

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **043225**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.04.28

(21) Номер заявки
202092446

(22) Дата подачи заявки
2019.04.09

(51) Int. Cl. **C07D 417/10** (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)

(54) ТИАЗОЛ- ИЛИ ТИАДИАЗОЛЗАМЕЩЕННЫЕ АРИЛЬНЫЕ И ГЕТЕРОАРИЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ КАК ИНГИБИТОРЫ Vps34

(31) 62/655,723

(32) 2018.04.10

(33) US

(43) 2021.01.26

(86) PCT/US2019/026646

(87) WO 2019/199874 2019.10.17

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
НЕЙРОПОР ТЕРАПИЗ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
**Стокинг Эмили М., Вразидло
Вольфганг Дж. (US)**

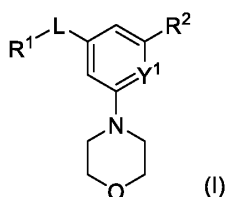
(74) Представитель:
Фелицына С.Б. (RU)

(56) WO-A1-2017140843
WO-A1-2012135160

BAPTISTE RONAN ET AL.: "A highly potent and selective Vps34 inhibitor alters vesicle trafficking and autophagy", NATURE CHEMICAL BIOLOGY, vol. 10, № 12, 19 October 2014 (2014-10-19), pages 1013-1019, XP055379953, Basingstoke, ISSN: 1552-4450, DOI: 10.1038/nchembio.1681, SAR405, page 1014, figure 1

WO-A1-2017210545
US-A1-2011230476

(57) Изобретение относится к тиазол- или тиадiazолзамещенным арильным и гетероарильным соединениям формулы (I), фармацевтическим композициям, содержащим их, и способам их применения, включая лечение расстройств или заболеваний, связанных с регуляцией сигнального пути Vps34/PI3K III.

**B1****043225****043225****B1**

Перекрестная ссылка на родственные заявки

В настоящей заявке заявлен приоритет относительно предварительной заявки США № 62/655723, поданной 10 апреля 2018 г., озаглавленной "Тиазол- или тиадиазолзамещенные арильные и гетероарильные производные как ингибиторы Vps34", полное содержание которой во всех отношениях включено в настоящий документ посредством ссылки.

Область техники

Настоящее изобретение относится к тиазол- или тиадиазолзамещенным арильным и гетероарильным соединениям, фармацевтическим композициям, содержащим их, и способам их применения, включая лечение расстройств или заболеваний, связанных с регуляцией сигнального пути Vps34/PI3K III.

Уровень техники

Vps34 (белок васкулярной сортировки 34) является членом III класса семейства PI3K (фосфатидилинозитол-3-киназы) липидкиназ и участвует в регуляции множества клеточных функций. Vps34 является единственной PI3-киназой, экспрессируемой во всех эукариотических клетках. Первоначально он был идентифицирован в дрожжах и эволюционно сохранился у млекопитающих. У людей hVPS34 кодируется геном PIK3C3. Vps34 фосфорилирует фосфатидилинозитол (PI) с образованием фосфатидилинозитол-3-фосфата (PI3P) в преаутофагосомах или эндосомах, что приводит к рекрутингу белков, содержащих домен FYVE и PX (Hawkins P.T., Stephens L.R., PI3K signaling in inflammation, *Biochim. Biophys. Acta.*, 2015; 1851:882-897; Okkenhaug K., Signaling by the phosphoinositide 3-kinase family in immune cells, *Annu. Rev. Immunol.*, 2013, 31:675-704; Backer J.M., *Biochem. J.*, 2008, 410:1-17). Vps34 ассоциируется с протеинкиназой Vps15 в различных белковых комплексах и играет важную роль в мембранном трафике и каскадах сортировки белков. В отличие от других PI3Ks субстратная специфичность Vps34 ограничена фосфатидилинозитолом. Это свойство отличает его от ферментов I и II класса, которые могут более активно фосфорилироваться в зависимости от изоформы. PI3P, вырабатываемый Vps34, необходим для созревания аутофагосом и фагосом, а также NOX2-опосредованной выработки ROS, и поэтому играет ключевую роль в аутофагии, а также в поглощении и уничтожении патогенов клетками врожденного иммунитета.

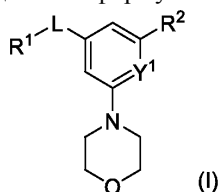
Первоначальная функция Vps34 заключается в регуляции везикулярного трафика в эндосомах/лизосомах, где он участвует в рекрутинге белков, содержащих связывающие мотивы, на внутриклеточные мембраны. Ингибирование Vps34 может приводить к нарушению лизосомной функции, нарушению везикулярного трафика между поздними эндосомами и лизосомами (Pasquier B., *Autophagy*, 2015, 11:725-726). Активность Vps34 необходима для аутофагии у дрожжей и значительно участвует в указанном процессе у млекопитающих. Аутофагия представляет собой процесс захвата и разрушения клеточных компонентов в везикулах с двухслойной мембраной (аутофагосомах) и играет важную роль в ответной реакции на окислительное повреждение. Взаимодействие Vps34 с геном аутофагии beclin1 является необходимым для биосинтеза, созревания и апоптоза аутофагосом. Ингибирование данной стадии ингибиторами Vps34 может препятствовать образованию везикул аутофагии (Chude C.I. et al. (2017), *Targeting Autophagy in Cancer: Update on Clinical Trials and Novel Inhibitors*, *Int. J. Mol. Sci.*, 18(6):1279-1289). Vps34 также участвует в распознавании аминокислот и предположительно регулирует mTOR в культурах клеток млекопитающих (Goberdhan D.C.I. et al. (2009), *Biochem. Soc. Trans.*, 37(Pt 1):248-252).

Патологическая активность PI3-киназ наблюдается при многих патологических состояниях человека, включая диабет, сердечно-сосудистые заболевания на фоне диабета, синдром поликистозных яичников, рак, нейровоспаление и ишемический инсульт. В качестве потенциальной терапии диабета ингибирование Vps34 может повышать переносимость глюкозы и чувствительность к инсулину посредством снижения выработки глюкозы в печени и стимуляции поглощения глюкозы в мышцах. *In vitro*, лечение митотрубочек, гепатоцитов и миобластов с применением ингибитора Vps34 активирует каскад AMPK (обеспечивает повышение уровней pAMPK^{T172} и pACC^{S79}), оказывая влияние на энергетический гомеостаз клеток. *In vivo*, лечение мышей с HFD-рационом (с высоким содержанием жиров) с применением селективного антагониста Vps34 продемонстрировало улучшение и переносимости глюкозы и чувствительности к инсулину (по результатам анализов GTT и ITT) (Bilanges, B. et al. (2017), *Vps34 PI 3-Kinase Inactivation Enhances Insulin Sensitivity Through Reprogramming of Mitochondrial Metabolism*, *Nature Comm.*, 8(1):статья № 1804). При раковых заболеваниях ингибиторы Vps34 могут оказаться полезными, поскольку в отличие от ингибиторов ферментов PI3K I и II класса, которые вызывают аутофагию, ингибирование Vps34 приводит к прекращению аутофагии. Аутофагия может увеличивать выживание раковых клеток с нарушением апоптоза посредством их защиты от метаболического стресса. Ингибирование аутофагии и повышение восприимчивости стойких к апоптозу клеток к метаболическому стрессу может быть использовано в качестве терапевтической схемы лечения опухолей (Mathew et al. (2007), *Role of autophagy in cancer*, *Nat. Rev. Cancer* (12), с. 961-967; Stein et al. (2001), *Prospects for phosphoinositide 3-kinase inhibition as a cancer treatment*, *Endocrine-Related Cancer* (8), с. 237-248). Ингибирование Vps34 также может оказывать цитопротекторное действие в стрессовых условиях, таких как ишемия-реперфузия. Инактивация сигнального пути Vps34/фосфатидилинозитол-3-фосфаткиназы (PI3K) III посредством фармакологического ингибирования с применением 3-метиладенина (3МА) или посредством трансгенной экспрессии доминантно-негативного Vps34 препятствует возникновению аутофагии и за-

щищает клетки допамиnergической нейробластомы (SH-Sy5y) от токсичности H_2O_2 (Castino et al., 2010, Inhibition of PI3k Class III-Dependent Autophagy Prevents Apoptosis and Necrosis by Oxidative Stress in Dopaminergic Neuroblastoma Cells, Toxicological Sciences (117), 1, с. 152-162).

Раскрытие изобретения

В одном из аспектов предложено соединение формулы I



где R^1 представляет собой C_6 - C_{14} -арил, 5-10-членный гетероарил, C_3 - C_6 -циклоалкил или 4-10-членный гетероциклоалкил, причем каждый указанный C_6 - C_{14} -арил, 5-10-членный гетероарил, C_3 - C_6 -циклоалкил или 4-10-членный гетероциклоалкил в R^1 является незамещенным или замещенным одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, -CN, -NO₂, замещенного или незамещенного C_1 - C_6 -алкила, замещенного или незамещенного C_2 - C_6 -алкенила, замещенного или незамещенного C_2 - C_6 -алкинила, C_1 - C_6 -галогеналкила, -OR^a, -SR^a, -S(O)₂R^a, -NR^bR^c, -C(O)R^a, -OC(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^bR^c, -OC(O)NR^bR^c, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)OR^b, замещенного или незамещенного C_3 - C_6 -циклоалкила, замещенного или незамещенного C_3 - C_6 -циклоалкенила, замещенного или незамещенного C_6 - C_{14} -арила, замещенного или незамещенного 5-10-членного гетероарила и замещенного или незамещенного 4-10-членного гетероциклоалкила;

L представляет собой -S(O)₂-, -O-, -C(O)- или -CH₂-;

Y¹ представляет собой CH или N;

R^2 представляет собой 5-членный гетероарил или 5-членный гетероциклоалкил, причем каждый указанный 5-членный гетероарил и 5-членный гетероциклоалкил в R^2 является незамещенным или замещенным одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, -CN, -NO₂, замещенного или незамещенного C_1 - C_6 -алкила, замещенного или незамещенного C_2 - C_6 -алкенила, замещенного или незамещенного C_2 - C_6 -алкинила, C_1 - C_6 -галогеналкила, -OR^d, -SR^d, -S(O)₂R^d, -NR^eR^f, -C(O)R^d, -OC(O)R^d, -C(O)OR^d, -C(O)NR^eR^f, -OC(O)NR^eR^f, -NR^dC(O)R^e, -NR^dC(O)OR^e, замещенного или незамещенного C_3 - C_6 -циклоалкила, замещенного или незамещенного C_3 - C_6 -циклоалкенила, замещенного или незамещенного C_6 - C_{14} -арила, замещенного или незамещенного 5-10-членного гетероарила и замещенного или незамещенного 4-10-членного гетероциклоалкила; и

R^a , R^b , R^c , R^d , R^e и R^f каждый независимо представляют собой H или C_{1-4} -алкил,

причем если L представляет собой -S(O)₂- и Y¹ представляет собой N, то R^1 не представляет собой 4,4-дифторпиперидин-1-ил;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В предпочтительном варианте воплощения соединения формулы (I) R^1 представляет собой C_6 - C_{14} -арил или 4-10-членный гетероциклоалкил;

L представляет собой -S(O)₂-, -O-, -C(O)- или -CH₂-;

Y¹ представляет собой CH или N;

R^2 представляет собой 5-членный гетероарил, причем указанный 5-членный гетероарил в R^2 является незамещенным или замещенным одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из незамещенного C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -галогеналкила и -NR^eR^f; и

R^e и R^f каждый независимо представляют собой H или C_{1-4} -алкил,

причем если L представляет собой -S(O)₂- и Y¹ представляет собой N, то R^1 не представляет собой 4,4-дифторпиперидин-1-ил,

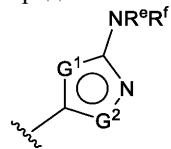
причем каждый гетероарил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранные из азота, кислорода и серы, и каждый гетероциклоалкил содержит 1 или 2 гетероатома, выбранные из азота, кислорода и серы, или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах воплощения соединения формулы (I) R^1 представляет собой C_6 - C_{14} -арил или 4-10-членный гетероциклоалкил. В некоторых вариантах воплощения R^1 представляет собой фенил. В некоторых вариантах воплощения R^1 представляет собой 5- или 6-членный гетероциклоалкил. В некоторых вариантах воплощения R^1 представляет собой тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил или морфолинил. В некоторых вариантах воплощения R^1 представляет собой тетрагидрофуранил. В некоторых вариантах воплощения R^1 представляет собой тетрагидропиранил. В некоторых вариантах воплощения R^1 представляет собой тетрагидрофуран-3-ил. В других вариантах воплощения R^1 представляет собой тетрагидропиран-4-ил.

В некоторых вариантах воплощения соединения формулы (I) L представляет собой -S(O)₂-. В некоторых вариантах воплощения L представляет собой -O-. В некоторых вариантах воплощения L представляет собой -C(O)-. В некоторых вариантах воплощения L представляет собой -CH₂-. В некоторых вариантах воплощения Y¹ представляет собой CH. В некоторых вариантах воплощения Y¹ представляет собой N.

В некоторых вариантах воплощения соединения формулы (I) R^2 представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, причем указанное 5-членное гетероарильное кольцо замещено одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -галогеналкила и NR^eR^f , где R^e и R^f независимо представляют собой H или C_{1-4} -алкил. В некоторых вариантах воплощения R^2 представляет собой тиазолил или тиадиазолил, замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -галогеналкила и NR^eR^f , где R^e и R^f независимо представляют собой H или C_{1-4} -алкил. В некоторых вариантах воплощения R^2 представляет собой тиазолил или тиадиазолил, замещенный одним или более заместителями, выбранными из метила, CF_3 и NH_2 .

В некоторых вариантах воплощения R^2 представляет собой



где G^1 представляет собой S или N;

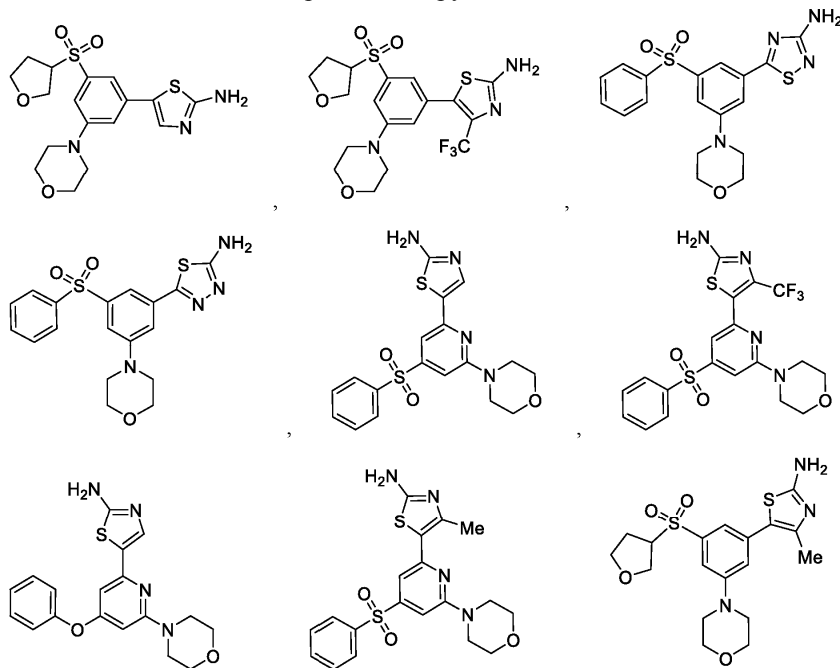
G^2 представляет собой CR^3 , S или N;

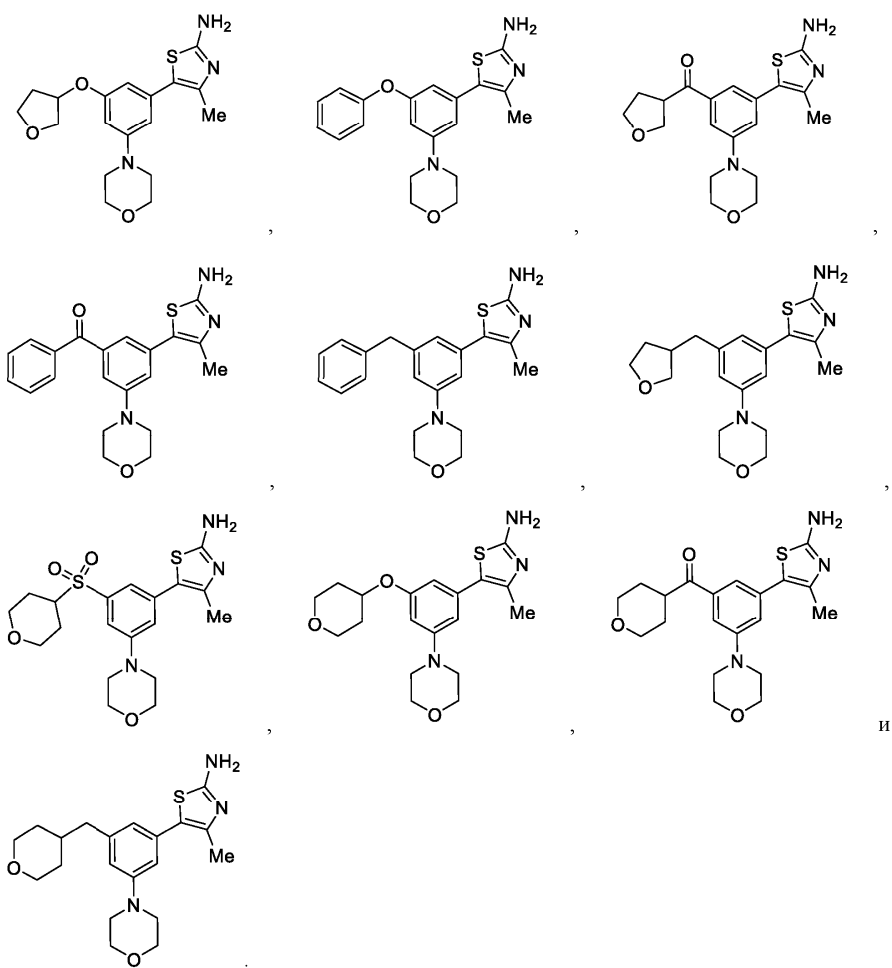
R^3 представляет собой H, C_{1-6} -алкил или C_{1-6} -галогеналкил; и

R^e и R^f независимо представляют собой H или C_{1-4} -алкил.

В некоторых вариантах воплощения G^1 представляет собой S. В некоторых вариантах воплощения G^1 представляет собой N. В некоторых вариантах воплощения G^2 представляет собой CR^3 . В некоторых вариантах воплощения R^3 представляет собой H. В некоторых вариантах воплощения R^3 представляет собой C_{1-6} -алкил. В других вариантах воплощения R^3 представляет собой C_{1-6} -галогеналкил. В некоторых вариантах воплощения G^2 представляет собой S. В некоторых вариантах воплощения G^2 представляет собой N. В некоторых вариантах воплощения G^1 представляет собой S и G^2 представляет собой CR^3 , где R^3 представляет собой H, C_{1-6} -алкил или C_{1-6} -галогеналкил. В некоторых вариантах воплощения G^1 представляет собой S и G^2 представляет собой CH. В некоторых вариантах воплощения G^1 представляет собой S и G^2 представляет собой C_{1-6} -алкил. В других вариантах воплощения G^1 представляет собой S и G^2 представляет собой C_{1-6} -галогеналкил. В некоторых вариантах воплощения G^1 представляет собой N, и G^2 представляет собой S. В других вариантах воплощения G^1 представляет собой S, и G^2 представляет собой N. В некоторых из любых вышеперечисленных вариантов воплощения оба R^e и R^f представляют собой H. В некоторых из любых вышеперечисленных вариантов воплощения один из R^e и R^f представляет собой C_{1-4} -алкил, а другой представляет собой H. В других вариантах воплощения оба R^e и R^f представляют собой C_{1-4} -алкил.

