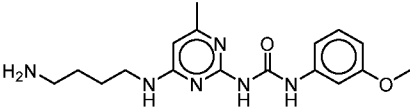
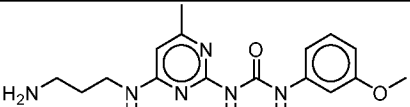
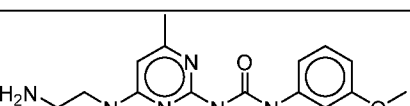
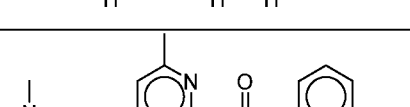
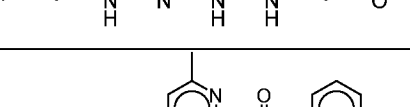
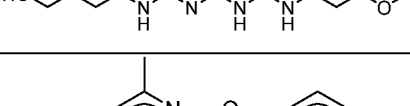
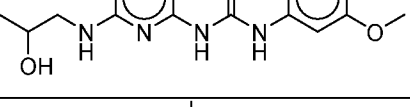
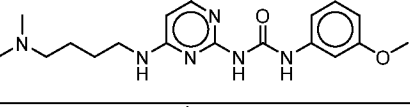
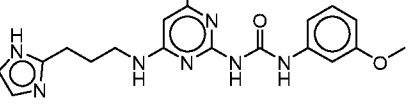
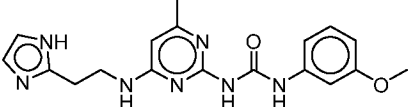


1-(4-Хлор-6-метил-2-пиримидинил)-3-(3-метоксифенил)мочевину (**140**) (75 мг, 0.26 ммоль), 3-(диметиламино)-1-пропиламин (0.04 мл, 0.31 ммоль) и триэтиламин (0.05 мл, 0.38 ммоль) в 2-пропанол (0.5 мл) нагревали в течение 23 часов при 80°C. Реакционную смесь охлаждали и разбавляли 2-пропанолом (3 мл). Белый осадок отфильтровывали и промывали

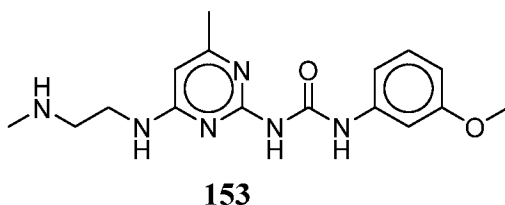
этанолом с получением указанного в заголовке соединения (**141**) (18 мг, 19%). ЖХ/МС:

Метод 4: $R_t = 0.32$ мин, $m/z = 359.3$ [MH^+].

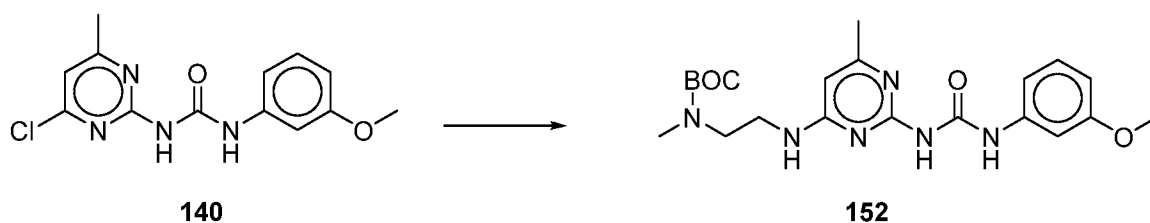
Следующие примеры были получены в соответствии со способами, аналогичными описанным для Примера 123:

Соединение, ID	Пример, ID	Структура	Метод ВЭЖХ	Выход (масс/%)	RT (мин)	MH^+
142	124		4	10 мг, 11	0.34	345.3
143	125		4	9 мг, 10	1.08	331.2
144	126		4	16 мг, 19	0.34	317.2
145	127		4	22 мг, 25	0.34	345.3
146	128		4	21 мг, 29	0.33	346.2
147	129		4	5 мг, 6	1.60	332.2
148	130		4	15 мг, 15	1.21	373.3
149	131		4	29 мг, 29	1.23	382.2
150	132		4	24 мг, 26	1.24	368.2
151	133		4	17 мг, 19	1.45	348.2

Пример 134: Синтез 1-(3-метоксифенил)-3-(4-метил-6-((2-(метиламино)этил)амино)пиримидин-2-ил)мочевины (153)

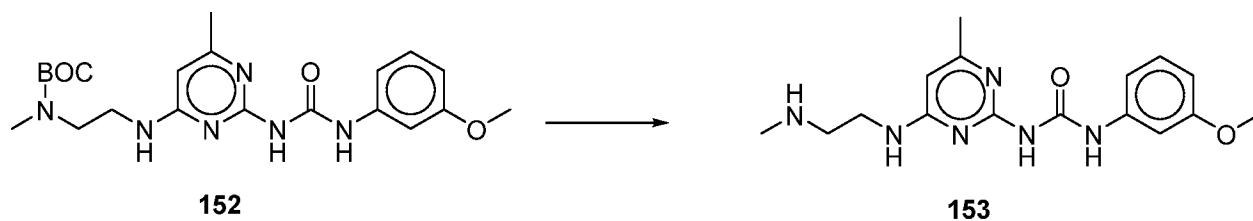


Стадия 1: *трет*-бутил (2-((2-(3-(3-метоксифенил)уреидо)-6-метилпиримидин-4-ил)амино)этил)(метил)карбамат (**152**)



Смесь 1-(4-хлор-6-метилпиримидин-2-ил)-3-(3-метоксифенил)мочевины (**140**) (75 мг, 0.26 ммоль) и 2-пропанола (1 мл) обрабатывали трет-бутиловым эфиром N-(2-аминоэтил)-N-метилкарбаминовой кислоты (0.06 мл, 0.31 ммоль) и триэтиламино (0.05 мл, 0.38 ммоль), и эту смесь нагревали до кипения с обратным холодильником с перемешиванием в течение 30 минут. После охлаждения добавляли метанол (5 мл), и образовавшийся осадок отфильтровывали с получением указанного в заголовке соединения (**152**) (69 мг, 62%).

Стадия 2: 1-(3-метоксифенил)-3-(4-метил-6-((2-(метиламино)этил)амино)пиримидин-2-ил)мочевина

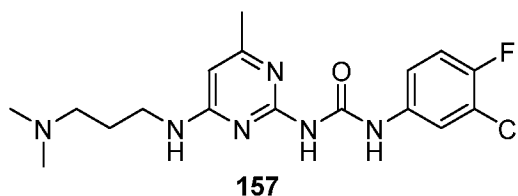


ВОС-производное (**152**) (69 мг, 0.16 ммоль) суспендировали в DCM (0.11 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (0.12 мл, 1.5 ммоль). Через 2 часа смесь обрабатывали насыщенным раствором бикарбоната натрия при комнатной температуре. Указанный в заголовке продукт отфильтровывали в виде белого твердого вещества (**153**) (19 мг, 37%). ЖХ/МС: Метод 4: $R_t = 0.95$ мин, $m/z = 331.2$ [MH^+].

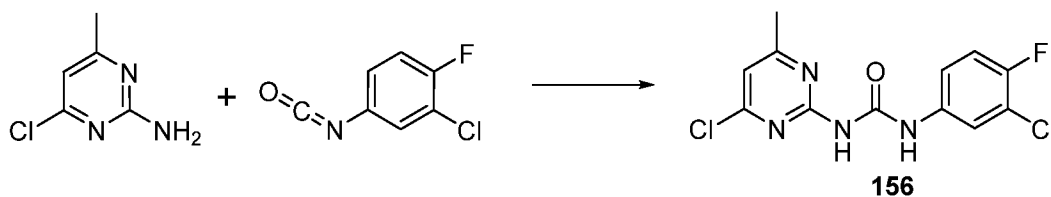
Следующие примеры были получены в соответствии со способами, аналогичными описанным для Примера 134:

Соединение, ID	Пример, ID	Структура	Метод ВЭЖХ	Выход (масс/%)	RT (мин)	MH ⁺
154	135		4	23 мг, 25	1.23	359.3
155	136		4	19 мг, 20	1.33	371.3

Пример 137: Синтез 1-(3-хлор-4-фторфенил)-3-(4-((3-(диметиламино)пропил)амино)-6-метилпиримидин-2-ил)мочевины (157)

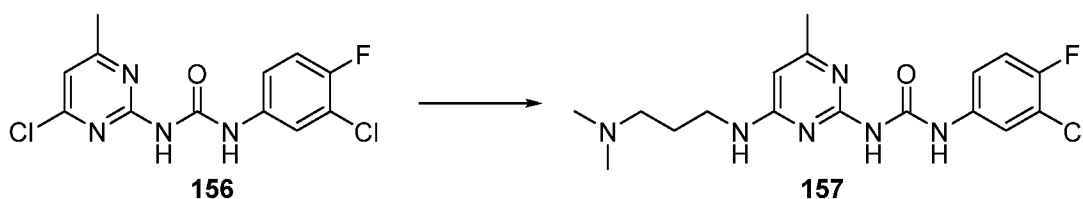


Стадия 1: 1-(3-хлор-4-фторфенил)-3-(4-хлор-6-метилпиримидин-2-ил)мочевина (**156**)



Смесь 2-амино-4-хлор-6-метилпиримидина (5 г, 34 ммоль) и 4-метоксифенилизотиоцианата (5.9 г, 34 ммоль) в толуоле (60 мл) кипятили с обратным холодильником в потоке N₂ в течение ночи. После охлаждения суспензию фильтровали, промывали MeOH и Et₂O и высушивали с выходом соединения (**156**) (5.1 г, 48%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС: Метод 4: Rt = 0.23 мин, m/z = 315.0-317.1 [MH⁺].

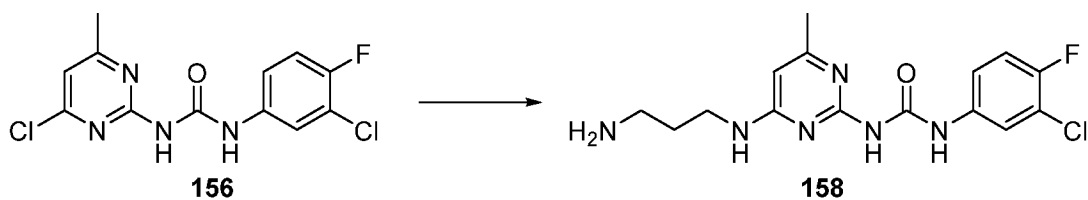
Стадия 2: 1-(4-((3-(диметиламино)пропил)амино)-6-метилпиримидин-2-ил)-3-(4-(метокси)фенил)мочевина (**157**)



Смесь 1-(3-хлор-4-фторфенил)-3-(4-хлор-6-метилпиримидин-2-ил)мочевины (**156**) (100 мг, 0.30 ммоль), 3-(диметиламино)-1-пропиламина (0.04 мл, 0.36 ммоль) и триэтиламина (0.06 мл, 0.45 ммоль) в 2-пропанол (0.5 мл) нагревали в течение 2 часов при 80°C. Реакционную

смесь охлаждали, и белый осадок отфильтровывали с получением указанного в заголовке соединения (**157**) (83 мг, 69%). ЖХ/МС: Метод 4: $R_t = 1.38$ мин, $m/z = 382.2-384.2$ [MH^+].

Пример 138: Синтез 1-(4-((3-аминопропил)амино)-6-метилпиримидин-2-ил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)мочевины (158**)**



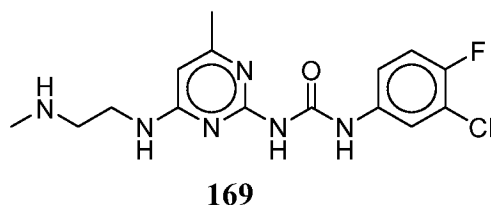
Смесь 1-(3-хлор-4-фторфенил)-3-(4-хлор-6-метилпиримидин-2-ил)мочевины (**156**) (148 мг, 0.45 ммоль), 1,3-диаминопропана (0.05 мл, 0.54 ммоль) и триэтиламина (0.06 мл, 0.45 ммоль) в толуоле (0.7 мл) нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 1.5 часов. Реакционную смесь охлаждали, и белый осадок отфильтровывали, затем промывали MeOH и Et₂O с получением указанного в заголовке соединения (**158**) (83 мг, 69%). ЖХ/МС: Метод 4: $R_t = 0.39$ мин, $m/z = 353.1-356.2$ [MH^+].

Следующие примеры были получены в соответствии со способами, аналогичными описанным для Примера 137-138:

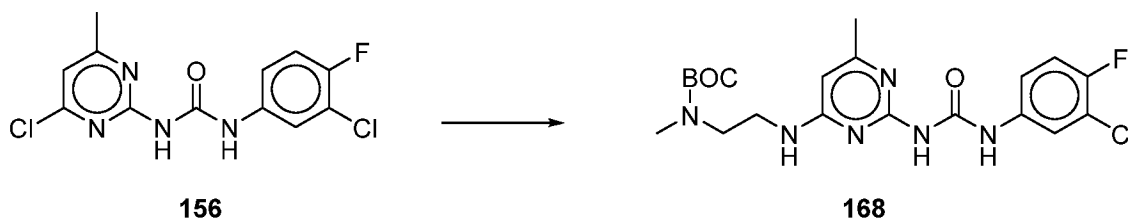
Соединение, ID	Пример, ID	Структура	Метод ВЭЖХ	Выход (масс/%)	RT (мин)	MH ⁺
159	139		4	150 мг, 76	0.38	367.2-370.2
160	140		4	140 мг, 76	0.36	367.2-369.2
161	141		4	80 мг, 59	0.34	340.1-342.1
162	142		4	102 мг, 67	1.52	339.1-341.1
163	143		4	109 мг, 71	2.02	368.2-370.2

164	144		4	155 мг, 67	1.99	354.2- 356.1
165	145		4	201 мг, 86	0.32	338.2- 340.2
166	146		4	37 мг, 15	0.35	384.2- 386.2
167	147		4	56 мг, 22	2.33	382.2- 384.2

Пример 148: Синтез 1-(3-хлор-4-фторфенил)-3-(4-метил-6-((2-(метиламино)этил)амино)пиримидин-2-ил)мочевины (169)

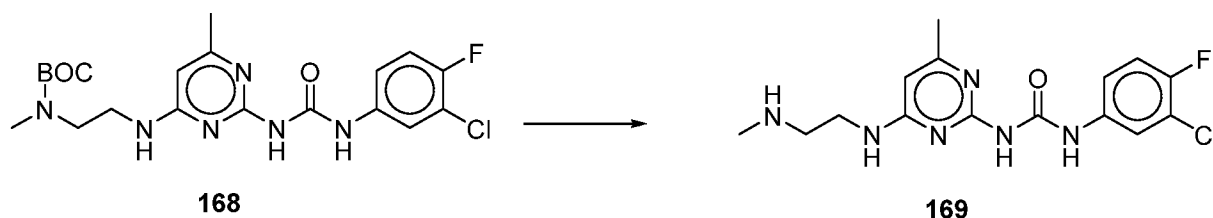


Стадия 1: *трет*-бутил (2-((2-(3-(3-хлор-4-фторфенил)уреидо)-6-метилпиримидин-4-ил)амино)этил)(метил)карбамат (**168**)



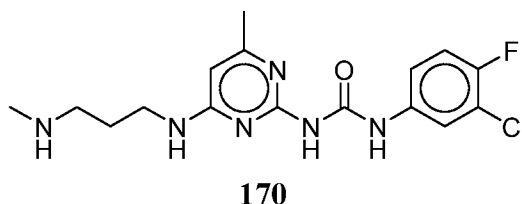
Смесь 1-(3-хлор-4-фторфенил)-3-(4-хлор-6-метилпиримидин-2-ил)мочевины (**156**) (206 мг, 0.62 ммоль) и толуола (2.3 мл) обрабатывали трет-бутиловым эфиром *N*-(2-аминоэтил)-*N*-метилкарбаминовой кислоты (0.14 мл, 0.74 ммоль) и триэтиламино (0.13 мл, 0.93 ммоль) и нагревали до кипения с обратным холодильником с перемешиванием в течение 1 часа. После охлаждения образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали MeOH и Et₂O с получением указанного в заголовке соединения (**168**) (189 мг, 64%). ЖХ/МС: Метод 4: Rt = 0.33 мин, *m/z* = 453.2-455.2 [MН⁺].

Стадия 2: 1-(3-хлор-4-фторфенил)-3-(4-метил-6-((2-(метиламино)этил)амино)пиримидин-2-ил)мочевина (**169**)



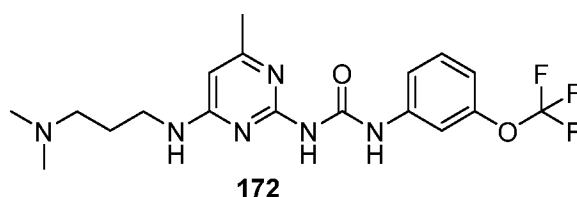
ВОС-производное (**168**) (189 мг, 0.40 ммоль) суспендировали в DCM (5 мл), затем добавляли трифторуксусную кислоту (0.77 мл, 9.9 ммоль). Через 15 минут растворитель выпаривали при комнатной температуре, и остаток обрабатывали DCM и 1 н. раствором гидроксида натрия. Указанный в заголовке продукт отфильтровывали и промывали водой с выходом после сушки белого твердого вещества (**169**) (117 мг, 79%). ЖХ/МС: Метод 4: $R_t = 0.36$ мин, $m/z = 353.2-355.2$ [MH^+].

Пример 149: Синтез 1-(3-хлор-4-фторфенил)-3-(4-метил-6-((3-(метиламино)пропил)амино)пиримидин-2-ил)мочевины (170)

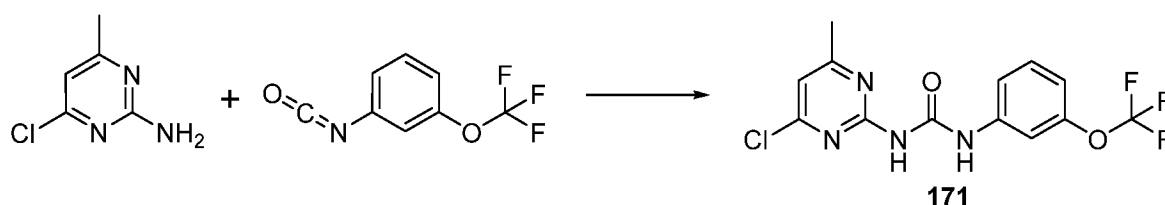


Пример 149 получали способом, аналогичным получению Примера 148 из 1-(3-хлор-4-фторфенил)-3-(4-хлор-6-метилпиримидин-2-ил)мочевины (**156**) и трет-бутилового эфира N-(3-аминопропил)-N-метилкарбаминовой кислоты (165 мг, 93%). ЖХ/МС: Метод 4: $R_t = 0.38$ мин, $m/z = 367.2-369.2$ [MH^+].