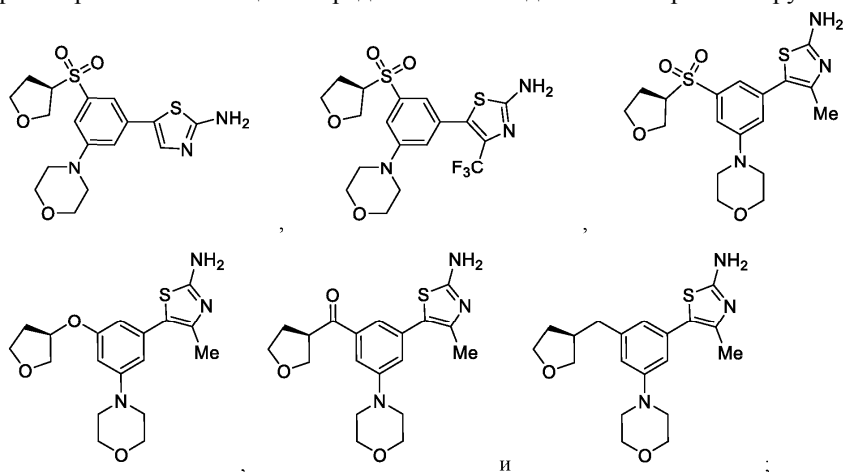
Также предложены соединения, выбранные из группы, состоящей из





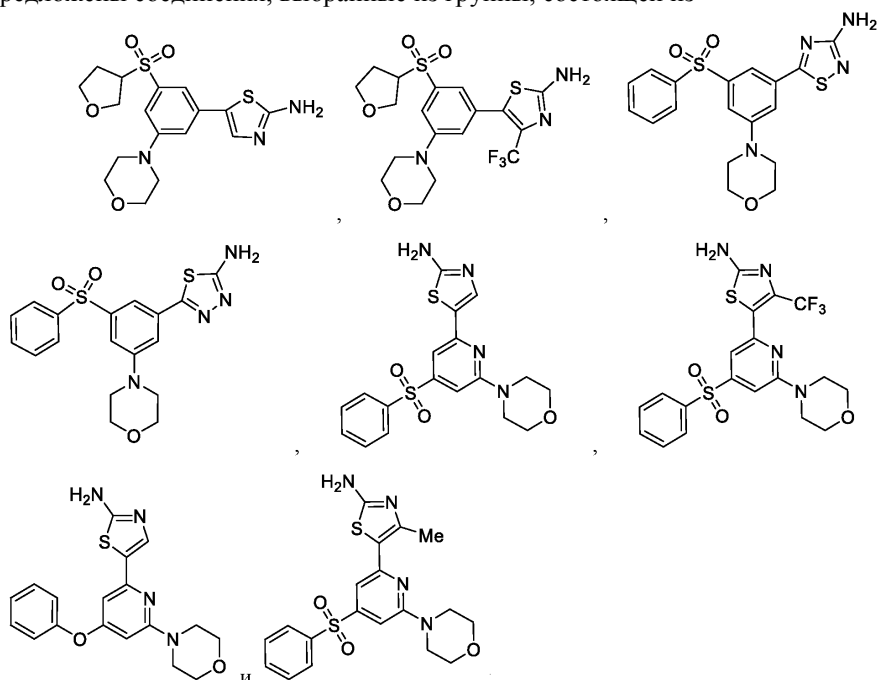
или их фармацевтически приемлемые соли.

В некоторых вариантах воплощения предложенное соединение выбрано из группы, состоящей из



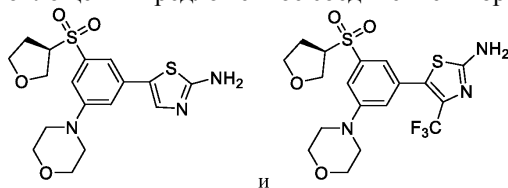
или его фармацевтически приемлемая соль.

Также предложены соединения, выбранные из группы, состоящей из



или их фармацевтически приемлемые соли.

В некоторых вариантах воплощения предложенное соединение выбрано из группы, состоящей из



или его фармацевтически приемлемая соль.

Также предложены фармацевтические композиции, содержащие

- (а) по меньшей мере одно соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль; и
- (б) фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В других аспектах предложены способы лечения заболевания или медицинского состояния, связанного с регуляцией сигнального пути Vps34/PI3K III, включающие введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I). В некоторых вариантах воплощения заболевание или медицинское состояние представляет собой диабет, синдром поликистозных яичников, сердечно-сосудистое заболевание на фоне диабета, рак, нейровоспаление или ишемический инсульт. В некоторых вариантах воплощения способов, предложенных в настоящем документе, заболевание или медицинское состояние представляет собой рак и рак представляет собой глиобластому, почечно-клеточную карциному или меланому.

В некоторых аспектах любое соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемую соль, или фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (I), используют для лечения заболевания или медицинского состояния, связанного с регуляцией сигнального пути Vps34/PI3K III. В некоторых вариантах воплощения заболевание или медицинское состояние представляет собой диабет, синдром поликистозных яичников, сердечно-сосудистое заболевание на фоне диабета, рак, нейровоспаление или ишемический инсульт. В некоторых вариантах воплощения способов применения, предложенных в настоящем документе, заболевание или медицинское состояние представляет собой рак, и рак представляет собой глиобластому, почечно-клеточную карциному или меланому.

Также предложено применение по меньшей мере одного соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение формулы (I), для производства лекарственного средства для лечения заболевания или медицинского состояния, связанного с регуляцией сигнального пути Vps34/PI3K III. В некоторых вариантах воплощения заболевание или медицинское состояние представляет собой диабет, синдром поликистозных яичников, сердечно-сосудистое заболевание на фоне диабета, рак, нейровоспаление или ишемический инсульт. В некоторых вариантах воплощения способов применения, предложенных в настоящем документе, заболевание или медицинское состояние представляет собой рак и рак представляет собой глиобластому, почечно-клеточную карциному или меланому.

В другом аспекте предложены способы вмешательства в сигнальный путь Vps34/PI3K III в клетке или модулирования, предотвращения, замедления, реверсирования или ингибирования сигнального пути Vps34/PI3K III в клетке, включающие приведение в контакт указанной клетки с эффективным количеством по меньшей мере одного соединения формулы (I) или его соли, и/или по меньшей мере одной фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I), причем указанное приведение в контакт осуществляют *in vitro*, *ex vivo* или *in vivo*.

Подробное описание

Настоящее изобретение относится к тиазол- или тиадиазолзамещенным арильным и гетероарильным соединениям, фармацевтическим композициям, содержащим их, и способам их применения, включая лечение расстройств или заболеваний, связанных с регуляцией сигнального пути Vps34/PI3K III.

Следует понимать, что данное изобретение не ограничено конкретными описанными вариантами воплощения, поскольку они, конечно, могут варьироваться. Следует также понимать, что используемая в настоящем документе терминология предназначена лишь для описания конкретных вариантов воплощения, и ее не следует толковать как ограничивающую.

Используемые в данном описании и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа включают формы множественного числа, если из контекста очевидно не следует иное. Дополнительно следует отметить, что формула изобретения может быть составлена для исключения любого необязательного элемента. Таким образом, указанное утверждение предназначено в качестве предварительной основы для применения такой исключающей терминологии, как "исключительно", "только" и т.п., в отношении перечисления элементов формулы изобретения или для применения "отрицательного" ограничения.

В контексте данного документа, термины "включающий", "содержащий" и "включающий в себя" использованы в открытом, не ограничивающем значении.

Для обеспечения более краткого описания, некоторые количественные выражения, представленные в настоящем документе, не оговорены термином "приблизительно". Следует понимать, что независимо от того, использован ли термин "приблизительно" или нет, каждое количество, представленное в настоящем документе, относится к фактическому данному значению, а также относится к приближению данного значения, которое целесообразно предположить на основании общих знаний в данной области техники, включая эквиваленты и приближения, обусловленные экспериментальными и/или измерительными условиями для данного значения. Если выход представлен в процентном выражении, то указанный выход относится к массе вещества, для которого дан выход, относительно максимального количества того же вещества, которое может быть получено в конкретных стехиометрических условиях. Концентрации, выраженные в процентах, относятся к массовым отношениям, если не указано иное.

Если не оговорено иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют то же значение, которое обычно подразумевается специалистом в области, к которой относится данное изобретение. При практическом осуществлении или испытании настоящего изобретения могут быть использованы также любые способы и материалы, аналогичные или эквивалентные тем, которые описаны в настоящем документе. Все публикации, упомянутые в настоящем документе, включены в настоящий документ посредством ссылки в отношении раскрытия и описания способов и/или материалов, в связи с которыми упомянуты эти публикации.

Если не указано иное, способы и методики предложенных вариантов воплощения обычно осуществляют в соответствии со стандартными способами, известными в данной области техники, а также в соответствии со способами, описанными в различных общих и более конкретных источниках, которые цитированы и рассмотрены в настоящем описании. См., например, Loudon, *Organic Chemistry*, 4-е издание, Нью-Йорк: Oxford University Press, 2002, с. 360-361, 1084-1085; Smith and March, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5-е издание, Wiley-Interscience, 2001.

Номенклатура, использованная в настоящем документе для названий рассматриваемых соединений, представлена в приведенных примерах. Названия соединений, в целом, составлены с использованием доступного в продаже программного обеспечения ChemBioDraw Ultra версии 14.0.

Следует понимать, что некоторые признаки настоящего изобретения, которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов воплощения, также могут быть представлены в виде комбинации в составе одного варианта воплощения. И наоборот, некоторые признаки данного изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта воплощения, также могут быть представлены по отдельности или в любой подходящей подкомбинации. Все комбинации вариантов воплощения, касающихся химических групп, представленных переменными, специально предусмотрены настоящим изобретением и описаны в настоящем документе так, как если бы каждая и любая комбинация была описана отдельно и в явном виде, до той степени, до которой такие комбинации включают соединения, которые являются стабильными соединениями (т.е. соединениями, которые можно выделить, охарактеризовать и испытать на биологическую активность). Кроме того, все подкомбинации химических групп, перечисленных в вариантах воплощения, описывающих такие переменные, также специально предусмотрены настоящим изобретением и описаны в настоящем документе так, как если бы любая и каждая такая подкомбинация химических групп была описана в настоящем документе в отдельности и в явном виде.

Термины.

Если не указано иное, то нижеследующие термины имеют указанные значения. Термины, для которых отсутствует определение, имеют значение, известное в данной области техники.

Термин "алкил" относится к неразветвленной или разветвленной одновалентной насыщеннй углеводородной группе или их комбинации, содержащей указанное количество атомов углерода (т.е. C_1 - C_{10} означает от одного до десяти атомов углерода). Примеры алкильных групп включают, но не ограничиваются ими, такие группы, как метил (Me), этил (Et), н-пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил (tBu), пентил, изопентил, трет-пентил, гексил, изогексил и группы, которые в свете стандартных знаний в данной области техники и указаний, представленных в настоящем документе, считаются эквивалентом любого из вышеперечисленных примеров. В некоторых случаях алкильные группы представляют собой C_{1-4} -алкил.

"Алкенил" в контексте данного документа относится к ненасыщенной линейной или разветвленной одновалентной углеводородной цепи или их комбинации, содержащей по меньшей мере один центр олефиновой ненасыщенности (т.е. содержащей по меньшей мере один фрагмент формулы $C=C$) и имеющей указанное количество атомов углерода (т.е. C_2 - C_{10} означает от двух до десяти атомов углерода). Алкенильная группа может иметь "цис" или "транс" конфигурацию, или альтернативно иметь "E" или "Z" конфигурацию. Примеры алкенила включают, но не ограничиваются ими, такие группы, как этенил (или винил), проп-1-енил, проп-2-енил (или аллил), 2-метилпроп-1-енил, бут-1-енил, бут-2-енил, бут-3-енил, бута-1,3-диенил, 2-метилбута-1,3-диенил, их гомологи и изомеры и т.п.

"Алкинил" в контексте данного документа относится к ненасыщенной линейной или разветвленной одновалентной углеводородной цепи или их комбинации, содержащей по меньшей мере один центр ацетиленовой ненасыщенности (т.е. содержащей по меньшей мере один фрагмент формулы $C\equiv C$) и имеющей указанное количество атомов углерода (т.е. C_2 - C_{10} означает от двух до десяти атомов углерода). Примеры алкинила включают, но не ограничиваются ими, такие группы, как этинил (или ацетиленил), проп-1-инил, пропи-2-инил (или пропаргил), бут-1-инил, бут-2-инил, бут-3-инил, их гомологи и изомеры и т.п.

"Галогеналкил" относится к алкильной группе, как описано выше, в которой один или более атомов водорода алкильной группы заменены на группу галогена. Примеры таких групп включают, без ограничения, фторалкильные группы, такие как фторэтил, трифторметил, дифторметил, трифторэтил и т.п.

"Арил" или "Ar" относится к одновалентной ароматической карбоциклической группе, содержащей от 6 до 18 кольцевых атомов углерода, имеющей одно кольцо (такое как присутствует в фенильной группе) или кольцевую систему, содержащую несколько конденсированных колец (примеры таких ароматических кольцевых систем включают нафтил, антрин и инданит), и указанные конденсированные кольца могут быть или не быть ароматическими, при условии, что точка присоединения находится у атома ароматического кольца. Данные термин включает, в качестве примера, фенил и нафтил.

"Циклоалкил" относится к циклическим углеводородным группам, содержащим от 3 до 10 кольцевых атомов углерода, имеющим одно или несколько циклических колец, включая конденсированные, мостиковые и спирокольцевые системы. Примеры подходящих циклоалкильных групп включают, например, адамантил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклооктил и т.п. Такие циклоалкильные группы включают в качестве примера однокольцевые структуры, такие как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклооктил и т.п., или многокольцевые структуры, такие как адамантанит и т.п. В некоторых случаях циклоалкил представляет собой моноциклическое кольцо. В некоторых случаях циклоалкил представляет собой 3-6-членное кольцо.

"Циклоалкенил" относится к неароматическим циклическим углеводородным группам, содержащим от 3 до 10 кольцевых атомов углерода, имеющим одно или несколько циклических колец и имеющим по меньшей мере одну кольцевую ненасыщенность $>C=C<$. В некоторых вариантах воплощения циклоалкенил содержит 1 или 2 центра кольцевой ненасыщенности $>C=C<$. Примеры циклоалкенильных групп включают циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил и т.п.

Термин "гетероарил" относится к моноциклическому, конденсированному бициклическому или конденсированному полициклическому ароматическому гетероциклу (кольцевой структуре, имеющей кольцевые атомы, выбранные из атомов углерода и до четырех гетероатомов, выбранных из атома азота, кислорода и серы), имеющему от 5 до 12 кольцевых атомов на один гетероцикл. Такие гетероарильные группы содержат по меньшей мере одно кольцо в указанной кольцевой системе, которое является ароматическим, при условии, что точка присоединения находится у атома ароматического кольца. В некоторых вариантах воплощения кольцевой атом(ы) азота и/или серы в гетероарильной группе являются необязательно окисленными с образованием фрагментов N-оксида ($N\rightarrow O$), сульфинила или сульфонила. В некоторых случаях гетероарильные группы представляют собой 5-, 6-, 8-, 9- или 10-членные кольцевые системы.

Примеры гетероариллов включают, но не ограничиваются ими, пиррол, фуран, тиофенил, имидазол, пирозол, тиазол, оксазол, изоксазол, изотиазол, триазол, оксадиазол, тиадиазол, тетразол, пиридин, пирозин, пиримидин, пиридазин, индол, бензофуран, бензотиофен, индазол, бензимидазол, бензотиазол, бен-

зоксазол, индолизин, изоиндол, пурин, изохинолин, хинолин, фталазин, нафтилпиридин, хиноксалин, хиназолин, циннолин, птеридин, карбазол, карболин, фенантридин, акридин, фенантролин, изотиазол, феназин, феноксазин, фенотиазин, фталимид и т.п.

"Гетероциклоалкил" относится к насыщенным или частично ненасыщенным группам, содержащим одно кольцо или несколько конденсированных колец, включая конденсированные, мостиковые или спирокольцевые системы, и содержащим от 3 до 20 кольцевых атомов, включая от 1 до 10 гетероатомов. Указанные кольцевые атомы выбраны из группы, состоящей из углерода, азота, серы или кислорода, причем в конденсированных кольцевых системах одно или более колец могут представлять собой циклоалкил, арил или гетероарил, при условии, что точка присоединения находится в неароматическом кольце. В некоторых вариантах воплощения атом(ы) азота и/или серы гетероциклической группы являются необязательно окисленными с образованием фрагментов N-оксида, -S(O)- или -SO₂-. Примеры гетероциклоалкилов включают, но не ограничиваются ими, азетидин, оксетан, тетрагидрофуран, пирролидин, пиперазин, пиперидин, морфолин, тиоморфолин, 1,1-диоксотииоморфолин, дигидроиндол, индазол, хинолизин, имидазолидин, имидазолин, индолин, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин, тиазолидин и т.п. В некоторых случаях гетероциклоалкильные группы представляют собой 4-, 5- или 6-членные кольца. В некоторых случаях гетероциклоалкил содержит конденсированное фенильное кольцо.

"Гало" или "галоген" относится к фтору, хлору, бром и йоду.

В дополнение к описанию, представленному в настоящем документе, термин "замещенный", используемый для модификации конкретной группы или радикала, означает, что один или более атомов водорода конкретной группы или радикала, каждый независимо друг от друга, замещены одинаковыми или различными группами заместителей, как описано ниже. Группы заместителей включают, но не ограничиваются ими, алкокси, ацил, ацилокси, карбонилалкокси, ациламино, amino, аминоксил, аминокарбониламино, аминокарбонилалкокси, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, арилокси, циано, азидо, галоген, гидроксил, нитро, карбоксил, тиол, тиаалкил, циклоалкил, циклоалкенил, алкил, алкенил, алкинил, гетероцикл, алкил, аминосульфид, сульфониламино, сульфид, оксо, карбонилалкиленалкокси и т.п. Термин "незамещенный" означает, что указанная группа не имеет заместителей. Термин "необязательно замещенный" означает, что указанная группа является незамещенной или замещенной одним или более заместителями. При использовании термина "замещенная" для описания структурной системы замещение может иметь место в любом положении системы, допустимой валентностью. Если группа или фрагмент содержит более одного заместителя, то следует понимать, что заместители могут быть одинаковыми или отличными друг от друга. В некоторых вариантах воплощения замещенная группа или фрагмент содержит от одного до пяти заместителей. В некоторых вариантах воплощения замещенная группа или фрагмент содержит один заместитель. В некоторых вариантах воплощения замещенная группа или фрагмент содержит два заместителя. В некоторых вариантах воплощения замещенная группа или фрагмент содержит три заместителя. В некоторых вариантах воплощения замещенная группа или фрагмент содержит четыре заместителя. В некоторых вариантах воплощения замещенная группа или фрагмент содержит пять заместителей.

Любая формула, изображенная в настоящем документе, предназначена для обозначения соединения данной структурной формулы, а также некоторых вариантов или форм. Например, формула, приведенная в настоящем документе, включает рацемическую форму, или один или более энантиомерных, диастереомерных или геометрических изомеров, или их смесь. Кроме того, любая формула, приведенная в настоящем документе, относится также к гидрату, сольвату или полиморфу данного соединения, или к их смеси.

Любая формула, представленная в настоящем документе, предназначена также для обозначения форм без метки и меченых изотопами форм указанных соединений. Соединения с изотопной меткой имеют структуры, изображенные представленными в настоящем документе формулами, за исключением того, что один или более атомов заменены атомом, имеющим выбранную атомную массу или массовое число. Примеры изотопов, которые могут быть внедрены в соединения согласно настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора, хлора и йода, такие как ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F, ³⁶Cl и ¹²⁵I соответственно. Такие соединения с изотопной меткой пригодны для метаболических исследований (предпочтительно с ¹⁴C), исследований кинетики реакций (например, с ²H или ³H), технологий обнаружения или визуализации [таких как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT)], включая анализы распределения лекарства или субстрата в тканях, или для радиоактивного лечения пациентов. В частности, соединение с меткой ¹⁸F или ¹¹C может быть особенно предпочтительным для исследований ПЭТ или SPECT. PET и SPECT исследования можно проводить так, как описано, например, в публикации Brooks D.J., "Positron Emission Tomography and Single-Photon Emission Computed Tomography in Central Nervous System Drug Development", NeuroRx, 2005, 2(2), 226-236, а также в ссылках, цитированных в ней. Кроме того, замена более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий (т.е. ²H), может давать определенные терапевтические преимущества благодаря большей метаболической стабильности, например, увеличенному периоду полувыведения in vivo или уменьшения необходимых доз. Соединения с изотопной меткой согласно настоящему изобретению и их пролекарства могут быть в общем получены

способами, описанными на схемах или в примерах и способах получения, приведенных ниже, посредством замены реагента без изотопной метки на доступный реагент с изотопной меткой.

Номенклатура " C_{i-j} ", где j больше i , используемая в настоящем документе для обозначения класса заместителей, относится к вариантам воплощения настоящего изобретения, для которых индивидуально реализовано каждое и все возможные количества атомов углерода, от i до j , включая i и j . Например, термин C_{1-3} независимо относится к вариантам воплощения, которые имеют один атом углерода (C_1), к вариантам воплощения, которые имеют два атома углерода (C_2), и к вариантам воплощения, которые имеют три атома углерода (C_3).

В данном контексте любое упоминание дизаместителя включает различные варианты присоединения при наличии более чем одной такой возможности. Например, упоминание дизаместителя -A-B-, где $A \neq B$, в данном контексте относится к такому дизаместителю, в котором A присоединен к первому замещенному элементу, и B присоединен ко второму замещенному элементу, а также относится к такому дизаместителю, в котором A присоединен ко второму замещенному элементу, и B присоединен к первому замещенному элементу.

В отношении любых групп, описанных в настоящем документе, которые содержат один или более заместителей, конечно следует понимать, что такие группы не содержат заместители или способы замещения, которые являются стерически невозможными и/или синтетически невыполнимыми. Кроме того, рассматриваемые соединения включают все стереохимические изомеры, возникающие при замещении указанных соединений.

Настоящее изобретение также включает фармацевтически приемлемые соли соединений, представленных формулой (I), предпочтительно соединений, описанных выше, и конкретных соединений, примеры которых приведены в настоящем документе, а также фармацевтические композиции, содержащие такие соли, и способы применения указанных солей.

"Фармацевтически приемлемая соль" означает соль свободной кислоты или основания соединения, представленного в настоящем документе, которая является нетоксичной, биологически переносимой или иным образом биологически подходящей для введения субъекту. См. в общем S.M. Berge et al., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19. Конкретные фармацевтически приемлемые соли представляют собой соли, которые являются фармакологически эффективными и подходящими для контакта с тканями или организмом субъекта без излишней токсичности, раздражения или аллергической реакции. Соединение, описанное в настоящем документе, может содержать достаточно кислотную группу, достаточно основную группу, оба типа функциональных групп или более одной группы каждого типа и, соответственно, может взаимодействовать с множеством неорганических или органических оснований, а также неорганических или органических кислот с образованием фармацевтически приемлемой соли.

Примеры фармацевтически приемлемых солей включают сульфаты, пиросульфаты, бисульфаты, сульфиты, бисульфиты, фосфаты, моногидрофосфаты, дигидрофосфаты, метафосфаты, пирофосфаты, хлориды, бромиды, йодиды, ацетаты, пропионаты, деканоаты, каприлаты, акрилаты, формиаты, изобутираты, капроаты, гептаноаты, пропиолаты, оксалаты, малонаты, сукцинаты, субераты, себацинаты, фумараты, малеаты, бутин-1,4-диоаты, гексин-1,6-диоаты, бензоаты, хлорбензоаты, метилбензоаты, динитробензоаты, гидроксibenзоаты, метоксибензоаты, фталаты, сульфонаты, металсульфонаты, пропилсульфонаты, бензилаты, ксилосульфонаты, нафталин-1-сульфонаты, нафталин-2-сульфонаты, фенилацетаты, фенилпропионаты, фенилбутираты, цитраты, лактаты, γ -гидроксibuтираты, гликоляты, тартраты и манделаты. Перечень других подходящих фармацевтически приемлемых солей представлен в публикации Remington, Pharmaceutical Sciences, 17-е издание, Mack Publishing Company, Истон, штат Пенсильвания, 1985.

Для соединения формулы (I), которое содержит основной атом азота, фармацевтически приемлемая соль может быть получена любым подходящим способом, известным в данной области техники, например обработкой свободного основания неорганической кислотой, такой как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, сульфаминовая кислота, азотная кислота, борная кислота, фосфорная кислота и т.п., или органической кислотой, такой как уксусная кислота, фенилуксусная кислота, пропионовая кислота, стеариновая кислота, молочная кислота, аскорбиновая кислота, малеиновая кислота, гидроксималеиновая кислота, изетионовая кислота, янтарная кислота, валериановая кислота, фумаровая кислота, малоновая кислота, пировиноградная кислота, щавелевая кислота, гликолевая кислота, салициловая кислота, олеиновая кислота, пальмитиновая кислота, лауриновая кислота, пиранозидиловая кислота, такая как глюкуроновая кислота или галактуриновая кислота, альфа-гидроксикислота, такая как миндальная кислота, лимонная кислота или винная кислота, аминокислота, такая как аспарагиновая кислота или глутаровая кислота, ароматическая кислота, такая как бензойная кислота, 2-ацетоксибензойная кислота, нафтойная кислота или коричная кислота, сульфоновая кислота, такая как лаурилсульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, метансульфоновая кислота или этансульфоновая кислота, или любой совместимой смесью кислот, такой как смеси, описанные в представленных в настоящем документе примерах, и любой другой кислотой и их смесью, которые считаются эквивалентами или приемлемыми заменителями в свете общего уровня знаний в данной технологии.

"Сольват" относится к комплексу, образованному при объединении молекул растворителя с молекулами или ионами растворенного вещества. Растворитель может быть органическим соединением, неорганическим соединением или их смесью. Некоторые примеры растворителей включают, но не ограничиваются ими, метанол, N,N-диметилформамид, тетрагидрофуран, диметилсульфоксид и воду. Если растворителем является вода, то образованный сольват является гидратом.

"Стереизомер" и "стереоизомеры" относятся к соединениям, которые имеют одинаковый порядок соединения атомов, но разное расположение атомов в пространстве. Стереизомеры включают цис-транс изомеры, E и Z изомеры, энантиомеры и диастереомеры.

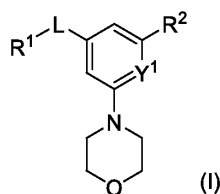
"Таутомер" относится к альтернативным формам молекулы, которые различаются лишь электронным связыванием атомов и/или положением протона, таким как енол-кетонные и имин-енаминные таутомеры, или таутомерные формы гетероарильных групп, содержащих кольцевую группировку атомов $-N=C(H)-NH-$, таких как пиразолы, имидазолы, бензимидазолы, триазолы и тетразолы. Специалистам в данной области техники понятно, что возможны другие таутомерные схемы расположения кольцевых атомов.

Следует понимать, что термин "или его соль или сольват, или стереоизомер" включает все перестановки солей, сольватов и стереоизомеров, например, сольват фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера рассматриваемого соединения.

Соединения.

Соединения и их соли (такие как фармацевтически приемлемые соли) подробно описаны в настоящем документе, включая сущность изобретения и прилагаемую формулу изобретения. Также предложено применение всех соединений, описанных в настоящем документе, включая соли и сольваты соединений, описанных в настоящем документе, а также способы получения таких соединений. Любое соединение, описанное в настоящем документе, также может быть упомянуто как лекарственное соединение.

В одном из аспектов предложены соединения формулы (I)



где R^1 представляет собой C_6 - C_{14} -арил, 5-10-членный гетероарил, C_3 - C_6 -циклоалкил или 4-10-членный гетероциклоалкил, причем каждый указанный C_6 - C_{14} -арил, 5-10-членный гетероарил, C_3 - C_6 -циклоалкил или 4-10-членный гетероциклоалкил в R^1 является незамещенным или замещенным одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-NO_2$, замещенного или незамещенного C_1 - C_6 -алкила, замещенного или незамещенного C_2 - C_6 -алкенила, замещенного или незамещенного C_2 - C_6 -алкинила, C_1 - C_6 -галогеналкила, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(O)_2R^a$, $-NR^bR^c$, $-C(O)R^a$, $-OC(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^bR^c$, $-OC(O)NR^bR^c$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, замещенного или незамещенного C_3 - C_6 -циклоалкила, замещенного или незамещенного C_3 - C_6 -циклоалкенила, замещенного или незамещенного C_6 - C_{14} -арила, замещенного или незамещенного 5-10-членного гетероарила и замещенного или незамещенного 4-10-членного гетероциклоалкила;

L представляет собой $-S(O)_2-$, $-O-$, $-C(O)-$ или $-CH_2-$;

Y^1 представляет собой CH или N; и

R^2 представляет собой 5-членный гетероарил или 5-членный гетероциклоалкил, причем каждый указанный 5-членный гетероарил и 5-членный гетероциклоалкил в R^2 является незамещенным или замещенным одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-NO_2$, замещенного или незамещенного C_1 - C_6 -алкила, замещенного или незамещенного C_2 - C_6 -алкенила, замещенного или незамещенного C_2 - C_6 -алкинила, C_1 - C_6 -галогеналкила, $-OR^d$, $-SR^d$, $-S(O)_2R^d$, $-NR^eR^f$, $-C(O)R^d$, $-OC(O)R^d$, $-C(O)OR^d$, $-C(O)NR^eR^f$, $-OC(O)NR^eR^f$, $-NR^dC(O)R^e$, $-NR^dC(O)OR^e$, замещенного или незамещенного C_3 - C_6 -циклоалкила, замещенного или незамещенного C_3 - C_6 -циклоалкенила, замещенного или незамещенного C_6 - C_{14} -арила, замещенного или незамещенного 5-10-членного гетероарила и замещенного или незамещенного 4-10-членного гетероциклоалкила;

R^a , R^b , R^c , R^d , R^e и R^f каждый независимо представляют собой H или C_{1-4} -алкил,

причем если L представляет собой $-S(O)_2-$ и Y^1 представляет собой N, то R^1 не представляет собой 4,4-дифторпиперидин-1-ил,

или их фармацевтически приемлемые соли.

В некоторых вариантах воплощения формулы (I) R^1 представляет собой C_6 - C_{14} -арил, 5-10-членный гетероарил, C_3 - C_6 -циклоалкил или 4-10-членный гетероциклоалкил, каждый из которых замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-NO_2$, замещенного или незамещенного C_1 - C_6 -алкила, замещенного или незамещенного C_2 - C_6 -алкенила, замещенного или незамещенного C_2 - C_6 -алкинила, C_1 - C_6 -галогеналкила, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(O)_2R^a$, $-NR^bR^c$, $-C(O)R^a$, $-OC(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^bR^c$, $-OC(O)NR^bR^c$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$. В некоторых вариантах воплощения

состоящей из галогена, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкила $\text{C}_2\text{-C}_6$ -алкенила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ -алкинила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -галогеналкила, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$, $\text{C}_3\text{-C}_6$ -циклоалкила, $\text{C}_3\text{-C}_6$ -циклоалкенила, $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ -арила, 5-10-членного гетероарила и 4-10-членного гетероциклоалкила. В некоторых вариантах воплощения R^1 представляет собой тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил или морфолинил, каждый из которых является незамещенным или замещенным одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -галогеналкила и $-\text{NR}^b\text{R}^c$, где R^b и R^c каждый независимо представляют собой H или C_{1-4} -алкил. В некоторых вариантах воплощения R^1 представляет собой незамещенный тетрагидрофуранил. В некоторых вариантах воплощения R^1 представляет собой тетрагидрофуранил, замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -галогеналкила, $-\text{NHC}_{1-4}$ -алкила, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{-алкил})_2$ и NH_2 . В некоторых вариантах воплощения R^1 представляет собой незамещенный тетрагидропиранил. В некоторых вариантах воплощения R^1 представляет собой тетрагидропиранил, замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -галогеналкила, $-\text{NHC}_{1-4}$ -алкила, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{-алкил})_2$ и NH_2 . В некоторых вариантах воплощения R^1 представляет собой тетрагидрофуран-3-ил. В других вариантах воплощения R^1 представляет собой тетрагидропиран-4-ил. В некоторых вариантах воплощения R^1 представляет собой незамещенный пиперидин. В некоторых вариантах воплощения если Y^1 представляет собой N, то R^1 представляет собой незамещенный пиперидин.

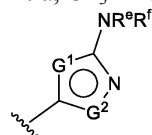
В некоторых вариантах воплощения L представляет собой $-\text{S}(\text{O})_2-$. В некоторых вариантах воплощения L представляет собой $-\text{O}-$. В некоторых вариантах воплощения L представляет собой $-\text{C}(\text{O})-$. В некоторых вариантах воплощения L представляет собой $-\text{CH}_2-$.

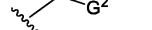
В некоторых вариантах воплощения Y^1 представляет собой CH. В некоторых вариантах воплощения Y^1 представляет собой N.

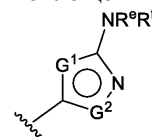
В некоторых вариантах воплощения формулы (I) R^2 представляет собой 5-членный гетероарил или 5-членный гетероциклоалкил, каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, замещенного или незамещенного $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкила, замещенного или незамещенного $\text{C}_2\text{-C}_6$ -алкенила, замещенного или незамещенного $\text{C}_2\text{-C}_6$ -алкинила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -галогеналкила, $-\text{OR}^d$, $-\text{SR}^d$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^d$, $-\text{NR}^e\text{R}^f$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^d$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^d$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^d$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^f$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^f$, $-\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{R}^e$, $-\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$. В некоторых вариантах воплощения R^2 представляет собой 5-членный гетероарил или 5-членный гетероциклоалкил, каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -галогеналкила и NR^eR^f .

В некоторых вариантах воплощения формулы (I) R^2 представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо; замещенное одним или более заместителями, выбранными из C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -галогеналкила и NR^eR^f , где R^e и R^f независимо представляют собой H или C_{1-4} -алкил. В некоторых вариантах воплощения R^2 представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, замещенное одним или более заместителями, выбранными из C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -галогеналкила, NHC_{1-4} -алкила, $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{-алкил})_2$ и NH_2 . В некоторых вариантах воплощения R^2 представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, замещенное одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из метила, этила, пропила, изо-пропила, бутила, втор-бутила, изо-бутила, трет-бутила, фторметила, дифторметила, трифторметила, хлорметила, дихлорметила, трихлорметила, пентафторэтила, гептафторпропила, дифторхлорметила, дихлорфторметила, дифторэтила, дифторпропила, дихлорэтила, дихлорпропила, NHCH_3 , NH_2 . В других вариантах воплощения R^2 представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, замещенное группой NR^eR^f , где R^e и R^f независимо представляют собой водород или метил. В других вариантах воплощения R^2 представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, замещенное группой NH_2 . В некоторых вариантах воплощения R^2 представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, замещенное C_{1-6} -галогеналкилом. В некоторых вариантах воплощения R^2 представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, замещенное трифторметилом или дифторэтилом. В некоторых вариантах воплощения R^2 представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, замещенное группой трифторметилом. В некоторых вариантах воплощения R^2 представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, замещенное C_{1-6} -алкилом. В некоторых вариантах воплощения R^2 представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо; замещенное C_{1-6} -алкилом и NR^eR^f ; где оба R^e и R^f представляют собой H. В некоторых вариантах воплощения R^2 представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо; замещенное C_{1-6} -галогеналкилом и NR^eR^f , где оба R^e и R^f представляют собой H. В некоторых вариантах воплощения R^2 представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, которое содержит один, два или три гетероатома, выбранные из группы, состоящей из N, S и O. В некоторых вариантах воплощения R^2 представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, которое содержит один или два азотных члена кольца. В некоторых вариантах воплощения R^2 представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, которое содержит атом серы. В некоторых вариантах воплощения R^2 представляет собой 5-членный гетероарил, который содержит один азотный кольцевой член. В некоторых вариантах воплощения R^2 выбран из группы, состоящей из пирролила, фуранила, тиофенила, имидазола, пиразолила, тиазола, оксазола, изоксазола, изотиазола, триазола, оксадиазола, тиадиазола, тетразола, пиридина, пиримидина, пиримидинила, пиридазина, индола, изоиндола, бензофуранила, бензотиофенила, бензимидазола, бензотиазола или бензоксазола, каждый из которых

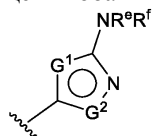
необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -галогеналкила и NR^eR^f . В некоторых вариантах воплощения R^2 представляет собой тиазол или тиадиазол, каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -галогеналкила и NR^eR^f . В некоторых вариантах воплощения R^2 представляет собой тиазолил или тиадиазолил, замещенный одним или более заместителями, выбранными из метила, CF_3 и NH_2 . В некоторых вариантах воплощения R^2 представляет собой тиазолил, замещенный одним или более заместителями, выбранными из C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -галогеналкила и NR^eR^f . В некоторых вариантах воплощения R^2 представляет собой 1,3-тиазол, замещенный одним или более заместителями, выбранными из метила, CF_3 и NH_2 . В некоторых вариантах воплощения R^2 представляет собой тиадиазолил, замещенный одним или более заместителями, выбранными из C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -галогеналкила и NR^eR^f . В некоторых вариантах воплощения R^2 представляет собой 1,2,3-тиадиазол, 1,2,4-тиадиазол, 1,2,5-тиадиазол или 1,3,4-тиадиазол, каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -галогеналкила и NR^eR^f . В некоторых вариантах воплощения R^2 представляет собой 1,3,4-тиадиазол, замещенный одним или более заместителями, выбранными из метила, CF_3 и NH_2 .



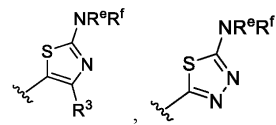
В некоторых вариантах воплощения R^2 представляет собой , где G^1 представляет собой S или N, G^2 представляет собой CR^3 , S или N, R^3 представляет собой H, C_{1-6} -алкил или C_{1-6} -галогеналкил и R^e и R^f независимо представляют собой H или C_{1-4} -алкил. В некоторых вариантах воплощения G^1 представляет собой S. В некоторых вариантах воплощения G^1 представляет собой N. В некоторых вариантах воплощения G^2 представляет собой CR^3 , где R^3 представляет собой C_{1-6} -алкил или C_{1-6} -галогеналкил. В некоторых вариантах воплощения G^2 представляет собой CH. В других вариантах воплощения G^2 представляет собой CR^3 , где R^3 представляет собой C_{1-6} -алкил. В других вариантах воплощения G^2 представляет собой CR^3 , где R^3 представляет собой C_{1-6} -галогеналкил. В некоторых вариантах воплощения G^2 представляет собой S. В некоторых вариантах воплощения G^2 представляет собой N.

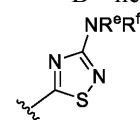


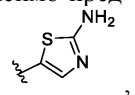
В некоторых вариантах воплощения R^2 представляет собой , где один из R^e и R^f представляет собой H, а другой представляет собой C_{1-4} -алкил. В некоторых вариантах воплощения оба R^e и R^f представляют собой C_{1-4} -алкил. В некоторых вариантах воплощения оба R^e и R^f представляют собой H.