Пример 150: Синтез 1-(4-((3-(диметиламино)пропил)амино)-6-метилпиримидин-2-ил)-3-(3-(трифторметокси)фенил)мочевины (172)



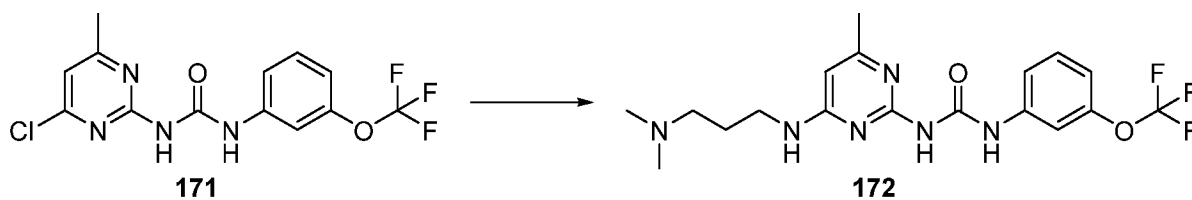
Стадия 1: 1-(4-хлор-6-метилпиримидин-2-ил)-3-(3-(трифторметокси)фенил)мочевина (**171**)



Смесь 2-амино-4-хлор-6-метилпиримидина (179 мг, 1.2 ммоль) и 3-трифторметоксифенилизотиоцианата (278 мг, 1.4 ммоль) в толуоле (1.7 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 7 часов. После охлаждения добавляли MeOH (5 мл), и

суспензию фильтровали, промывали Et₂O и высушивали с выходом соединения (**171**) (66 мг, 15%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 2: 1-(4-((3-(диметиламино)пропил)амино)-6-метилпиримидин-2-ил)-3-(3-(трифторметокси)фенил)мочевина (**172**)

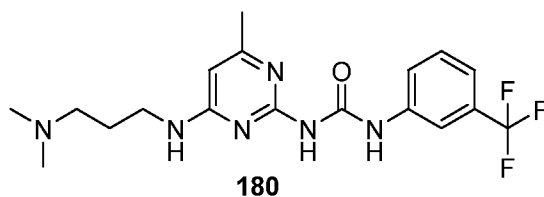


Смесь 1-(4-хлор-6-метилпиримидин-2-ил)-3-(3-(трифторметокси)фенил)мочевины (**171**) (66 мг, 0.19 ммоль), 3-(диметиламино)-1-пропиламина (0.03 мл, 0.22 ммоль) и триэтиламина (0.04 мл, 0.28 ммоль) в 2-пропанол (0.5 мл) нагревали в течение ночи при 80°C. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли MeOH (5 мл), и белый осадок отфильтровывали с получением указанного в заголовке соединения (**172**) (14 мг, 17%). ЖХ/МС: Метод 4: Rt = 1.65 мин, *m/z* = 413.2 [MН⁺].

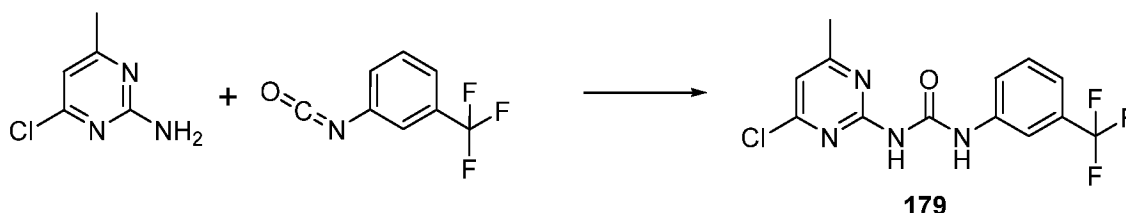
Следующие примеры были получены в соответствии со способами, аналогичными описанным для Примера 150:

Соединение, ID	Пример, ID	Структура	Метод ВЭЖХ	Выход (масс/%)	RT (мин)	MН ⁺
173	151		4	50 мг, 58	1.65	399.2
174	152		4	46 мг, 53	1.68	399.2
175	153		4	47 мг, 66	2.10	400.2
176	154		4	48 мг, 60	2.02	373.2
177	155		4	18 мг, 21	1.51	386.2
178	156		4	22 мг, 28	1.52	371.2

Пример 157: Синтез 1-(4-((3-(диметиламино)пропил)амино)-6-метилпиримидин-2-ил)-3-(3-(трифторметил)фенил)мочевины (180)

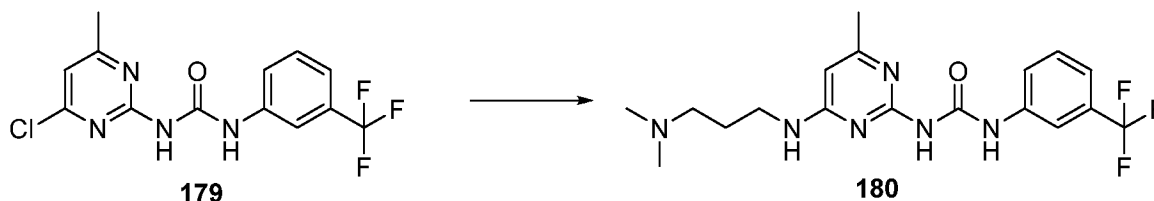


Стадия 1: 1-(4-хлор-6-метилпиримидин-2-ил)-3-(3-(трифторметил)фенил)мочевина (**179**)



Смесь 2-амино-4-хлор-6-метилпиримидина (2.6 г, 17.6 ммоль) и 3-трифторметилфенилизоцианата (3.9 г, 17.6 ммоль) в толуоле (31 мл) кипятили с обратным холодильником в течение ночи. После охлаждения суспензию фильтровали, промывали MeOH и Et₂O и высушивали с выходом соединения (**179**) (4.4 г, 72%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС: Метод 4: Rt = 3.65 мин, *m/z* = 331.1 [МН⁺].

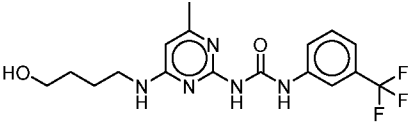
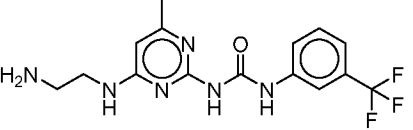
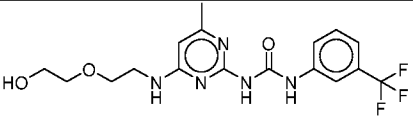
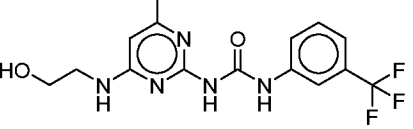
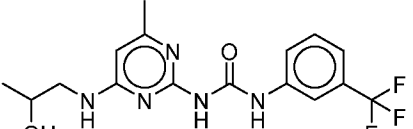
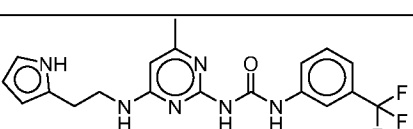
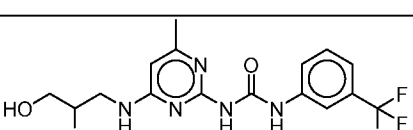
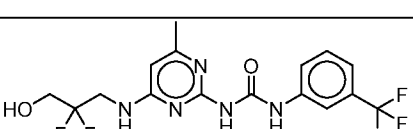
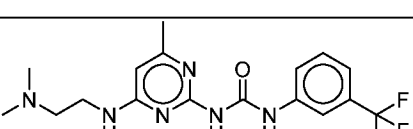
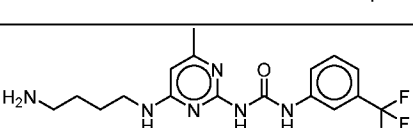
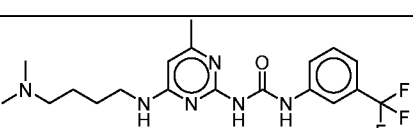
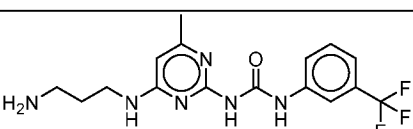
Стадия 2: 1-(4-((3-(диметиламино)пропил)амино)-6-метилпиримидин-2-ил)-3-(3-(трифторметил)фенил)мочевина (**180**)



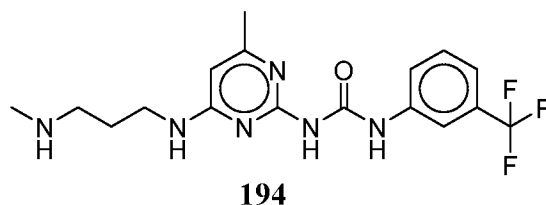
Смесь 1-(4-хлор-6-метилпиримидин-2-ил)-3-(3-(трифторметил)фенил)мочевины (**179**) (100 мг, 0.29 ммоль), 3-(диметиламино)-1-пропиламина (0.04 мл, 0.34 ммоль) и триэтиламина (0.06 мл, 0.43 ммоль) в 2-пропаноле (0.5 мл) нагревали в течение 2 часов при 80°C. Реакционную смесь охлаждали, и белый осадок отфильтровывали с получением указанного в заголовке соединения (**180**) (61 мг, 54%). ЖХ/МС: Метод 4: Rt = 1.46 мин, *m/z* = 397.2 [МН⁺].

Следующие примеры были получены в соответствии со способами, аналогичными описанным для Примера 157:

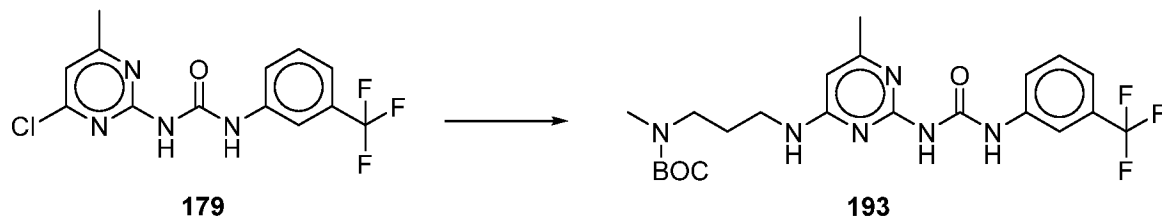
Соединение, ID	Пример, ID	Структура	Метод ВЭЖХ	Выход (масс/%)	RT (мин)	МН ⁺

181	158		4	200 мг, 76	2.10	384.2
182	159		4	105 мг, 40	1.64	355.2
183	160		4	148 мг, 53	2.04	400.2
184	161		4	145 мг, 59	1.96	356.2
185	162		4	208 мг, 81	2.05	370.2
186	163		4	135 мг, 46	2.51	405.2
187	164		4	192 мг, 69	1.87	386.2
188	165		4	54 мг, 18	2.21	406.2
189	166		4	54 мг, 47	1.67	383.2
190	167		4	56 мг, 46	1.62	383.2
191	168		4	16 мг, 9	1.56	411.2
192	169		4	20 мг, 9	1.59	369.2

Пример 170: Синтез 1-(4-метил-6-((3-(метиламино)пропил)амино)пиримидин-2-ил)-3-(3-(трифторметил)фенил)мочевины (194)

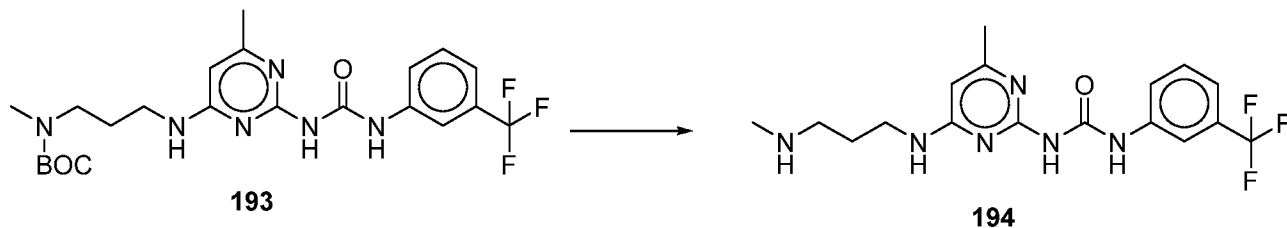


Стадия 1: *трет*-бутил метил(3-((6-метил-2-(3-(3-(трифторметил)фенил)уреидо)пиримидин-4-ил)амино)пропил)карбамат (**193**)



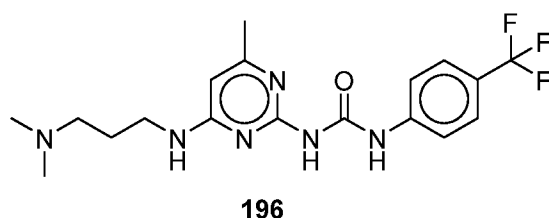
Смесь 1-(4-хлор-6-метилпиримидин-2-ил)-3-(3-(трифторметил)фенил)мочевины (**179**) (189 мг, 0.54 ммоль) и 2-пропанола (5 мл) обрабатывали трет-бутиловым эфиром N-(3-аминопропил)-N-метилкарбаминовой кислоты (0.13 г, 0.65 ммоль) и триэтиламино (0.11 мл, 0.81 ммоль), и эту смесь нагревали до кипения с обратным холодильником с перемешиванием в течение 30 минут. После охлаждения образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали MeOH и Et₂O с получением указанного в заголовке соединения (**193**) (122 мг, 44%). ЖХ/МС: Метод 4: Rt 2.90 мин, $m/z = 483.3$ [MH⁺].

Стадия 2: 1-(4-метил-6-((3-(метиламино)пропил)амино)пиримидин-2-ил)-3-(3-(трифторметил)фенил)мочевина

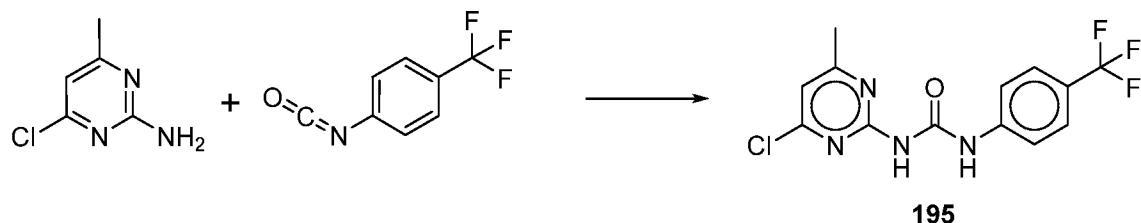


ВОС-производное (**193**) (122 мг, 0.24 ммоль) суспендировали в DCM (5 мл), к которому добавляли трифторуксусную кислоту (0.46 мл, 6.0 ммоль). Через 15 минут растворитель выпаривали при комнатной температуре, и остаток обрабатывали DCM и 1 н. раствором гидроксида натрия (0.24 мл). Указанный в заголовке продукт отфильтровывали в виде белого твердого вещества (**194**), промывали водой и высушивали (60 мг, 62%) ЖХ/МС: Метод 4: Rt 1.55 мин, $m/z = 383.2$ [MH⁺].

Пример 171: Синтез 1-(4-((3-(диметиламино)пропил)амино)-6-метилпиримидин-2-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)мочевины (196)

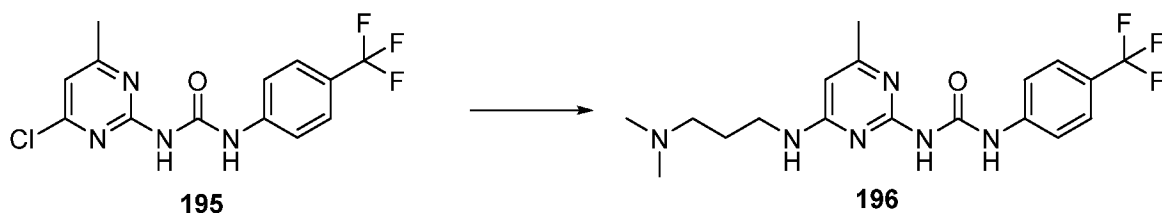


Стадия 1: 1-(4-хлор-6-метилпиримидин-2-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)мочевина (**195**)



Смесь 2-амино-4-хлор-6-метилпиримидина (0.82 г, 5.7 ммоль) и 4-трифторметилфенилизоцианата (0.91 мл, 6.3 ммоль) в N,N-диметилацетамиде (7.6 мл) нагревали при 100°C в течение 20 минут. После охлаждения смесь разбавляли MeOH (20 мл). Осадок фильтровали и промывали MeOH и высушивали с выходом соединения (**195**) (0.98 г, 52%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 2: 1-(4-((3-(диметиламино)пропил)амино)-6-метилпиримидин-2-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)мочевина (**196**)

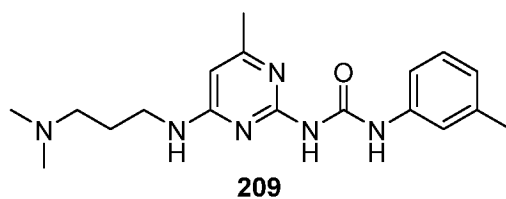


Смесь 1-(4-хлор-6-метилпиримидин-2-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)мочевины (**195**) (75 мг, 0.23 ммоль), 3-(диметиламино)-1-пропиламина (0.03 мл, 0.27 ммоль) и триэтиламина (0.05 мл, 0.34 ммоль) в 2-пропанол (0.5 мл) нагревали в течение ночи при 80°C. Реакционную смесь охлаждали, и белый осадок отфильтровывали с получением указанного в заголовке соединения (**196**) (8 мг, 8%). ЖХ/МС: Метод 4: $R_t = 1.70$ мин, $m/z = 397.2$ [MH^+]. Следующие примеры были получены в соответствии со способами, аналогичными описанным для Примера 171:

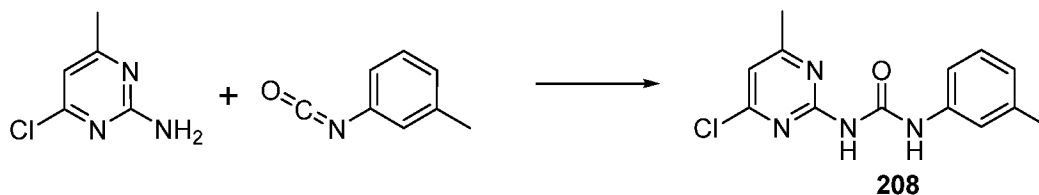
Соединение, ID	Пример, ID	Структура	Метод ВЭЖХ	Выход (масс/%)	RT (мин)	MH^+
197	172		4	16 мг, 19	2.02	383.2

198	173		4	26 мг, 31	2.01	371.2
199	174		4	26 мг, 29	1.98	401.2
200	175		4	60 мг, 83	2.07	384.2
201	176		4	53 мг, 65	1.93	356.2
202	177		4	55 мг, 66	2.46	354.2
203	178		4	26 мг, 30	1.67	384.2
204	179		4	12 мг, 14	2.07	369.2
205	180		4	6 мг, 6	1.81	398.2
206	181		4	28 мг, 38	1.68	423.3
207	182		4	16 мг, 9	1.69	355.2

Пример 183: Синтез 1-(4-((3-(диметиламино)пропил)амино)-6-метилпиримидин-2-ил)-3-(m-толил)мочевины (209)

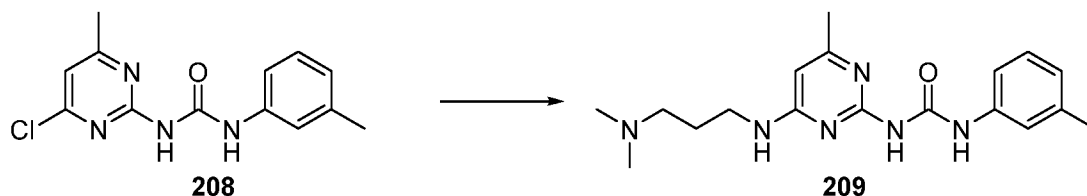


Стадия 1: 1-(4-хлор-6-метил-2-пиримидинил)-3-(3-метилфенил)мочевина (**208**)



Смесь 2-амино-4-хлор-6-метилпиримидина (10 г, 68 ммоль) и 3-метилфенилизотиоцианата (11.1 г, 83 ммоль) в N,N-диметилацетамиде (50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем нагревали в течение 2 часов при 70°C. После охлаждения смесь перемешивали в течение ночи. Образовавшуюся суспензию фильтровали, промывали этанолом и высушивали с выходом соединения (**208**) (8.0 г, 43%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС: Метод 4: $R_t = 0.25$ мин, $m/z = 277.1$ [MH^+].