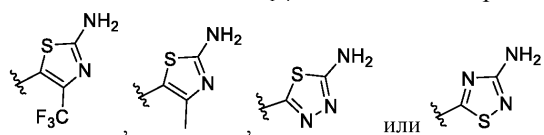


В некоторых вариантах воплощения R^2 представляет собой , где G^1 представляет собой S, G^2 представляет собой CR^3 , S или N, R^3 представляет собой H, C_{1-6} -алкил или C_{1-6} -галогеналкил и оба R^a и R^b представляют собой H. В некоторых вариантах воплощения G^1 представляет собой N, G^2 представляет собой CR^3 , S или N; где R^3 представляет собой H, C_{1-6} -алкил или C_{1-6} -галогеналкил, и оба R^a и R^b представляют собой H.



В некоторых вариантах воплощения R^2 представляет собой , где R^3 представляет собой H, C_{1-6} -алкил или C_{1-6} -галогеналкил и R^e и R^f независимо пред-

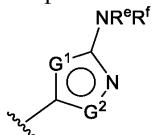
ставляют собой H или C_{1-4} -алкил. В некоторых вариантах воплощения R^2 представляет собой ,



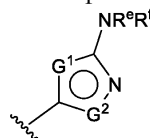
В некоторых вариантах воплощения R^1 представляет собой C_6 - C_{14} -арил, L представляет собой $-S(O)_2-$, Y^1 представляет собой CH , и R^2 представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, замещенное одним или более заместителями, выбранными из C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -галогеналкила и NR^aR^b , где R^a и R^b независимо представляют собой H или C_{1-4} -алкил. В некоторых вариантах воплощения R^1 представляет собой C_6 - C_{14} -арил, L представляет собой $-O-$, Y^1 представляет собой CH и R^2 представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, замещенное одним или более заместителями, выбранными из C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -галогеналкила и NR^aR^b , где R^a и R^b независимо представляют собой H или C_{1-4} -алкил. В некоторых вариантах воплощения R^1 представляет собой C_6 - C_{14} -арил, L представляет собой $-C(O)-$, Y^1 представляет собой CH , и R^2 представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, замещенное одним или более заместителями, выбранными из C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -галогеналкила и NR^aR^b , где R^a и R^b независимо представляют собой H или C_{1-4} -алкил. В некоторых вариантах воплощения R^1 представляет собой C_6 - C_{14} -арил, L представляет собой $-CH_2-$, Y^1 представляет собой CH и R^2 представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, замещенное одним или более заместителями, выбранными из C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -галогеналкила и NR^aR^b , где R^a и R^b независимо представляют собой H или C_{1-4} -алкил.

В некоторых вариантах воплощения R^1 представляет собой C_6 - C_{14} -арил, L представляет собой $-S(O)_2-$, Y^1 представляет собой N и R^2 представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, замещенное одним или более заместителями, выбранными из C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -галогеналкила и NR^aR^b , где R^a и R^b независимо представляют собой H или C_{1-4} -алкил. В некоторых вариантах воплощения R^1 представляет собой C_6 - C_{14} -арил, L представляет собой $-O-$, Y^1 представляет собой N , и R^2 представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, замещенное одним или более заместителями, выбранными из C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -галогеналкила и NR^aR^b , где R^a и R^b независимо представляют собой H или C_{1-4} -алкил. В некоторых вариантах воплощения R^1 представляет собой C_6 - C_{14} -арил, L представляет собой $-C(O)-$, Y^1

ставляет собой фенил или нафтил, L представляет собой -C(O)-, Y¹ представляет собой N и R² представ-

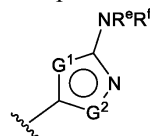


ляет собой $\text{C}_1\text{--}6$ -алкил или $\text{C}_1\text{--}6$ -галогеналкил, где G^1 представляет собой S или N, G^2 представляет собой CR^3 , S или N, R^3 представляет собой H, C_{1-6} -алкил или C_{1-6} -галогеналкил и R^a и R^b независимо представляют собой H или C_{1-4} -алкил. В некоторых вариантах воплощения R^1 представляет собой фенил или нафтил, L представляет

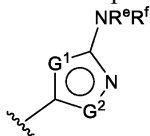


с собой $-\text{CH}_2-$, Y^1 представляет собой N и R^2 представляет собой G^1 , где G^1 представляет собой S или N, G^2 представляет собой CR^3 , S или N, R^3 представляет собой H, C_{1-6} -алкил или C_{1-6} -галогеналкил и R^a и R^b независимо представляют собой H или C_{1-4} -алкил.

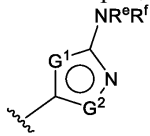
В некоторых вариантах воплощения R^1 представляет собой 5- или 6-членный гетероциклоалкил, L



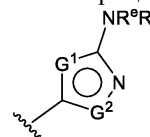
представляет собой $-S(O)_2-$, Y^1 представляет собой CH и R^2 представляет собой CH_2 , где G^1 представляет собой S или N , G^2 представляет собой CR^3 , S или N , R^3 представляет собой H , C_{1-6} -алкил или C_{1-6} -галогеналкил и R^a и R^b независимо представляют собой H или C_{1-4} -алкил. В некоторых вариантах воплощения R^1 представляет собой 5- или 6-членный гетероциклоалкил, L представляет собой $-O-$, Y^1



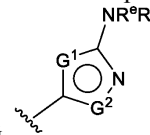
представляет собой CH и R² представляет собой CH_2 , где G¹ представляет собой S или N, G² представляет собой CR³, S или N, R³ представляет собой H, C₁₋₆-алкил или C₁₋₆-галогеналкил и R^a и R^b независимо представляют собой H или C₁₋₄-алкил. В некоторых вариантах воплощения R¹ представляет собой 5- или 6-членный гетероциклоалкил, L представляет собой -C(O)-, Y¹ представляет собой CH и R²



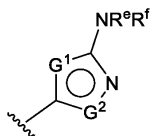
представляет собой R^1 , где G^1 представляет собой S или N, G^2 представляет собой CR³, S или N, R³ представляет собой H, C₁₋₆-алкил или C₁₋₆-галогеналкил и R^a и R^b независимо представляют собой H или C₁₋₄-алкил. В некоторых вариантах воплощения R¹ представляет собой 5- или 6-членный гетероцик-



лоалкил, L представляет собой $-\text{CH}_2-$, Y^1 представляет собой CH и R^2 представляет собой $-\text{C}(\text{R}^3)(\text{R}^4)-$, где G^1 представляет собой S или N, G^2 представляет собой CR^3 , S или N, R^3 представляет собой H, C_{1-6} -алкил или C_{1-6} -галогеналкил и R^a и R^b независимо представляют собой H или C_{1-4} -алкил. В некоторых вариантах воплощения R^1 представляет собой 5- или 6-членный гетероциклоалкил, L представляет

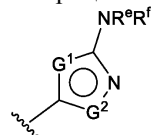


собою $-S(O)_2-$, Y^1 представляет собою N и R^2 представляет собою $-C(=O)-$, где G^1 представляет собою S или N, G^2 представляет собою CR^3 , S или N, R^3 представляет собою H, C_{1-6} -алкил или C_{1-6} -галогеналкил и R^a и R^b независимо представляют собою H или C_{1-4} -алкил. В некоторых вариантах воплощения R^1 представляет собою 5- или 6-членный гетероциклоалкил, L представляет собою $-O-$, Y^1 представляет собою N

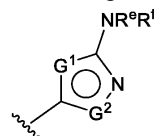


и R^2 представляет собой G^1 , где G^1 представляет собой S или N, G^2 представляет собой CR^3 , S или N, R^3 представляет собой H, C_{1-6} -алкил или C_{1-6} -галогеналкил и R^a и R^b независимо представляют собой H или C_{1-4} -алкил. В некоторых вариантах воплощения R^1 представляет собой 5- или 6-членный

гетероциклоалкил, L представляет собой -C(O)-, Y¹ представляет собой N и R² представляет собой



, где G¹ представляет собой S или N, G² представляет собой CR³, S или N, R³ представляет собой H, C₁₋₆-алкил или C₁₋₆-галогеналкил и R^a и R^b независимо представляют собой H или C₁₋₄-алкил. В некоторых вариантах воплощения R¹ представляет собой 5- или 6-членный гетероциклоалкил, L пред-



ставляет собой -CH₂-, Y¹ представляет собой N и R² представляет собой , где G¹ представляет собой S или N, G² представляет собой CR³, S или N, R³ представляет собой H, C₁₋₆-алкил или C₁₋₆-галогеналкил и R^a и R^b независимо представляют собой H или C₁₋₄-алкил.

В некоторых вариантах воплощения формулы (I)

R¹ представляет собой C₆-C₁₄-арил или 4-10-членный гетероциклоалкил;

L представляет собой -S(O)₂- или -O-;

Y¹ представляет собой CH или N; и

R² представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, замещенное одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₆-алкила, C₁₋₆-галогеналкила и NR^eR^f;

R^e и R^f независимо представляют собой H или C₁₋₄-алкил;

или его фармацевтически приемлемая соль.

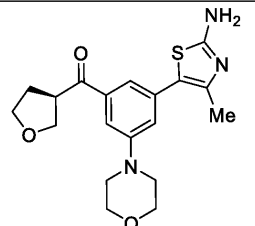
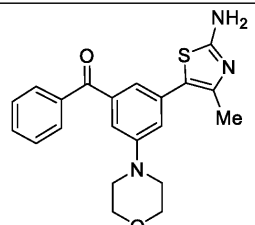
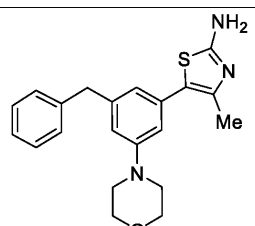
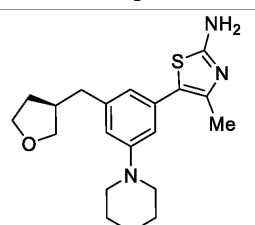
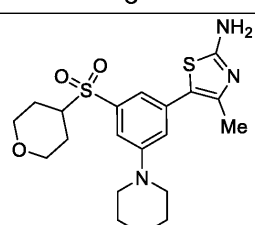
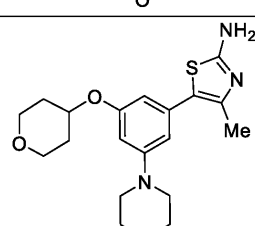
Любые варианты или варианты воплощения R¹, R², Y₁, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, L, G¹, G² и R³, предложенные в настоящем документе, можно комбинировать с любым другим вариантом или вариантом воплощения R¹, R², Y₁, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, L, G¹, G² и R³, как если бы была специально и в отдельности описана каждая комбинация.

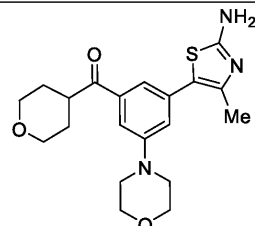
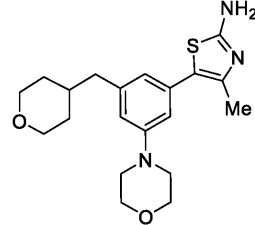
В других вариантах воплощения соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из соединений из табл. 1.

Таблица 1

№ примера	Структура	Химическое название
1		(R)-5-(3-морфолино-5-((тетрагидрофуран-3-ил)сульфонил)фенил)тиазол-2-амин
2		(R)-5-(3-морфолино-5-((тетрагидрофуран-3-ил)сульфонил)фенил)-4-(трифторметил)тиазол-2-амин
3		5-(3-морфолино-5-(фенилсульфонил)фенил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин

4		5-(3-морфолино-5-(фенилсульфонил)фенил)-1,2,4-тиадиазол-3-амин
5		5-(6-морфолино-4-(фенилсульфонил)пиридин-2-ил)тиазол-2-амин
6		5-(6-морфолино-4-(фенилсульфонил)пиридин-2-ил)-4-(трифторметил)тиазол-2-амин
7		4-метил-5-(6-морфолино-4-(фенилсульфонил)пиридин-2-ил)тиазол-2-амин
8		5-(6-морфолино-4-феноксипиридин-2-ил)тиазол-2-амин
9		(R)-4-метил-5-(3-морфолино-5-((тетрагидрофуран-3-ил)сульфонил)фенил)тиазол-2-амин
10		(R)-4-метил-5-(3-морфолино-5-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)фенил)тиазол-2-амин
11		4-метил-5-(3-морфолино-5-феноксифенил)тиазол-2-амин

12		(R)-3-(2-амино-4-метилтиазол-5-ил)-5-морфолинофенил(тетрагидрофуран-3-ил)метанон
13		(3-(2-амино-4-метилтиазол-5-ил)-5-морфолинофенил)(фенил)метанон
14		5-(3-бензил-5-морфолинофенил)-4-метилтиазол-2-амин
15		(R)-4-метил-5-(3-морфолино-5-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)фенил)тиазол-2-амин
16		4-метил-5-(3-морфолино-5-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)сульфонил)фенил)тиазол-2-амин
17		4-метил-5-(3-морфолино-5-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)фенил)тиазол-2-амин

18		(3-(2-амино-4-метилтиазол-5-ил)-5-морфолинофенил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанон
19		4-метил-5-(3-морфолино-5-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)фенил)тиазол-2-амин

и их фармацевтически приемлемых солей.

Любая формула, представленная в настоящем документе, например формула (I), предназначена для обозначения соединений, имеющих структуры, изображенные данной структурной формулой, а также их определенных вариантов или форм. В частности, соединения любой формулы, представленной в настоящем документе, могут иметь асимметричные центры и, следовательно, существовать в различных энантиомерных или диастереомерных формах. Все оптические изомеры и стереоизомеры соединений приведенной общей формулы, а также их смеси в любом соотношении считаются входящими в объем указанной формулы. Таким образом, любая формула, представленная в настоящем документе, предназначена для обозначения рацемата, одной или более энантиомерных форм, одной или более диастереомерных форм, одной или более атропизомерных форм и их смесей в любом соотношении. Если соединение из табл. 1 изображено в определенной стереохимической конфигурации, то в настоящем документе предложена также любая альтернативная стереохимическая конфигурация данного соединения, а также смеси стереоизомеров данного соединения в любом соотношении. Например, если соединение из табл. 1 имеет стереоцентр, который находится в стереохимической конфигурации "S", то в настоящем документе предложен также энантиомер данного соединения, в котором указанный стереоцентр находится в стереохимической конфигурации "R". Таким же образом, если соединение из табл. 1 имеет стереоцентр, который находится в конфигурации "R", то в настоящем документе предложен также энантиомер данного соединения в стереохимической конфигурации "S". Также предложены смеси соединения в стереохимической конфигурации "S" и "R". Кроме того, некоторые структуры могут существовать в виде геометрических изомеров (т.е. цис- и трансизомеров), таутомеров или атропизомеров. Кроме того, любая формула, приведенная в настоящем документе, относится также к любым гидратам, сольватам и аморфным и полиморфным формам таких соединений, а также к их смесям, даже если такие формы не перечислены в явном виде. В некоторых вариантах воплощения растворитель представляет собой воду и сольваты представляют собой гидраты.

Соединения формулы (I) могут быть получены и/или составлены в композицию в форме фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах воплощения фармацевтически приемлемые соли включают соли присоединения кислот, полученные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т.п.; или полученные с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, пропионовая кислота, янтарная кислота, малеиновая кислота, винная кислота и т.п. Такие соли могут быть получены из неорганических или органических кислот. Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых солей включают сульфаты, пиросульфаты, бисульфаты, сульфиты, бисульфиты, фосфаты, моногидрофосфаты, дигидрофосфаты, метафосфаты, пирофосфаты, хлориды, бромиды, йодиды, ацетаты, пропионаты, деканоаты, каприлаты, акрилаты, формиаты, изобутираты, капроаты, гептаноаты, пропиолаты, оксалаты, малонаты, сукцинаты, субераты, себацинаты, фумараты, малеаты, бутин-1,4-диоаты, гексин-1,6-диоаты, бензоаты, хлорбензоаты, метилбензоаты, динитробензоаты, гидроксibenзоаты, метоксибензоаты, фталаты, сульфонаты, металсульфонаты, пропилсульфонаты, безилаты, ксилолсульфонаты, нафталин-1-сульфонаты, нафталин-2-сульфонаты, фенилацетаты, фенилпропионаты, фенилбутираты, цитраты, лактаты, γ-гидроксibuтираты, гликоляты, тартраты и манделаты. В некоторых вариантах воплощения фармацевтически приемлемые соли образуются при замене кислотного протона, присутствующего в исходном соединении, на ион металла, например ион щелочного металла, ион щелочноземельного металла или ион алюминия; или при его координации с органическим основанием. Соли, полученные из фармацевтически приемлемых органических нетоксичных оснований, включают соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, включая природные замещенные амины, циклические амины и основные ионообменные смолы, такие как изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин, этаноламин, 2-диэтиламиноэтанол, трометамин, триметамин,

дициклогексиламин, кофеин, прокаин, гидрабамин, холин, бетаин, этилендиамин, глюкозамин, N-этилглюкамин, N-метилглюкамин, теобромин, пурины, пиперазин, пиперидин, N-этилпиперидин, полиаминные смолы, аминокислоты, такие как лизин, аргинин, гистидин и т.п. Примеры фармацевтически приемлемых солей присоединения оснований включают соли, полученные из неорганических оснований, такие как соли натрия, калия, лития, аммония, кальция, магния, железа, цинка, меди, марганца, алюминия и т.п. В некоторых вариантах воплощения органические нетоксичные основания представляют собой L-аминокислоты, такие как L-лизин и L-аргинин, трометамин, N-этилглюкамин и N-метилглюкамин. Приемлемые неорганические основания включают гидроксид алюминия, гидроксид кальция, гидроксид калия, карбонат натрия, гидроксид натрия и т.п. Перечень других подходящих фармацевтически приемлемых солей представлен в публикации Remington, Pharmaceutical Sciences, 17-е издание, Mack Publishing Company, Истон, штат Пенсильвания, 1985.

Для соединения, описанного в настоящем документе, которое содержит основной атом азота, фармацевтически приемлемая соль может быть получена любым подходящим способом, известным в данной области техники, например обработкой свободного основания неорганической кислотой, такой как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, сульфаминовая кислота, азотная кислота, борная кислота, фосфорная кислота и т.п., или органической кислотой, такой как уксусная кислота, фенилуксусная кислота, пропионовая кислота, стеариновая кислота, молочная кислота, аскорбиновая кислота, малеиновая кислота, гидроксималеиновая кислота, изетионовая кислота, янтарная кислота, валериановая кислота, фумаровая кислота, малоновая кислота, пировиноградная кислота, щавелевая кислота, гликолевая кислота, салициловая кислота, олеиновая кислота, пальмитиновая кислота, лауриновая кислота, пиранозидиловая кислота, такая как глюкуроновая кислота или галактуриновая кислота, альфа-гидроксикислота, такая как миндальная кислота, лимонная кислота или винная кислота, аминокислота, такая как аспарагиновая кислота или глутаровая кислота, ароматическая кислота, такая как бензойная кислота, 2-ацетоксибензойная кислота, нафтойная кислота или коричная кислота, сульфоновая кислота, такая как лаурилсульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, метансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота или этансульфоновая кислота, или любой совместимой смесью кислот, такой как смеси, описанные в представленных в настоящем документе примерах, и любой другой кислотой и их смесью, которые считаются эквивалентами или приемлемыми заменителями в свете общего уровня знаний в данной технологии.