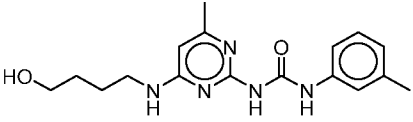
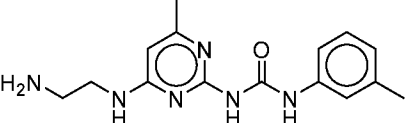
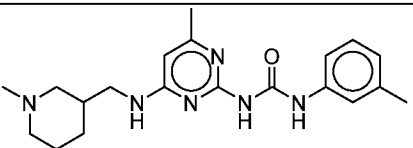
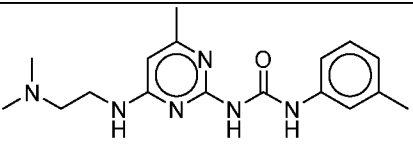
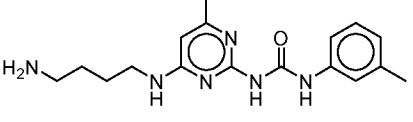
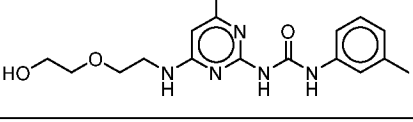
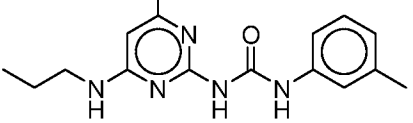
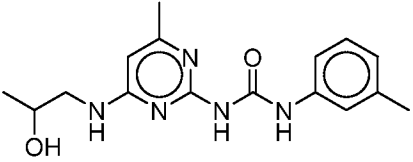
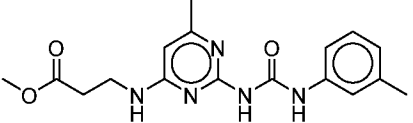
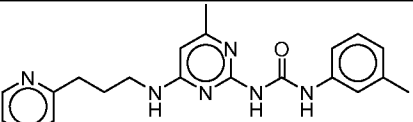
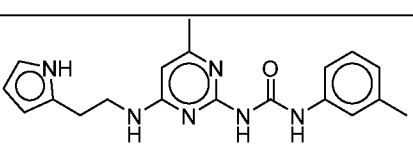
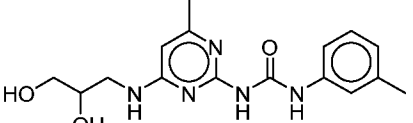
Стадия 2: 1-(4-((3-(диметиламино)пропил)амино)-6-метилпиримидин-2-ил)-3-(m-толил)мочевина (**209**)



1-(4-Хлор-6-метил-2-пиримидинил)-3-(3-метоксифенил)мочевину (**208**) (0.2 г, 0.70 ммоль), 3-(диметиламино)-1-пропиламин (0.11 мл, 0.81 ммоль) и триэтиламин (0.15 мл, 1.1 ммоль) в 2-пропанол (1.2 мл) нагревали в течение ночи при 70°C. Реакционную смесь охлаждали и фильтровали. Твердые вещества промывали этанолом с получением указанного в заголовке соединения (**209**) (0.19 г, 77%). ЖХ/МС: Метод 4: $R_t = 0.35$ мин, $m/z = 343.3$ [MH^+].

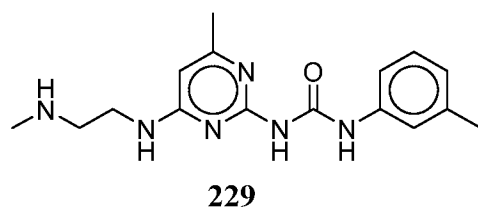
Следующие примеры были получены в соответствии со способами, аналогичными описанным для Примера 183:

Соединение, ID	Пример, ID	Структура	Метод ВЭЖХ	Выход (масс/%)	RT (мин)	MH ⁺
210	184		4	159 мг, 72	1.29	315.2
211	185		4	185 мг, 88	1.56	302.2

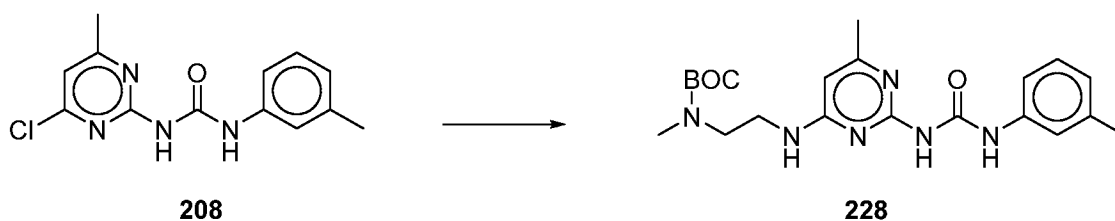
212	186		4	170 мг, 74	1.20	330.2
213	187		4	65 мг, 31	0.36	301.2
214	188		4	115 мг, 59	0.34	369.3
215	189		4	50 мг, 22	0.35	329.3
216	190		4	225 мг, 98	0.34	329.2
217	191		4	108 мг, 45	1.64	346.2
218	192		4	156 мг, 74	2.07	300.2
219	193		4	190 мг, 86	1.69	316.2
220	194		4	100 мг, 39	2.00	344.2
221	195		4	195 мг, 70	1.41	377.3
222	196		4	195 мг, 75	2.26	351.2
223	197		4	195 мг, 80	1.57	332.2

224	198		4	110 мг, 52	1.90	286.2
225	199		4	14 мг, 7	1.37	352.2
226	200		4	120 мг, 59	1.32	366.2
227	201		4	130 мг, 52	1.29	357.3

Пример 202: Синтез 1-(4-метил-6-((2-(метиламино)этил)амино)пиримидин-2-ил)-3-(m-толил)мочевины (229)

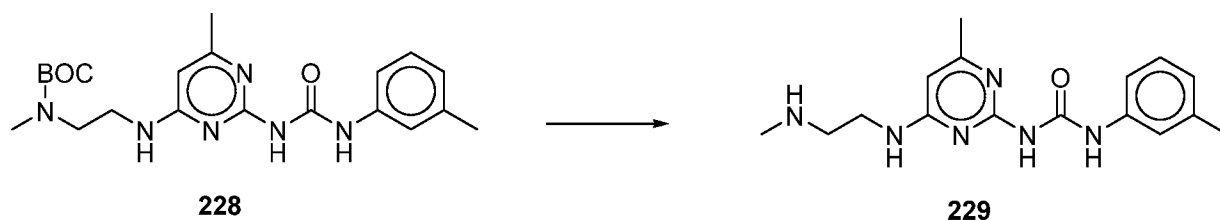


Стадия 1: трет-бутил метил(2-((6-метил-2-(3-(m-толил)уреидо)пиримидин-4-ил)амино)этил)карбамат (**228**)



Смесь 1-(4-хлор-6-метилпиримидин-2-ил)-3-(m-толил)мочевины (**208**) (200 мг, 0.70 ммоль) и 2-пропанола (1.2 мл) обрабатывали трет-бутиловым эфиром N-(2-аминоэтил)-N-метилкарбаминовой кислоты (1.2 мл, 16.7 ммоль) и триэтиламиноом (0.15 мл, 1.1 ммоль), и смесь нагревали до кипения с обратным холодильником с перемешиванием в течение ночи. После охлаждения смесь фильтровали, и твердые вещества промывали этанолом с получением указанного в заголовке соединения (**228**) (240 мг, 83%). ЖХ/МС: Метод 4: $R_t = 0.33$ мин, $m/z = 415.3$ [MH^+].

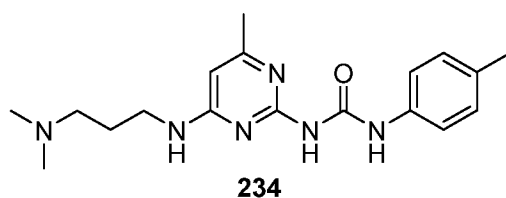
Стадия 2: 1-(4-метил-6-((2-(метиламино)этил)амино)пиримидин-2-ил)-3-(m-толил)мочевина (**229**)



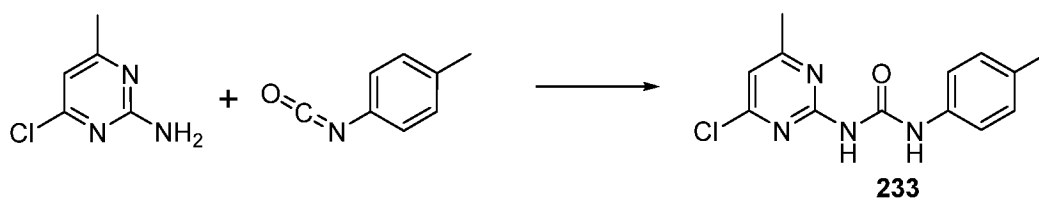
ВОС-производное (**228**) (226 мг, 0.53 ммоль) суспендировали в DCM (0.7 мл), затем к нему добавляли трифторуксусную кислоту (0.7 мл, 9 ммоль). Через 2 часа при комнатной температуре смесь обрабатывали насыщенным раствором бикарбоната натрия до достижения pH = 8. Указанный в заголовке продукт отфильтровывали в виде белого твердого вещества (**229**) (165 мг, 100%). ЖХ/МС: Метод 4: Rt = 0.35 мин, m/z = 315.2 [MH⁺]. Следующие примеры были получены в соответствии со способами, аналогичными описанным для Примера 202:

Соединение, ID	Пример, ID	Структура	Метод ВЭЖХ	Выход (масс/%)	RT (мин)	MH ⁺
230	203		4	180 мг, 81	0.35	329.3
231	204		4	120 мг, 46	1.29	343.3
232	205		4	200 мг, 78	1.25	355.3

Пример 206: Синтез 1-(4-((3-(диметиламино)пропил)амино)-6-метилпиримидин-2-ил)-3-(p-толил)мочевины (234)

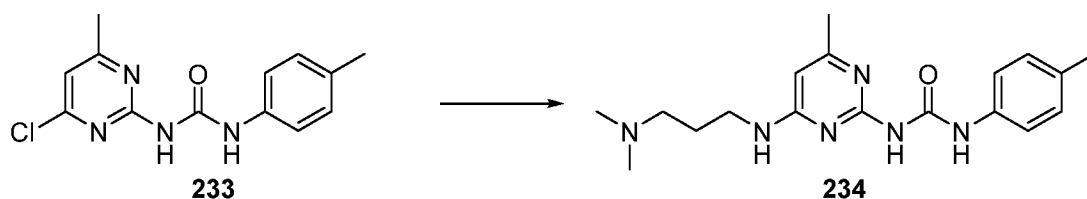


Стадия 1: 1-(4-хлор-6-метилпиримидин-2-ил)-3-(p-толил)мочевина (**233**)



Смесь 2-амино-4-хлор-6-метилпиримидина (3 г, 20 ммоль) и 4-метилфенилизоцианата (3.3 г, 25 ммоль) в N,N-диметилацетамиде (15 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, нагревали в течение 2 часов при 70°C, затем температуру поддерживали на уровне 50°C в течение ночи. После охлаждения смесь перемешивали в течение ночи. Образовавшуюся суспензию фильтровали, промывали этанолом и высушивали с выходом соединения (**233**) (3.3 г, 59%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС: Метод 4: Rt = 3.28 мин, m/z = 277.1 [МН⁺].

Стадия 2: 1-(4-((3-(диметиламино)пропил)амино)-6-метилпиримидин-2-ил)-3-(*p*-толил)мочевина (**234**)



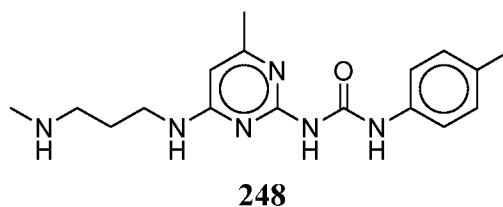
1-(4-Хлор-6-метилпиримидин-2-ил)-3-(*p*-толил)мочевину (**233**) (0.2 г, 0.70 ммоль), 3-(диметиламино)-1-пропиламин (0.11 мл, 0.81 ммоль) и триэтиламин (0.15 мл, 1.1 ммоль) в 2-пропаноле (1.2 мл) нагревали в течение ночи при 70°C. Реакционную смесь охлаждали и фильтровали. Твердые вещества промывали этанолом с получением указанного в заголовке соединения (**234**) (0.19 г, 77%). ЖХ/МС: Метод 4: Rt = 1.32 мин, m/z = 343.3 [МН⁺].

Следующие примеры были получены в соответствии со способами, аналогичными описанным для Примера 206:

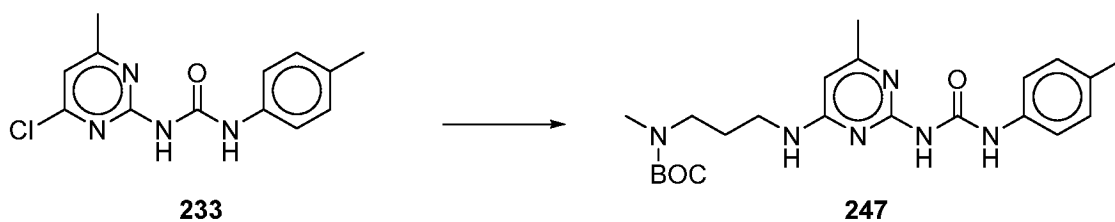
Соединение, ID	Пример, ID	Структура	Метод ВЭЖХ	Выход (масс/%)	RT (мин)	МН ⁺
235	207		4	195 мг, 75	2.21	351.2
236	208		4	155 мг, 70	1.12	315.2
237	209		4	150 мг, 68	1.12	301.2
238	210		4	193 мг, 80	1.66	346.2

239	211		4	185 мг, 76	1.70	330.2
240	212		4	144 мг, 68	1.61	302.2
241	213		4	150 мг, 65	1.30	329.2
242	214		4	108 мг, 45	1.69	330.2
243	215		4	25 мг, 12	1.31	366.2
244	216		4	40 мг, 21	1.27	352.2
245	217		4	80 мг, 32	1.38	357.3
246	218		4	140 мг, 57	1.57	332.2

Пример 219: Синтез 1-(4-метил-6-((3-(метиламино)пропил)амино)пиримидин-2-ил)-3-(p-толил)мочевины (248)

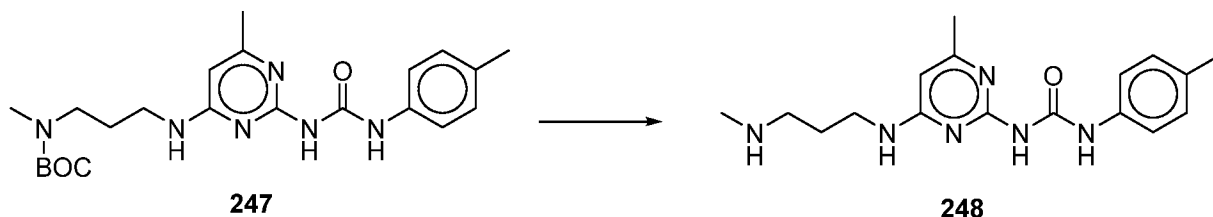


Стадия 1: *трет*-бутил метил(3-((6-метил-2-(3-(p-толил)уреидо)пиримидин-4-ил)амино)пропил)карбамат (**247**)



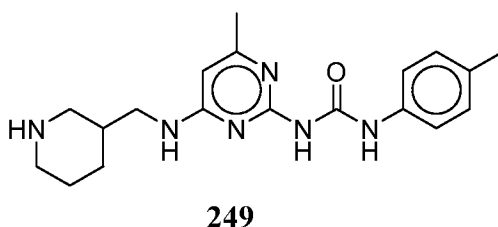
Смесь 1-(4-хлор-6-метилпиримидин-2-ил)-3-(*p*-толил)мочевины (**233**) (200 мг, 0.70 ммоль) и 2-пропанола (0.96 мл) обрабатывали трет-бутиловым эфиром *N*-(3-аминопропил)-*N*-метилкарбаминовой кислоты (0.1 мл, 0.84 ммоль) и триэтиламино (0.15 мл, 1.1 ммоль), и эту смесь нагревали до 70°C с перемешиванием в течение ночи. После охлаждения образовавшийся осадок высушивали с получением указанного в заголовке соединения (**247**) (164 мг, 53%).

Стадия 2: 1-(4-метил-6-((3-(метиламино)пропил)амино)пиримидин-2-ил)-3-(*p*-толил)мочевина (**248**)



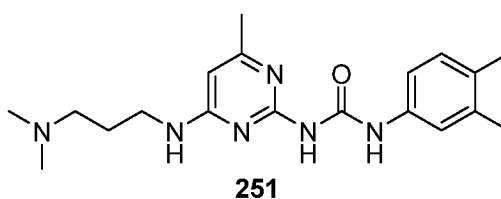
ВОС-производное (**247**) (251 мг, 0.56 ммоль) суспендировали в DCM (0.75 мл), затем к смеси добавляли трифторуксусную кислоту (0.71 мл, 9.7 ммоль). Через 2 часа растворитель выпаривали при комнатной температуре, и остаток обрабатывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, достаточным для достижения pH = 8. Указанный в заголовке продукт отфильтровывали в виде белого твердого вещества (**248**), промывали водой и высушивали (160 мг, 82%). ЖХ/МС: Метод 4: Rt 1.22 мин, $m/z = 329.2$ [MH^+].

Пример 220: Синтез 1-(4-метил-6-((пиперидин-3-илметил)амино)пиримидин-2-ил)-3-(*p*-толил)мочевины (249**)**

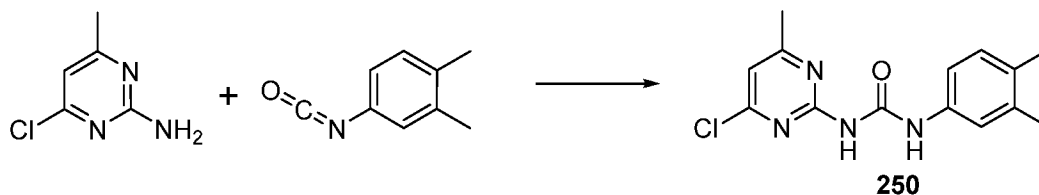


Пример 220 получали способом, аналогичным получению Примера 219 из 1-(4-хлор-6-метилпиримидин-2-ил)-3-(*p*-толил)мочевины (**233**) и *tert*-бутил 3-(аминометил)пиперидин-1-карбоксилата (180 мг, 71%). ЖХ/МС: Метод 4: Rt = 1.31 мин, $m/z = 355.3$ [MH^+].

Пример 221: Синтез 1-(4-((3-(диметиламино)пропил)амино)-6-метилпиримидин-2-ил)-3-(3,4-диметилфенил)мочевины (251**)**

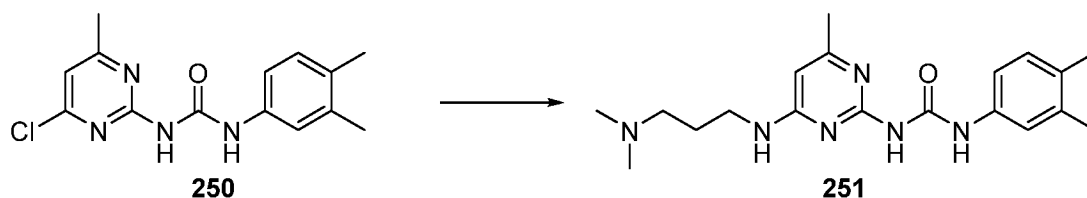


Стадия 1: 1-(4-хлор-6-метилпиримидин-2-ил)-3-(3,4-диметилфенил)мочевина (**250**)



Смесь 2-амино-4-хлор-6-метилпиримидина (10 г, 68 ммоль) и 3,4-диметилфенилизотиоцианата (12.3 г, 83 ммоль) в N,N-диметилацетамиде (60 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем нагревали в течение ночи при 50°C. После охлаждения смесь перемешивали в течение ночи. Образовавшуюся суспензию фильтровали, промывали простым эфиром и высушивали с выходом соединения (**250**) (4.8 г, 24%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС: Метод 4: $R_t = 0.25$ мин, $m/z = 277.1$ [MH^+]. Этот материал сразу использовали на следующей стадии.