Предложенные варианты воплощения также относятся к фармацевтически приемлемым пролекарствам соединений, описанных в настоящем документе, а также к способам лечения с применением указанных фармацевтически приемлемых пролекарств. Термин "пролекарство" означает предшественник указанного соединения, который после введения субъекту образует указанное соединение *in vivo* посредством химического или физиологического процесса, такого как сольволиз или ферментативное расщепление, или в физиологических условиях (например, при воздействии на пролекарство физиологического pH оно превращается в соединение формулы (I)). "Фармацевтически приемлемое пролекарство" представляет собой пролекарство, которое является нетоксичным, биологически переносимым и иным образом биологически подходящим для введения субъекту. Иллюстративные способы выбора и получения подходящих пролекарственных производных описаны, например, в "Design of Prodrugs", ред. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Предложенные варианты воплощения также относятся к фармацевтически активным метаболитам соединений, описанных в настоящем документе, и к применению таких метаболитов в способах, предложенных в настоящем документе. "Фармацевтически активный метаболит" означает фармакологически активный продукт метаболизма в организме соединения, описанного в настоящем документе, или его соли. Пролекарства и активные метаболиты соединения могут быть определены при помощи стандартных технологий, известных или доступных в данной области техники. Например, см. Bertolini et al., J. Med Chem., 1997, 40, 2011-2016; Shan et al., J. Pharm. Sci., 1997, 86 (7), 765-767; Bagshawe, Drug Dev. Res., 1995, 34, 220-230; Bodor, Adv. Drug Res., 1984, 13, 255-331; Bundgaard, Design of Prodrugs (Elsevier Press, 1985); и Larsen, Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development (Krogsgaard-Larsen et al., ред., Harwood Academic Publishers, 1991).

Фармацевтические композиции.

С целью применения для лечения фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит по меньшей мере одно соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль. Фармацевтические композиции могут дополнительно содержать одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. "Фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество" представляет собой вещество, которое является нетоксичным и иным образом биологически подходящим для введения субъекту. Такие вспомогательные вещества облегчают введение соединений, описанных в настоящем документе, и совместимы с активным ингредиентом. Примеры фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ включают стабилизаторы, смазывающие вещества, поверхностно-активные вещества, разбавители, антиоксиданты, связующие вещества, окрашивающие агенты, наполнители, эмульгаторы или агенты для модификации вкуса. В предпочтительных вариантах воплощения фармацевтические композиции согласно представленным вариантам воплощения являются стерильными

композициями. Фармацевтические композиции могут быть получены с применением технологий компандирования, известных или доступных специалистам в данной области техники.

Стерильные композиции также предусмотрены предложенными вариантами воплощения, включая композиции, которые соответствуют национальным и местным нормативным документам, устанавливающим требования к таким композициям.

Фармацевтические композиции и соединения, описанные в настоящем документе, могут быть составлены в лекарственных формах растворов, эмульсий, дисперсий или комплексов включения, таких как комплексы включения циклодекстринов, в подходящих фармацевтических растворителях или носителях, или в форме пилюль, таблеток, пастилок, суппозиториев, саше, драже, гранул, порошков, порошков для разведения или капсул, вместе с твердыми носителями в соответствии со стандартными способами, известными в области получения различных лекарственных форм. Фармацевтические композиции согласно предложенным вариантам воплощения можно вводить обычным способом доставки, таким как пероральный, парентеральный, ректальный, назальный, местный или офтальмологический способ введения, или посредством ингаляции. Предпочтительно предложенные композиции составлены для внутривенного или перорального введения.

Для перорального введения соединения согласно предложенным вариантам воплощения могут быть представлены в твердой форме, такой как таблетка или капсула, или в виде раствора, эмульсии или суспензии. Для получения пероральных композиций соединения согласно предложенным вариантам воплощения могут быть составлены для обеспечения дозы, например, от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 50 мг/кг в сутки, или от приблизительно 0,05 мг/кг до приблизительно 20 мг/кг в сутки, или от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг в сутки. Таблетки для перорального приема могут содержать активный ингредиент(ы), смешанный с совместимыми фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, такими как разбавители, разрыхлители, связующие агенты, смазывающие агенты, подсластители, ароматизаторы, окрашивающие агенты и консерванты. Подходящие инертные наполнители включают карбонат натрия и кальция, фосфат натрия и кальция, лактозу, крахмал, сахар, глюкозу, метилцеллюлозу, стеарат магния, маннит, сорбит и т.п. Иллюстративные жидкие пероральные вспомогательные вещества включают этанол, глицерин, воду и т.п. Иллюстративные разрыхлители представляют собой крахмал, поливинилпирролидон (PVP), крахмалгликолят натрия, микрокристаллическую целлюлозу и альгиновую кислоту. Связующие агенты могут включать крахмал и желатин. Смазывающий агент при его наличии может представлять собой стеарат магния, стеариновую кислоту или тальк. При необходимости таблетки могут иметь покрытие из такого материала, как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат, для задержки усвоения из желудочно-кишечного тракта или могут быть покрыты энтеросолюбильным покрытием.

Капсулы для перорального введения включают твердые и мягкие желатиновые капсулы. Для получения твердых желатиновых капсул активный ингредиент(ы) может быть смешан с твердым, полутвердым или жидким разбавителем. Мягкие желатиновые капсулы могут быть получены смешиванием активного ингредиента с водой, маслом, таким как арахисовое масло или оливковое масло, жидким парафином, смесью моно- и диглицеридов короткоцепочечных жирных кислот, полиэтиленгликолем 400 или пропиленгликолем.

Жидкости для перорального введения могут быть в форме суспензий, растворов, эмульсий или сиропов, или могут быть лиофилизированы и представлены в форме сухого продукта для разбавления водой или другим подходящим носителем перед применением. Такие жидкие композиции могут необязательно содержать фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, такие как суспендирующие агенты (например, сорбит, метилцеллюлоза, альгинат натрия, желатин, гидроксипропилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, гель стеарат алюминия и т.п.); неводные носители, например масло (например, миндальное масло или фракционированное кокосовое масло), пропиленгликоль, этиловый спирт или воду; консерванты (например, метил- или пропил-п-гидроксibenзоат или сорбиновую кислоту); смачивающие агенты, такие как лецитин; и при необходимости ароматизаторы или окрашивающие агенты.

Композиции согласно настоящему изобретению могут быть составлены для ректального введения в форме суппозиториев. Для парентерального применения, включая внутривенный, внутримышечный, интраперитонеальный, интраназальный или подкожный способы введения, агенты, согласно предложенным вариантам воплощения, могут быть представлены в стерильных водных растворах или суспензиях, забуференных до подходящего pH и изотоничности, или в парентерально приемлемом масле. Подходящие водные носители включают раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Такие формы могут быть представлены в единичной лекарственной форме, такой как ампулы или одноразовые устройства для инъекций, или в многодозовых формах, таких как флаконы, из которых можно извлекать соответствующую дозу, или в твердой форме, или в форме предконцентрата, который можно использовать для получения лекарственной формы для инъекций. Иллюстративные дозы для инфузий составляют от приблизительно 1 до 1000 мкг/кг/мин агента, смешанного с фармацевтическим носителем, в течение периода времени от нескольких минут до нескольких дней.

Для назального, ингаляционного или перорального введения фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению можно вводить с использованием, например, лекарственной формы

спрея, также содержащей подходящий носитель.

Для местного применения соединения согласно предложенным вариантам воплощения предпочтительно составлены в форму кремов, или мазей, или аналогичного носителя, подходящего для местного применения. Для местного применения соединения согласно настоящему изобретению могут быть смешаны с фармацевтическим носителем в концентрации от приблизительно 0,1% до приблизительно 10% лекарственного соединения относительно носителя. В другом способе введения агентов согласно предложенным вариантам воплощения можно использовать лекарственную форму пластыря для обеспечения трансдермальной доставки.

В контексте данного документа, термины "лечить" или "лечение" представляют собой подход к достижению преимущественных или требуемых результатов, включая клинические результаты. В контексте настоящего изобретения преимущественные или требуемые результаты включают, но не ограничиваются ими, снижение тяжести или замедление усугубления существующего заболевания, симптома или патологического состояния, облегчение симптома и/или уменьшение степени симптома, и/или предупреждение усугубления симптома, связанного с патологическим состоянием, остановку развития заболевания, симптома или патологического состояния, облегчение заболевания, симптома или патологического состояния, инициацию регрессии заболевания, расстройства или симптома (с точки зрения тяжести или частоты негативных симптомов), или прекращение симптомов заболевания или патологического состояния. Преимущественные или требуемые результаты также могут представлять собой замедление, остановку или реверсирование прогрессирующего течения заболевания или патологического состояния.

Термин "субъект" относится к млекопитающему пациенту, нуждающемуся в таком лечении, такому как человек. "Субъектом" может быть человек или может быть кошка, собака, корова, крыса, мышь, лошадь или другое одомашненное млекопитающее.

Иллюстративные патологические состояния или заболевания, которые могут быть терапевтической мишенью для модуляторов сигнального пути Vps34/PI3K III, включают диабет, синдром поликистозного яичника, сердечно-сосудистое заболевание на фоне диабета, нейровоспаление, ишемический инсульт и рак, включая, но не ограничиваясь этим, глиобластому, почечно-клеточную карциному и меланому. В некоторых вариантах воплощения заболевание или медицинское состояние представляет собой рак и рак представляет собой глиобластому, почечно-клеточную карциному или меланому.

В одном аспекте соединения и фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, специфически воздействуют на сигнальный путь Vps34/PI3K III. В некоторых вариантах воплощения указанные соединения и фармацевтические композиции могут обеспечивать предупреждение, реверсирование, замедление или подавление сигнального пути Vps34/PI3K III. В некоторых вариантах воплощения соединения и фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, используют для лечения или предупреждения диабета, синдрома поликистозных яичников, сердечно-сосудистого заболевания на фоне диабета, рака, нейровоспаления или ишемического инсульта. В некоторых вариантах воплощения заболевание или медицинское состояние представляет собой рак и рак представляет собой глиобластому, почечно-клеточную карциному или меланому. В некоторых вариантах воплощения способы согласно настоящему изобретению направлены воздействуют на заболевания, связанные с сигнальным путем Vps34/PI3K III.

В способах согласно предложенным вариантам воплощения "эффективное количество" модулятора Vps34-PI3K означает количество, достаточное для изменения фосфорилирования компонентов сигнального пути Vps34/PI3K III, изменения экспрессии генов выживания, регулируемых указанным путем, улучшения энергетического баланса клетки, инициации апоптоза в трансформированных клетках и ингибирования аутофагии. Измерение одного или более из указанных маркеров регуляции сигнального пути Vps34/PI3K III может быть осуществлено стандартными аналитическими способами, такими как описаны ниже и которые пригодны для многих условий, включая *in vitro* анализы.

В способах лечения согласно предложенным вариантам воплощения "эффективное количество" означает количество или дозу, в целом достаточную для достижения требуемого терапевтического эффекта у субъектов, нуждающихся в таком лечении. Эффективные количества или дозы активных соединений согласно предложенным вариантам воплощения могут быть определены стандартными способами, такими как моделирование, исследования с увеличением дозы или клинические испытания, с учетом обычных факторов, например способа или пути введения или доставки лекарственного соединения, фармакокинетики агента, тяжести и течения инфекционного заболевания, состояния здоровья субъекта, патологического состояния и массы субъекта, а также решения лечащего врача. Иллюстративная доза составляет от приблизительно 1 мкг до 2 мг активного агента на килограмм массы тела субъекта в сутки, предпочтительно от приблизительно 0,05 до 100 мг/кг/сутки, или от приблизительно 1 до 35 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,1 до 10 мг/кг/сутки. Общая доза может быть введена в виде однократной или дробных доз (например, BID, TID, QID).

После возникновения облегчения заболевания пациента доза может быть скорректирована для обеспечения превентивного или поддерживающего лечения. Например, в зависимости от симптомов можно уменьшить дозу или частоту введения либо оба параметра до уровня, при котором сохраняется требуемый терапевтический или профилактический эффект. Конечно, если симптомы ослаблены до со-

ответствующего уровня, то лечение можно прекратить. Однако пациентам может потребоваться периодическое лечение на долгосрочной основе при любом рецидиве симптомов. Пациенты также могут нуждаться в хроническом лечении на долгосрочной основе.

Комбинации лекарств.

Соединения согласно настоящему изобретению, описанные в данном документе, можно использовать в фармацевтических композициях или способах в комбинации с одним или более дополнительными активными ингредиентами для лечения заболеваний или медицинских состояний, связанных с регуляцией сигнального пути Vps34/PI3K III. Например, дополнительные активные ингредиенты представляют собой те, для которых известна или установлена эффективность при лечении заболеваний или медицинских состояний, связанных с регуляцией сигнального пути Vps34/PI3K III, включая те, которые активны против другой мишени, связанной с данным заболеванием, например, но не ограничиваясь ими, противоопухолевые лекарства с синергетическим механизмом, соединения, которые лечат симптомы таких расстройств, и антиоксиданты.

Например, дополнительные активные ингредиенты представляют собой те, для которых известна или установлена эффективность при лечении заболеваний или медицинских состояний, связанных с регуляцией сигнального пути Vps34/PI3K III, включая те, которые активны против другой мишени, связанной с данным заболеванием, например, но не ограничиваясь ими,

а) соединения, которые направленно воздействуют на различные механизмы нарушения фолдинга белка (такие как агрегация и/или воспроизведение);

б) соединения, которые лечат симптомы таких расстройств (например, допамин-замещающая терапия); и

с) лекарства, которые действуют как нейропротекторы по комплементарному механизму (например, те, которые направленно воздействуют на аутофагию, антиоксиданты и антагонисты аденозина A2A).

Например, композиции и лекарственные формы согласно предложенным вариантам воплощения, а также способы лечения могут дополнительно включать другие лекарственные средства или фармацевтические препараты, например, другие активные агенты, пригодные для лечения или облегчения диабета, синдрома поликистозных яичников, сердечно-сосудистого заболевания на фоне диабета, нейровоспаления, ишемического инсульта и рака, включая, но не ограничиваясь ими, глиобластому, почечно-клеточную карциному и меланому. В этом отношении композиции и лекарственные формы типичных и конкретных соединений, описанных в настоящем документе, пригодны для способов лечения диабета, синдрома поликистозных яичников, сердечно-сосудистого заболеваний на фоне диабета, нейровоспаления, ишемического инсульта и рака, включая, но не ограничиваясь ими, глиобластому, почечно-клеточную карциному и меланому. Фармацевтические композиции согласно предложенным вариантам воплощения могут дополнительно содержать один или более таких активных агентов, и способы лечения могут дополнительно включать введение эффективного количества одного или более таких активных агентов.

В некоторых вариантах воплощения дополнительный активный агент представляет собой противоопухолевый агент, антидиабетический агент или сердечнососудистый препарат. Иллюстративные противоопухолевые агенты включают, но не ограничиваются ими, алкилирующие агенты (например, цисплатин, хлорамбуцил, прокарбазин, кармустин), антиметаболиты (например, метотрексат, цитарабин, гемцитабин), антимикротубулиновые агенты (например, метотрексат, цитарабин, гемцитабин), противоопухолевые антибиотики (например, блеомицин, даунорубин, доксорубин, эпирубин, идарубин, митомидин, митоксантрон), ингибиторы топоизомеразы (например, этопозид, доксорубин), митотические ингибиторы (например, паклитаксел, доцетаксел, винбластин, винкристин, виндезин, винорелбин, колхицин, подофиллотоксин, гризеофульвин, глазиовинин), кортикостероиды (например, преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон), ингибиторы протеасом (например, бортезомиб, карфилзомиб, салиноспирамид А (NPI-0052, MLN9708, CEP-18770, ONX 0912), ингибиторы киназ (например, иматиниба мезилат, гефитиниб, эрлотиниб, лапатиниб, канертиниб, семаксиниб, ваталаниб, сорафениб, сутент и лефлуномид), ингибиторы гистондеацетилазы (например, субероилаланид гидроксамовой кислоты, чидамид, энтиностат, моцетиностат, абексиностат, квизиностат, депсипептид, ресминостат, белиностат, CUDC-101, гивиностат, панобиностат, працинонат, SHP-141, тефинонат, трихостатин А, воринонат, сульфорафан, пиванекс, вальпроевая кислота) и антитела (например, абиксимаб, адалимумаб, алефацепт, алемтузумаб, базиликсимаб, белимумаб, безлтоксумаб, канакинумаб, цертолизумаб пегол, цетуксимаб, даклизумаб, деносумаб, эфализумаб, голимумаб, инфлектра, ипилимумаб, иксекизумаб, натализумаб, ниволумаб, оларатумаб, омализумаб, паливизумаб, панитумумаб, пембролизумаб, ритуксимаб, тоцилизумаб, трастузумаб, секукинумаб, устекинумаб). Иллюстративные противодиабетические агенты включают, но не ограничиваются ими, бигуаниды (например, метформин, фенформин и буформин), сульфонилмочевинны (например, толбутамид, ацетогексамид, толазамид, хлорпропамид, глипизид, глибурид или глибенкламид, глимепирид, гликлазид, гликлопирамид и гликвидон), меглитиниды (например, репаглинид и натеглинид), ингибиторы альфа-глюкозидазы (например, миглитол, акарбоза и воглибоза), тиазолидиндионы (TZD) (например, розиглитазон, пиоглитазон и троглитазон), антагонисты глюкагон-подобного пептида-1 (GLP-1) (например, эксенатид, лираглутид, таспоглутид и ликсисенатид

(Lyxumia)), ингибиторы дипептидилпептидазы IV (DPP-4) (например, вилдаглиптин (Galvus), ситаглиптин (Januvia), саксаглиптин (Onglyza), линаглиптин (Tadjenta), алоглиптин, септаглиптин, тенелиглиптин и гемиглиптин: Zemiglo), селективные ингибиторы натрийзависимого переносчика глюкозы 2 (SGLT-2) (гликозуретики) (например, дапаглифлозин, канаглифлозин и эмпаглифлозин), инсулины (например, обычный инсулин (Humulin R, Novolin R), инсулин лизпро (Humalog), инсулин аспарт (Novolog), инсулин глулизин (Apidra), быстродействующий инсулин-цинк (Semilente), изофан-инсулин, нейтральный протамин Hagedorn (NPH) (Humulin N, Novolin N), инсулин-цинк (Lente), инсулин-цинк с пролонгированным действием (Ultralente), инсулин гларгин (Lantus) и инсулин детемир (Levemir)), амилиномиметики (например, прамлинтид), секвестранты желчных кислот и агонисты допамина. Иллюстративные сердечно-сосудистые препараты включают, но не ограничиваются ими, антикоагулянты (например, ривароксабан (Xarelto), дабигатран (Pradaxa), аписабан (Eliquis), гепарин (различные) и варфарин (Coumadin)), антитромбоцитарные агенты и двойная антитромбоцитарная терапия (DAPT) (например, аспирин, клопидогрел (Plavix®), дипиридамол, празугрел (Effient) и тикагрелор (Brilinta)), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ACE) (например, беназеприл (Lotensin), каптоприл (Capoten), эналаприл (Vasotec), фосиноприл (Monopril), лизиноприл (Prinivil, Zestril), моэксиприл (Univasc), периндоприл (Aceon), хинаприл (Accupril), рамиприл (Altace) и трандолаприл (Mavik)), антагонисты рецептора ангиотензина-2 (например, кандесартан (Atacand), эпросартан (Teveten), ирбесартан (Avarpro), лосартан (Cozaar), телмисартан (Micardis) и валсартан (Diovan)) ингибиторы рецепторов ангиотензина/неприлизина (ARNI) (например, сакубитрил/валсартан (Entresto)), бета-адренергические блокирующие агенты (например, ацебутолол (Sectral), атенолол (Tenormin), бетаксол (Kerlone), бисопролол/гидрохлортиазид (Ziac), бисопролол (Zebeta), метопролол (Lopressor, Toprol XL), надолол (Corgard), пропранолол (Inderal) и соталол (Betapace)), комбинированные альфа и бета-блокаторы (например, карведилол (Coreg) и лабеталола гидрохлорид (Normodyne, Trandate)), блокаторы кальциевого канала (например, амлодипин (Norvasc, Lotrel), дилтиазем (Cardizem, Tiazac), фелодипин (Plendil), нифедипин (Adalat, Procardia), нимодипин (Nimotop), нисолдипин (Sular) и верапамил (Calan, Verelan)) препараты для понижения уровня холестерина (например, статины: аторвастатин (Lipitor), розувастатин (Crestor), никотиновые кислоты: ловастатин (Advicor) и ингибиторы усвоения холестерина: эзетимиб/симвастатин (Vytorin)), дигоксины (например, ланоксин), диуретики (например, амилорид (Midamor), буметанид (Bumex), хлортиазид (Diuril), хлорталидон (Hygroton), фуросемид (Lasix), гидрохлортиазид (Esidrix, Hydrodiuril), индапамид (Lozol) и спиронолактон (Aldactone)), а также сосудорасширяющие средства (например, изосорбида динитрат (Isordil), несиритид (Natrecor), гидралазин (Apresoline), нитраты и миноксидил).

В некоторых вариантах воплощения дополнительные активные агенты могут представлять собой антибиотики (например, антибактериальные или бактериостатические пептиды или белки), например те, которые эффективны против грамположительных или отрицательных бактерий, жидкие препараты, цитокины, иммунорегулирующие агенты, противовоспалительные агенты, комплемент-активирующие агенты, такие как пептиды или белки, содержащие коллаген-подобные домены или фибриноген-подобные домены (например, фиолин), углевод-связывающие домены и т.п., а также их комбинации. Дополнительные активные агенты включают те, которые пригодны в таких композициях и способах, и включают препараты дофаминовой терапии, ингибиторы катехин-О-метилтрансферазы, ингибиторы моноаминоксидазы, корректоры нарушений когнитивных функций (такие как ингибиторы ацетилхолинэстеразы или мемантин), антагонисты рецептора аденозина 2A, ингибиторы бета-секретазы или ингибиторы гамма-секретазы. В конкретных вариантах воплощения по меньшей мере одно соединение согласно предложенным вариантам воплощения можно комбинировать в фармацевтической композиции или способе лечения с одним или более препаратами, выбранными из группы, состоящей из такрина (Cognex), донепезила (Aricept), ривастигмина (Exelon), галантамина (Reminyl), физостигмина, неостигмина, икопезила (CP-118954, 5,7-дигидро-3-[2-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]этил]-6Н-пирроло-[4,5-f]-1,2-бензизоксазол-6-она малеат), ER-127528 (4-[(5,6-диметокси-2-фтор-1-инданон)-2-ил]метил-1-(3-фторбензил)пиперидина гидрохлорид), занепезила (ТАК-147; 3-[1-(фенилметил)пиперидин-4-ил]-1-(2,3,4,5-тетрагидро-1Н-1-бензазепин-8-ил)-1-пропана фумарат), метрифоната (Т-588; (-)-R-альфа-[[2-(диметиламино)этокси]метил]бензо[b]тиофен-5-метанола гидрохлорид), FK-960 (N-(4-ацетил-1-пиперазинил)-п-фторбензамида гидрат), ТСН-346 (N-метил-N-2-пиропинилдибенз[b,f]оксепин-10-метанамин), SDZ-220-581 ((S)-альфа-амино-5-(фосфонометил)-[1,1'-бифенил]-3-пропионовая кислота), мемантина (Namenda/Exiba) и 1,3,3,5,5-пентаметилциклогексан-1-амина (Neramexane), таренфлурбила (Flurizan), трамипросата (Alzhemed), клиохинола, РВТ-2 (производное 8-гидроксихинилона), 1-(2-(2-нафтил)этил)-4-(3-трифторметилфенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина, гуперзина А, посатирелина, лейпролида или его производных, испрониклина, (3-аминопропил)(н-бутил)фосфиновой кислоты (SGS-742), N-метил-5-(3-(5-изопропоксипиридинил))-4-пентен-2-амина (испрониклин), внутренних солей N-(2-гидрокси-3-сульфопропил)-N-метил-N-октил-1-деканаминия (zt-1), салицилатов, аспирина, амоксиципина, бенорилата, салицилата холинмагния, дифлунисала, фаисламина, метилсалицилата, салицилата магния, салицилсалицилата, диклофенака, ацеклофенака, ацеметацина, бромфенака, этодолака, индометакрина, набуметона, сулиндака, толметина, ибупрофена, карпрофена, фенбуфена, фенпрофена, флурбипрофена,

кетопрофена, кеторолака, локсопрофена, напроксена, тиапрофеновой кислоты, супрофена, мефенаминовой кислоты, меклофенаминовой кислоты, фенилбутазона, азапропазона, метамизола, оксифенбутазона, сулфинпразона, пироксикама, лорноксикама, мелоксикама, теноксикама, целекоксиба, эторикоксиба, лумиракоксиба, парекоксиба, рофекоксиба, валдекоксиба, нимесулида, арилалкановых кислот, 2-арилпропионовых кислот (профенов), N-арилантраниловых кислот (фенаминовых кислот), производных пиразолидина, оксикамов, ингибиторов СОХ-2, сульфонанилидов, незаменимых жирных кислот и минозака (2-(4-(4-метил-6-фенилпиридазин-3-ил)пиперазин-1-ил)пиримидина дигидрохлорид гидрат). Такая комбинация может служить для повышения эффективности, облегчения других симптомов заболевания, снижения одного или более побочных эффектов или уменьшения требуемой дозы соединения по данному изобретению. Дополнительные активные ингредиенты можно вводить в отдельной фармацевтической композиции отдельно от соединения согласно предложенным вариантам воплощения или они могут быть включены в одну фармацевтическую композицию с соединением согласно предложенным вариантам воплощения. Дополнительные активные ингредиенты можно вводить одновременно, до или после введения соединения формулы (I).

Способы применения.

Соединения и фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, можно использовать для лечения или предупреждения заболевания или патологического состояния у индивидуума. В некоторых вариантах воплощения предложен способ лечения заболевания или медицинского состояния, связанного с регуляцией сигнального пути Vps34/PI3K III, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы (I), или соединения из табл. 1, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, содержащей

- (а) по меньшей мере одно соединение формулы (I), или соединение из табл. 1, или его фармацевтически приемлемую соль; и
- (б) фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В некоторых вариантах воплощения предложено соединение формулы (I), или соединение из табл. 1, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция, содержащая

- (а) по меньшей мере одно соединение формулы (I), или соединение из табл. 1, или его фармацевтически приемлемую соль; и
- (б) фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, предназначенное для лечения заболевания или медицинского состояния, связанного с регуляцией сигнального пути Vps34/PI3K III.

В некоторых вариантах воплощения предложено применение по меньшей мере одного соединения формулы (I), или соединения из табл. 1, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, содержащей

- (а) по меньшей мере одно соединение формулы (I), или соединение из табл. 1, или его фармацевтически приемлемую соль; и
- (б) фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество для производства лекарственного средства для лечения заболевания или медицинского состояния, связанного с регуляцией сигнального пути Vps34/PI3K III.

В некоторых вариантах воплощения предложен способ вмешательства в сигнальный путь Vps34/PI3K III в клетке или модулирования, предотвращения, замедления, реверсирования или ингибирования сигнального пути Vps34/PI3K III в клетке, включающий приведение в контакт указанной клетки с эффективным количеством по меньшей мере одного соединения формулы (I), или соединения из табл. 1, или его фармацевтически приемлемой соли, и/или по меньшей мере одной фармацевтической композиции, содержащей

- (а) по меньшей мере одно соединение формулы (I), или соединение из табл. 1, или его фармацевтически приемлемую соль; и
- (б) фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, причем указанное приведение в контакт осуществляют *in vitro*, *ex vivo* или *in vivo*.

В некоторых вариантах воплощения заболевание или медицинское состояние выбрано из диабета, синдрома поликистозного яичника, сердечно-сосудистого заболевания на фоне диабета, нейровоспаления, ишемического инсульта и рака, включая, но не ограничиваясь ими, глиобластому, почечно-клеточную карциному и меланому. В некоторых вариантах воплощения заболевание или медицинское состояние выбрано из диабета, синдрома поликистозных яичников, сердечно-сосудистого заболевания на фоне диабета, рака, нейровоспаления или ишемического инсульта. В некоторых вариантах воплощения заболевание или медицинское состояние представляет собой рак и рак представляет собой глиобластому, почечно-клеточную карциному или меланому.

Наборы.

Также предложены изделия промышленного производства и наборы, содержащие любые соединения и фармацевтические композиции, представленные в настоящем документе. Изделие промышленного производства может содержать контейнер с этикеткой. Подходящие контейнеры включают, например, бутылки, флаконы и экспериментальные пробирки. Контейнеры могут быть изготовлены из различных

материалов, таких как стекло или пластик. В контейнере может находиться фармацевтическая композиция, предложенная в настоящем документе. На этикетке на контейнере может быть указано, что фармацевтическая композиция предназначена для предупреждения, лечения или подавления заболевания или медицинского состояния, описанного в настоящем документе, а также могут быть указаны инструкции по применению *in vivo* или *in vitro*.

В одном из аспектов настоящего документа предложены наборы, содержащие соединение или композицию, описанную в настоящем документе, и инструкции по применению. Наборы могут содержать инструкции по применению для лечения заболевания или медицинского состояния, связанного с регуляцией сигнального пути Vps34/PI3K III, у индивидуума, нуждающегося в этом. Набор может дополнительно содержать любые материалы или оборудование, которое может быть использовано для введения соединения или композиции, такое как флаконы, шприцы или пакеты для IV инфузий. Набор также может содержать стерильную упаковку.

Общие способы синтеза.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены многими способами, описанными в общих чертах ниже и более конкретно описанными в следующих примерах (например, на схемах, представленных в приведенных ниже примерах). В следующих описаниях способов символы, используемые в изображенных формулах, следует понимать как представляющие собой те группы, которые описаны выше в отношении формул по данному изобретению.

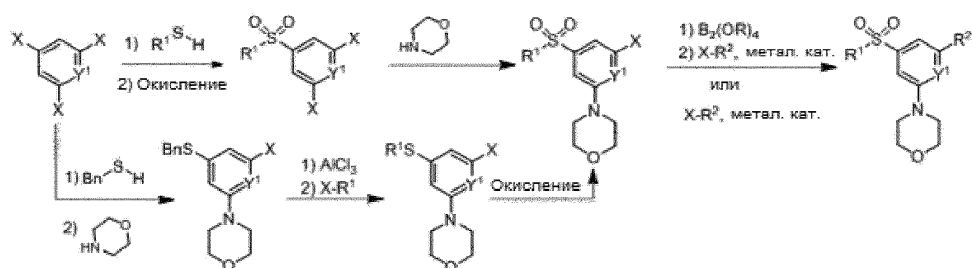
Если необходимо получить конкретный энантиомер соединения, это можно осуществить из соответствующей смеси энантиомеров с использованием любого подходящего стандартного приема для разделения или выделения энантиомеров. Так, например, диастереомерные производные можно получать посредством взаимодействия смеси энантиомеров, например рацемата, и соответствующего хирального соединения. Затем можно разделить диастереомеры любыми стандартными способами, например кристаллизацией, и выделить требуемый энантиомер. В другом способе разделения рацемат может быть разделен с использованием хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии. Альтернативно, если необходим определенный энантиомер, он может быть получен с использованием соответствующего хирального промежуточного соединения в одном из описанных способов.

Если необходимо получить конкретный изомер соединения или необходимо иным образом очистить продукт реакции, можно также использовать хроматографию, перекристаллизацию и другие стандартные способы разделения с промежуточными соединениями или конечными продуктами.

Предусмотрены также сольваты соединения, предложенного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли. Сольваты содержат стехиометрическое или нестехиометрическое количество растворителя и часто образуются в процессе кристаллизации. Образуются гидраты, если растворителем является вода, или образуются алкоголяты, если растворителем является спирт.

В некоторых вариантах воплощения соединения формулы (I) могут быть синтезированы в соответствии со схемой A.

Схема A

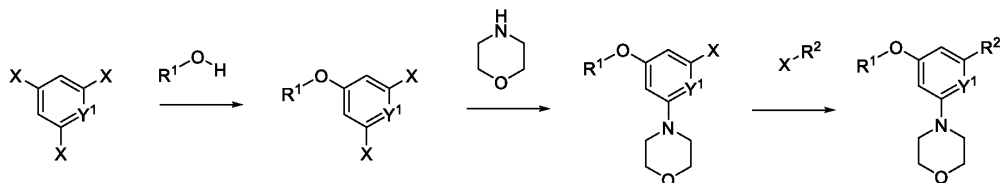


где R^1 , R^2 и Y^1 являются такими, как описано для формулы (I), или такими, как описано в любых вариантах, подробно описанных в настоящем документе; и

X представляет собой галоген.

В некоторых вариантах воплощения соединения формулы (I) могут быть синтезированы в соответствии со схемой B.

Схема B

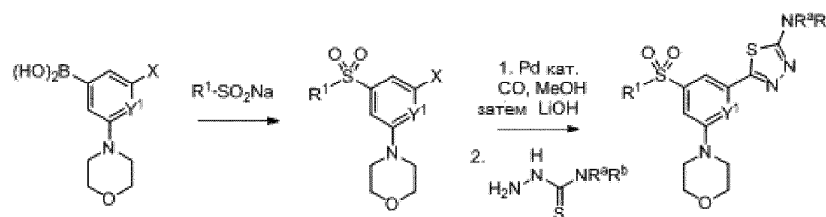


где R^1 , R^2 и Y^1 являются такими, как описано для формулы (I), или такими, как описано в любых вариантах, подробно описанных в настоящем документе; и

X представляет собой галоген.

В некоторых вариантах воплощения соединения формулы (I) могут быть синтезированы в соответствии со схемой С.

Схема С



где R^1 , Y^1 , R^a и R^b являются такими, как описано для формулы (I), или такими, как описано в любых вариантах, подробно описанных в настоящем документе; и

X представляет собой галоген.

Химический синтез.

Иллюстративные химические соединения, пригодные для способов согласно настоящему изобретению, описаны далее со ссылкой на следующие конкретные примеры. Специалистам в данной области техники понятно, что для получения различных соединений, описанных в настоящем документе, исходные материалы могут быть выбраны так, чтобы на схеме реакций получить необходимые в конечном итоге заместители с использованием или без использования защиты сообразно обстоятельствам для получения требуемого продукта. Альтернативно вместо необходимого в конечном итоге заместителя может быть необходимо или желательно использовать подходящую группу, которая может быть использована на схеме реакций и при необходимости замещена требуемым заместителем. Кроме того, специалистам в данной области техники понятно, что превращения, показанные на следующих схемах, могут быть выполнены в любом порядке, соответствующем функциональности конкретных подвешенных групп. Каждую реакцию, представленную на общих схемах, предпочтительно проводят при температуре от приблизительно 0°C до температуры кипения используемого органического растворителя.

Примеры

Следующие примеры представлены для иллюстрации, но не ограничения настоящего изобретения. Специалистам в данной области техники понятно, что следующие синтетические реакции и схемы могут быть модифицированы выбором подходящих исходных материалов и реагентов с целью получения других соединений формулы (I). Предложенные соединения получают общими способами, описанными выше.

В приведенных примерах использованы следующие сокращения:

Woc (трет-бутилоксикарбонил),

BINAP (2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил),

CHAPS (3-[(3-холамидопропил)диметиламмоний]-1-пропансульфонат),

DBU (1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундец-7-ен),

DIPEA (N,N-диизопропилэтиламин),

ДМФА (N,N-диметилформамид),

ДМСО (диметилсульфоксид),

ДТТ (1,4-дитиотреитол),

ЭГТК (этилен-бис(оксиэтиленнитрило)тетрауксусная кислота),

HEPES (4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоная кислота),

mCPBA (мета-хлорпероксибензойная кислота),

MeOH (метанол),

$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ ([1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) дихлорид),

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (палладия (II) ацетат),

$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (тетракис(трифенилфосфин)палладия (0)),

PPh_3 (трифенилфосфан),

ТГФ (тетрагидрофуран),

ТСХ (тонкослойная хроматография),

Tris-HCl (трис(гидроксиметил)аминометана гидрохлорид), и

Xantphos (4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен).

Пример 1. (R)-5-(3-морфолино-5-((тетрагидрофуран-3-ил)сульфонил)фенил)тиазол-2-амин.

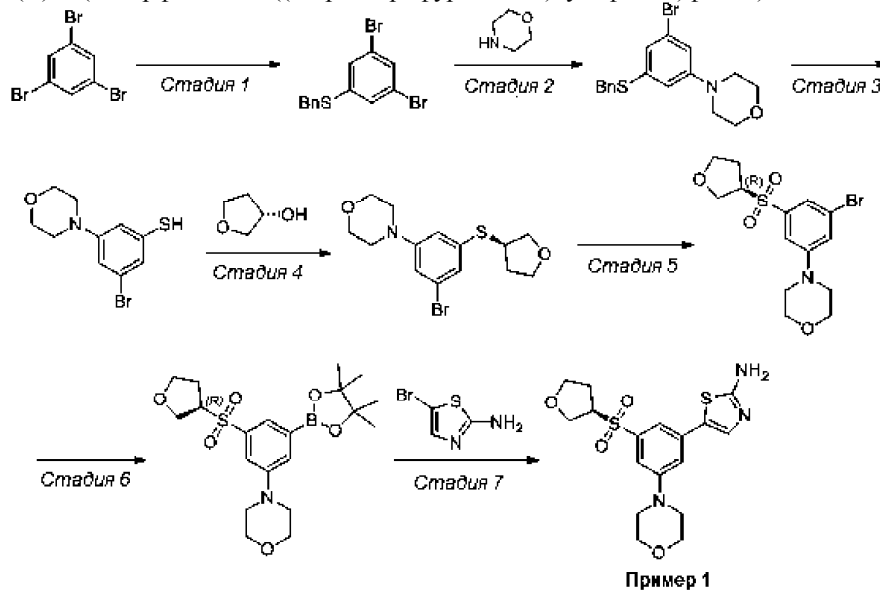


Схема 1

Стадия 1.

Фенилметантиол (19,8 г, 0,16 моль) добавляли к раствору гидрида натрия (7,04 г, 0,18 моль, чистота 60% в минеральном масле) в ДМФА (300 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре и добавляли 1,3,5-трибромбензол (50 г, 0,16 моль). Реакционную смесь перемешивали еще 2 ч при комнатной температуре. Раствор выливали в ледяную воду (500 мл) и экстрагировали этилацетатом (300 мл×3). Органические экстракты объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (300 мл×2), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир) с получением бензил(3,5-дибромфенил)сульфана (50,1 г, выход 88%). Соединение подтверждали только с помощью ЖХ-МС: 379,10 (M+Na)⁺, C₁₃H₁₀Br₂S.

Стадия 2.

Pd₂dba₃ (5 г) добавляли к смеси бензил(3,5-дибромфенил)сульфана (50 г, 0,14 ммоль), BINAP (7,9 г, 12,6 ммоль), t-BuONa (20,16 г, 0,21 моль), DBU (19,2 г, 0,126 моль) и морфолина (12,2 г, 0,14 моль) в толуоле (400 мл) в защитной атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали при 95°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду (500 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (300 мл×3). Органические экстракты объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (200 мл×2), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=30:1) с получением 4-(3-(бензилтио)-5-бромфенил)морфолина (21,3 г, выход 42%) в виде желтого твердого вещества. Соединение подтверждали только с помощью ЖХ-МС: 364,30 (M+H)⁺, C₁₇H₁₈BrNOS.

Стадия 3.

Безводный AlCl₃ (60,7 г, 0,45 моль) добавляли к раствору 4-(3-(бензилтио)-5-бромфенил)морфолина (33 г, 0,09 моль) в толуоле (500 мл). Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 2 ч. Смесь гасили, осторожно добавляя ледяную воду (500 мл), и экстрагировали этилацетатом (500 мл×3). Органические экстракты объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (300 мл×2), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=10:1) с получением неочищенного 3-бром-5-морфолинобензолтиола (21,6 г, выход 87%), который использовали для следующей реакции без дополнительной очистки. Соединение подтверждали только с помощью ЖХ-МС: 276,22 (M+H)⁺, C₁₀H₁₂BrNOS.