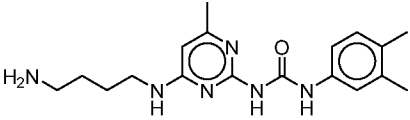
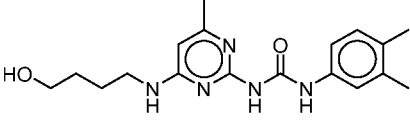
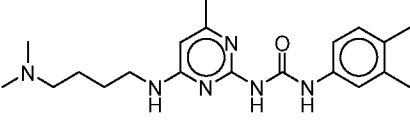
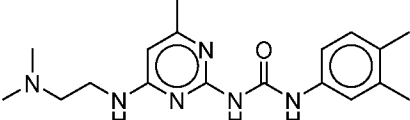
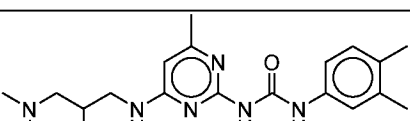
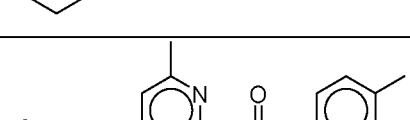
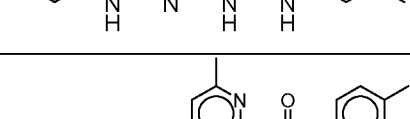
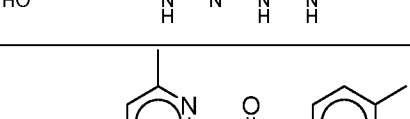
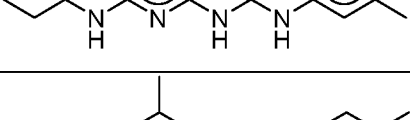
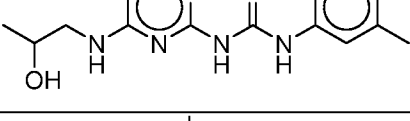
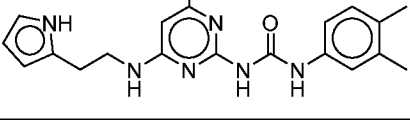
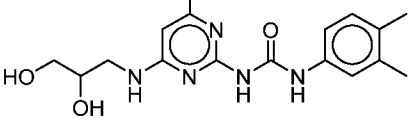
Стадия 2: 1-(4-((3-(диметиламино)пропил)амино)-6-метилпиримидин-2-ил)-3-(3,4-диметилфенил)мочевина (**251**)

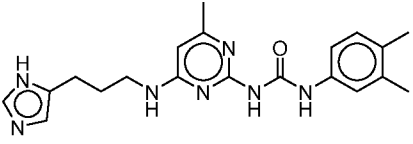


1-(4-Хлор-6-метилпиримидин-2-ил)-3-(3,4-диметилфенил)мочевину (**250**) (0.2 г, 0.67 ммоль), 3-(диметиламино)-1-пропиламин (0.11 мл, 0.81 ммоль) и триэтиламин (0.14 мл, 1.0 ммоль) в 2-пропаноле (1.1 мл) нагревали в течение ночи при 70°C. Реакционную смесь охлаждали и фильтровали. Твердые вещества промывали этанолом с получением указанного в заголовке соединения (**251**) (198 мг, 83%). ЖХ/МС: Метод 4: $R_t = 0.35$ мин, $m/z = 357.3$ [MH^+].

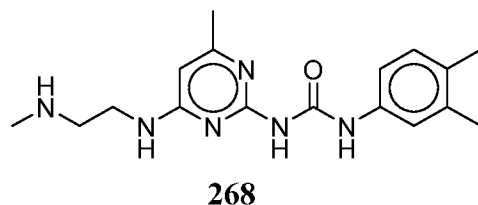
Следующие примеры были получены в соответствии со способами, аналогичными описанным для Примера 221:

Соединение, ID	Пример, ID	Структура	Метод ВЭЖХ	Выход (масс/%)	RT (мин)	MH^+
252	222		4	85 мг, 31	0.36	301.2
253	223		4	50 мг, 23	2.07	329.2

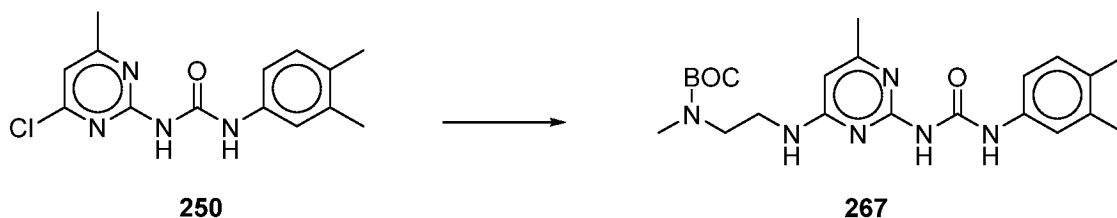
254	224		4	39 мг, 17	2.10	343.3
255	225		4	42 мг, 18	2.66	344.2
256	226		4	75 мг, 30	0.38	371.3
257	227		4	50 мг, 22	0.35	329.3
258	228		4	20 мг, 10	0.40	383.3
259	229		4	38 мг, 24	2.34	316.2
260	230		4	91 мг, 38	1.82	360.2
261	231		4	127 мг, 61	0.33	314.2
262	232		4	130 мг, 56	1.29	330.2
263	233		4	195 мг, 76	2.44	365.3
264	234		4	195 мг, 81	1.75	346.2
265	235		4	25 мг, 13	1.62	366.2

266	236		4	20 мг, 10	1.50	380.2
-----	-----	---	---	-----------	------	-------

Пример 237: Синтез 1-(3,4-диметилфенил)-3-(4-метил-6-((2-(метиламино)этил)амино)пиримидин-2-ил)мочевины (268)

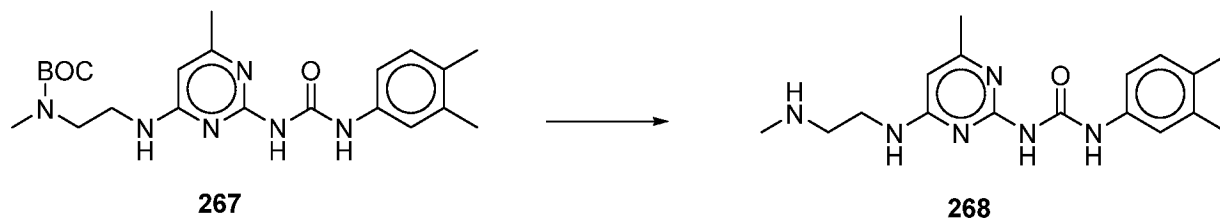


Стадия 1: трет-бутил (2-((2-(3-(3,4-диметилфенил)уреидо)-6-метилпиримидин-4-ил)амино)этил)(метил)карбамат (267)



Смесь 1-(4-хлор-6-метилпиримидин-2-ил)-3-(3,4-диметилфенил)мочевины (**250**) (200 мг, 0.70 ммоль) и 2-пропанола (1.2 мл) обрабатывали трет-бутиловым эфиром N-(2-аминоэтил)-N-метилкарбаминовой кислоты (1.2 мл, 16.7 ммоль) и триэтиламино (0.15 мл, 1.1 ммоль), и эту смесь нагревали до кипения с обратным холодильником с перемешиванием в течение ночи. После охлаждения смесь фильтровали, и твердые вещества промывали этанолом с получением указанного в заголовке соединения (**267**) (168 мг, 59%).

Стадия 2: 1-(3,4-диметилфенил)-3-(4-метил-6-((2-(метиламино)этил)амино)пиримидин-2-ил)мочевина (**268**)

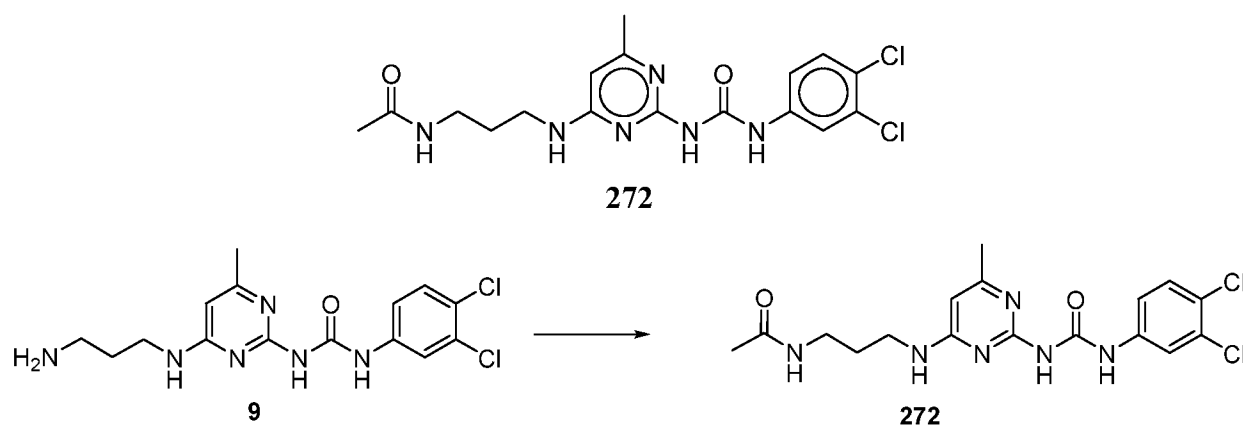


ВОС-производное (**267**) (167 мг, 0.38 ммоль) суспендировали в DCM (0.5 мл), затем к этой смеси добавляли трифторуксусную кислоту (0.48 мл, 6 ммоль). Через 2 часа при комнатной температуре смесь обрабатывали насыщенным раствором бикарбоната натрия до достижения pH = 8. Указанный в заголовке продукт отфильтровывали в виде белого твердого вещества (**268**) (115 мг, 93%). ЖХ/МС: Метод 4: Rt = 0.37 мин, m/z = 329.2 [MH⁺].

Следующие примеры были получены в соответствии со способами, аналогичными описанным для Примера 237:

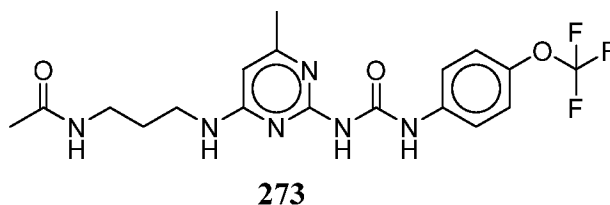
Соединение, ID	Пример, ID	Структура	Метод ВЭЖХ	Выход (масс/%)	RT (мин)	MH ⁺
269	238		4	100 мг, 50	0.37	343.2
270	239		4	84 мг, 37	0.36	357.3
271	240		4	109 мг, 45	0.35	369.3

Пример 241: Синтез N-(3-((2-(3-(3,4-дихлорфенил)уреидо)-6-метилпиримидин-4-ил)амино)пропил)ацетамида (272)



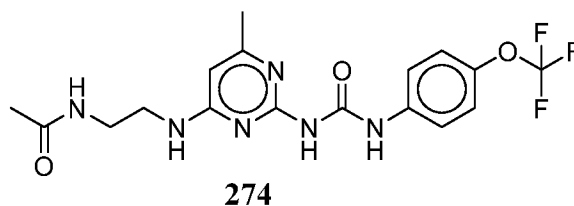
Смесь 1-(4-((3-аминопропил)амино)-6-метилпиримидин-2-ил)-3-(3,4-дихлорфенил)мочевины (**9**) (100 мг, 0.27 ммоль), уксусного ангидрида (0.03 мл, 0.29 ммоль), пиридина (0.14 мл, 1.7 ммоль) и каталитического количества N,N-диметиламинопиридина в DCM (0.54 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2.5 часов. Затем смесь охлаждали до -20°C и разбавляли MeOH (5 мл). Полученные в результате твердые вещества отфильтровывали и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (**272**) (75 мг, 64%). ЖХ/МС: Метод 4: Rt = 2.07 мин, m/z = 411.2-413.2 [MH⁺].

Пример 242: Синтез N-(3-((6-метил-2-(3-(4-(трифторметокси)фенил)уреидо)пиримидин-4-ил)амино)пропил)ацетамида (273)



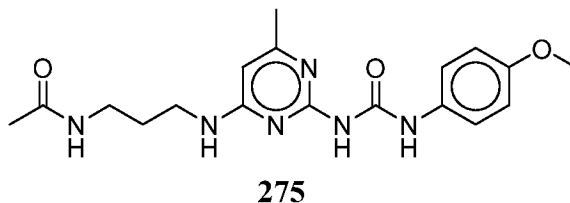
Пример 242 получали способом, аналогичным описанному для Примера 241, из 1-(4-((3-аминопропил)амино)-6-метилпиримидин-2-ил)-3-(3-(трифторметокси)фенил)мочевины (**89**) (11 мг, 20%). ЖХ/МС: Метод 4: $R_t = 2.02$ мин, $m/z = 427.2$ [MH^+].

Пример 243: Синтез N-(3-((6-метил-2-(3-(4-(трифторметокси)фенил)уреидо)пиримидин-4-ил)амино)этил)ацетамида (274)



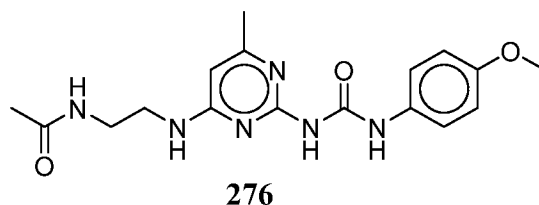
Пример 243 получали способом, аналогичным описанному для Примера 241, из 1-(4-((3-аминоэтил)амино)-6-метилпиримидин-2-ил)-3-(4-(трифторметокси)фенил)мочевины (**87**) (11 мг, 20%). ЖХ/МС: Метод 4: $R_t = 2.02$ мин, $m/z = 427.2$ [MH^+].

Пример 244: Синтез N-(3-((2-(3-(4-метоксифенил)уреидо)-6-метилпиримидин-4-ил)амино)пропил)ацетамида (275)



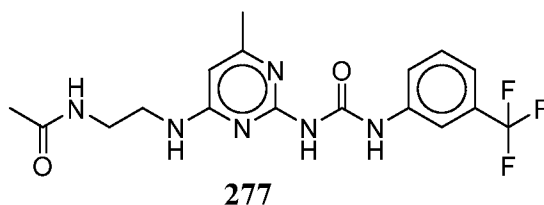
Пример 244 получали способом, аналогичным описанному для Примера 241, из 1-(4-((3-аминопропил)амино)-6-метилпиримидин-2-ил)-3-(4-метоксифенил)мочевины (**131**) (47 мг, 56%). ЖХ/МС: Метод 4: $R_t = 1.44$ мин, $m/z = 373.2$ [MH^+].

Пример 245: Синтез N-(2-((2-(3-(4-метоксифенил)уреидо)-6-метилпиримидин-4-ил)амино)этил)ацетамида (276)



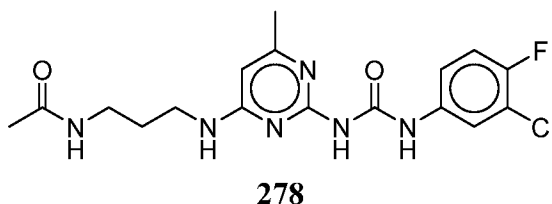
Пример 245 получали способом, аналогичным описанному для Примера 241, из 1-(4-((2-аминоэтил)амино)-6-метилпиримидин-2-ил)-3-(4-метоксифенил)мочевины (**127**) (19 мг, 49%). ЖХ/МС: Метод 4: $R_t = 1.37$ мин, $m/z = 359.2$ [MH^+].

Пример 246: Синтез N-(2-((2-(3-(4-метоксифенил)уреидо)-6-метилпиримидин-4-ил)амино)этил)ацетамида (277)



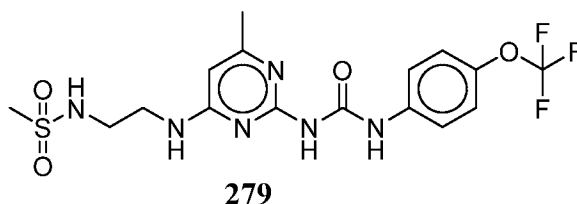
Пример 246 получали способом, аналогичным описанному для Примера 241, из 1-(4-((2-аминоэтил)амино)-6-метилпиримидин-2-ил)-3-(3-(трифторметил)фенил)мочевины (**182**) (12 мг, 33%). ЖХ/МС: Метод 4: $R_t = 1.87$ мин, $m/z = 397.2$ [MH^+].

Пример 247: Синтез N-(3-((2-(3-(3-хлор-4-фторфенил)уреидо)-6-метилпиримидин-4-ил)амино)пропил)ацетамида (278)



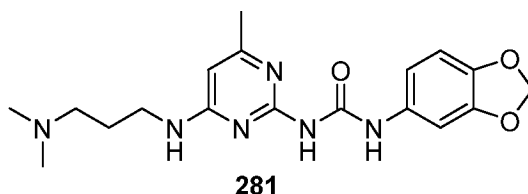
Пример 247 получали способом, аналогичным описанному для Примера 241, из 1-(4-((3-аминопропил)амино)-6-метилпиримидин-2-ил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)мочевины (**158**) (24 мг, 43%). ЖХ/МС: Метод 4: $R_t = 1.83$ мин, $m/z = 395.2$ [MH^+].

Пример 248: Синтез N-(2-((6-метил-2-(3-(4-(трифторметокси)фенил)уреидо)-пиримидин-4-ил)этил)метансульфонамида (279)

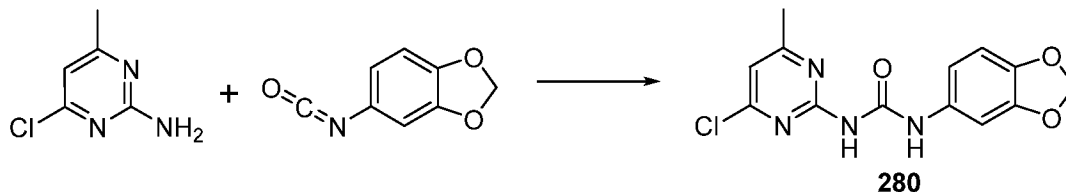


К смеси 1-(4-((3-аминоэтил)амино)-6-метилпиримидин-2-ил)-3-(4-(трифторметокси)фенил)мочевины (**87**) (53 мг, 0.14 ммоль) и триэтиламина (0.04 мл, 0.28 ммоль) в DCM (0.48 мл), которую охлаждали до 0°C, добавляли метансульфонилхлорид (0.01 мл, 0.16 ммоль), и эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Затем смесь разбавляли MeOH (5 мл), и полученные в результате твердые вещества отфильтровывали. Этот материал очищали путем хроматографии на силикагеле, используя градиент 0-10% MeOH в DCM. Выпариванием соответствующих фракций получали указанный в заголовке продукт (**279**) (5 мг, 7%). ЖХ/МС: Метод 4: $R_t = 2.14$ мин, $m/z = 449.1$ [MH^+].

Пример 249: Синтез 1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-3-(4-((3-(диметиламино)пропил)амино)-6-метилпиримидин-2-ил)мочевины (281)

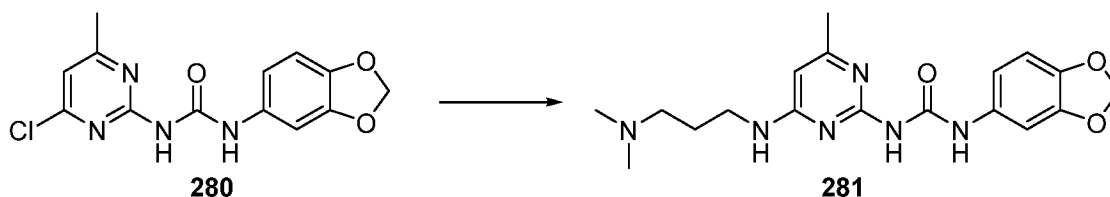


Стадия 1: 1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-3-(4-хлор-6-метилпиримидин-2-ил)мочевина (**280**)



Смесь 2-амино-4-хлор-6-метилпиримидина (0.51 г, 3.5 ммоль) и 2H-бензо[d]1,3-диоксолан-5-изоцианата (0.64 г, 3.9 ммоль) в толуоле (4.7 мл) нагревали с перемешиванием в течение 2 часов при 100°C, затем при 50°C в течение ночи. После охлаждения смесь разбавляли метанолом (10 мл), и образовавшуюся суспензию фильтровали, растирали с метанолом и высушивали с выходом соединения (**280**) (0.48 г, 44%). Этот материал сразу использовали на следующей стадии.

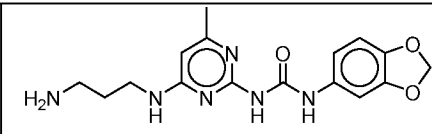
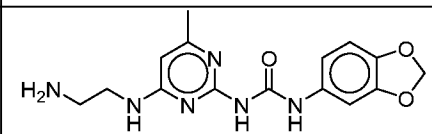
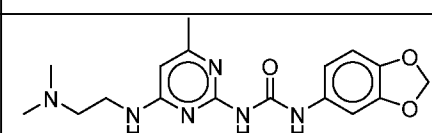
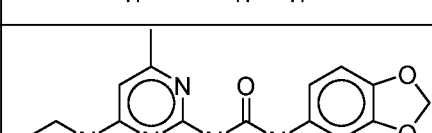
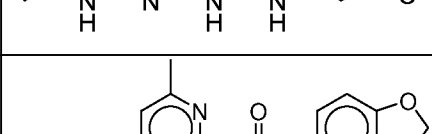
Стадия 2: 1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-3-(4-((3-(диметиламино)пропил)амино)-6-метилпиримидин-2-ил)мочевина (**281**)



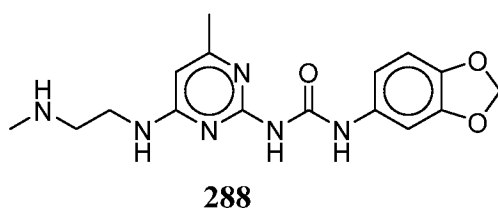
Смесь 1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-3-(4-хлор-6-метилпиримидин-2-ил)мочевины (**280**) (0.1 г, 0.33 ммоль), 3-(диметиламино)-1-пропиламина (0.05 мл, 0.40 ммоль) и триэтиламина (0.07 мл, 0.5 ммоль) в 2-пропанолe (0.66 мл) нагревали в течение ночи при 80°C. Реакционную смесь охлаждали и фильтровали, и это твердое вещество очищали с помощью препаративной TLC, элюируя 30% 1 М NH₄OH в MeOH/70% DCM, с получением указанного в заголовке соединения (**281**) (27 мг, 31%). ЖХ/МС: Метод 4: Rt = 0.98 мин, m/z = 373.2 [MН⁺].

Следующие примеры были получены в соответствии со способами, аналогичными описанным для Примера 249:

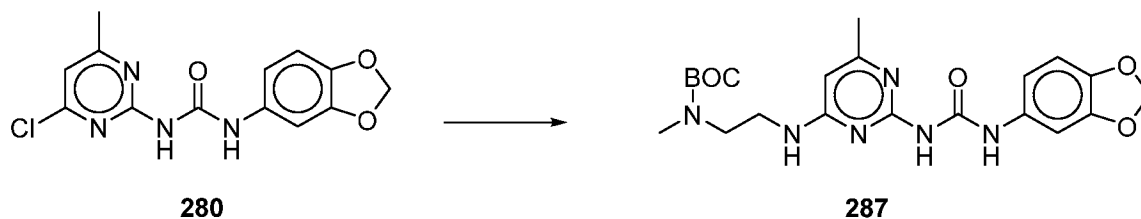
Соединение, ID	Пример, ID	Структура	Метод ВЭЖХ	Выход (масс/%)	RT (мин)	MН ⁺

282	250		4	12 мг, 18	0.99	345.2
283	251		4	23 мг, 31	0.93	331.2
284	252		4	33 мг, 40	1.10	359.2
285	253		4	59 мг, 76	1.68	316.2
286	254		4	65 мг, 81	1.85	330.2

Пример 255: Синтез 1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-3-(4-метил-6-((2-(метиламино)этил)амино)пиримидин-2-ил)мочевины (288)

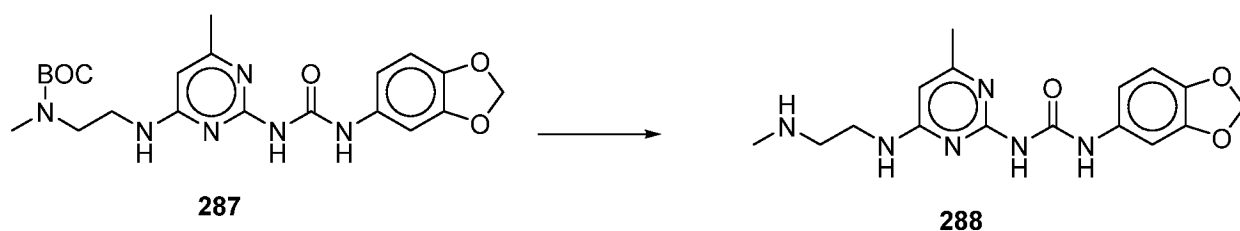


Стадия 1: *трет*-бутил (2-((2-(3-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)уреидо)-6-метилпиримидин-4-ил)амино)этил)(метил)карбамат (**287**)



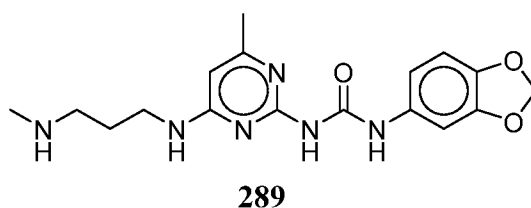
Смесь 1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-3-(4-хлор-6-метилпиримидин-2-ил)мочевины (**280**) (82 мг, 0.27 ммоль) и 2-пропанола (0.5 мл) обрабатывали трет-бутиловым эфиром N-(2-аминоэтил)-N-метилкарбаминовой кислоты (0.06 мл, 0.32 ммоль) и триэтиламиноом (0.06 мл, 0.40 ммоль), и эту смесь нагревали до 80°C с перемешиванием в течение ночи. После охлаждения реакцию разбавляли MeOH (3 мл), и образовавшийся осадок отфильтровывали с получением указанного в заголовке соединения (**287**) (85 мг, 72%). ЖХ/МС: Метод 4: Rt = 2.14 мин, m/z = 445.3 [МН⁺].

Стадия 2: 1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-3-(4-метил-6-((2-(метиламино)этил)амино)пиримидин-2-ил)мочевина



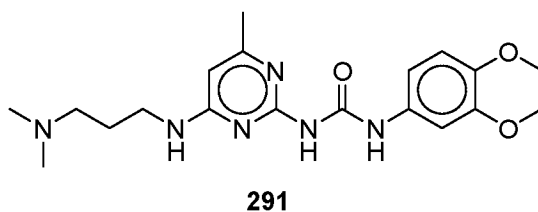
ВОС-производное (**287**) (85 мг, 0.19 ммоль) суспендировали в DCM (0.15 мл), затем к смеси добавляли трифторуксусную кислоту (0.14 мл, 1.9 ммоль). Через 40 минут растворитель выпаривали при комнатной температуре, и остаток обрабатывали насыщенным раствором бикарбоната натрия до достижения pH = 8. Указанный в заголовке продукт отфильтровывали и промывали водой с выходом белого твердого вещества (**288**) после сушки (30 мг, 46%). ЖХ/МС: Метод 4: Rt = 0.94 мин, m/z = 345.2 [МН⁺].

Пример 256: Синтез 1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-3-(4-метил-6-((3-(метиламино)пропил)амино)пиримидин-2-ил)мочевины (289)

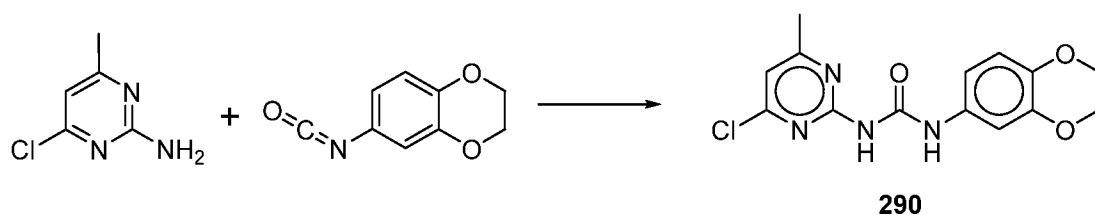


Пример 262 получали способом, аналогичным получению Примера 261, из 1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-3-(4-хлор-6-метилпиримидин-2-ил)мочевины (**287**) и трет-бутилового эфира N-(3-аминопропил)-N-метилкарбаминовой кислоты (17 мг, 19%). ЖХ/МС: Метод 4: Rt = 1.01 мин, m/z = 359.2 [МН⁺].

Пример 257: Синтез 1-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-3-(4-((3-(диметиламино)пропил)амино)-6-метилпиримидин-2-ил)мочевины (291)

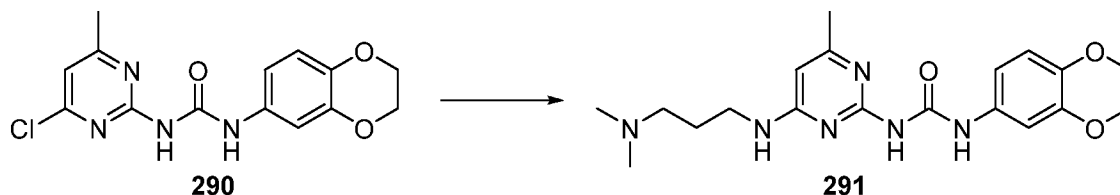


Стадия 1: 1-(4-хлор-6-метилпиримидин-2-ил)-3-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)мочевина (**290**)



Смесь 2-амино-4-хлор-6-метилпиримидина (2.1 г, 15 ммоль) и 2Н,3Н-бензо[е]1,4-диоксан-6-изоцианата (3 г, 16 ммоль) в толуоле (19.9 мл) нагревали с перемешиванием в течение 1 часа при 100°C, затем при 50°C в течение ночи. После охлаждения смесь разбавляли метанолом (20 мл), и образовавшуюся суспензию фильтровали, растирали с метанолом и высушивали с выходом соединения (**290**) (2.8 г, 59%). Этот материал сразу использовали на следующей стадии.

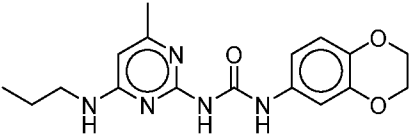
Стадия 2: 1-(2,3-дигидробензо[б][1,4]диоксин-6-ил)-3-(4-((3-(диметиламино)пропил)амино)-6-метилпиримидин-2-ил)мочевина (**291**)



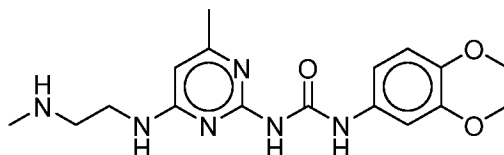
Смесь 1-(4-хлор-6-метилпиримидин-2-ил)-3-(2,3-дигидробензо[б][1,4]диоксин-6-ил)мочевины (**290**) (75 мг, 0.23 ммоль), 3-(диметиламино)-1-пропиламина (0.04 мл, 0.28 ммоль) и триэтиламина (0.05 мл, 0.35 ммоль) в 2-пропанол (0.47 мл) нагревали в течение 5 часов при 80°C. Реакционную смесь охлаждали и фильтровали, и это твердое вещество очищали с помощью препаративной TLC, элюируя 30% 1 М NH₄OH в MeOH/70% DCM, с получением указанного в заголовке соединения (**291**) (17 мг, 19%). ЖХ/МС: Метод 4: R_t = 1.04 мин, *m/z* = 387.3 [MН⁺].

Следующие примеры были получены в соответствии со способами, аналогичными описанным для Примера 257:

Соединение, ID	Пример, ID	Структура	Метод ВЭЖХ	Выход (масс/%)	RT (мин)	MН ⁺
292	258		4	185 мг, 83	0.91	359.2
293	259		4	188 мг, 87	1.02	345.2
294	260		4	47 мг, 54	1.14	373.2
295	261		4	58 мг, 75	1.60	330.2

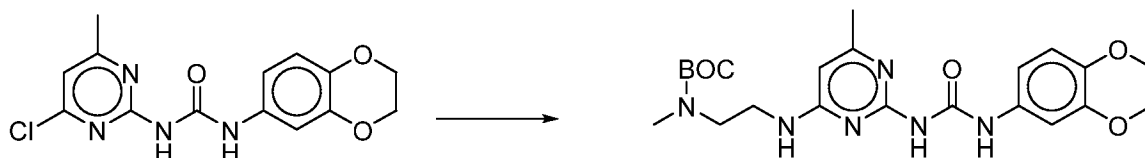
296	262		4	68 мг, 85	1.78	344.2
-----	-----	---	---	-----------	------	-------

Пример 263: Синтез 1-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-3-(4-метил-6-((2-(метиламино)этил)амино)пиримидин-2-ил)мочевины (298)



298

Стадия 1: *трет*-бутил (2-((2-(3-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)уреидо)-6-метилпиримидин-4-ил)амино)этил)(метил)карбамат (**297**)

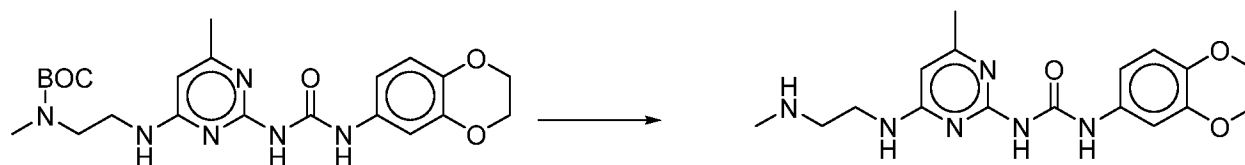


290

297

Смесь 1-(4-хлор-6-метилпиримидин-2-ил)-3-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)мочевины (**290**) (75 мг, 0.23 ммоль) и 2-пропанола (0.48 мл) обрабатывали трет-бутиловым эфиром N-(2-аминоэтил)-N-метилкарбаминовой кислоты (0.05 мл, 0.28 ммоль) и триэтиламино (0.05 мл, 0.35 ммоль), и эту смесь нагревали до 80°C с перемешиванием в течение ночи. После охлаждения реакцию разбавляли MeOH (3 мл), и образовавшийся осадок отфильтровывали и дополнительно промывали MeOH с получением указанного в заголовке соединения (**297**) (76 мг, 70%). ЖХ/МС: Метод 4: Rt = 2.10 мин, m/z = 459.3 [MH⁺].

Стадия 2: 1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-3-(4-метил-6-((2-(метиламино)этил)амино)пиримидин-2-ил)мочевина



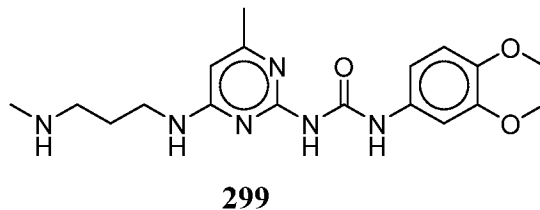
297

298

ВОС-производное (**297**) (76 мг, 0.16 ммоль) суспендировали в DCM (0.1 мл), затем к смеси добавляли трифторуксусную кислоту (0.12 мл, 1.6 ммоль). Через 3.5 часа растворитель выпаривали при комнатной температуре, и остаток обрабатывали насыщенным раствором бикарбоната натрия до достижения pH = 8. Указанный в заголовке продукт

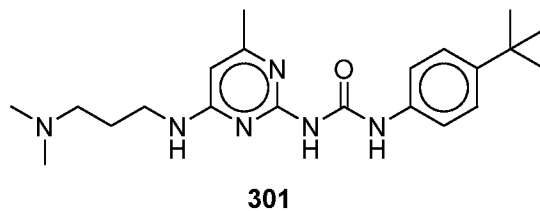
отфильтровывали и промывали водой с выходом белого твердого вещества (**298**) после сушки (42 мг, 71%). ЖХ/МС: Метод 4: $R_t = 1.03$ мин, $m/z = 359.2$ [MH^+].

Пример 264: Синтез 1-(2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)-3-(4-метил-6-((3-(метиламино)пропил)амино)пиримидин-2-ил)мочевины (299**)**

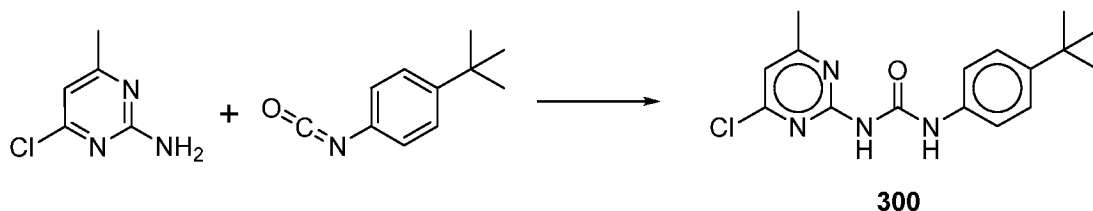


Пример 262 получали способом, аналогичным получению Примера 261, из 1-(4-хлор-6-метилпиримидин-2-ил)-3-(2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)мочевины (**290**) и трет-бутилового эфира *N*-(3-аминопропил)-*N*-метилкарбаминовой кислоты (57 мг, 64%). ЖХ/МС: Метод 4: $R_t = 1.03$ мин, $m/z = 373.2$ [MH^+].

Пример 265: Синтез 1-(4-(трет-бутил)фенил)-3-(4-((3-(диметиламино)пропил)амино)-6-метилпиримидин-2-ил)мочевины (301**)**

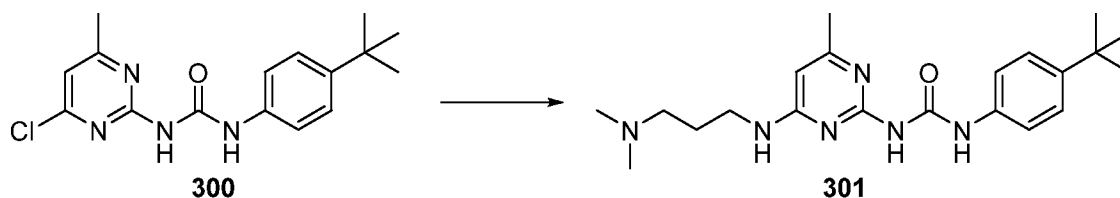


Стадия 1: 1-(4-(трет-бутил)фенил)-3-(4-хлор-6-метилпиримидин-2-ил)мочевина (**300**)



Смесь 2-амино-4-хлор-6-метилпиримидина (2.0 г, 14 ммоль) и 4-трет-бутилфенилизоцианата (2.9 г, 16 ммоль) в толуоле (12.7 мл) перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре, затем нагревали при 110°C в течение ночи. После охлаждения образовавшуюся суспензию фильтровали, промывали простым эфиром и высушивали с выходом соединения (**300**) (2.3 г, 53%). Этот материал сразу использовали на следующей стадии.

Стадия 2: 1-(4-(трет-бутил)фенил)-3-(4-((3-(диметиламино)пропил)амино)-6-метилпиримидин-2-ил)мочевина (**301**)

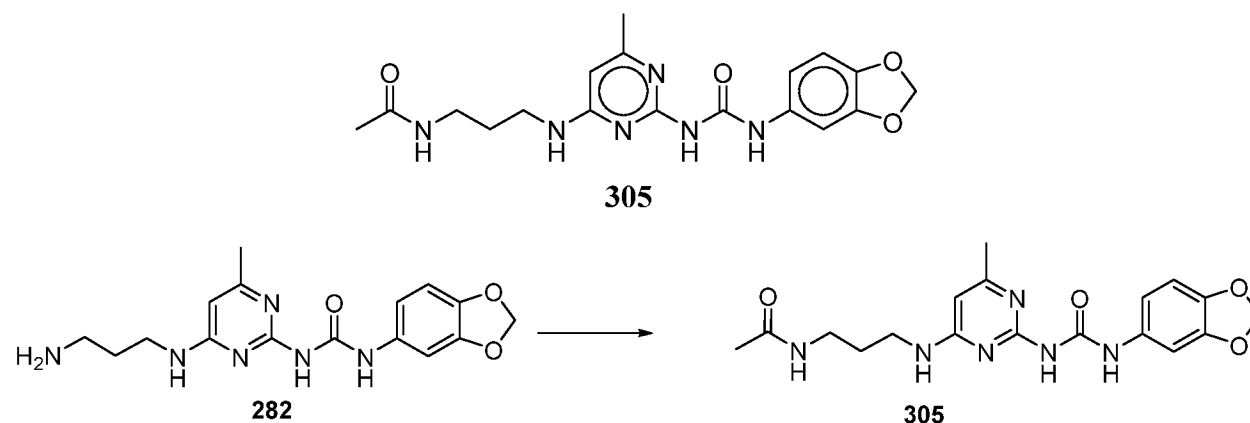


Смесь 1-(4-(трет-бутил)фенил)-3-(4-хлор-6-метилпиримидин-2-ил)мочевины (**300**) (100 мг, 0.30 ммоль), 3-(диметиламино)-1-пропиламина (0.05 мл, 0.36 ммоль) и триэтиламина (0.06 мл, 0.45 ммоль) в 2-пропанол (0.5 мл) нагревали в течение 2 часов при 80°C. Реакционную смесь охлаждали и фильтровали с получением указанного в заголовке соединения (**301**) (80 мг, 66%). ЖХ/МС: Метод 4: Rt = 1.72 мин, m/z = 385.3 [MH⁺].