Стадия 4.

DEAD (9,88 г, 56,7 ммоль) добавляли к раствору PPh₃ (14,9 г, 56,7 ммоль) в толуоле (100 мл) при 0°C. Раствор перемешивали в течение 0,5 ч при 0°C комнатной температуры и добавляли раствор (3)-тетрагидрофуран-3-ола (5,0 г, 56,7 ммоль) в толуоле (10 мл). После перемешивания в течение еще 0,5 ч при 0°C добавляли раствор 3-бром-5-морфолинобензолтиола (15,56 г, 56,75 ммоль) в толуоле (20 мл). Реакционную смесь перемешивали еще 1 ч при комнатной температуре. Реакционный раствор выливали в воду (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (200 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением желтого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=5:1) с получением (R)-4-(3-бром-5-((тетрагидрофуран-3-

ил)тио)фенил)морфолина (11,6 г, выход 59%) в виде бледно-желтого маслянистого вещества. Соединение подтверждали только с помощью ЖХ-МС: 344,35 (M+H)⁺, C₁₄H₁₈O₂SBrN.

Стадия 5.

mCPBA (23,3 г, 0,13 моль) по частям добавляли к раствору (R)-4-(3-бром-5-((тетрагидрофуран-3-ил)тио)фенил)морфолина (11,6 г, 33,7 ммоль) в дихлорметане (250 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли 4,4,4',4',5,5,5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (34,2 г, 0,13 моль) и перемешивали полученную смесь в течение 0,5 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь промывали насыщенным раствором Na₂CO₃ (200 мл×3), насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=1:1) с получением 4-[3-бром-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]сульфонилфенил]морфолина (5,0 г, выход 39%) в виде бесцветного маслянистого вещества. Соединение подтверждали только с помощью ЖХ-МС: 376,53 (M+H)⁺, C₁₄H₁₈NO₄SBr.

Стадия 6.

Смесь 4-[3-бром-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]сульфонил-фенил]морфолина (680 мг, 1,81 ммоль, для получения), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (689 мг, 2,72 ммоль), KOAc (381 мг, 5,43 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (148 мг, 0,18 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) и ДМСО (0,2 мл) перемешивали при 100°C в течение 1 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь выливали в воду (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (50 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол=100:1) с получением 4-[3-[(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]сульфонил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]морфолина (400 мг, выход 52%) в виде грязновато-белого твердого вещества.

Стадия 7.

Смесь 4-[3-[(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]сульфонил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]морфолина (465 мг, 1,1 ммоль), 5-бромтиазол-2-амин (196 мг, 1,1 ммоль), Na₂CO₃ (350 мг, 3,3 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (90 мг, 0,11 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) и H₂O (2 мл) перемешивали при 100°C в течение 2 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь выливали в воду (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (50 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол=100:1) и препаративной ТСХ с получением (R)-5-(3-морфолино-5-((тетрагидрофуран-3-ил)сульфонил)фенил)тиазол-2-амин (21 мг, выход 5%) в виде грязновато-белого твердого вещества.

ЖХ-МС: 396,00 (M+H)⁺, C₁₇H₂₁N₃O₄S₂.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ: 7,61 (с, 1H), 7,32 (с, 2H), 7,26 (с, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,14 (с, 1H), 4,37 (м, 1H), 4,01 (м, 1H), 3,82 (м, 2H), 3,76 (м, 4H), 3,64 (м, 1H), 3,25 (м, 4H), 1,95-2,16 (м, 2H).

Пример 2. (R)-5-(3-морфолино-5-((тетрагидрофуран-3-ил)сульфонил)фенил)-4-(трифторметил)тиазол-2-амин.

Пример 2 синтезировали таким же образом, как описано для примера 1 на схеме 1, но используя 5-бром-4-(трифторметил)тиазол-2-амин (133 мг, 0,54 ммоль) на стадии 7 с получением (R)-5-(3-морфолино-5-((тетрагидрофуран-3-ил)сульфонил)фенил)-4-(трифторметил)тиазол-2-амин (71 мг, выход 28%) в виде грязновато-белого твердого вещества.

ЖХ-МС: 464,1 (M+H)⁺, C₁₈H₂₀F₃N₃O₄S₂.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ: 7,63 (с, 2H), 7,36 (с, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,20 (с, 1H), 4,28 (м, 1H), 3,98 (м, 1H), 3,81 (м, 2H), 3,76 (м, 4H), 3,65 (м, 1H), 3,25 (м, 4H), 2,11 (м, 2H).

Пример 3. 5-(3-морфолино-5-(фенилсульфонил)фенил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин, соль трифторуксусной кислоты.

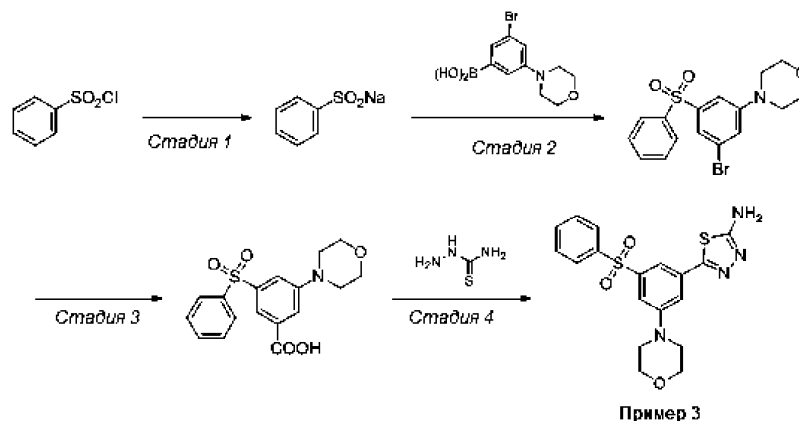


Схема 2

Стадия 1.

Смесь бензолсульфонилхлорида (10 г, 56,7 ммоль), сульфита натрия (14,3 г, 0,11 моль) и бикарбоната натрия (9,5 г, 0,11 моль) в воде (100 мл) перемешивали при 30°C в течение 2 ч. Воду удаляли *in vacuo*. Остаток экстрагировали метанолом (30 мл×3). Органические экстракты объединяли, концентрировали и выпаривали вместе с дихлорметаном два раза с получением неочищенного бензолсульфината натрия (11 г, количественный выход) в виде белого твердого вещества. Соединение подтверждали только с помощью ЖХ-МС: 141,36 (M-Na)⁺, C₆H₅NaO₂S.

Стадия 2.

Карбонат калия (1,66 г, 12,0 ммоль), молекулярные сита 4Е (0,5 г) и Cu(OAc)₂ (1,22 мг, 6,6 ммоль) последовательно добавляли к раствору бензолсульфината натрия (0,98 г, 6,0 ммоль) и 3-бром-5-морфолинофенилбороновой кислоты (2,56 г, 9,0 ммоль) в ДМСО (20 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 45°C в атмосфере кислорода из баллона. Реакционную смесь выливали в воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл×3). Органические экстракты объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток растворяли в дихлорметане (20 мл) и промывали 2 н. раствором NaOH (20 мл×2). Органический слой высушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Полученный неочищенный продукт (1,03 г, желтое твердое вещество) дополнительно растирали со смесью петролейного эфира/этилацетата (2/1, 20 мл×2) с получением 4-(3-бром-5-(фенилсульфонил)фенил)морфолина (0,4 г, выход 18%) в виде бледно-желтого твердого вещества. Соединение подтверждали только с помощью ЖХ-МС: 381,69 (M+H)⁺, C₁₆H₁₆BrNO₃S.

Стадия 3.

Смесь 4-(3-бром-5-(фенилсульфонил)фенил)морфолина (1 г, 2,62 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (0,2 г, 0,23 ммоль) и Pd(OAc)₂ (60 мг, 0,28 ммоль) в MeOH/ДМФА (10/10 мл) нагревали в течение ночи при 80°C в присутствии 20 кг СО. Метанол удаляли *in vacuo*. Остаток выливали в воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Органические экстракты объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=10:1) с получением метилового эфира (0,61 г, выход 64%). Раствор полученного метилового эфира (600 мг, 1,66 ммоль) и LiOH·H₂O (133 мг, 2,32 ммоль) в смеси ТГФ/вода (3/3 мл) перемешивали в течение 1 ч при 60°C. ТГФ удаляли *in vacuo* и подкисляли водную фазу до pH 3-4 с помощью 5% KHSO₄. Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (20 мл×3). Органические экстракты объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенной 3-морфолино-5-(фенилсульфонил)бензойной кислоты (0,4 г, выход 69%), которую использовали для следующей реакции без дополнительной очистки. Соединение подтверждали только с помощью ЖХ-МС: 348,18 (M+H)⁺, C₁₇H₁₇NO₅S.

Стадия 4.

3-Морфолино-5-(фенилсульфонил)бензойную кислоту (370 мг, 1,07 ммоль) растворяли в POCl₃ (4 мл) и добавляли гидразинкарботиоамид (194 мг, 2,13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при 85°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли к воде (40 мл), поддерживая внутреннюю температуру ниже 60°C. Смесь охлаждали до комнатной температуры и нейтрализовали до pH 8-9 карбонатом натрия. Полученный осадок собирали и промывали смесью петролейного эфира/этилацетата (1/2, 20 мл×2). Осадок на фильтре повторно очищали препаративной ВЭЖХ с получением 5-(3-морфолино-5-(фенилсульфонил)фенил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин, соли с трифторуксусной кислотой (45 мг, выход 10%).

ЖХ-МС: 403,1 (M+H)⁺, C₁₈H₁₈N₄O₃S₂.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ: 8,03 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,60-7,78 (м, 6H), 7,45 (с, 1H), 7,41 (с, 1H), 3,75 (м, 4H), 3,27 (м, 4H).

Пример 4. 5-(3-морфолино-5-(фенилсульфонил)фенил)-1,2,4-тиадиазол-3-амин.

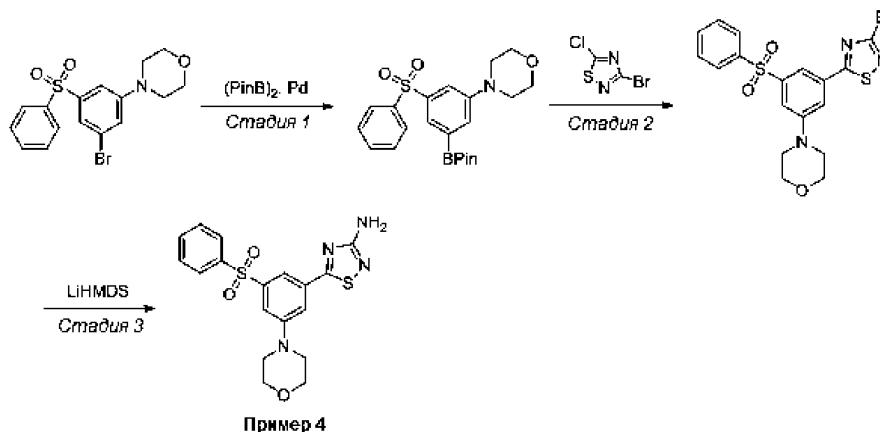


Схема 3

Стадия 1.

Смесь ацетата калия (82 мг, 2,49 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (318 мг, 1,25 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (68 мг, 0,08 ммоль) и 4-(3-бром-5-(фенилсульфонил)фенил)морфолина (300 мг, 0,83 ммоль), получение описано на схеме 2) в смеси диоксан/ДМСО (5/0,05 мл) нагревали при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл×3). Органические экстракты объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=5:1) с получением 4-(3-(фенилсульфонил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)морфолина (250 мг, выход 70%). Соединение подтверждали только с помощью ЖХ-МС: 429,90 (M+H)⁺, C₂₂H₂₈BrNO₃S.

Стадия 2.

Смесь 4-(3-(фенилсульфонил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)морфолина (250 мг, 0,58 ммоль), 3-бром-5-хлор-1,2,4-тиадиазола (96 мг, 0,48 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (20 мг, 0,03 ммоль) и CsF (146 мг, 0,96 ммоль) в смеси диоксан/вода (10/1 мл) нагревали в течение ночи при 80°C. Реакционную смесь выливали в воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл×3). Органические экстракты объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=10:1) с получением 4-(3-(3-бром-1,2,4-тиадиазол-5-ил)-5-(фенилсульфонил)фенил)морфолина (203 мг, выход 91%). Соединение подтверждали только с помощью ЖХ-МС: 466,17 (M+H)⁺, C₁₈H₁₆BrN₃O₃S₂.

Стадия 3.

LiHMDS (1 М в ТГФ, 1,23 мл, 1,23 ммоль) добавляли к раствору 4-(3-(3-бром-1,2,4-тиадиазол-5-ил)-5-(фенилсульфонил)фенил)морфолина (190 мг, 0,41 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Добавляли воду (20 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором NH₄Cl (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл×3). Органические экстракты объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=5:1) с получением 5-(3-морфолино-5-(фенилсульфонил)фенил)-1,2,4-тиадиазол-3-амин (89 мг, выход 54%).

ЖХ-МС: 403,1 (M+H)⁺, C₁₈H₁₈N₄O₃S₂.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ: 8,04 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,72 (м, 2H), 7,64 (м, 2H), 7,59 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 6,95 (с, 2H), 3,76 (м, 4H), 3,29 (м, 4H).

Пример 5. 5-(6-морфолино-4-(фенилсульфонил)пиридин-2-ил)тиазол-2-амин.

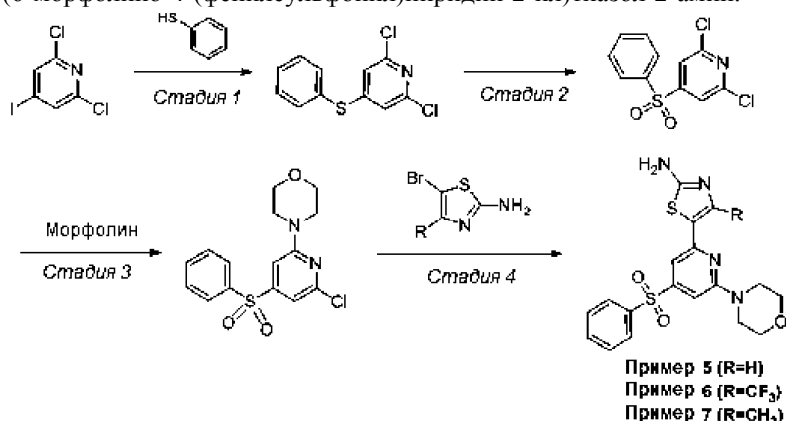


Схема 4

Стадия 1.

Pcb(dba)₃ (0,17 г, 0,18 ммоль) добавляли к смеси 2,6-дихлор-4-йодпиридина (1 г, 3,66 ммоль), тиофенола (0,44 г, 4,03 ммоль), Xantphos (0,21 г, 0,37 ммоль) и DIPEA (0,94 г, 7,32 ммоль) в диоксане (20 мл) в атмосфере N₂. Реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир) с получением 2,6-дихлор-4-(фенилтио)пиридина (0,78 г, выход 83%) в виде грязновато-белого твердого вещества. Соединение подтверждали только с помощью ЖХ-МС: 256,16 (M+H)⁺, C₁₁H₇Cl₂NS.

Стадия 2.

mCPBA (1,84 г, 10,7 ммоль) по частям добавляли к раствору 2,6-дихлор-4-(фенилтио)пиридина (0,68 г, 2,67 ммоль) в дихлорметане (20 мл). Смесь перемешивали в течение 50 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь промыли насыщенным раствором Na₂CO₃ (10 мл×2), насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=60:1) с получением 2,6-дихлор-4-(фенилсульфонил)пиридина (0,69 г, выход 90%). Соединение подтверждали только с помощью ЖХ-МС: 287,98 (M+H)⁺, C₁₁H₇Cl₂NO₂S.

Стадия 3.

Раствор 2,6-дихлор-4-(фенилсульфонил)пиридина (0,69 г, 2,40 ммоль), морфолина (0,23 г, 2,64 ммоль) и DIPEA (0,40 г, 3,13 ммоль) в диоксане (20 мл) нагревали при 120°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду (100 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл×3). Органические экстракты объединяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=60:1) с получением 4-(6-хлор-4-(фенилсульфонил)пиридин-2-ил)морфолина (700 мг, выход 86%). Соединение подтверждали только с помощью ЖХ-МС: 339,74 (M+H)⁺, C₁₅H₁₅ClN₂O₃S.

Стадия 4.

Смесь 4-(6-хлор-4-(фенилсульфонил)пиридин-2-ил)морфолина (270 мг, 0,80 ммоль), 5-бромтиазол-2-амин (156 мг, 0,80 ммоль), 1,1,1,2,2,2-гексаметилдиэтанна (557 мг, 2,0 ммоль) и безводного LiCl (33 мг, 0,80 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) дегазировали и помещали в защитную атмосферу азота. Добавляли Pd(PPh₃)₄ (93 мг, 0,08 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 90°C в течение 3 ч в защитной атмосфере азота. Реакционную смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан/этилацетат=10:1) и препаративной ТСХ с получением 5-(6-морфолино-4-(фенилсульфонил)пиридин-2-ил)тиазол-2-амин (пример 5) (29 мг, выход 9%) в желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: 403,1 (M+H)⁺, C₁₈H₁₈N₄O₃S₂.

¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ: 8,07 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,85 (с, 1H), 7,73 (м, 1H), 7,65 (м, 2H), 7,36-7,55 (м, 3H), 6,91 (с, 1H), 3,69 (м, 4H), 3,51 (м, 4H).

Пример 6. 5-(6-морфолино-4-(фенилсульфонил)пиридин-2-ил)-4-(трифторметил)тиазол-2-амин.

5-(6-Морфолино-4-(фенилсульфонил)пиридин-2-ил)-4-(трифторметил)тиазол-2-амин (5 мг, выход 2%) получали из 4-(6-хлор-4-(фенилсульфонил)пиридин-2-ил)морфолина (203 мг, 0,60 ммоль) и 5-бром-4-(трифторметил)тиазол-2-амин (148 мг, 0,60 ммоль) таким же способом, как пример 5 (схема 4, стадия 4).

ЖХ-МС: 468,75 (M-H)⁻, C₁₉H₁₇F₃N₄O₃S₂.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ: 7,95 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,65 (м, 1H), 7,58 (м, 2H), 7,33 (с, 2H), 7,22 (с,

1H), 7,05 (с, 1H), 3,82 (м, 4H), 3,59 (м, 4H).

Пример 7. 4-метил-5-(6-морфолино-4-(фенилсульфонил)пиридин-2-ил)тиазол-2-амин.

4-Метил-5-(6-морфолино-4-(фенилсульфонил)пиридин-2-ил)тиазол-2-амин (31 мг, выход 7%) получали из 4-(6-хлор-4-(фенилсульфонил)пиридин-2-ил)морфолина (338 мг, 1,0 ммоль) и 5-бром-4-метилтиазол-2-амин (384 мг, 2,0 ммоль) таким же способом, как пример 5 (схема 4, стадия 4).

ЖХ-МС: 417,3 (M+H)⁺, C₁₉H₂₀N₄O₃S₂.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ: 8,04 (д, J=7,2 Гц, 2H), 7,74 (м, 1H), 7,66 (м, 2H), 7,31 (с, 2H), 6,97 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 3,69 (м, 4H), 3,51 (м, 4H), 2,35 (с, 3H).

Пример 8. 5-(6-морфолино-4-феноксипиридин-2-ил)тиазол-2-амин.