Следующие примеры были получены в соответствии со способами, аналогичными описанным для Примера 265:

Соединение, ID	Пример, ID	Структура	Метод ВЭЖХ	Выход (масс/%)	RT (мин)	MH ⁺
302	266		4	95 мг, 78	1.65	371.3
303	267		4	80 мг, 34	1.64	357.3
304	268		4	183 мг, 85	1.67	343.2

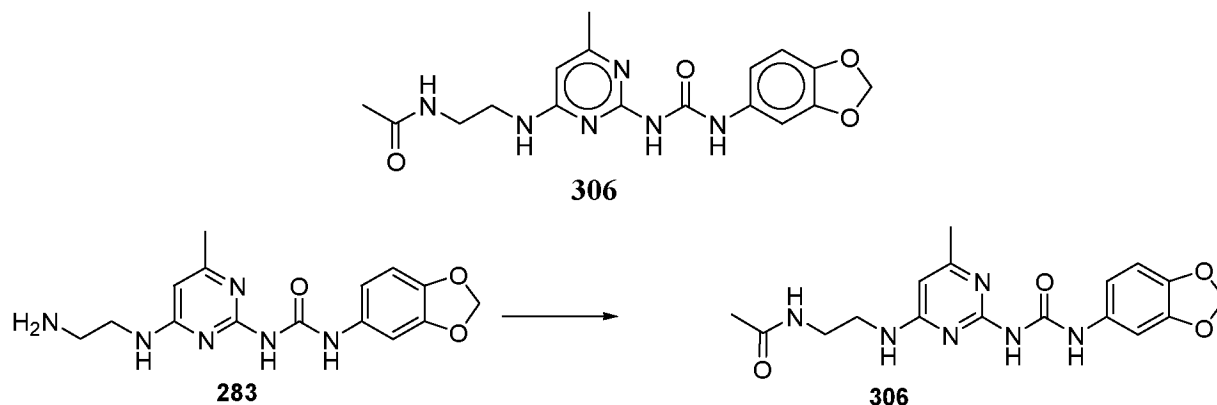
Пример 269: Синтез N-(3-((2-(3-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)уреидо)-6-метилпиримидин-4-ил)амино)пропил)ацетамида (305)



Смесь 1-(4-((3-аминопропил)амино)-6-метилпиримидин-2-ил)-3-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)мочевины (**282**) (75 мг, 0.22 ммоль), уксусного ангидрида (0.02 мл, 0.24 ммоль),

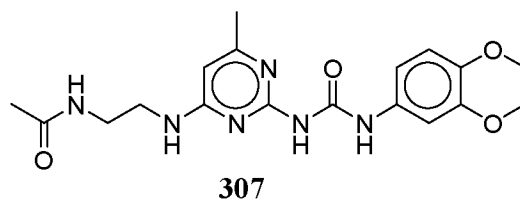
пиридина (0.11 мл, 1.3 ммоль) и каталитического количества N,N-диметиламинопиридина в DCM (0.44 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем добавляли еще аликвоту уксусного ангидрида (0.01 мл) и продолжали перемешивание в течение ночи. Смесь разбавляли DCM (3 мл), и полученные в результате твердые вещества отфильтровывали и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (**305**) (39 мг, 47%). ЖХ/МС: Метод 4: $R_t = 1.45$ мин, $m/z = 387.2$ [MH^+].

Пример 270: Синтез N-{2-[2-(3-бензо[1,3]диоксол-5-илуреидо)-6-метилпиримидин-4-иламино]этил}ацетамида (306**)**



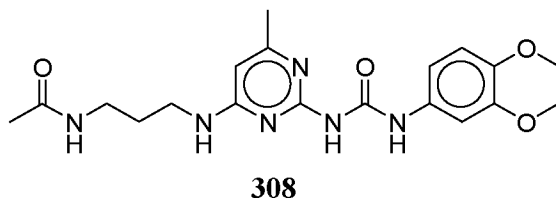
Смесь 1-[4-(2-аминоэтиламино)-6-метилпиримидин-2-ил]-3-бензо[1,3]диоксол-5-ил-мочевины (**283**) (75 мг, 0.23 ммоль), уксусного ангидрида (0.02 мл, 0.25 ммоль), пиридина (0.11 мл, 1.4 ммоль) и каталитического количества N,N-диметиламинопиридина в DCM (0.44 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь разбавляли DCM (3 мл), и полученные в результате твердые вещества отфильтровывали и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (**306**) (63 мг, 74%). ЖХ/МС: Метод 4: $R_t = 1.34$ мин, $m/z = 373.2$ [MH^+].

Пример 271: Синтез N-(2-{2-[3-(2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)уреидо]-6-метилпиримидин-4-иламино}этил)ацетамида (307**)**



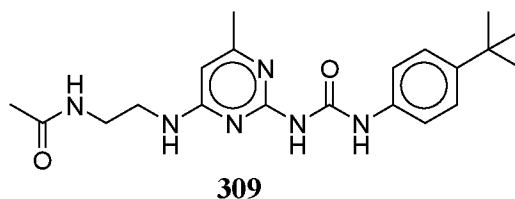
Пример 271 получали способом, аналогичным описанному для Примера 270, из 1-[4-(2-аминоэтиламино)-6-метилпиримидин-2-ил]-3-(2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)мочевины (**293**) (36 мг, 43%). ЖХ/МС: Метод 4: $R_t = 1.43$ мин, $m/z = 387.2$ [MH^+].

Пример 272: Синтез N-(3-{2-[3-(2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)уреидо]-6-метилпиримидин-4-иламино}пропил)ацетамида (308**)**



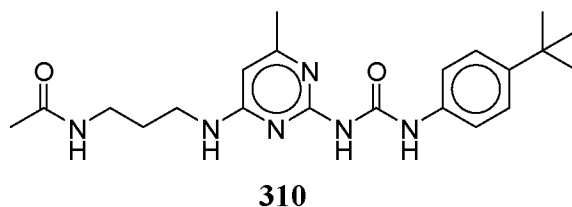
Пример 272 получали способом, аналогичным описанному для Примера 270, из 1-[4-(3-аминопропиламино)-6-метилпиримидин-2-ил]-3-(2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)мочевины (**292**) (58 мг, 69%). ЖХ/МС: Метод 4: Rt = 1.49 мин, m/z = 401.2 $[MH^+]$.

Пример 273: Синтез N-(2-{2-[3-(4-трет-бутилфенил)уреидо]-6-метилпиримидин-4-иламино}этил)ацетамида (309**)**



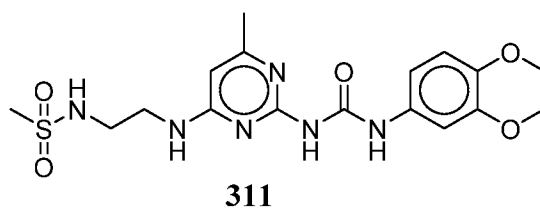
Пример 273 получали способом, аналогичным описанному для Примера 270, из 1-[4-(2-аминоэтиламино)-6-метилпиримидин-2-ил]-3-(4-трет-бутилфенил)мочевины (**293**), за исключением того, что смесь разбавляли Et₂O (5 мл) перед фильтрованием твердого продукта (40 мг, 21%). ЖХ/МС: Метод 4: Rt = 2.15 мин, m/z = 385.3 $[MH^+]$.

Пример 274: Синтез N-(3-{2-[3-(4-трет-бутилфенил)уреидо]-6-метилпиримидин-4-иламино}пропил)ацетамида (310**)**



Пример 274 получали способом, аналогичным описанному для Примера 270, из 1-[4-(3-аминопропиламино)-6-метилпиримидин-2-ил]-3-(4-трет-бутилфенил)мочевины (**303**), за исключением того, что смесь разбавляли Et₂O (5 мл) перед фильтрованием твердого продукта (40 мг, 21%). ЖХ/МС: Метод 4: Rt = 2.22 мин, m/z = 399.3 $[MH^+]$.

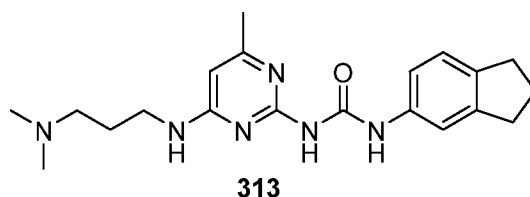
Пример 275: Синтез N-2-(3-(2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)уреидо)-6-метилпиримидин-4-ил)этил)метансульфонамида (311**)**



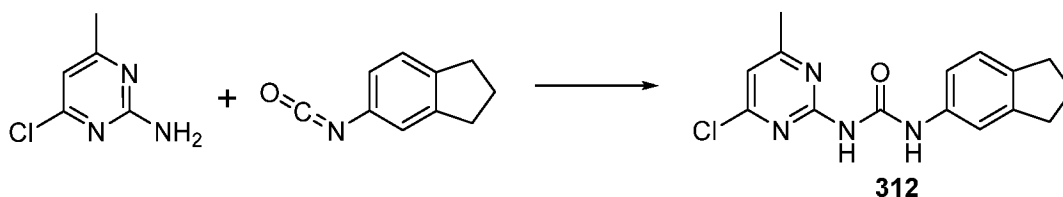
К смеси 1-(4-((3-аминоэтил)амино)-6-метилпиримидин-2-ил)-3-(3-(трифторметокси)фенил)мочевины (**87**) (53 мг, 0.14 ммоль) и триэтиламина (0.04 мл, 0.28

ммоль) в DCM (0.48 мл), которую охлаждали до 0°C, добавляли метансульфонилхлорид (0.01 мл, 0.16 ммоль), и эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Затем смесь разбавляли MeOH (5 мл), и полученные в результате твердые вещества отфильтровывали. Этот материал очищали путем хроматографии на силикагеле, используя градиент 0-10% MeOH в DCM. Выпариванием соответствующих фракций получали указанный в заголовке продукт (**311**) (5 мг, 7%). ЖХ/МС: Метод 4: Rt = 2.14 мин, m/z = 449.1 [МН⁺].

Пример 276: Синтез 1-(2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)-3-(4-((3-(диметиламино)пропил)амино)-6-метилпиримидин-2-ил)мочевины (313)

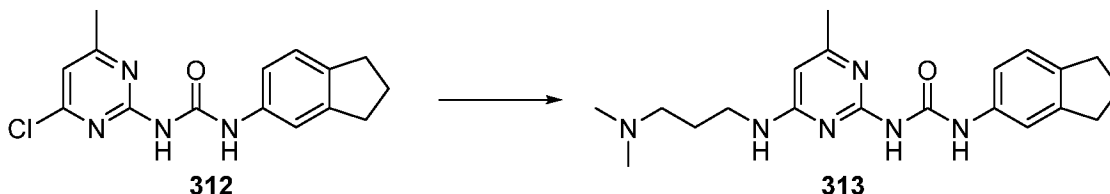


Стадия 1: 1-(4-хлор-6-метилпиримидин-2-ил)-3-(2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)мочевина (312)



Смесь 2-амино-4-хлор-6-метилпиримидина (1.5 г, 10 ммоль) и 5-инданилизотиоцианата (2.0 г, 12 ммоль) в толуоле (9.5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем нагревали в течение ночи при 110°C. После охлаждения смесь перемешивали в течение ночи. Образовавшуюся суспензию фильтровали, промывали простым эфиром и высушивали с выходом соединения (**312**) (2.5 г, 82%). ЖХ/МС: Метод 4: Rt = 3.79 мин, m/z = 303.1 [МН⁺]. Этот материал сразу использовали на следующей стадии.

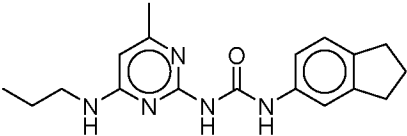
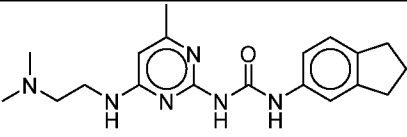
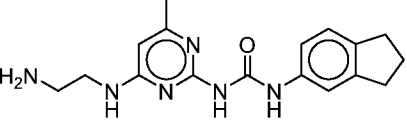
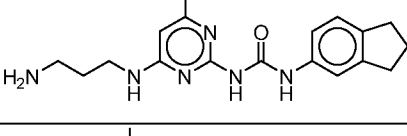
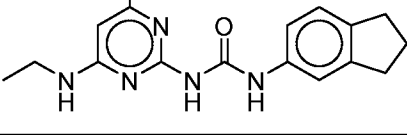
Стадия 2: 1-(2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)-3-(4-((3-(диметиламино)пропил)амино)-6-метилпиримидин-2-ил)мочевина (313)



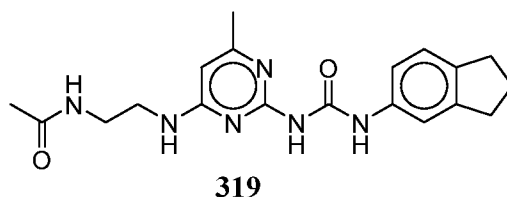
Смесь 1-(4-хлор-6-метилпиримидин-2-ил)-3-(2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)мочевины (**312**) (0.1 г, 0.33 ммоль), 3-(диметиламино)-1-пропиламина (0.05 мл, 0.40 ммоль) и триэтиламина (0.07 мл, 0.5 ммоль) в 2-пропаноле (0.66 мл) нагревали в течение 2 часов при 80°C.

Реакционную смесь охлаждали и фильтровали с получением указанного в заголовке соединения (**313**) (90 мг, 70%). ЖХ/МС: Метод 4: $R_t = 1.41$ мин, $m/z = 369.3$ [MH^+].

Следующие примеры были получены в соответствии со способами, аналогичными описанным для Примера 276:

Соединение, ID	Пример, ID	Структура	Метод ВЭЖХ	Выход (масс/%)	RT (мин)	MH^+
314	277		4	80 мг, 74	2.31	326.2
315	278		4	95 мг, 77	1.44	355.3
316	279		4	75 мг, 70	1.37	327.2
317	280		4	80 мг, 68	1.42	341.2
318	281		4	8 мг, 8	2.21	312.2

Пример 282: Синтез N-(2-{2-[3-(2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)уреидо]-6-метилпиримидин-4-иламино}этил)ацетида (319**)**



Смесь 1-[4-(2-аминоэтиламино)-6-метилпиримидин-2-ил]-3-(2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)мочевины (**316**) (62 мг, 0.19 ммоль), уксусного ангидрида (0.02 мл, 0.21 ммоль), пиридина (0.10 мл, 1.2 ммоль) и каталитического количества N,N-диметиламинопиридина в DCM (0.38 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь охлаждали в холодильнике, затем разбавляли диэтиловым эфиром (5 мл). Полученные в результате твердые вещества отфильтровывали и высушивали с получением указанного в

заголовке соединения (**319**) (40 мг, 57%). ЖХ/МС: Метод 4: Rt = 1.87 мин, m/z = 369.2 [МН+].

Пример 283: Анализ жизнеспособности GBM4 и GBM8

Клеточную культуральную среду получали из набора для пролиферации NSA (Neurocult) и добавок NeuroCult (Stemcell Tech Cat. # 05751) и обрабатывали 20 мкл 10 мкг/мл rh EGF, 10 мкл 10 мкг/мл rh bFGF и 10 мкл 0,2% гепарина. В данной среде клетки человеческой глиобластомы культивировали в культуральных колбах для культуры с ультранизким прикреплением до достижения 1×10^6 клеток на мл (GBM4 и GBM8 представляют собой различные культуры клеток нейросферы, полученные из указанных тканей пациента-человека). Клетки GBM4 и GBM8 диссоциировали и 10 мл среды, содержащей 4000 человеческих клеток глиобластомы на 90 мкл, переносили на 96-луночный планшет с ультранизким связыванием и инкубировали при 37°C в течение ночи. На следующий день в лунки, содержащие суспензию клеток, добавляли 10 мкл 1%-ного раствора DMSO исследуемого соединения в аналитической среде, и смесь инкубировали при 37°C в течение 3 дней. В это время планшет удаляли из инкубатора и оставляли его достигать комнатной температуры. Примерно через 30 минут в каждую лунку добавляли 50 мкл раствора клеточного титра Glo, и планшет встряхивали в течение 1 минуты с низкой скоростью. Через 10 минут регистрировали люминесценцию с использованием считывателя Tecan Safire2. Снижение люминесценции по сравнению с контрольными лунками, содержащими только DMSO, использовали для определения процента ингибирования роста клеток. Значения IC50 рассчитывали с использованием % ингибирования люминесценции для серийных разведений соединений, приведенных к 4-параметрическому набору в программе аппроксимации кривой по точкам Prism (San Diego). В Таблице 1 ниже показаны GBM4 IC50 и GBM8 IC50 для соединений, описанных здесь.

Таблица 1

Соединение #	GBM4 IC50 (мкМ)	GBM8 IC50 (мкМ)	Соединение #	GBM4 IC50 (мкМ)	GBM8 IC50 (мкМ)
2	NT	NT	173	NT	A
3	NT	NT	174	NT	B
4	C	B	175	NT	A
5	C	NT	176	NT	A

Соединение #	GBM4 IC50 (мкМ)	GBM8 IC50 (мкМ)	Соединение #	GBM4 IC50 (мкМ)	GBM8 IC50 (мкМ)
6	B	B	177	NT	A
7	A	A	178	NT	A
8	A	A	180	NT	A
9	NT	A	181	NT	A
10	NT	A	182	NT	A
11	NT	A	183	NT	B
12	NT	A	184	NT	A
13	NT	A	185	NT	A
14	NT	A	186	NT	A
15	NT	A	187	NT	A
16	NT	A	188	NT	A
17	NT	A	189	NT	B
18	NT	A	190	NT	A
19	NT	B	191	NT	A
20	NT	A	192	NT	A
21	NT	B	194	NT	A
22	NT	A	196	NT	A
24	A	A	197	NT	A
26	NT	A	198	NT	A
27	NT	A	199	NT	A
28	NT	A	200	NT	A
29	NT	A	201	NT	A
30	C	C	202	NT	A

Соединение #	GBM4 IC50 (мкМ)	GBM8 IC50 (мкМ)	Соединение #	GBM4 IC50 (мкМ)	GBM8 IC50 (мкМ)
34	C	B	203	NT	A
35	NT	A	204	NT	B
36	NT	A	205	NT	B
37	B	NT	206	NT	B
38	C	B	207	NT	A
39	B	B	209	NT	A
41	NT	A	210	NT	A
43	NT	A	211	NT	A
44	NT	A	212	NT	A
45	NT	A	213	NT	A
47	NT	A	214	NT	B
48	NT	B	215	NT	A
49	NT	A	216	NT	A
50	NT	A	217	NT	A
51	NT	A	218	NT	A
52	NT	A	219	NT	A
53	NT	A	220	NT	B
54	NT	A	221	NT	B
55	NT	A	222	NT	A
56	NT	B	223	NT	A
57	NT	B	224	NT	A
58	NT	B	225	NT	A
59	NT	A	226	NT	A

Соединение #	GBM4 IC50 (мкМ)	GBM8 IC50 (мкМ)	Соединение #	GBM4 IC50 (мкМ)	GBM8 IC50 (мкМ)
60	NT	A	227	NT	A
61	NT	A	229	NT	B
63	NT	B	230	NT	A
64	NT	A	231	NT	B
65	NT	A	232	NT	A
66	NT	A	234	NT	A
67	NT	A	235	NT	A
69	NT	B	236	NT	A
70	NT	B	237	NT	A
71	NT	B	238	NT	B
72	NT	B	239	NT	A
73	NT	B	240	NT	A
74	NT	B	241	NT	A
75	NT	B	242	NT	B
76	NT	B	243	NT	A
77	NT	B	244	NT	B
78	NT	A	245	NT	B
79	NT	B	246	NT	A
80	NT	B	248	NT	B
82	NT	B	249	NT	B
83	NT	B	251	NT	A
85	NT	A	252	NT	A
86	NT	A	253	NT	A

Соединение #	GBM4 IC50 (мкМ)	GBM8 IC50 (мкМ)	Соединение #	GBM4 IC50 (мкМ)	GBM8 IC50 (мкМ)
87	NT	A	254	NT	A
88	NT	A	255	NT	A
89	NT	A	256	NT	A
90	NT	A	257	NT	A
91	NT	A	258	NT	B
92	NT	A	259	NT	A
93	NT	A	260	NT	B
94	NT	A	261	NT	A
95	NT	A	262	NT	A
96	NT	A	263	NT	A
98	NT	A	264	NT	A
99	NT	A	265	NT	A
101	NT	A	266	NT	A
102	NT	A	268	NT	B
103	NT	A	269	NT	A
104	NT	A	270	NT	A
105	NT	A	271	NT	A
106	NT	A	272	NT	B
107	NT	A	273	NT	A
108	NT	A	274	NT	A
109	NT	A	275	NT	A
110	NT	A	276	NT	A
111	NT	A	277	NT	B

Соединение #	GBM4 IC50 (мкМ)	GBM8 IC50 (мкМ)	Соединение #	GBM4 IC50 (мкМ)	GBM8 IC50 (мкМ)
112	NT	A	278	NT	A
113	NT	B	279	NT	A
114	NT	A	281	NT	B
115	NT	A	282	NT	A
116	NT	A	283	NT	A
117	NT	A	284	NT	B
118	NT	A	285	NT	A
120	NT	A	286	NT	A
121	NT	A	288	NT	A
122	NT	A	289	NT	B
123	NT	A	291	NT	A
125	NT	A	292	NT	A
126	NT	A	293	NT	B
127	NT	A	294	NT	A
128	NT	A	295	NT	A
129	NT	A	296	NT	A
130	NT	A	298	NT	A
131	NT	A	299	NT	B
132	NT	A	301	NT	A
133	NT	A	302	NT	B
134	NT	B	303	NT	A
135	NT	A	304	NT	A
136	NT	A	305	NT	A

Соединение #	GBM4 IC50 (мкМ)	GBM8 IC50 (мкМ)	Соединение #	GBM4 IC50 (мкМ)	GBM8 IC50 (мкМ)
137	NT	A	306	NT	B
138	NT	A	307	NT	A
139	NT	A	308	NT	A
141	NT	B	309	NT	A
142	NT	B	310	NT	A
143	NT	B	311	NT	A
144	NT	B			
145	NT	B			
146	NT	B			
147	NT	B			
148	NT	B			
149	NT	B			
150	NT	B			
151	NT	B			
153	NT	B			
154	NT	B			
155	NT	B			
157	NT	A			
158	NT	A			
159	NT	B			
160	NT	A			
161	NT	A			
162	NT	A			

Соединение #	GBM4 IC50 (мкМ)	GBM8 IC50 (мкМ)	Соединение #	GBM4 IC50 (мкМ)	GBM8 IC50 (мкМ)
163	NT	A			
164	NT	A			
165	NT	A			
166	NT	A			
167	NT	B			
169	NT	A			
170	NT	A			
172	NT	A			
173	NT	A			

IC50: A <1 мкМ; 1 мкМ ≤ B ≤ 10 мкМ; 10 мкМ < C ≤ 30 мкМ; NT = не тестировалось

Пример 284: II фаза клинического испытания соединения Формулы (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) или (VI) у пациентов с рецидивирующей Rb-положительной глиобластомой

Целью этой II фазы клинического испытания является определение эффективности соединения Формулы (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) или (VI) (измеренной выживаемостью без прогрессирования через 6 месяцев) у пациентов с рецидивирующей мультиформной глиобластомой или глиосаркомой, которые являются Rb-положительными. В общей сложности будет исследовано 30 пациентов; 15 пройдут запланированную хирургическую резекцию и получат лекарственное средство в течение 7 дней до операции, после чего получат лекарственное средство после восстановления после операции, а остальные 15 пациентов получат лекарственное средство без запланированной хирургической процедуры.

Пациенты: удовлетворяющими критериям субъектами будут мужчины и женщины 18 лет и старше

Критерии:

Критерии включения:

- Пациенты с рентгенологически доказанной рецидивирующей, внутричерепной мультиформной глиобластомой или глиосаркомой будут иметь право на этот протокол.

Пациенты должны иметь документацию, подтверждающую Rb-положительное заболевание.

- Все пациенты должны подписать информированное согласие с указанием того, что им известно об исследовательском характере данного исследования. Пациенты должны были подписать разрешение на публикацию медицинской информации. Пациенты должны быть зарегистрированы до лечения исследуемым лекарственным средством. Лечение должно проходить в течение 7 дней после регистрации; если лечение задерживается более чем на 7 дней, необходимо повторить лабораторные тесты на предмет приемлемости, а также проверку истории и физический осмотр.
- Пациенты должны предварительно подвергнуться облучению внешнего пучка и химиотерапии темозоломидом; не существует ограничений на количество ранее применимых видов химиотерапии; пациенты могут быть подвергнуты лечению при первом, втором или третьем рецидиве заболевания.
- Пациентам должно быть > 18 лет, и с ожидаемой продолжительностью жизни > 8 недель.
- Пациенты должны иметь статус Карнофски > 60 .
- Во время регистрации: пациенты должны восстановиться после токсических эффектов предшествующей терапии: > 28 дней после использования любого исследуемого препарата [ПРИМЕЧАНИЕ: использование с нарушением инструкции по применению одобренных FDA агентов не считается исследованием для целей настоящего протокола], > 28 дней после предшествующей цитотоксической терапии, > 42 дня после использования нитрозомочевин, > 28 дней после использования бевацизумаба, и > 7 дней для нецитотоксических агентов, например, интерферона, тамоксифена, талидомида, цис-ретиноевой кислоты и эрлотиниба. Любые вопросы, связанные с определением нецитотоксических агентов, следует направлять руководителю исследования.
- Пациенты должны обладать адекватной функцией костного мозга ($WBC > 3,000/\text{мкл}$, $ANC > 1500/\text{мм}^3$, количество тромбоцитов $> 100,000/\text{мм}^3$ и гемоглобин $> 10 \text{ г/дл}$), адекватной функцией печени (SGOT и билирубин в 2 раза $< \text{ULN}$), и адекватной функцией почек (креатинин $< 1,5 \text{ мг/дл}$) до начала терапии. Для всех пациентов требуется предварительное исследование ЭКГ, и пациенты должны иметь нормальный интервал QT. Указанные тесты должны быть выполнены в течение 14 дней до регистрации. Приемлемый уровень для гемоглобина может быть достигнут путем переливания.
- Пациенты должны иметь однозначные рентгенологические данные о прогрессировании опухоли с помощью сканирования МРТ. Сканирование должно проводиться в течение 14 дней до регистрации и при дозе стероидов, которая была

стабильной в течение как минимум 7 дней. Если дозу стероидов увеличивали между датой визуализации и регистрации, то требуется новая исходная МРТ. Тот же тип сканирования, то есть МРТ, должен использоваться на протяжении всего периода лечения в соответствии с протоколом для измерения опухоли. Пациенты, неспособные пройти МР-визуализацию, не могут быть допущены.

- Пациенты, подвергшиеся недавней резекции рецидивирующей или прогрессирующей опухоли, будут допущены до тех пор, пока применяются все следующие условия:

- Они восстановились после последствий операции.
- Остаточное заболевание после резекции рецидивирующей внутричерепной мультиформной глиобластомы или глиосаркомы не предоставляет права на участие в исследовании. Чтобы лучше оценить степень остаточной болезни после операции, МРТ следует делать не позднее 96 часов в ближайший послеоперационный период или, по меньшей мере, через 4 недели после операции, в течение 14 дней до регистрации. Если 96-часовое сканирование выполнено более чем за 14 дней до регистрации, сканирование необходимо повторить. Если доза стероидов увеличивается между датой визуализации и регистрации, то требуется новая исходная МРТ на стабильной дозе стероидов в течение не менее 7 дней.

- Пациенты должны иметь неудачную предшествующую лучевую терапию и терапию темозоломидом и должны иметь интервал больше или равный 42 дням после завершения лучевой терапии для участия в исследовании.

- Пациенты с предшествующей терапией, которая включала интерстициальную брахитерапию, стереотаксическую радиохирургию или капсулы Глиаделя, должны иметь подтверждение прогрессирующего заболевания, а не радиационного некроза на основе ПЭТ-сканирования, МР-спектроскопии или хирургической документации болезни.

- Подгруппа из 15 пациентов будет зарегистрирована до запланированной указанной хирургической резекции. Пациенты могут быть зарегистрированы дооперационно только в том случае, если они являются кандидатами на хирургическую операцию, не имеют признаков острого внутричерепного кровоизлияния и способны начать лечение согласно протоколу в период за 7 дней до хирургической операции.

- Пациенты мужского и женского пола с репродуктивным потенциалом должны использовать одобренный метод контрацепции (например, внутриматочное устройство [ВМС], противозачаточные таблетки или барьерное устройство) во время и в течение 3 месяцев после прекращения лечения. Женщины детородного возраста должны иметь

отрицательный тест на беременность на бета-ХГЧ, полученный в течение 14 дней до регистрации.

- Блоки или микроскопические препараты опухолевой ткани из предыдущей хирургической операции должны быть доступны для окрашивания ИНС Rb. Пациенты с отрицательными опухолями (Rb-отрицательные) будут исключены из исследования.

Критерии исключения:

- Пациенты не должны иметь каких-либо серьезных медицинских заболеваний, которые, по мнению исследователя, не могут быть надлежащим образом контролированы с помощью соответствующей терапии или могут поставить под угрозу способность пациента переносить указанную терапию.
- Пациенты, имеющие в прошлом любой другой тип рака (за исключением немеланомного рака кожи или карциномы шейки матки *in situ*), если только он не находится в полной ремиссии и в течение всего периода терапии заболевания в течение минимум 3 лет, не допускаются.
- Пациенты не должны иметь инфекции в активной фазе или серьезного интеркуррентного медицинского заболевания. Пациенты, имеющие в прошлом острое внутримозговое кровоизлияние, также будут исключены.
- Пациенты не должны быть беременны/кормить грудью и должны согласиться на проведение адекватной контрацепции.
- Пациенты не должны иметь никаких заболеваний, которые могут скрыть токсичность или опасным образом изменить метаболизм лекарственного средства.
- Из-за потенциального взаимодействия лекарственных средств пациенты, принимающие фермент-индуцирующие антиэпилептические лекарственные средства или другие препараты, которые вызывают индукцию или ингибирование фермента CYP3A, не будут иметь право на участие, только если они не получают терапии в течение как минимум 14 дней.
- Пациенты с врожденными или другими причинами увеличения интервала QT на ЭКГ будут исключены.

План исследования: 30 пациентов с рецидивирующей глиобластомой или глиосаркомой будут получать в качестве терапии соединения Формулы (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) или (VI) в дозе 125 мг в день в течение 21 последовательного дня с последующим 7-дневным перерывом (продолжительность цикла составляет 28 дней). Из этих 30 пациентов 15 пациентов будут получать лекарственное средство в течение 7 дней до указанной предполагаемой хирургической резекции для достижения прогресса, и затем возобновят прием лекарственного средства в той же дозировке после восстановления после

хирургической операции. Лечение будет повторяться каждые 28 дней, и при отсутствии прогрессирования заболевания пациенты могут пройти курс лечения из 12 циклов. В это время пациенты получают возможность продолжить лечение после 12 циклов, максимум до 24 циклов.

После регистрации доступные блоки или микроскопические препараты из предыдущей хирургической операции должны быть предоставлены для проверки диагноза (подтверждение мультиформной глиобластомы или глиосаркомы) и определения статуса Rb. Только пациенты с Rb-положительными опухолями могут быть подвергнуты лечению, а Rb-статус опухоли должен быть известен до начала любого лечения. Дополнительная ткань из предыдущих хирургических операций также будет получена для оценки молекулярных аномалий в опухоли. Эти исследования будут проводиться ретроспективно и их проведение не требуется до регистрации.

Мониторинг будет включать клиническое и неврологическое обследование перед началом каждого цикла (каждые 4 недели). Полный анализ крови с дифференциалом будет проведен в 1 и на 15 день каждого цикла. Печень и почечная функция будут проверяться каждые 4 недели. Токсичность и модификация дозы будут основываться на NCI CTCAE версии 4. Состояние заболевания будет оцениваться клинически каждый цикл (каждые 4 недели) и радиографически после каждого второго цикла (каждые 8 недель).

Первичные критерии эффективности:

- Эффективность, определяемая выживаемостью без прогрессирования заболевания [Временной интервал: 1-2 года] [Обозначается как проблема безопасности: нет].
- Определить эффективность соединения Формулы (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) или (VI) у пациентов с рецидивирующей мультиформной глиобластомой или глиосаркомой, которые являются Rb-положительными, что измеряется выживаемостью без прогрессирования заболевания через 6 месяцев. В общей сложности будет лечиться 30 пациентов; 15, которые подвергнутся запланированной хирургической резекции, будут получать лекарственное средство в течение 7 дней до хирургической операции, после чего после восстановления после операции будут получать лекарственное средство, а 15 пациентов будут получать лекарственное средство без запланированной хирургической процедуры.

Вторичные критерии эффективности:

- Количество участников с побочными явлениями в качестве меры безопасности и допустимости [Временной интервал: 1-2 года] [Обозначается как проблема безопасности: Да]

Пример 285: II фаза клинического испытания безопасности и эффективности соединения Формулы (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) или (VI) у взрослых с рецидивирующей или рефрактерной медуллобластомой

Цель данной II фазы исследования состоит в определении того, насколько хорошо соединение Формулы (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) или (VI) работает при лечении взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной медуллобластомой.

Пациенты: удовлетворяющими критериям субъектами будут мужчины и женщины 22 лет и старше.

Критерии:

Критерии включения:

- Пациенты с гистологически подтвержденным диагнозом «медуллобластома» (включая PNET задней черепной ямки), которая является рецидивирующей, прогрессирующей или рефрактерной по отношению к стандартной терапии и для которой не существует известной терапии лечения; должно быть доказано остаточное измеряемое заболевание или изменение в МРТ до исследования, как описано в данном разделе; пациенты со спинальным заболеванием, которое поддается измерению, будут допущены
- Диагноз должен быть подтвержден в лечебном учреждении, и ткань (либо при диагностике, либо при рецидиве, или предпочтительно в обеих временных точках) должна быть доступна для биологических исследований
- Пациенты с неврологическими расстройствами должны иметь расстройства, которые стабильны в течение как минимум 1 недели до регистрации; при этом этот факт должен быть задокументирован в базе данных
- Статус 0-2 в Восточной объединенной онкологической группе
- Никакой другой миелосупрессивной химиотерапии или иммунотерапии в течение 4 недель до включения в исследование (6 недель, если в предыдущей терапии использовалась нитрозомочевина)
- Доза декадрона также должна быть стабильной или уменьшаться в течение как минимум 1 недели (7 дней) до начала терапии
- Радиационная терапия (XRT) $\geq$ 3 месяца до включения в исследование краниоспинального облучения ($\geq$ 23 Гр); $\geq$ 8 недель для местного облучения первичной опухоли; $\geq$ 2 недели до начала исследования фокального облучения симптоматических метастатических сайтов
- Отсутствие колониестимулирующих факторов $\geq$ 1 недели до включения в исследование (G-CSF, GM-CSF, эритропоэтин)

- Абсолютное количество нейтрофилов (ANC) $\geq 1000/\text{мкл}$
- Число тромбоцитов $\geq 50\,000/\text{мкл}$ (без трансфузии)
- Гемоглобин $\geq 8,0\text{ гм/дл}$ (могут принимать переливания РБК)
- Клиренс креатинина или радиоизотопная скорость клубочковой фильтрации (GFR) $\geq 70\text{ мл/мин/1,73 м}^2$ или
- Креатинин сыворотки $\leq 2,0\text{ мг/дл}$
- Общий билирубин $\leq 1,5$ x верхний предел нормы (ULN) для возраста
- Сывороточная глутамат-пируват трансаминаза (SGPT) (аланинаминотрансфераза [ALT]) $\leq 2,5$ x институциональный ULN
- Сывороточная глутамат-оксалацетат трансаминаза (SGOT) (аспартатаминотрансфераза [AST]) $\leq 2,5$ раза институционального ULN
- Сывороточный альбумин $\geq 2,5\text{ г/дл}$
- Пациент должен восстановиться после значительной острой токсичности всей предшествующей терапии перед тем, как быть включенным в данное исследование, и соответствовать всем остальным критериям включения
- Беременность следует избегать в течение 12 месяцев после последней дозы для женщин детородного возраста; женщины-пациенты детородного возраста не должны быть беременны или кормить грудью; женщины-пациенты детородного возраста должны иметь отрицательный тест на беременность в сыворотке или моче в течение 24 часов до начала лечения
- Женщины детородного возраста должны использовать 2 формы приемлемой контрацепции, включая один барьерный метод во время участия в исследовании и в течение 12 месяцев после последней дозы; по медицинским или личным причинам, 100%-ная приверженность воздержанию считается приемлемой формой контроля над рождаемостью. Все пациенты должны получать консультирование в отношении контрацепции либо исследователем, либо акушером/гинекологом или другим врачом, который имеет квалификацию в указанной области
- Должно быть получено подписанное информированное согласие в соответствии с институциональным руководством

Критерии исключения:

- Пациенты с любым клинически значимым несвязанным системным заболеванием (серьезные инфекции или значительная сердечная, легочная, печеночная или другая дисфункция органов), которое поставит под угрозу способность пациента

переносить терапию согласно протоколу или, вероятно, будет мешать проведению методик или результатам исследования

- Пациенты, получающие любую другую противоопухолевую или исследовательскую лекарственную терапию
- Пациенты, не способные вернуться с последующими визитами или участвовать в последующих исследованиях, необходимых для оценки токсичности терапии
- Ожидаемая продолжительность жизни < 12 недель, определяемая лечащим врачом
- Неспособность проглатывать капсулы
- Синдром мальабсорбции или другое состояние, которое будет мешать энтеральной абсорбции
- Застойная сердечная недостаточность в прошлом
- Желудочковая аритмия, требующая лечения в прошлом
- Неконтролируемая гипокальциемия, гипомагниемия, гипонатриемия или гипокалиемия, определяемые как менее, чем нижняя граница нормы, несмотря на адекватную добавку электролита
- Врожденный синдром удлиненного QT

План исследования: Пациенты получают соединение Формулы (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) или (VI) PO один раз в день по дням 1-28. Лечение повторяется каждые 28 дней до 26 курсов при отсутствии прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности.

Первичные критерии эффективности:

- Частота объективных ответов (PR и CR) с использованием критериев RECIST [Временной интервал: до 12 месяцев] [Обозначается как проблема безопасности: нет]
- 95% оценка доверительного интервала для истинного, неизвестного объективного ответа будет получена для каждой из трех групп. Соотношение пациентов с подтвержденными полными ответами, частичными ответами и стабильным заболеванием будет сообщено описательно для каждой из трех групп. Также будут предоставлены функции времени кумулятивного инцидента по отношению к объективному ответу.

Вторичные критерии эффективности:

- Продолжительность непрерывного объективного ответа [Временная рамка: от завершенного документирования первоначального сканирования или частичного ответа, который впоследствии был подтвержден, до того, что произойдет ранее - документированного прогрессирования или смерти при исследовании, оцененных до 12 месяцев] [Обозначается как проблема безопасности: нет]

- Выживаемость без прогрессирования заболевания [Временной интервал: со дня первоначального лечения соединением Формулы (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) или (VI) до самого раннего прогрессирования или смерти при исследовании, оцениваемого до 12 месяцев] [Обозначается как проблема безопасности: нет]
- Медицинские расходы в течение первых 6 месяцев после трансплантации
- Выживаемость пациента и трансплантата

Пример 286: Фазы I/II клинического испытания безопасности, переносимости и противоопухолевой эффективности соединения Формулы (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) или (VI) при лечении рецидивирующих злокачественных астроцитом

Это одноцентровое, нерандомизированное исследование фазы I/IIa исследования безопасности, переносимости и противоопухолевой эффективности соединения Формулы (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) или (VI) у пациентов с рецидивирующими злокачественными астроцитомами (глиобластома, глиосаркома, анапластическая астроцитома, анапластическая олигодендроглиома, анапластическая олигоастроцитома и анапластическая эпендимомы).

Пациенты будут подвергаться лечению вплоть до 5 циклов. Цикл лечения определяется как 28 дней + 7 дней отдыха (28 + 7 дней в течение цикла 1-4, и 28 дней в течение цикла 5). Последующий цикл не будет начат до тех пор, пока не будут выполнены критерии продолжения лечения. Будет разрешена сопутствующая поддерживающая терапия.