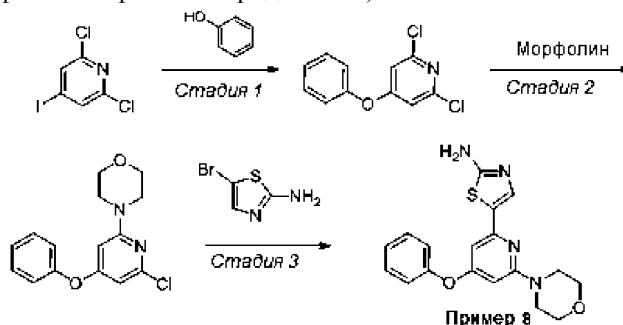


Схема 5

Стадия 1.

Смесь 2,6-дихлор-4-йодпиридина (600 мг, 2,20 ммоль), фенола (207 мг, 2,20 ммоль) и карбоната калия (455 мг, 3,30 ммоль) в ДМСО (20 мл) перемешивали при 100°C в течение 3 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь выливали в воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (50 мл×2), сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир) с получением 2,6-дихлор-4-феноксипиридина (210 мг, выход 40%). Соединение подтверждали только с помощью ЖХ-МС: 239,86 (M+H)⁺, C₁₁H₇Cl₂NO.

Стадия 2.

Раствор 2,6-дихлор-4-феноксипиридина (200 мг, 0,84 ммоль), морфолина (218 мг, 2,51 ммоль) и DIPEA (216 мг, 1,67 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) нагревали в течение ночи 140°C в защитной атмосфере азота. Растворитель удаляли in vacuo. Остаток обрабатывали водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=100:1) с получением 4-(6-хлор-4-феноксипиридин-2-ил)морфолина (180 мг, выход 74%). Соединение подтверждали только с помощью ЖХ-МС: 290,75 (M+H)⁺, C₁₅H₁₅ClN₂O₂.

Стадия 3.

5-(6-Морфолино-4-феноксипиридин-2-ил)тиазол-2-амин (15 мг, выход 10%) получали из 4-(6-хлор-4-феноксипиридин-2-ил)морфолина (129 мг, 0,44 ммоль, для получения) и 5-бромтиазол-2-амин (157 мг, 0,88 ммоль) таким же способом, как пример 5 (схема 4, стадия 4).

ЖХ-МС: 354,92 (M+H)⁺, C₁₈H₁₈N₄O₂S.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ: 7,46-7,34 (м, 3H), 7,22 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=7,5, 1,6 Гц, 2H), 6,48 (д, J=1,7 Гц, 1H), 5,98 (д, J=1,7 Гц, 1H), 5,60-5,31 (м, 2H), 3,83-3,77 (м, 4H), 3,45 (т, J=4,9 Гц, 4H).

Биологический анализ.

Аналитический пример 1: протокол для VPS34.

В реакциях киназы PI3KC3 (hVPS34) используется АТФ и в качестве побочного продукта образуется АДФ. Образование АДФ количественно определяют обнаружением люминесценции АДФ-Glo. Анализ киназы PI3KC3 (hVPS34) проводили в компании Reaction Biology Corp. (Малверн, штат Пенсильвания).

Реакция была 3-стадийной. Во-первых, проводили реакцию киназы с липидным субстратом в присутствии АТФ. Затем реакцию гасили и расходовали оставшийся АТФ реагентом АДФ-Glo™. Наконец, АДФ превращали в АТФ, количество которого измеряли с помощью реакции люциферазы/люциферина. Люминесценцию пересчитывали в мкМ выработанного АДФ по стандартным кривым АДФ. Анализ нелинейной регрессии для построения стандартной кривой и определения значений IC₅₀ осуществляли с помощью программного обеспечения Graphpad Prism.

Субстрат (фосфатидилинозитол (PI):фосфатидилсерин (PS)) добавляли к свежеполученному реакционному буферу (40 mM Tris-HCl (pH 7,5), 3 мкМ ортованадата, 20 mM MgCl₂, 2 mM DTT, 0,05% CHAPS, 1% ДМСО). В раствор субстрата вводили киназу PI3KC3 (hVPS34) при осторожном перемешивании. Соединения вводили в реакционную смесь киназы в 100% ДМСО по акустической технологии

(Echo550; нанолитровый диапазон). Реакционную смесь инкубировали в течение 20 мин при комнатной температуре. Для инициации реакции в реакционную смесь вводили АТФ. После инкубации смеси в течение 60 мин при 30°C реакцию гасили реагентом АДФ-Glo (Promega, набор для анализа киназы ADP Glo № V9102) и инкубировали в течение 40 мин при комнатной температуре. Добавляли смесь для обнаружения (Promega, набор для анализа киназы ADP Glo №V9102) и инкубировали реакционную смесь в течение 30 мин. Измеряли люминесценцию.

Значения IC_{50} соединений против киназы PI3KC3 (hVPS34) представлены в табл. 2.

Таблица 2

№ примера	IC_{50} VPS34 (мкМ)
1	3,8
2	2,1
3	1,6
4	2,2
5	0,081
6	0,287
7	0,019
8	0,15

Аналитический пример 2: протокол для PI3K α .

Ингибирование PI3K α - количественная оценка превращения АТФ в АДФ как мера активности PI3K α . Активный PI3K α (Life Technologies) в присутствии или в отсутствие ингибитора PI3K α приводили во взаимодействие с PIP2:PS (Life Technologies), субстратом, специально оптимизированным для применения с киназами PI3 I класса и сверхчистым АТФ (Promega). Превращение АТФ в АДФ под действием PI3K α измеряли по люминесцентному сигналу с помощью анализа активности киназы АДФ-Glo Promega. Анализ валидировали, используя опубликованные ингибиторы PI3K α LY294002, PI-103, BYL719 и GDC0198, а также контроль с носителем ДМСО.

Соединения получали в 100X конечной концентрации, используя 12-точечное 1:3 серийное разбавление ДМСО с контрольным образцом ДМСО в качестве 12-й точки. Затем соединение разбавляли в буфере HEPES (25 мМ HEPES pH 7,5, 1 мМ ЭГТК, 0,3% CHAPS) перед добавлением к PI3K α . Активный PI3K α , разбавленный до 0,24 нг/мкл (1,1 нМ) в (50 мМ HEPES pH 7,5, 6 мМ MgCl₂, 1 мМ ЭГТК, 200 мМ NaCl, 0,03% CHAPS, 8 мМ DTT), инкубировали с соединением в течение 0 и 3 ч до начала реакции. 25 мкМ PIP2:PS и 60 мкМ АТФ разбавляли из исходного раствора (25 мМ HEPES pH 7,5, 1 мМ ЭГТК, 0,3% CHAPS) и добавляли для инициации реакции PI3K α . Время реакции составило 30 мин. Превращение АТФ в АДФ измеряли подсчетом люминесценции на планшетридере DTX880 (Beckman Coulter). Значения IC_{50} соединений записывали с помощью программного обеспечения GraphPad Prism. В качестве аналитического метода использовали подбор 4-параметрической кривой нелинейной регрессии с нижней подгонкой к валидированным эталонным контрольным образцам ингибиторов PI3K α и без верхней подгонки (плавающее верхнее значение).

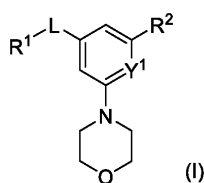
Значения IC_{50} соединений против PI3K α представлены в табл. 3.

Таблица 3

№ примера	IC_{50} PI3K α (мкМ)
1	0,75
2	0,74
3	2,2
4	11,2
5	0,5019
6	5,243
7	2,3
8	3,418

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I



где R¹ представляет собой C₆-C₁₄-арил или 4-10-членный гетероциклоалкил;

L представляет собой -S(O)₂-, -O-, -C(O)- или -CH₂-;

Y¹ представляет собой CH или N;

R² представляет собой 5-членный гетероарил, причем указанный 5-членный гетероарил в R² является незамещенным или замещенным одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей

из незамещенного C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -галогеналкила и $-NR^eR^f$; и

R^e и R^f каждый независимо представляют собой H или C_{1-4} -алкил,

причем если L представляет собой $-S(O)_2-$ и Y^1 представляет собой N, то R^1 не представляет собой 4,4-дифторпиперидин-1-ил,

причем каждый гетероарил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранные из азота, кислорода и серы, и каждый гетероциклоалкил содержит 1 или 2 гетероатома, выбранные из азота, кислорода и серы; или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^1 представляет собой фенил.

3. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^1 представляет собой 5- или 6-членный гетероциклоалкил.

4. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^1 представляет собой тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил или морфолинил.

5. Соединение по п.4 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^1 представляет собой тетрагидрофуран-3-ил.

6. Соединение по п.4 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^1 представляет собой тетрагидропиран-4-ил.

7. Соединение по любому из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что L представляет собой $-S(O)_2-$.

8. Соединение по любому из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что L представляет собой $-O-$.

9. Соединение по любому из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что L представляет собой $-C(O)-$.

10. Соединение по любому из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что L представляет собой $-CH_2-$.

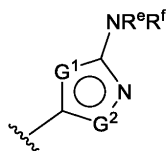
11. Соединение по любому из пп.1-10 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что Y^1 представляет собой CH.

12. Соединение по любому из пп.1-10 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что Y^1 представляет собой N.

13. Соединение по любому из пп.1-12, отличающееся тем, что R^2 представляет собой тиазолил или тиadiaзолил, замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -галогеналкила и NR^eR^f , где R^e и R^f независимо представляют собой H или C_{1-4} -алкил.

14. Соединение по любому из пп.1-13, отличающееся тем, что R^2 представляет собой тиазолил или тиadiaзолил, замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из метила, CF_3 и NH_2 .

15. Соединение по любому из пп.1-14 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^2 представляет собой



где G^1 представляет собой S или N;

G^2 представляет собой CR^3 , S или N;

R^3 представляет собой H, C_{1-6} -алкил или C_{1-6} -галогеналкил; и

R^e и R^f независимо представляют собой H или C_{1-4} -алкил.

16. Соединение по п.15 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что G^1 представляет собой S и G^2 представляет собой CR^3 .

17. Соединение по п.16 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^3 представляет собой H.

18. Соединение по п.16 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^3 представляет собой C_{1-6} -алкил.

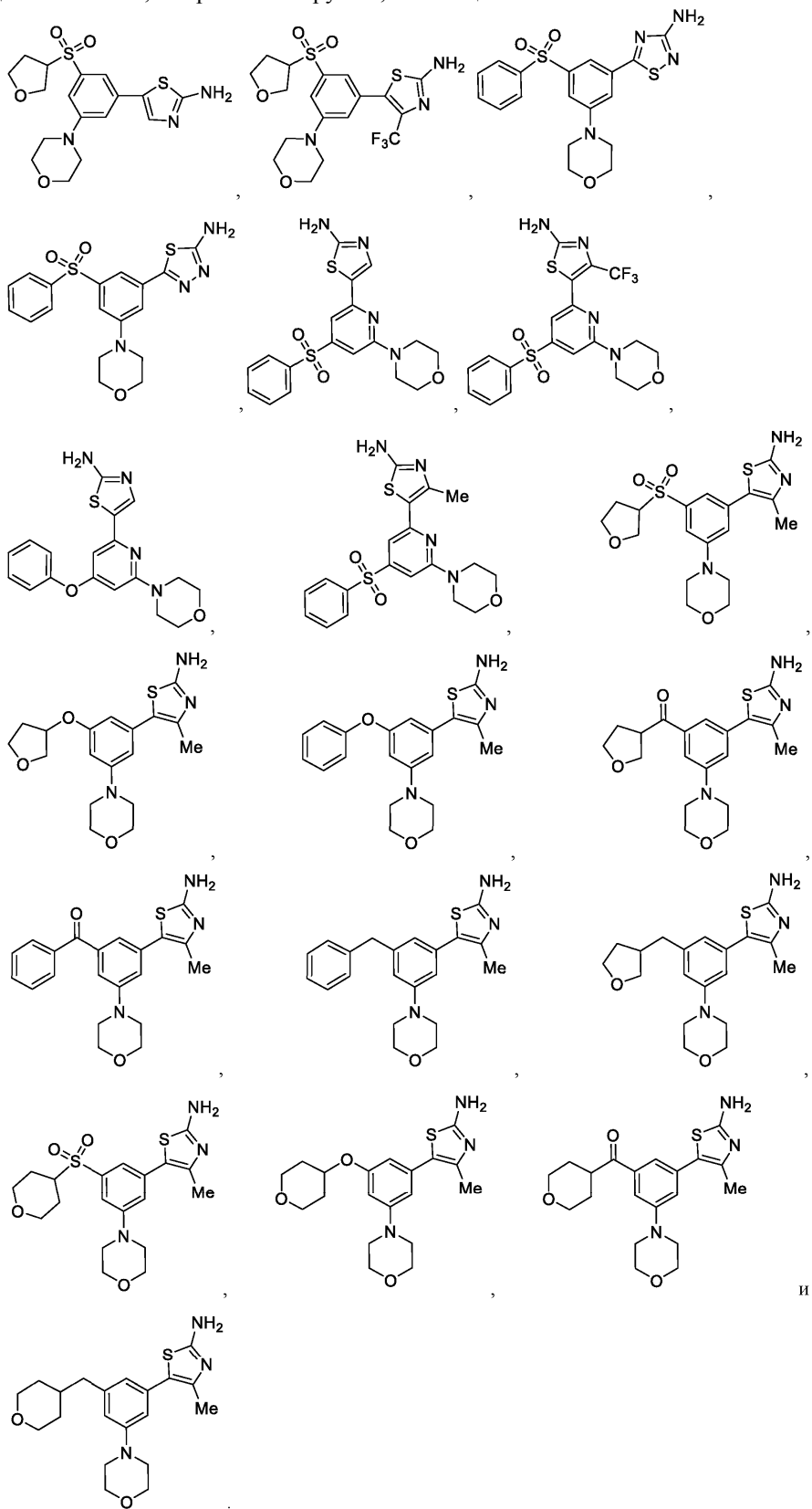
19. Соединение по п.16 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^3 представляет собой C_{1-6} -галогеналкил.

20. Соединение по п.15 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что G^1 представляет собой N и G^2 представляет собой S.

21. Соединение по п.15 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что G^1 представляет собой S и G^2 представляет собой N.

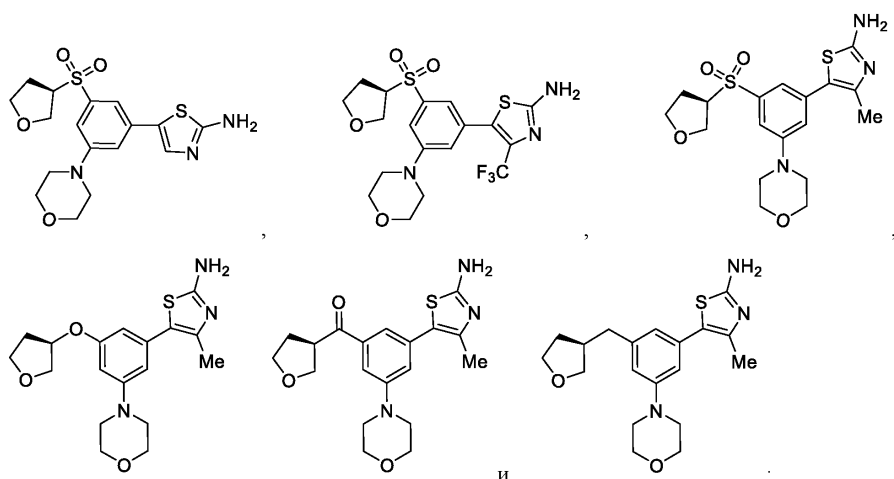
22. Соединение по любому из пп.1-21 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что оба R^e и R^f представляют собой H.

23. Соединение по п.1, выбранное из группы, состоящей из



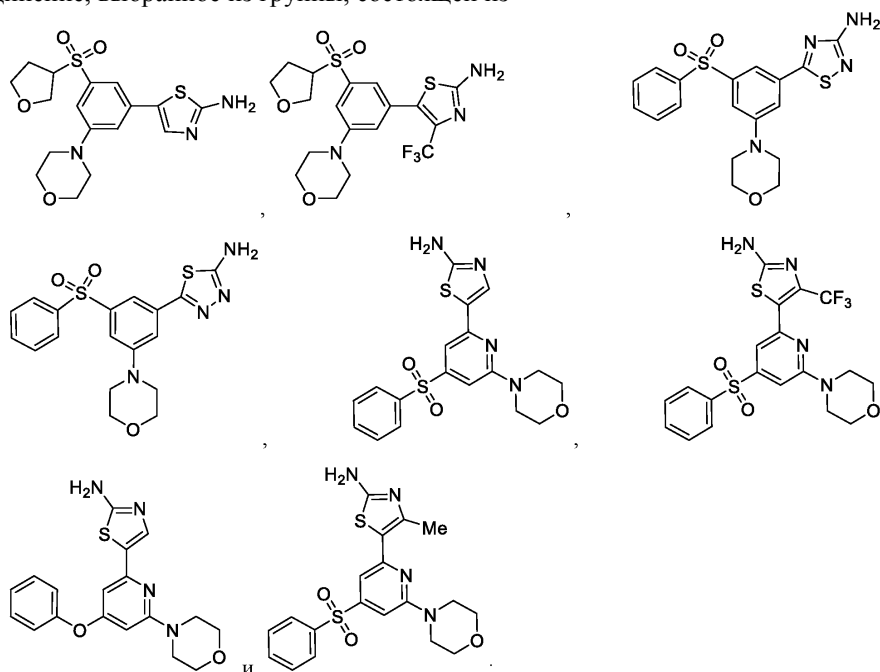
или его фармацевтически приемлемая соль.

24. Соединение по п.23, отличающееся тем, что указанное соединение выбрано из группы, состоящей из



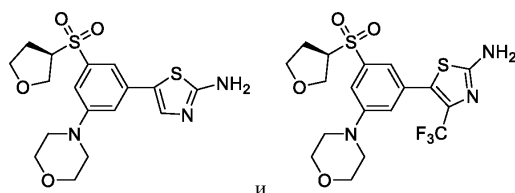
или его фармацевтически приемлемая соль.

25. Соединение, выбранное из группы, состоящей из



или его фармацевтически приемлемая соль.

26. Соединение по п.25, отличающееся тем, что указанное соединение выбрано из группы, состоящей из



или его фармацевтически приемлемая соль.

27. Фармацевтическая композиция, содержащая

(а) по меньшей мере одно соединение по любому из пп.1-26 или его фармацевтически приемлемую соль; и

(б) фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

28. Способ лечения заболевания или медицинского состояния, связанного с регуляцией сигнального пути Vps34/PI3K III, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества по меньшей мере одного соединения по любому из пп.1-26, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п.27.

29. Способ по п.28, отличающийся тем, что указанное заболевание или медицинское состояние представляет собой диабет, синдром поликистозных яичников, сердечно-сосудистое заболевание на фоне

диабета, рак, нейровоспаление или ишемический инсульт.

30. Способ по п.29, отличающийся тем, что указанное заболевание или медицинское состояние представляет собой рак и рак представляет собой глиобластому, почечно-клеточную карциному или меланому.

31. Применение по меньшей мере одного соединения по любому из пп.1-26, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п.27 для производства лекарственного средства для лечения заболевания или медицинского состояния, связанного с регуляцией сигнального пути Vps34/PI3K III.

32. Применение по п.31, отличающееся тем, что указанное заболевание или медицинское состояние представляет собой диабет, синдром поликистозных яичников, сердечно-сосудистое заболевание на фоне диабета, рак, нейровоспаление или ишемический инсульт.

33. Применение по п.32, отличающееся тем, что указанное заболевание или медицинское состояние представляет собой рак и рак представляет собой глиобластому, почечно-клеточную карциному или меланому.

34. Способ вмешательства в сигнальный путь Vps34/PI3K III в клетке, включающий приведение в контакт указанной клетки с эффективным количеством по меньшей мере одного соединения по любому из пп.1-26, или его фармацевтически приемлемой соли, и/или по меньшей мере одной фармацевтической композиции по п.27, причем указанное приведение в контакт осуществляют *in vitro*, *ex vivo* или *in vivo*.