Пациенты: удовлетворяющими критериям субъектами будут мужчины и женщины 18 лет и старше

Критерии:

Критерии включения:

- Информированность о характере исследования и предоставление письменного информированного согласия
- Возраст не менее 18 лет
- Общий статус онкологического больного по шкале ECOG: 0, 1, или 2, или KPS (статус Карнофски) ≥ 60 .
- Патологическая проверка астроцитомы 4 класса согласно ВОЗ (глиобластома или глиосаркома), или анапластической астроцитомы, анапластической олигодендроглиомы, анапластической олигоастроцитомы, или анапластической эпендимомы 3-го класса согласно ВОЗ.

- Документированная рецидивирующая глиобластома, глиосаркома, анапластическая астроцитома, анапластическая олигодендроглиома, анапластическая олигоастроцитома, или анапластическая эпендимомма после по меньшей мере одного неудачного лечения химиотерапией и радиацией
- Ожидаемая выживаемость не менее 3 месяцев
- Не менее 2-х недель после циторедуктивной хирургической операции, если она проводилась, 4-х недель после приема бевацизумаба или другой химиотерапии (6 недель, если в предыдущей химиотерапии применялась нитрозомочевина) и 12 недель после завершения лучевой терапии.
- Возможность проходить МРТ-сканирование без и с помощью визуализирующего красителя на периодической основе, как определено в протоколе
- По меньшей мере семь (7) дней без приема лекарственных средств с индуцированием CYP2C9 и CYP3A4 перед введением первой дозы соединения Формулы (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) или (VI)
- Сохраненные основные функции органов, т.е.: количество лейкоцитов крови $\geq 3,0 \times 10^9/\text{л}$. Абсолютное количество нейтрофилов крови $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$. Количество тромбоцитов в крови $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$. Гемоглобин крови ≥ 100 г/л (возможны переливания). Уровень общего билирубина плазмы $\leq 1,5$ раза верхней границы нормы (ULN) нормального (то есть эталонного) диапазона. АСТ плазмы (аспартат аминотрансфераза) или ALT $\leq 2,5$ раза верхней границы нормы (ULN) нормального диапазона. Креатинин плазмы $\leq 1,5$ раза верхней границы нормы (ULN) нормального диапазона ЭКГ в 12 отведениях с нормальными кривыми; или изменения, которые не являются клинически значимыми и не требуют медицинского вмешательства, и QTc < 500 мс. По меньшей мере семь (7) дней без приема лекарственных средств, которые ингибируют или индуцируют CYP2C9 или CYP3A4 перед первым днем лечения.

Критерии исключения:

- Постоянно существующая инфекция или другое значительное недавнее или существующее заболевание, которое, согласно исследователю, представляет неприемлемый риск для пациента
- Запор уровня 3 или более в течение последних 28 дней или запор уровня 2 за последние 14 дней перед рандомизацией. (Пациенты с запором 2-го уровня в течение последних 14 дней могут быть повторно обследованы, если запор уменьшается до ≤ 1 -го уровня с оптимальным управлением).
- Сосуществование неконтролируемого состояния, включая, но не ограничиваясь, активным заболеванием сердца и значительной деменцией

- Гепатит В или гепатит С или ВИЧ-инфекция, требующая противоретровирусной терапии
- Активная злокачественная опухоль, отличная от базальноклеточного рака кожи
- Другая активная злокачественная опухоль в течение предыдущих 3 лет
- Значительная хирургическая процедура в течение 4 недель
- Предшествующая стереотаксическая или гамма-лучевая радиохирургия или протонное излучение, за исключением однозначного прогрессирования, подтвержденного функциональной нейро-визуализацией (ПЭТ, динамическая МРТ, МРС, ОФЭКТ) или путем повторной операции с документированным гистологическим подтверждением рецидива.
- Предшествующая противоопухолевая терапия: не менее 12 недель после лучевой терапии; не менее 4 недель после предшествующего лечения темозоломидом или бевацизумабом, 6 недель после BCNU или CCNU
- Женщины детородного возраста (ЖДВ), которые не согласны на использование приемлемых методов контроля рождаемости (оральные контрацептивы, ВМС). Для целей данного исследования ЖДВ включают любую женщину, которая испытала менархе, у которой не было перевязки маточных труб, и которая не находится на стадии постменопаузы. Стадия менопаузы определяется как: аменорея ≥ 12 месяцев подряд в отсутствие другой причины.
- Медико-неконтролируемый сахарный диабет 1-го типа или 2-го типа
- Беременность или лактация
- Текущее участие в любом другом исследовательском клиническом исследовании в течение 4 недель.
- Общий статус онкологического больного по шкале ECOG > 2 после оптимизации препаратов (см. Приложение 4) или KPS < 60
- Ожидаемая продолжительность жизни менее 3 месяцев
- Противопоказания к приему исследуемого продукта или известная, или подозреваемая гиперчувствительность
- Пациенты, которые должны принимать сопутствующие лекарственные средства, которые вызывают или являются мощными ингибиторами CYP2C9 или чувствительными субстратами CYP3A4 с узким терапевтическим диапазоном, возможно не будут принимать участие
- Непригодность для участия в исследовании по любой причине, после оценки исследователем

План исследования:

- Исследование будет разделено на две фазы. В ходе первой фазы 10-20 пациентов будут включены в исследование и будут получать дважды в сутки 300-520 мг соединения Формулы (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) или (VI) в течение 28 дней. Первичной конечной точкой первой фазы является определение рекомендуемой дозы Фазы 2 (RP2D) соединения Формулы (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) или (VI) для пациентов с рецидивирующей или прогрессирующей глиобластомой и для оценки безопасности и токсичности соединения Формулы (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) или (VI) в указанной группе пациентов. Исследование имеет план исследования «3+3», и первая группа пациентов будет получать 400 мг соединения Формулы (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) или (VI) BID в течение 28 дней, повторяющихся до 5 циклов. Если возникает дозозависимая токсичность (DLT), такая как нейтропения, введение дозы прерывается, и индивидуальный пациент, после нормализации, будет повторно включен в исследование при том же или более низком уровне дозы в соответствии со стандартизированной методикой. Если у двух или трех из первых 3 пациентов с определенным уровнем дозы возникает DLT в течение первых 28 дней лечения соединением Формулы (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) или (VI), следующие пациенты будут получать дозу с более низким уровнем. Если DLT возникает в течение первых 28 дней дозирования у первых трех пациентов, еще 3 пациента будут получать одинаковый уровень дозы. Если у 2 из 6 пациентов наблюдается DLT, следующие пациенты будут получать более низкий уровень дозы. Самый высокий уровень дозы без DLT или с одним случаем DLT у 6 пациентов будет представлять собой RPTD (доза, рекомендуемая для клинических испытаний Фазы 2). Все оценки в отношении корректировки дозы для последующих групп пациентов будут проводиться в течение первых 28 дней лечения. Пациентов без прогрессирования заболевания можно лечить в общей сложности в течение пяти 28-дневных циклов (24 недели).

- В ходе второй фазы 12 пациентов будут включены в исследование и будут получать идентифицированную RP2D соединения Формулы (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) или (VI) в течение 28 дней, повторяющихся в течение пяти циклов. Первичные конечные точки Фазы II - это оценка доли пациентов без прогрессирования заболевания в течение 24 недель и для оценки безопасности, переносимости и профиля неблагоприятных событий для соединения Формулы (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) или (VI).

Первичные критерии эффективности:

- Фаза I - Определение рекомендуемой дозы Фазы II [Сроки: 8 месяцев]
[Обозначается как проблема безопасности: Да]

- Фаза II - Определение противоопухолевого эффекта [Временной интервал: 4 месяца] [Обозначается как проблема безопасности: Да]
- Фаза I - Число участников с неблагоприятными событиями в качестве меры безопасности и допустимости [Временной интервал: 6 месяцев] [Обозначается как проблема безопасности: Да]
- физическое/неврологическое обследование (патологические данные, качество и количество)
- неблагоприятные события (качество и количество на уровень дозы)
- жизненно важные признаки, ЭКГ, лабораторные параметры (патологические данные, такие как качество и количество, для лабораторных параметров, описательная статистика)

Вторичные критерии эффективности:

- Почечная фаза I - Максимальная Допустимая Доза (MTD) [Временной интервал: 8 месяцев] [Обозначается как проблема безопасности: Да]
- Определение MTD соединения Формулы (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) или (VI).
- Фаза I - Молекулярные маркеры оптимального ответа [Временной интервал: 8 месяцев] [Обозначается как проблема безопасности: Да]
- Оценка потенциальных молекулярных маркеров, которые могли бы предсказать субпопуляционные группы с оптимальным ответом
- Фаза I - Молекулярные маркеры IGF (инсулиноподобный фактор роста) - путь 1R [Временной интервал: 8 месяцев] [Обозначается как проблема безопасности: Да]
- Оценка суррогатных молекулярных маркеров активации/ингибирования пути IGF-1R после лечения соединением Формулы (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) или (VI) у пациентов со злокачественными астроцитомами
- Фаза II – Время, прошедшее до начала прогрессирования (TTP) и общая выживаемость (OS) [Временной интервал: 4 месяца] [Обозначается как проблема безопасности: Да]
- Определение времени, прошедшего до начала прогрессирования (TTP) и общей выживаемости (OS) пациентов, получавших соединение Формулы (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) или (VI)
- Фаза II - Общая скорость ответа [Временной интервал: 4 месяца] [Обозначается как проблема безопасности: Да]

- Оценка общей частоты ответа (ORR) в рецидивирующих злокачественных астроцитомах после лечения соединением Формулы (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) или (VI)
- Фаза II - визуальное подтверждение ответа. [Сроки: 4 месяца] [Обозначается как проблема безопасности: Да]

Чтобы идентифицировать суррогатное изображение, подтверждающее ответ на последовательности МРТ (магнитно-резонансная томография) по критериям RANO (с дополнительным особым вниманием к T2-FLAIR, DWI (диффузионно-взвешенная визуализация), перфузионную МРТ и многоволновую MRS (магнитно-резонансная спектроскопия).

Пример 287: Фармацевтические композиции

Пример 287А: Парентеральная композиция

Для получения парентеральной фармацевтической композиции, подходящей для инъекционного введения, 100 мг соединения Формулы (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) или (VI) растворяют в DMSO и затем смешивают с 10 мл 0.9% стерильного физиологического раствора. Смесь включают в стандартную лекарственную форму, подходящую для инъекционного введения.

В другом варианте осуществления для получения композиции для инъекций смешивают следующие ингредиенты:

Ингредиент	Количество
Соединение Формулы (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) или (VI)	1.2 г
Буферный раствор ацетата натрия (0.4 М)	2.0 мл
HCl (1 н.) или NaOH (1 М)	достаточное количество для соответствующего pH
Вода (дистиллированная, стерильная)	достаточное количество до 20 мл

Все из указанных выше ингредиентов, за исключением воды, соединяют и перемешивают и, если необходимо, слегка подогревают. Затем добавляют достаточное количество воды.

Пример 287В: Композиция для перорального введения

Для получения фармацевтической композиции для пероральной доставки 100 мг соединения Формулы (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) или (VI) смешивают с

750 мг крахмала. Смесь включают в единицу дозирования для перорального введения, такую как твердая желатиновая капсула, подходящая для перорального введения.

В другом варианте осуществления следующие ингредиенты тщательно смешивают и прессуют с получением таблеток с одной насечкой.

Ингредиент	Количество на таблетку, мг
Соединение Формулы (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) или (VI)	200
Кукурузный крахмал	50
Кроскармеллоза натрия	25
Лактоза	120
Стеарат магния	5

В еще одном варианте осуществления следующие ингредиенты тщательно смешивают и вводят в твердую желатиновую капсулу.

Ингредиент	Количество на таблетку, мг
Соединение Формулы (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) или (VI)	200
Лактоза, высушенная распылительной сушкой	148
Стеарат магния	2

В еще одном варианте осуществления следующие ингредиенты смешивают для получения раствора/суспензии для перорального введения.

Ингредиент	Количество
Соединение Формулы (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) или (VI)	1 г 0.1 г
Безводный карбонат натрия	
Этанол (концентрация 200), USP	10 мл
Очищенная вода, USP	90 мл
Аспартам	0.003 г

Пример 287C: Композиция для сублингвального введения (твердый леденец)

Для получения фармацевтической композиции для трансбуккальной доставки, такой как твердый леденец, 100 мг соединения Формулы (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) или (VI) смешивают с 420 мг порошкообразного сахара, смешанного с 1.6 мл светлого кукурузного сиропа, 2.4 мл дистиллированной воды и 0.42 мл экстракта мяты. Смесь

осторожно перемешивают и заливают в форму для получения леденца, подходящего для трансбуккального введения.

Пример 287D: Композиция для ингаляционного введения

Для получения фармацевтической композиции для ингаляционной доставки 20 мг соединения Формулы (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) или (VI) смешивают с 50 мг безводной лимонной кислоты и 100 мл 0.9% раствора хлорида натрия. Смесь заключают в устройство для ингаляционной доставки, такое как небулайзер, подходящее для ингаляционного введения.

Пример 287E: Композиция в форме геля для ректального введения

Для получения фармацевтической композиции для ректальной доставки 100 мг соединения Формулы (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) или (VI) смешивают с 2.5 г метилцеллюлозы (1500 мПа), 100 мг метилпарабена, 5 г глицерина и 100 мл очищенной воды. Полученную гелевую смесь затем вводят в устройства для ректальной доставки, такие как спринцовки, подходящие для ректального введения.

Пример 287F: Композиция в форме суппозитория

Суппозиторий общей массой 2.5 г получают смешиванием соединения Формулы (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) или (VI) с Witepsol™ H-15 (триглицеридами насыщенной растительной жирной кислоты; Riches-Nelson, Inc., New York), и он имеет следующий состав:

Ингредиент	Количество на суппозиторий, мг
Соединения Формулы (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) или (VI)	500
Witepsol® H-15	остальное

Пример 287G: Композиция в форме геля для местного применения

Для получения фармацевтической композиции в форме геля для местного применения 100 мг соединения Формулы (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) или (VI) смешивают с 1.75 г гидроксипропилцеллюлозы, 10 мл пропиленгликоля, 10 мл изопропилмиристата и 100 мл очищенного спирта, USP. Полученную гелевую смесь затем включают в контейнеры, такие как тубы, подходящие для местного введения.

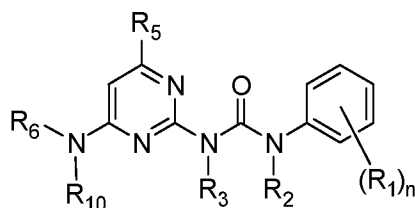
Пример 287H: Композиция в форме раствора для глазного введения

Для получения фармацевтической композиции в форме раствора для глазного введения 100 мг соединения Формулы (I), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IV), (V) или (VI) смешивают с 0.9 г NaCl в 100 мл очищенной воды и фильтруют с использованием 0.2 мкм фильтра. Полученный изотонический раствор затем включают в устройства для доставки в глаз, такие как контейнеры для глазных капель, подходящие для глазного введения.

Примеры и варианты осуществления, описанные здесь, приведены исключительно в иллюстративных целях, и в некоторых вариантах осуществления различные модификации или изменения включены в содержание описания и объем прилагаемой формулы изобретения.

ИЗМЕНЕННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, имеющее структуру Формулы (II):



Формула (II);

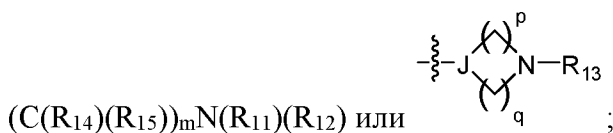
где:

каждый R_1 независимо представляет собой галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, $-SR_8$, $-N(R_8)S(=O)_2R_9$, $S(=O)_2N(R_8)_2$, $-S(=O)R_9$, $-S(=O)_2R_9$, $-C(=O)R_9$, $-CO_2R_8$, $N(R_8)_2$, $-C(=O)N(R_8)_2$, $-N(R_8)C(=O)R_9$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкокси, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_8 циклоалкил, замещенный или незамещенный C_6 - C_{10} арил или замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероарил; или два R_1 взяты совместно с образованием замещенного или незамещенного гетероциклического кольца или замещенного или незамещенного карбоциклического кольца;

R_2 и R_3 каждый независимо представляет собой H , $-CN$, C_1 - C_4 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил или C_2 - C_7 гетероциклоалкил;

R_5 представляет собой галоген, $-CN$, $-OH$, $-CF_3$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил или замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкокси;

R_6 представляет собой замещенный или незамещенный C_3 - C_8 циклоалкил, -



R_{11} и R_{12} каждый независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил; или R_{11} и R_{12} взяты совместно с образованием 5-, 6-, 7- или 8-членного гетероциклического кольца;

J представляет собой $C(H)$ или N ;

R_{13} представляет собой H , замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_8 циклоалкил, замещенный или незамещенный $-C_1$ - C_4 алкил C_6 - C_{10} арил или замещенный или незамещенный $-C_1$ - C_4 алкил C_2 - C_7 гетероарил;

каждый R_7 независимо представляет собой H, галоген, -CN, -OH, -CF₃, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкокси, замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил, замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₈циклоалкил, замещенный или незамещенный C₆-C₁₀арил или замещенный или незамещенный C₂-C₇гетероарил;

R_{14} и R_{15} каждый независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил; или R_{14} и R_{15} взяты совместно с образованием 4-, 5-, 6-членного циклоалкильного кольца;

R_{23} представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил;

каждый R_8 независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил;

R_9 представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил;

R_{10} представляет собой H или C₁-C₄алкил;

m имеет значения 2-6;

n имеет значения 0-5;

r имеет значения 1-3;

p имеет значения 1-3; или

его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п. 1, где R_2 и R_3 каждый независимо представляет собой H, -CN, C₁-C₄алкил, C₃-C₆циклоалкил или C₂-C₇гетероциклоалкил.

3. Соединение по п. 2, где R_2 и R_3 каждый представляет собой H.

4. Соединение по п. 1, где R_2 и R_3 взяты совместно с образованием 5- или 6-членного гетероциклического кольца.

5. Соединение по п. 4, где R_2 и R_3 взяты совместно с образованием 5-членного гетероциклического кольца.

6. Соединение по любому из п.п. 1-5, где R_6 представляет собой - (C(R_{14})(R_{15})) _{m} R_{21} .

7. Соединение по любому из п.п. 1-6, где R_{14} и R_{15} каждый независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил.

8. Соединение по любому из п.п. 1-7, где R_{14} и R_{15} каждый независимо представляет собой H.

9. Соединение по любому из п.п. 1-8, где m равно 2.

10. Соединение по любому из п.п. 1-8, где m равно 3.

11. Соединение по любому из п.п. 1-5, где R_6 представляет собой замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероарил.

12. Соединение по п. 11, где R_6 представляет собой замещенный или незамещенный пиридил.

13. Соединение по любому из п.п. 1-5, где R_6 представляет собой замещенный или незамещенный C_2 - C_7 гетероциклоалкил.

14. Соединение по п. 13, где R_6 представляет собой замещенный или незамещенный морфолинил.

15. Соединение по п. 13, где R_6 представляет собой замещенный или незамещенный пиперидинил.

16. Соединение по любому из п.п. 1-15, где R_{10} представляет собой H или CH_3 .

17. Фармацевтическая композиция для лечения заболевания, содержащая соединение по любому из п.п. 1-16 или его фармацевтически приемлемую соль и, по меньшей мере, одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, где заболевание представляет собой рак или синдром Дауна.

18. Способ лечения заболевания у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции по п. 17, где заболевание представляет собой рак или синдром Дауна.

19. Способ по п. 18, где заболевание представляет собой рак.

20. Способ по п. 19, где рак представляет собой рак головного мозга, мультиформную глиобластому, медуллобластому, астроцитомы, глиомы головного мозга, менингиомы, олигодендроглиомы, меланому, рак легких, рак молочной железы или лейкемию.

21. Способ ингибирования активности фактора 2 транскрипции олигодендроцитов (Olig2) в клетке, включающий контактирование клетки с соединением по любому из п.п. 1-16 или его фармацевтически приемлемой солью.